

Osteodensitometrie

Zusammenfassender Bericht
des Arbeitsausschusses
"Ärztliche Behandlung" des
Bundesausschusses der
Ärzte und Krankenkassen
über die Beratungen des
Jahres 1999 zur Bewertung
der Osteodensitometrie
gemäß §135 Abs.1 SGB V

22.03.2000

© Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“
des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen
Herbert-Lewin-Straße 3
50931 Köln
Tel.: 0221 / 4005 328
Fax: 0221 / 4005 176

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | Zusammenfassung | 1 |
| 2. | Abkürzungen | 6 |
| 3. | Aufgabenstellung | 7 |
| 4. | Formaler Ablauf der Beratung..... | 8 |
| 4.1. | Antragsstellung | 8 |
| 4.2. | Antragsbegründung..... | 8 |
| 4.3. | Prioritätenfestlegung durch den Arbeitsausschuß | 8 |
| 4.4. | Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen | 8 |
| 4.5. | Fragenkatalog | 9 |
| 4.6. | Eingegangene Stellungnahmen | 9 |
| 4.7. | Beratung im Arbeitsausschuß unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur | 9 |
| 5. | Methodik der Verfahrensbewertung..... | 11 |
| 5.1. | Informationsgewinnung | 11 |
| 5.2. | Informationsbewertung | 12 |
| 6. | Beschreibung der Indikationen..... | 13 |
| 6.1. | Übersicht über die Indikationsfelder..... | 13 |
| 7. | Methodenbeschreibung (Osteodensitometrie)..... | 15 |
| 7.1. | Technik | 15 |
| 7.2. | Standard | 16 |
| 7.2.1. | Kalibrierung / Standardisierung..... | 16 |
| 7.2.2. | Normbereiche / Referenzwerte | 16 |
| 7.3. | Zur diagnostischen Problemstellung | 17 |
| 7.4. | Bewertungskontext..... | 18 |
| 7.4.1. | Sensitivität, Spezifität, Prädiktive Werte..... | 18 |
| 7.4.2. | Diagnostisch-therapeutischer Kontext | 19 |
| 7.4.3. | Schwellenwert | 20 |
| 7.4.4. | Risikofaktoren für neue osteoporose-bedingte Frakturen | 20 |
| 8. | Krankheitslast | 22 |
| 8.1. | Häufigkeit der präklinischen Osteoporose | 22 |
| 8.2. | Häufigkeit osteoporose-bedingter Frakturen | 22 |
| 8.2.1. | Frakturen..... | 22 |
| 8.2.2. | Periphere Frakturen | 23 |
| 8.2.3. | Hüftfrakturen | 23 |
| 8.2.4. | Wirbelkörperfrakturen | 24 |
| 9. | Abrechnungsgrundlage | 25 |
| 10. | Indikationsbezogener Nutzen und Notwendigkeit der Methode | 26 |

| | | |
|---------|--|-----|
| 10.1. | Typ I Osteoporose - Primäre Prävention (z.B. generelle Hormonsubstitution bei Frauen in der Peri- und Postmenopause) | 27 |
| 10.2. | Typ I Osteoporose - Sekundäre Prävention (Identifikation von Frauen in der Peri- und Postmenopause, die Fragilitäts-bedingte Frakturen erleiden werden) ohne Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren | 29 |
| 10.3. | Typ I Osteoporose - Sekundäre Prävention (Identifikation von Frauen in der Peri- und Postmenopause, die Fragilitäts-bedingte Frakturen erleiden werden) unter Hinzuziehung weiterer Risikofaktoren | 32 |
| 10.4. | Typ I Osteoporose - Tertiäre Prävention (nach Fragilitäts-bedingten Frakturen) | 34 |
| 10.5. | Typ-II-Osteoporose (Definiert als Osteoporose bei Männern und Frauen, Lebensalter über 70 Jahre) | 38 |
| 10.6. | Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Malabsorption | 39 |
| 10.7. | Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Primärer Hyperparathyreoidismus | 40 |
| 10.8. | Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus | 41 |
| 10.9. | Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Anorexia nervosa | 42 |
| 10.10. | Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Hypophyseninsuffizienz | 43 |
| 10.11. | Osteoporose als eine Folgeerkrankung bei angeborenen Erkrankungen des Bindegewebes - Osteogenesis imperfecta | 44 |
| 10.12. | Erkrankungen bei denen eine Osteoporose auftreten kann, der pathophysiologische Zusammenhang jedoch unbekannt ist - Malnutrition, Alkoholismus | 45 |
| 10.13. | Osteoporose als Folge therapeutischer Maßnahmen - Patienten, bei welchen eine Glucocorticoidtherapie von mindestens sechs Monaten durchgeführt wird und die verabreichte Dosis von 7,5 Prednison-äquivalent pro Tag überschritten wird | 46 |
| 10.14. | Osteoporose als Folge therapeutischer Maßnahmen - Organtransplantation | 48 |
| 10.15. | Idiopathische Osteoporose (Bei Adoleszenten und Erwachsenen) | 49 |
| 11. | Wirtschaftlichkeit der Methode | 51 |
| 12. | Abschließende Diskussion im Arbeitsausschuß | 53 |
| 13. | Anhang | 55 |
| 13.1. | Literatur | 55 |
| 13.1.1. | Literaturrecherche | 55 |
| 13.1.2. | Literatur-Gesamtverzeichnis | 56 |
| 13.2. | Detaillierte, indikationsbezogene Bewertung der wissenschaftlichen Literatur | 87 |
| 13.2.1. | Typ I Osteoporose - Sekundäre Prävention (Identifikation von Frauen in der Peri- und Postmenopause, die Fragilitäts-bedingte Frakturen erleiden werden) | 87 |
| 13.2.2. | Typ I Osteoporose - Tertiäre Prävention (nach Fragilitäts-bedingten Frakturen) | 116 |

| | | |
|----------|--|-----|
| 13.2.3. | Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Malabsorption..... | 124 |
| 13.2.4. | Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) | 127 |
| 13.2.5. | Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus..... | 131 |
| 13.2.6. | Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Anorexia nervosa | 137 |
| 13.2.7. | Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Hypophyseninsuffizienz..... | 140 |
| 13.2.8. | Studie zur Osteoporose als eine Folgeerkrankung bei angeborenen Erkrankungen des Bindegewebes - Osteogenesis imperfecta..... | 143 |
| 13.2.9. | Erkrankungen bei denen eine Osteoporose auftreten kann, der pathophysiologische Zusammenhang jedoch unbekannt ist - Malnutrition, Alkoholismus..... | 147 |
| 13.2.10. | Osteoporose als Folge therapeutischer Maßnahmen - Patienten, bei welchen eine Glucocorticoidtherapie von mindestens sechs Monaten durchgeführt wird und die verabreichte Dosis von 7,5 Prednison-äquivalent pro Tag überschritten wird | 151 |
| 13.2.11. | Osteoporose als Folge therapeutischer Maßnahmen - Organtransplantation | 156 |
| 13.2.12. | Idiopathische Osteoporose (Bei Adoleszenten und Erwachsenen) | 160 |
| 13.3. | Antrag und Begründung (ohne Anlagen) | 166 |
| 13.4. | Veröffentlichung der Ankündigung der Beratung im Bundesanzeiger Nr. 243 vom 31.12.1997 | 168 |
| 13.5. | Fragenkatalog des Arbeitsausschusses für Stellungnahmen | 170 |
| 13.6. | Liste der Stellungnahmen | 172 |
| 13.7. | Pressemitteilung des Bundesausschusses vom 10.12.99 | 173 |
| 13.8. | Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger | 175 |

1. Zusammenfassung

Die indikationsbezogene Beratung der Osteodensitometrie vor dem Arbeitsausschuß „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen ist mit Datum vom 28.10.1997 durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung beantragt worden.

Nach Veröffentlichung des Themas im Bundesanzeiger Nr. 243/97 vom 31.12.1997 und im Deutschen Ärzteblatt Nr. 95, Heft 1/2 vom 05.01.1998, Eingang der Stellungnahmen, Recherche und Aufarbeitung der wissenschaftlichen Literatur durch die Geschäftsführung des Arbeitsausschusses ist die Osteodensitometrie indikationsbezogen in mehreren Sitzungen im 1. Halbjahr des Jahres 1999 beraten worden.

In die Abwägung des Stellenwertes der Osteodensitometrie hat der Arbeitsausschuß alle eingegangenen Stellungnahmen sowie die in diesen benannte wissenschaftliche Literatur, ein im Auftrag des Bundesministerium für Gesundheit erstelltes HTA-Gutachten, die durch eine Eigenrecherche des Arbeitsausschusses identifizierten Leitlinien, weitere internationale HTA-Gutachten sowie wissenschaftliche Einzelveröffentlichungen einbezogen.

Definition und Häufigkeit der Osteoporose

Die Osteoporose ist definiert als eine systemische Skeletterkrankung mit einer niedrigen Knochenmasse und einer Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes, mit daraus resultierender erhöhter Knochenbrüchigkeit und steigendem Frakturrisiko. Man schätzt, dass in Deutschland ca. vier bis sechs Millionen Menschen an Osteoporose leiden.

Definition der Osteodensitometrie (Knochendichtemessung)

Als Osteodensitometrie bezeichnet man die indirekte Bestimmung des Mineralsalzgehaltes der Knochen durch die Messung der Abschwächung von Röntgenstrahlen durch Knochen (Knochendichte). Zur Messung der Knochendichte werden unterschiedliche, technische Verfahren (DXA, QCT und Lokalisationsvarianten) eingesetzt. Im weit überwiegenden Teil der klinischen Studien zur Osteodensitometrie wird die DEXA-Methode angewandt.

Kritiker der Osteodensitometrie führen an, dass die Meßwerte der Geräte voneinander abweichen und deshalb – je nach Referenzbereich - zwischen 0 und 37 % der Patientinnen als osteoporotisch eingeschätzt werden. Zur Beurteilung der Meßergebnisse werden gerätebezogen unterschiedliche Vergleichsgruppen angegeben, teilweise wird die WHO-Definition (junge, gesunde Personen) zum Vergleich herangezogen.

Gegenwärtiger Stellenwert der Osteodensitometrie als ambulante GKV-Leistung

In der ambulanten, vertragsärztlichen Versorgung ist zwischen anerkannten „präventiven“ und „kurativen“ Leistungen zu unterscheiden. Die Osteodensitometrie kann bisher zur Diagnostik einer manifesten Erkrankung als kurative Kassenleistung angewendet werden und ist im kassenärztlichen Leistungskatalog (EBM)

entsprechend berücksichtigt. Als präventive Maßnahme ist die Osteodensitometrie bisher nicht als Kassenleistung anerkannt.

Unter diesen Prämissen wird die Osteodensitometrie jährlich ca. 800.000 mal durchgeführt und beansprucht Finanzmittel von ca. 25 Mio. DM.

Die Osteodensitometrie ist zwar national und international zur Diagnostik der Osteoporose weit verbreitet, aber medizinisch-fachlich seit Jahren umstritten. Seit der Entwicklung und Verbreitung der Osteodensitometrie wurden im In- und Ausland immer wieder Gutachten oder Stellungnahmen in der wissenschaftlichen Fachliteratur veröffentlicht, die die Aussagefähigkeit und den Nutzen dieser Diagnostik in Teilen oder sogar insgesamt in Frage stellen.

So ist bekannt, dass nur ein Teil der Patienten mit erhöhter Knochenbrüchigkeit erniedrigte Meßwerte in der Osteodensitometrie aufweisen und umgekehrt erleiden viele Patienten mit erniedrigten Meßwerten der Osteodensitometrie keine Frakturen. Das heißt, der Zusammenhang zwischen dem Meßwert der Osteodensitometrie und tatsächlich eintretenden osteoporose-bedingten Frakturen ist nicht zuverlässig.

In Zweifel gezogen wird vor allem die Anwendung der Methode zur Entscheidung über die Anwendung präventiver Maßnahmen, die über viele Jahre bis zu mehreren Jahrzehnten fortgesetzt werden müssen. Dabei handelt es sich zum Beispiel um Hormonsubstitutionen bei Frauen nach der Menopause oder um die jahrelange Gabe von anderen hochwirksamen Medikamenten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen.

Zur medizinischen Notwendigkeit der Osteodensitometrie:

Die Osteoporose gehört volkswirtschaftlich zu einer der bedeutendsten Krankheiten. Die WHO hat sie aufgrund ihrer Krankheitsfolgen und der Diagnose- sowie Therapiekosten in die Liste der weltweit zehn bedeutendsten Krankheiten aufgenommen. In Deutschland leiden ca. vier bis sechs Millionen Menschen an Osteoporose. 85% davon sind Frauen. Bei 30% aller Frauen nach der Menopause kommt es zu einer Osteoporose (nach Prof. Oberender, Universität Bayreuth).

Eine diagnostische Methode, die zuverlässig frakturgefährdete und therapiebedürftige Patienten identifiziert, wäre grundsätzlich erforderlich. Ob die Osteodensitometrie hierzu geeignet ist, war Gegenstand der eingehenden Überprüfung des Nutzens der Methode.

Zum Nutzen der Osteodensitometrie:

Stellungnahmen: Die für den Bundesausschuß abgegebenen Sachverständigenstimmungen befürworten überwiegend die Osteodensitometrie zur Diagnostik der Osteoporose. Die Behauptungen der Stellungnahmen zum Nutzen werden jedoch nicht durch hochwertige wissenschaftliche Belege (Studien) begründet, die zu fordern sind, um die bestehenden Zweifel an der Osteodensitometrie auszuräumen.

Leitlinien: Nationale und internationale Leitlinien, die die Anwendung der Osteodensitometrie empfehlen, sind nicht durch entsprechende wissenschaftliche Erkenntnisse belegt. Der Nutzen der Osteodensitometrie kann daher aus diesen Leitlinien nicht abgeleitet werden.

HTA-Gutachten: Nationale und internationale HTA-Gutachten, die das fachlich-medizinische Wissen zu dieser Methode umfassend darstellen, kommen nach einer

Übersicht im „International Journal of Technology Assessment in Health Care, 13:3 (1997)“ zu um so kritischeren bis ablehnenden Schlußfolgerungen hinsichtlich des Nutzens der Methode, je systematischer und unabhängiger die Gutachten erstellt wurden.

Das im Auftrag des BMG aktuell im November 1998 abgeschlossene HTA-Gutachten „Verfahrensbewertung: Osteodensitometrie bei Osteoporose“ diskutiert den Stellenwert der Osteodensitometrie bei Typ-I-Osteoporose (Peri- und postmenopausale Frauen). Das Gutachten sieht bei Auswertung der internationalen wissenschaftlichen Literatur keinen ausreichenden Beleg für den Nutzen einer Anwendung der Osteodensitometrie im Rahmen der Primärprävention (Verhinderung der Osteoporose z.B. durch generelle Hormonsubstitution bei Frauen in der Peri- und Postmenopause), ebenso wenig im Rahmen der Sekundärprävention (gezielte Diagnostik zur Identifikation osteoporose-gefährdeter Personen). Der fehlende Beleg zum Nutzen der Osteodensitometrie im Rahmen der Sekundärprävention bezieht sich auch auf Personen, bei denen anamnestische oder sonstige Risikofaktoren für eine Osteoporose vorliegen.

Bestätigt werden dagegen Belege zum medizinischen Nutzen der Anwendung der Osteodensitometrie im Rahmen der Tertiärprävention (Verhinderung weiterer osteoporose-bedingter Frakturen bei Patientinnen, die bereits osteoporose-bedingt Frakturen ohne adäquates Trauma erlitten haben). Bei diesen Patientinnen ist die Osteodensitometrie geeignet, diejenigen zu identifizieren, bei denen durch eine anschließende medikamentöse Therapie je nach Interventionsschwelle zwischen 5 und 30% der zu erwartenden Folgefrakturen verhindert werden können. Der Nutzen der Osteodensitometrie im Rahmen der Tertiärprävention bestätigt sich auch dahingehend, daß gleichermaßen Patientinnen identifiziert werden, deren Frakturen nicht osteoporose-bedingt sind und bei denen deshalb eine kostenintensive, medikamentöse Therapie medizinisch nicht notwendig oder sogar mit erheblichen Risiken behaftet ist.

Weitere Auswertung wissenschaftlicher Unterlagen durch den Ausschuß

Die Eigenrecherche und Auswertung der wissenschaftlichen Literatur durch den Ausschuß bestätigt die Schlußfolgerungen des HTA-Gutachtens für die Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention bei Typ-I-Osteoporose.

So deuten die gesichteten Studien darauf hin, dass eine verminderte Knochendichte nur ein Faktor aus einer ganzen Palette von Risikofaktoren für zukünftige Frakturen darstellt. Der Osteodensitometrie kommt dabei kein herausragender Vorhersagewert zu. Bei einzelnen Personen kann das Risiko für eine zukünftige Fraktur mit Hilfe der Osteodensitometrie nur ungenau abgeschätzt werden. Zuverlässige wissenschaftliche Erkenntnisse aus Studien, die den Wert der Osteodensitometrie in der Prävention durch entsprechend lange Beobachtung (Jahre bis Jahrzehnte) der als frakturgefährdet eingeschätzten Personen belegen, liegen zur Zeit nicht vor.

Hochwertige wissenschaftliche Untersuchungen liegen seit wenigen Jahren zur Anwendung bestimmter Medikamente zur Vermeidung weiterer Frakturen bei Patientinnen vor, die schon eine vermutlich osteoporose-bedingte Vorfraktur erlitten haben. In diese Studien wurden nur Frauen mit einer erniedrigten Knochendichte und Vorfrakturen aufgenommen. Hervorzuheben ist, dass es sich meistens um Wirbelkörperfrakturen handelte, die röntgenologisch als Minderung der Höhe der Wirbelkörper diagnostiziert werden. Der Begriff „Vorfraktur“ bezieht sich somit nicht nur auf Brüche der Hüfte oder Extremitäten, sondern ausdrücklich auch auf die mit

zunehmenden Alter häufiger auftretenden Wirbelkörperdeformitäten. Die Erhöhung der Knochendichte scheint bei einem Teil der Patienten das Risiko für weitere osteoporose-bedingte Frakturen in einem Zeitraum von 3 Jahren nach Therapiebeginn zu verringern. Dieser protektive Effekt tritt bei einigen Patienten jedoch auch auf, ohne dass gleichzeitig eine bedeutende Erhöhung der Knochendichte auffällt, andere Patienten erleiden Frakturen trotz verbesserter Knochendichte.

Aus den Studien lässt sich auch ableiten, dass ein wesentlicher Nutzen der Osteodensitometrie bei Patienten mit osteoporose-bedingten Vorfrakturen darin besteht, Therapien bei Patienten zu vermeiden, die keine verminderte Knochendichte aufweisen.

Die umfassende Suche des Ausschusses nach positiven Belegen zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und zur Wirtschaftlichkeit der Osteodensitometrie bei weiteren in Lehrbüchern, der wissenschaftlichen Literatur und Stellungnahmen genannten Indikationsfeldern hat keine ausreichenden Belege für den Nutzen erbracht. Auch wenn Studien vorhanden sind, so belegen diese bisher nicht, dass mit der Osteodensitometrie Patienten identifiziert werden könnten, die – noch ohne Vorfrakturen – von medikamentösen Therapien im Sinne einer Vermeidung zukünftiger Frakturen Nutzen ziehen würden. Auch der berechtigte Ausschluß unnötiger medikamentöser Therapien durch die Osteodensitometrie ist bei diesen weiteren Indikationen nicht durch die aktuelle wissenschaftliche Literatur belegt.

Zur Wirtschaftlichkeit der Osteodensitometrie:

Zur Wirtschaftlichkeit der Osteodensitometrie im Rahmen der Sekundärprävention liegen keine überzeugenden Berechnungen vor. Es gibt zwar Plausibilitätsüberlegungen und Schätzungen im Rahmen der Sachverständigenstellungen, die Einsparungen in Höhe von etwa einer Milliarde DM beziffern, wenn durch die Osteodensitometrie die Hälfte der osteoporosebedingten Hüftfrakturen verhindert wird. Diese Schätzungen sind anzuzweifeln, weil sie aus Berechnungen abgeleitet werden, die sich ausschließlich auf Patientinnen mit weit fortgeschrittener Osteoporose (Frakturen) beziehen. Aufgrund anderer Sachverständigenäußerungen sind Einsparpotentiale unwahrscheinlich, weil durch die Osteodensitometrie bei der Mehrzahl der Patienten unnötige, kostenintensive medikamentöse Therapien induziert werden. Da der Ausschluß den Nutzen der Osteodensitometrie für die Sekundärprävention nicht belegt sieht, ist die Wirtschaftlichkeit für diesen Indikationsbereich nicht gegeben.

Zur Wirtschaftlichkeit der Osteodensitometrie im Rahmen der Tertiärprävention sind dem Ausschuß keine zuverlässigen nationalen oder internationalen Berechnungen bekannt. Eine Kosten/Nutzenabwägung in Bezug auf den einzelnen Patienten und in Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten ist daher zur Zeit nicht möglich.

Ergebnis der Beratung im Arbeitsausschuß

Unter umfassender Berücksichtigung aller aktuellen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und zur Wirtschaftlichkeit empfiehlt der Arbeitsausschuß, die Osteodensitometrie in ihrer Anwendung zu Lasten der GKV auf solche Patienten zu begrenzen, die eine Fraktur ohne adäquates Trauma erlitten haben und bei denen gleichzeitig aufgrund anderer anamnestischer und klinischer Befunde ein begründeter Verdacht auf eine Osteoporose besteht.

Beschlußfassung des Bundesausschusses

Die Beratungen im Plenum des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Osteodensitometrie fanden am 10.12.1999 statt. Der Bundesausschuß folgte dem Beurteilungsvotum des Arbeitsausschusses und beschloß die Osteodensitometrie in die Anlage A („anerkannt“) der Richtlinie „Ärztliche Behandlung“ unter folgender einschränkender Indikation aufzunehmen: "Osteodensitometrie bei Patienten, die eine Fraktur ohne adäquates Trauma erlitten haben und bei denen gleichzeitig auf Grund anderer anamnestischer und klinischer Befunde ein begründeter Verdacht auf eine Osteoporose besteht."

Die Beschlußfassung des Bundesausschusses stellt klar, dass die Osteodensitometrie wie bisher als Kassenleistung nur im Rahmen der kurativen Versorgung zum Einsatz kommen kann und konkretisiert darüber hinaus die Anwendungsindikationen. Der Nutzen der Osteodensitometrie zur primären und sekundären Prävention ist nach dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nicht zuverlässig belegt.

Der Beschluß wurde am 21.03.2000 im Bundesanzeiger veröffentlicht und damit in Kraft gesetzt.

2. Abkürzungen

| | |
|---------------|--|
| BCOHTA | British Columbia Office for HTA (Kanada) |
| BMD | Bone Mineral Density (Knochendichte) |
| BV | Berufsverband |
| CT | Computer-Tomographie |
| DPA | Dual-Photonen-Absorptiometrie, obsolet |
| DEXA oder DXA | Dual-Energy-X-ray-Absorptiometrie; ODM mittels planarer Strahlenabsorptionsmessung und digitaler Auswertung |
| ECRI | Emergency Care Research Institute, USA, non profit agency |
| HRT | Hormonersatztherapie mit Östrogenen |
| HTA | Health Technology Assessment |
| HTA Lübeck | HTA-Gutachten „Osteodensitometrie bei Osteoporose“ des Instituts für Sozialmedizin, Medizinische Universität Lübeck |
| INAHTA | International Network of Agencies for Health Technology Assessment |
| MDK No | MDK der Krankenversicherung Nordrhein |
| NNT | Numbers-needed-to-treat, d.h. Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen, um bei einem dieser behandelten Patienten das unerwünschte Ereignis zu verhindern |
| ODM | Osteodensitometrie |
| QCT | Quantitative CT; ODM mittels CT |
| pQCT | peripheres QCT; ODM mittels spezieller CT am peripheren Skelett (Röntgen-pQCT) |
| RCT | Randomisierte, kontrollierte Studie |
| SPA | Single-Photon-Absorptiometrie, obsolet |
| SN | Stellungnahme |

3. Aufgabenstellung

Die gesetzliche Regelung in § 135 Abs.1 SGB V sieht vor, daß „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur abgerechnet werden dürfen, wenn der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in Richtlinien nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.5 SGB V Empfehlungen abgegeben hat über

1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der Methode,
2. die notwendige Qualifikation der Ärzte sowie die apparativen Anforderungen, um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern und
3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztlichen Behandlungen.

Mit Inkrafttreten des 2. GKV-Neuordnungsgesetzes zum 01.07.1997 hat der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen durch die Neufassung des § 135 Abs.1 SGB V den erweiterten gesetzlichen Auftrag erhalten, auch bereits bisher anerkannte (vergütete) GKV-Leistungen dahingehend zu überprüfen, ob nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der medizinische Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit anerkannt wird. In Reaktion auf diesen erweiterten gesetzlichen Auftrag hat der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen den bisherigen NUB-Arbeitsausschuß durch den Arbeitsausschuß „Ärztliche Behandlung“ abgelöst und die für die Beratungen gem. § 135 Abs.1 SGB V am 01.10.1997 im Bundesanzeiger vom 31.12.1997, Seite 1532 veröffentlichten Richtlinien beschlossen (Anhang), die am 01.01.1998 in Kraft getreten sind. Diese Verfahrensrichtlinien legen den Ablauf der Beratungen des Arbeitsausschusses fest, beschreiben die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sehen als Basis für die Entscheidungen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen eine Beurteilung der Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

4. Formaler Ablauf der Beratung

4.1. Antragsstellung

Gemäß Punkt 2.2. der Verfahrensrichtlinie ist zur Beratung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V ein Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen im Arbeitsausschuß zu stellen.

Diesen Antrag hat die Kassenärztliche Bundesvereinigung mit Datum 28.10.1997 dem Ausschuß vorgelegt.

(Anhang 13.3: Beratungsantrag der KBV vom 28.10.1997)

4.2. Antragsbegründung

Gemäß Punkt 2.3 der Verfahrensrichtlinie sind die Anträge schriftlich zu begründen (siehe Anhang 13.3). Die Begründung wurde mit der Antragstellung am 28.10.1997 vorgelegt.

4.3. Prioritätenfestlegung durch den Arbeitsausschuß

Gemäß Punkt 4 der Verfahrensrichtlinie legt der Arbeitsausschuß fest, welche zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden.

Diese Prioritätenfestlegung hat in der Ausschußsitzung am 05.11.1997 stattgefunden. Der Ausschuß hat in dieser Sitzung die Themen benannt, die prioritär beraten und deswegen als Beratungsthemen veröffentlicht werden.

4.4. Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen

Gemäß Punkt 5 der Verfahrensrichtlinie veröffentlicht der Arbeitsausschuß diejenigen Methoden, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Mit der Veröffentlichung wird den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaft der jeweiligen Therapierichtung und ggf. sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Das heißt, mit der Veröffentlichung sind sie aufgerufen, sich hierzu zu äußern.

Die Osteodensitometrie wurde Ende 1997 / Anfang 1998 als prioritäres Beratungsthema im Bundesanzeiger und im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht.

(Anhang 13.4: Veröffentlichung im Bundesanzeiger Nr. 243/97 vom 31.12.1997, analog veröffentlicht im Deutschen Ärzteblatt Nr. 95, Heft 1 / 2 vom 05.01.1998)

Mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger, vor allem aber im Ärzteblatt, das allen Ärzten in der Bundesrepublik Deutschland zugeht und als amtliches Veröffentlichungsblatt für die Beschlüsse der Selbstverwaltung genutzt wird, sind die

aktuell vom Bundesausschuß aufgerufenen Beratungsthemen jedermann bekannt. Damit obliegt es den Dachverbänden der Ärztesellschaften oder anderen Sachverständigengruppen, sich zu Wort zu melden und alle relevanten Unterlagen einzureichen, die den Nutzen, die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der betreffenden Methode belegen können.

4.5. Fragenkatalog

Der Arbeitsausschuß hat einen Fragenkatalog entwickelt, der den Stellungnehmenden eine eine Strukturierung ihrer Stellungnahmen in Ausrichtung auf die Fragestellungen des Ausschusses ermöglicht. Es wird explizit darauf hingewiesen, daß die Aussagen zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch beizufügende wissenschaftliche Veröffentlichungen zu belegen sind.

Der Fragenkatalog wurde auf Grundlage der neuen Verfahrensrichtlinie vom Arbeitsausschuß am 28.11.97 verabschiedet. Der Fragenkatalog wurde allen zugeschickt, die der Geschäftsführung mitteilten, daß sie eine Stellungnahme abgeben wollten. (Anhang 13.5: Fragenkatalog)

4.6. Eingegangene Stellungnahmen

Aufgrund der Veröffentlichung sind zwölf Stellungnahmen eingegangen sowie vier Mitteilungen, in denen sich Berufsverbände bzw. Einzelpersonen den Inhalten der eingegangenen Stellungnahmen anschließen.

(Anhang 13.6: Liste der Stellungnahmen)

4.7. Beratung im Arbeitsausschuß unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur

Die Unterlagen unter Einbeziehung der Stellungnahmen und der maßgeblichen Literatur sind mit Datum 01.12.1998 und 08.12.1998 an die Mitglieder des Arbeitsausschusses verschickt worden. Ergänzende Unterlagen wurden zu den einzelnen Sitzungen verschickt, in denen die Osteodensitometrie beraten wurde.

(Anhang 13.1.2: Gesamt-Literaturliste)

In der 15. Sitzung des Arbeitsausschusses am 25.02.1999 hat der Berichterstatter zur Osteodensitometrie zunächst den allgemeinen Sachstand zur Antragstellung, zur Methode, zu den Stellungnahmen und zu den sonstigen verschickten Unterlagen referiert.

In die eingehende Erörterung der Osteodensitometrie bei den einzelnen Indikationen wurden die eingegangenen Stellungnahmen, die Ergebnisse der HTA-Gutachten, Empfehlungen aus Leitlinien (sofern vorhanden) und die aktuelle medizinisch-wissenschaftliche Literatur, wie von den Sachverständigen und in den HTA-Gutachten benannt sowie durch eine Eigenrecherche identifiziert, detailliert analysiert und hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit für die Beratung des Ausschusses bewertet.

In der 15. Sitzung wurden die Beratungen zu den Indikationen Primäre und sekundäre Prävention bei Typ-I-Osteoporose abgeschlossen.

In der 16. Sitzung des Arbeitsausschusses am 25.03.1999 wurden die Beratungen zu den Indikationen Sekundäre Prävention bei Typ-I-Osteoporose unter Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren, Typ-II-Osteoporose, Malabsorption, Primärer Hyperparathyreoidismus, sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus, Anorexia nervosa, Hypophyseninsuffizienz, Osteogenesis imperfecta, Malnutrition, Alkoholismus, Glucocorticoidtherapie von mindestens sechs Monaten, bei der eine Dosis von 7,5 Prednison-Äquivalent pro Tag überschritten wird, und Organtransplantation abgeschlossen.

In der 17. Sitzung des Arbeitsausschusses am 22.04.1999 wurde die Indikation tertiäre Prävention bei Typ-I-Osteoporose abschließend beraten.

In der 18. Sitzung des Arbeitsausschusses am 20.05.1999 wurde die Osteodensitometrie abschließend zusammenfassend diskutiert und die daraus resultierende Beschlußvorlage für den Bundesausschuß einstimmig und ohne Enthaltung verabschiedet.

5. Methodik der Verfahrensbewertung

5.1. Informationsgewinnung

Die Informationsrecherche des Ausschusses zielt bei der Vorbereitung jeden Beratungsthemas darauf ab, systematisch und umfassend den derzeit relevanten medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstand zu einer Methode festzustellen und in die Beratung des Ausschusses miteinzubeziehen.

Dazu werden über den Weg der Veröffentlichung aktuelle Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Über die so gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen hinaus führt der Ausschuss eine umfassende eigene Literaturrecherche durch.

Ziel der Recherche zur Osteodensitometrie war insbesondere die Identifikation von kontrollierten Studien, sonstigen klinischen Studien, systematischen Übersichtsarbeiten (Systematic reviews), sonstigen Übersichtsarbeiten, Leitlinien, Angemessenheitskriterien (Appropriateness Criteria) und Health Technology Assessments (HTA-Gutachten).

1. Stellungnahmen

Sowohl die in den eingegangenen Stellungnahmen vertretenen Auffassungen als auch die in den Stellungnahmen benannte Literatur gingen in die Überprüfung und Bewertung der Osteodensitometrie ein.

2. Datenbanken

In folgenden Datenbanken wurde recherchiert: Medline, Health-Star, Cochrane Library, Dare-Datenbank (Database of Abstracts of Systematic Reviews of Effectiveness des NHS Centre for Reviews and Dissemination in York, Großbritannien). Über die Projektdatenbank der INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), HSTAT (Health Services/Health Technology Assessment Text) und die Healthcare Standards sowie Internetseite des ECRI (Emergency Care Research Institute) wurde nach HTA-Gutachten gesucht.

3. Leitlinienrecherche der Ärztlichen Zentralstelle Qualitätssicherung (ÄZQ)

4. Fachgesellschaften

Die Veröffentlichungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften (u.a. AWMF) wurden gezielt auf Leitlinien und Angemessenheitskriterien durchsucht, die den Stellenwert der Osteodensitometrie darstellen. In diesem Rahmen wurden insbesondere auch die eingegangenen Stellungnahmen berücksichtigt.

5. Referenzlisten, „Handsuche“, sog. graue Literatur

Die Literaturrecherche umfasste auch die Auswertung von Referenzlisten der identifizierten Veröffentlichungen, die Identifikation von Artikeln aus sog. Supplements, nicht in den durchsuchten Datenbanken berücksichtigten Zeitschriften, Anfrage bei Verlagen und freie Internetrecherchen u.a. über die Suchmaschine Altavista.

Die identifizierte Literatur wurde in die Literaturdatenbank Reference Manager importiert und entsprechend der oben aufgeführten Publikationstypen indiziert. Sämtliche identifizierten Literaturstellen wurden dem Ausschuß in Kopie bereitgestellt.

Weitere Angaben hierzu in Anhang 13.1.1.

5.2. Informationsbewertung

Die Stellungnahmen und die wissenschaftliche Literatur wurden durch die Geschäftsführung des Ausschusses gemäß internationaler Standards zur Bewertung wissenschaftlicher Literatur geordnet und inhaltlich ausgewertet. Den Ausschußmitgliedern wurde die indikationsbezogen methodisch höchstwertigen Studien in Kopie zur Verfügung gestellt und im Berichtstattersystem vorgestellt. Der Arbeitsausschuß hat gemäß der Verfahrensrichtlinie in eingehender Beratung diese Unterlagen indikationsbezogen im Einzelnen hinsichtlich ihrer Qualität und Aussagekraft beurteilt.

Basis der Beurteilung bildete dabei die Fragestellung des Arbeitsausschusses, die sich aus den gesetzlichen Vorgaben des § 135 Abs. 1 des SGB V ergibt: „Erfüllt die Osteodensitometrie – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – die Kriterien des therapeutischen Nutzens, der Notwendigkeit sowie der Wirtschaftlichkeit, so daß die Osteodensitometrie als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden sollte?“

6. Beschreibung der Indikationen

6.1. Übersicht über die Indikationsfelder

Die folgende Übersicht bildet die Systematik der Osteoporose ab. Als Quellen dienten Lehrbücher (u.a. Harrison's Principles of Internal Medicine, 14. Auflage), HTA-Gutachten, Übersichtsarbeiten, Studien und Stellungnahmen.

Die in den dem Arbeitsausschuß vorliegenden HTA-Gutachten, Übersichtsarbeiten, Studien und Stellungnahmen evaluierten bzw. diskutierten Indikationen zur Osteodensitometrie sind fett gesetzt. Diese Indikationen wurden im Arbeitsausschuß beraten.

1. Formen der Osteoporose, die nicht mit anderen Erkrankungen assoziiert sind
 - 1.1. Idiopathische Osteoporose (Bei Adoleszenten und Erwachsenen)
 - 1.2. Typ-I-Osteoporose (Definiert als Osteoporose bei Frauen in der Postmenopause, Lebensalter ca. 51-75 Jahre)**
 - 1.2.1. Primäre Prävention (z.B. generelle Hormonsubstitution bei Frauen in der Peri- und Postmenopause)**
 - 1.2.2. Sekundäre Prävention (Identifikation von Frauen in der Peri- und Postmenopause, die Fragilitäts-bedingte Frakturen erleiden werden)**
 - 1.2.3. Tertiäre Prävention (nach Fragilitäts-bedingten Frakturen)**
 - 1.3. Typ-II-Osteoporose (Definiert als Osteoporose bei Männern und Frauen, Lebensalter über 70 Jahre)
2. Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt
 - 2.1. Unphysiologischer Sexualhormonmangel unterschiedlicher Genese (z.B. Amenorrhoe bei Frauen in der Prämenopause, Hypogonadismus bei Frauen und Männern)
 - 2.2. Hyperkortisolismus
 - 2.3. Thyreotoxikose
 - 2.4. Malabsorption**
 - 2.5. Skorbut
 - 2.6. Kalziummangel
 - 2.7. Immobilisation
 - 2.8. Längerfristige Heparin-gabe
 - 2.9. Systemische Mastozytose
 - 2.10. Erwachsenentyp der Hypophosphatasie

2.11. In Assoziation mit anderen metabolischen Knochenerkrankungen

2.12. Primärer Hyperparathyreoidismus

2.13. Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus

2.14. Anorexia nervosa

2.15. Hypophyseninsuffizienz

3. Osteoporose als eine Folgeerkrankung bei angeborenen Erkrankungen des Bindegewebes

3.1. Osteogenesis imperfecta

3.2. Homozystinurie als Folge eines Cystathionin-Synthetase-Mangels

3.3. Ehlers-Danlos-Syndrom

3.4. Marfan-Syndrom

4. Erkrankungen bei denen eine Osteoporose auftreten kann, der pathophysiologische Zusammenhang jedoch unbekannt ist

4.1. Rheumatoide Arthritis

4.2. Malnutrition

4.3. Alkoholismus

4.4. Epilepsie

4.5. Diabetes mellitus

4.6. Chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen

4.7. Menkes Syndrom

5. Osteoporose als Folge therapeutischer Maßnahmen

5.1. Glucocorticoidtherapie von mindestens sechs Monaten, bei der eine Dosis von 7,5 Prednison-Äquivalent pro Tag überschritten wird

5.2. Organtransplantation

7. Methodenbeschreibung (Osteodensitometrie)

7.1. Technik

- A. Aktuelle, gemäß den Qualitätssicherungsrichtlinien nach § 135 Abs. 2 als GKV-Leistung abrechnungsfähige Verfahren
- DEXA Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
Anwendung von Röntgenröhren, die zwei eng umschriebene Röntgenspektren aussenden
Meßorte: Wirbelsäule, Hüfte
 - QCT Quantitative Computer-Tomographie
Anwendung von Röntgenröhren, die ein eng umschriebenes Röntgenspektrum aussenden (single-energy QCT oder SEQCT)
 - aQCT axiale QCT am Meßort Wirbelsäule
 - pQCT periphere QCT am Meßort peripheres Skelett (Radius)
 - Radionuklid-pQCT (peripherer Meßort)
Anwendung eines parenteral zu applizierenden Radionuklids
- B. Obsolete Verfahren, die gemäß den Qualitätssicherungsrichtlinien nach § 135 Abs. 2 seit April 1994 nicht mehr als GKV-Leistung abrechnungsfähig sind
- SPA Single Photon Absorptiometry (SPA)
Anwendung eines parenteral zu applizierenden Radionuklids, das Strahlung nur einer Wellenlänge aussendet
 - DPA Dual Photon Absorptiometry (DPA)
Anwendung eines parenteral zu applizierenden Radionuklids, das Strahlung nur zweier Wellenlängen aussendet
- C. Experimentelle, in der Entwicklung befindliche Verfahren, deren Stellenwert offen ist
- SXA Single Energy X-ray Absorptiometry, eine Weiterentwicklung der SPA mit einer Röntgenröhre als Strahlenquelle (analog zur DEXA) für Messungen am peripheren Skelett
 - Breitband-Sonographie
 - MRT Magnetresonanztomographie

7.2. Standard

Unter 7.2.1. und 7.2.2. wird zu den Standards der Osteodensitometrie aus dem HTA-Gutachten des Instituts für Sozialmedizin der Medizinischen Universität Lübeck referiert.

7.2.1. Kalibrierung / Standardisierung

Es besteht das Problem einer fehlenden Vergleichbarkeit der Knochendichtemeßwerte unterschiedlicher Hersteller, aber auch unterschiedlicher Gerätegenerationen desselben Herstellers.

Dies ist im wesentlichen durch verschiedene Kalibrierungssysteme und Auswertungsalgorithmen zu erklären. Ein wichtiger Fortschritt zur Kompensation für Messungen an der Wirbelsäule mit der DEXA war die Einführung des „European Spin Phantoms“ als Kreuzkalibrierungsphantom durch drei Hersteller. In mehreren Studien wurden durch vergleichende Messungen an Geräten aller drei Hersteller Umrechnungsformeln ermittelt, anhand derer standardisierte Knochendichtemeßwerte (sBMD) ausgegeben werden können. Der Stellenwert solcher kreuzkalibrierender Meßwerte ist allerdings noch unklar. Vorausgesetzt wird u.a., daß Geräte von demselben Hersteller identische Ergebnisse liefern. Dies ist allerdings nicht der Fall: Messungen des ESP an 17 verschiedenen Geräten eines Herstellers ergaben Unterschiede von 5%, eine Größenordnung, die weit über der in vitro Präzision liegt. Darüber hinaus sind Unterschiede in Abhängigkeit von der verwendeten Strahlgeometrie (punkt- oder fächerförmig) zu beachten. In einem Editorial zu standardisierten Knochendichtemeßwerten in der Zeitschrift *Osteoporosis international* heißt es dementsprechend, daß „im klinischen Alltag standardisierte Knochendichtemeßwerte die Diagnose und das Monitoring von Patienten verkomplizieren könnten.“

7.2.2. Normbereiche / Referenzwerte

Eine Umfrage in Großbritannien aus dem Jahr 1995 ergab, daß dort an 57 Orten mit 67 verwendeten Knochendichtemeßgeräten 13 unterschiedliche Normwerte für Meßwerte an der lumbalen Wirbelsäule und 11 verschiedene Referenzbereiche für Meßwerte am Oberschenkel verwendet wurden, die zusammen zu 15 unterschiedlichen Kombinationen führten.

Die Meßwerte bei einer repräsentativen Stichprobe von 1282 Frauen zeigten, daß nach der derzeit gültigen Osteoporose-Definition, je nach Referenzbereich zwischen 0 und 37% der Patientinnen am Meßort Femur als osteoporotisch eingestuft wurden, am Meßort lumbale Wirbelsäule betrug die Spannweite immerhin noch 12 bis 33%. Ähnliche Diskrepanzen zwischen verschiedenen Referenzbereichen wurden auch von anderen Arbeitsgruppen beobachtet und führten zur Forderung nach zentren- bzw. populationsspezifischen Normbereichen.

Das Problem wird durch die von der Arbeitsgruppe der WHO vorgeschlagene und inzwischen allgemein akzeptierte Definition der Osteoporose verschärft: Osteoporose ist demnach als Erniedrigung der Knochendichte um mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert junger, gesunder Personen (sog. T-Score) definiert. Es zeigt sich aber, daß unter „jung“ durchaus unterschiedliche

Alterskategorien verstanden werden. So betrug das durchschnittliche Alter der für die o.g. Definition herangezogene Referenzgruppe „junger, gesunder Frauen“ in einer Studie von Faulkner und Mitarbeitern bei Geräten der Firma Hologic für den Meßort lumbale Wirbelsäule 30, für den Meßort Schenkelhals 22 Jahre. Geräte der Firma Lunar wiederum nahmen als Referenzgruppe für beide Meßorte Frauen im Alter zwischen 20 und 45 Jahren, während die Autoren selbst eine Altersspanne von 20 bis 29 Jahren vorschlugen.

7.3. Zur diagnostischen Problemstellung

Ziel: Messung der Knochenfragilität, um therapeutische bzw. präventive Maßnahmen zur Verhütung von Frakturen, insbesondere Hüftfrakturen, einzuleiten.

Problem: Es ist keine direkte Messung der Knochenfragilität am lebenden Menschen denkbar. Die Gültigkeit (Validität) indirekter Methoden (Ersatzdiagnostik) müßten jedoch anhand eines solchen 'goldenen Standards' validiert werden.

1.Ebene einer Ersatzdiagnostik: Indirekte Messung der Knochenfragilität mittels Messung der Knochenstruktur und Knochenmasse.

Knochenstruktur: Ist direkt nur durch Knochenbiopsie bestimmbar (CT oder MRT müßten wiederum validiert werden); jedoch ist das Vorgehen bei der Interpretation und die Gültigkeit des lokalen Befund für andere Lokalisationen nicht geklärt.

Knochenmasse: kann nicht direkt gemessen werden.

2.Ebene einer Ersatzdiagnostik: Ermittlung des Mineralsalzgehaltes der Knochen: valide nur durch Neutronenaktivierungsanalyse meßbar; diese ist jedoch aufwendig, teuer und führt zu einer hohen Strahlenbelastung.

3.Ebene einer Ersatzdiagnostik: Ersatzkriterium Knochendichte, gemessen mittels Osteodensitometrie (Abschwächung ionisierender Strahlung durch Knochengewebe (Absorption)); deren Validierung ist jedoch komplex und aufwendig.

Zwischenfazit: Goldener Standard zur Validierung der diagnostischen Maßnahme „Osteodensitometrie“ wäre die direkte Bestimmung der Knochenfragilität. Es wäre also durch entsprechende Studien zu belegen, ob die Knochenfragilität indirekt über eine Knochenbiopsie und „doppelt indirekt“ über eine Neutronenaktivierungsanalyse bzw. „dreifach indirekt“ über die Osteodensitometrie meßbar ist. Der 'goldene Standard Knochenfragilität' ist jedoch am lebenden Menschen nicht meßbar.

Hinweis: Obwohl die Osteodensitometrie lediglich als dreifach indirekte Ersatzdiagnostik gelten kann, wird sie von einigen Autoren/Arbeitsgruppen in die Definition der Osteoporose einbezogen. In diesem Fall steht für die Diagnose einer Osteoporose kein unabhängiges Verfahren mehr zur Verfügung. Die Diagnosestellung Osteoporose allein durch die Osteodensitometrie wäre demnach rekursiv.

Lösungsansatz: Validierung der Knochendichte in randomisierten, kontrollierten Studien als ein Surrogatmarker, mit dessen Hilfe das Eintreten zukünftiger

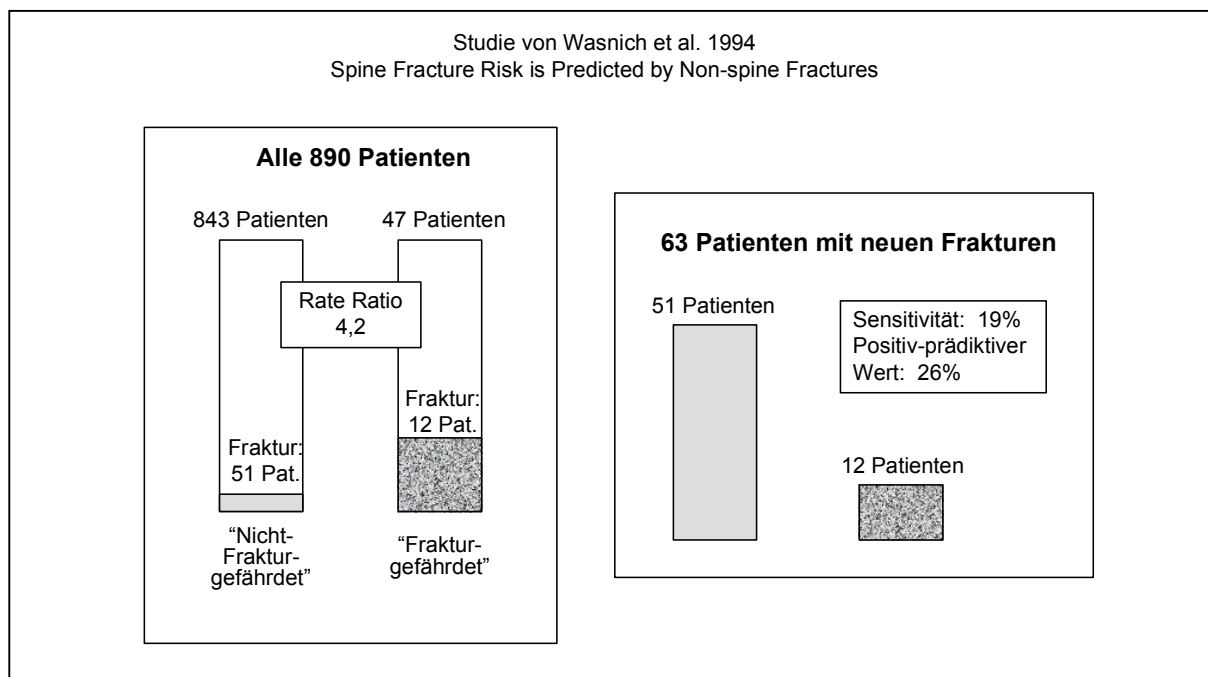
Osteoporose-bedingter Frakturen beim einzelnen Individuum vorhergesagt werden kann. Diese Studien sollten zeigen, daß durch Therapien, die bei Unterschreitung eines Schwellenwertes der Knochendichte eingeleitet werden, Hüftfrakturen in einer klinisch bedeutsamen Größenordnung vermieden werden. Dabei muß der Erfolg der Intervention gegen die Risiken und Einschränkung der Lebensqualität bei 'falsch positiv' Behandelten abgewogen werden.

7.4. Bewertungskontext

7.4.1. Sensitivität, Spezifität, Prädiktive Werte

Die vorliegenden Studien wurden gemäß 8.2 der Verfahrensrichtlinie des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ darauf hin geprüft, ob sie Informationen hinsichtlich der Spezifität, Sensitivität und prädiktiven Werte der Osteodensitometrie in Bezug auf die Vorhersage von Frakturereignissen bereitstellen. Abbildung 1 zeigt beispielsweise die entsprechenden Werte, die aus den Angaben der Veröffentlichung von Wasnich et al. 1994 berechnet werden konnten.

Abbildung 1: Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte (abgeleitet aus den Angaben der Veröffentlichung Wasnich et al. 1994)



Aus der Abbildung 1 geht hervor, daß eine erniedrigte Knochendichte bei einer gleichzeitig diagnostizierten Vorfraktur (ausgenommen waren Wirbelkörperfrakturen) geeignet ist, eine Subpopulation zu bestimmen, bei der es bei 26% der Frauen im Nachbeobachtungszeitraum der Studie zu Wirbelkörperfrakturen kommt. Gleichzeitig wird deutlich, daß der überwiegende Anteil der Frauen, bei denen es zu Wirbelkörperfrakturen kam, nicht als frakturgefährdet eingeschätzt wurden. Andererseits trat bei 94% der als nicht-frakturgefährdet eingeschätzten Frauen im Nachbeobachtungszeitraum der Studie keine Fraktur ein (negativ prädiktiver Wert). Diesen Frauen würden somit auch unnötige medikamentöse Therapien erspart bleiben.

Solche konkreten Werte, die wesentliche Informationen Entscheidungssituation über eine Einleitung therapeutischer Maßnahmen beim einzelnen Patienten bereitstellen, werden durch die meisten Studien nicht bereitgestellt und sind meist auch nicht aus den dargestellten Ergebnissen nachzuberechnen.

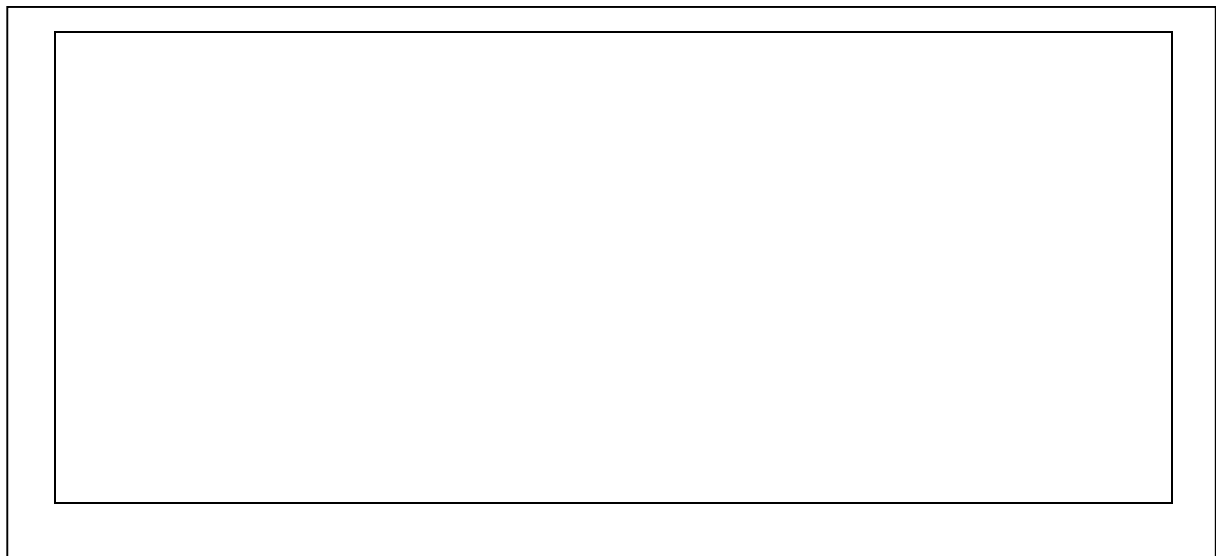
7.4.2. Diagnostisch-therapeutischer Kontext

Die folgende Abbildung 2 zeigt eine Einordnung der vorliegenden und noch ausstehenden Studien zur Osteodensitometrie im diagnostisch-therapeutischen Kontext. Eine zweifelsfreie Beleg der Wirksamkeit einer diagnostischen Methode wird gemäß Köbberling et al. 1989 durch eine randomisierte Studie erreicht, in der bei einer Gruppe der Studienpatienten therapeutische Entscheidungen ohne Anwendung der Osteodensitometrie auf der Basis anderer diagnostischer Vorgehensweisen getroffen werden.

Zur Osteodensitometrie liegen solche Studien nicht vor. Es liegen einerseits epidemiologische Studien vor, die die Assoziation der Knochendichte zur Häufigkeit neu auftretender Frakturen zeigen und andererseits therapeutische Studien, die die Wirksamkeit medikamentöser Therapien bei Patienten belegen, die Wirbelkörperfrakturen bei gleichzeitig erniedrigten Knochendichtewerten aufweisen. Die aus den epidemiologischen Studien abgeleitete Hypothese, daß nur Patienten mit Knochendichtewerten, die einen bestimmten Schwellenwert unterschreiten, von der Therapie profitieren, erscheint bei Analyse der Ergebnisse der therapeutischen Studien plausibel, ist jedoch nicht zweifelsfrei belegt.

Es bleibt die Frage offen, ob mit Hilfe der Osteodensitometrie zuverlässig diejenigen Patienten identifiziert werden können, die von einer Therapie zur Vermeidung von Frakturen profitieren.

Abbildung 2: Studientypen zur Wirksamkeit der ODM im diagnostisch-therapeutischen Kontext



7.4.3. Schwellenwert

Bei kontinuierlichen Meßwerten wie der Knochendichte muß ein Schwellenwert festgelegt werden, bei dessen Unter- bzw. Überschreitung eine therapeutische Intervention erfolgt. Da zur Knochendichtemessung sowohl unterschiedliche technische Verfahren angewandt werden, deren Meßwerte nicht direkt vergleichbar sind, als auch unterschiedliche Vergleichskollektive genutzt werden, bedient man sich zur Schwellenwertbestimmung sog. Scores, die sich auf das Unterschreiten von Standardabweichungen beziehen, die sich unabhängig für jedes einzelne Vergleichskollektiv rechnerisch ermitteln lassen. Die von einer Arbeitsgruppe der WHO konsentrierte Definition der Osteoporose anhand von Schwellenwerten der Knochendichte, die häufig als Referenz angeführt wird, ist Abbildung 3 zu entnehmen.

Abbildung 3: WHO-Kriterien zur Osteoporose

| Abweichung des gemessenen Wertes vom Mittelwert der Referenzpopulation (Junge, gesunde Frauen) | | |
|--|---|---|
| T-Score | = | $\frac{\text{Abweichung des gemessenen Wertes vom Mittelwert der Referenzpopulation (Junge, gesunde Frauen)}}{\text{Standardabweichung in der Referenzpopulation}}$ |
| Diagnostische Kategorie lt. WHO | BMD in Relation zum Mittelwert junger gesunder Frauen | T-Score |
| normal | BMD \leq 1 SD unter dem Referenzwert | 0 bis -1 |
| Osteopenie | BMD 1-2,5 SD unter dem Referenzwert | -1 bis -2,5 |
| Osteoporose | BMD $>$ 2,5 unter dem Referenzwert | $<$ -2,5 |
| schwere bzw. manifeste Osteoporose | BMD $>$ 2,5 unter dem Referenzwert, zusätzlich Vorliegen von einer oder mehreren Fragilitätsfrakturen | $<$ -2,5 |

7.4.4. Risikofaktoren für neue osteoporose-bedingte Frakturen

Die folgenden Risikofaktoren sind in einer epidemiologischen Studie von Cummings et al., veröffentlicht im New England Journal of Medicine 1995, beschrieben worden:

- Erniedrigte Knochendichte
- Hüftfraktur bei der Mutter
- Keine Gewichtszunahme seit dem 25.Lebensjahr
- Vorhergehende Frakturen nach dem 50.Lebensjahr
- Überdurchschnittliche Körpergröße
- Selbsteinschätzung des Gesundheitsstatus als mäßig oder schlecht
- Behandlung mit langwirkenden Benzodiazepinen oder antikonvulsiven Medikamenten
- Vorhergehende Hyperthyreose
- Starker Koffeinkonsum
- 4 oder weniger Stunden Gehen oder Laufen pro Tag
- Unfähigkeit sich ohne Hilfe der Arme von einem Stuhl zu erheben
- Mangelhafte Tiefenwahrnehmung
- Mangelhafte Kontrastwahrnehmung

- Ruhetachykardie

Die erniedrigte Knochendichte war in dieser Liste von unabhängigen Risikofaktoren kein herausragender Prädiktor für eine neu auftretende Fraktur. Bei der Beurteilung der Wertigkeit der Osteodensitometrie ist somit auch zu beurteilen, inwiefern andere Faktoren dieser Liste in klinischen Studien auf ihre diagnostische Wirksamkeit hin überprüft worden sind.

Weiterführende methodische Aspekte sind insbesondere dem im Auftrag des BMG erstellten HTA-Gutachten sowie den weiteren dem Ausschuß vorliegenden HTA-Gutachten zu entnehmen.

8. Krankheitslast

8.1. Häufigkeit der präklinischen Osteoporose

Die Prävalenz der Osteoporose ist erheblich von ihrer Definition abhängig. Da die Osteoporose gemäß der WHO über eine verminderte Knochendichte definiert wird, ist die Prävalenz der Osteoporose abhängig von dem Schwellenwert, bei dessen Unterschreitung eine Osteoporose diagnostiziert wird.

Die von der WHO 1994 veröffentlichte Abbildung 4 bildet die entsprechenden Häufigkeiten ab.

Abbildung 4: Anteile der als „osteopenisch/osteoporotisch“ eingestuft Frauen an der gesamten Altersgruppe in Abhängigkeit vom verwendeten Schwellenwert (SD=Standardabweichung)

| Schwellenwert der Knochendichte | Anteil der als „osteopenisch / osteoporotisch“ eingestuft Frauen | | |
|---|--|---------------|---------------|
| | 50 – 59 Jahre | 60 – 69 Jahre | 50 – 69 Jahre |
| > 1 SD unter dem altersjustierten Mittelwert (Z-Score < -1) | 16% | 16% | 16% |
| > 2 SD unter dem altersjustierten Mittelwert (Z-Score < -2) | 2,5% | 2,5% | 2,5% |
| > 1 SD unter dem Mittelwert junger gesunder Frauen (T-Score < -1) | 24% | 62% | 43% |
| ≥ 2,5 SD unter dem Mittelwert junger gesunder Frauen (T-Score ≤ -2,5) [WHO-Definition der Osteoporose] | 14,8% | 21,6% | keine Angabe |
| Unterhalb der 20. Perzentile des Wertes junger gesunder Frauen | 67% | 95% | 81% |

International oder national sind keine standardisierten Vergleichsgruppen etabliert. So wird beispielsweise auch der Z-Score verwendet, der sich auf Vergleichsgruppen ähnlichen Alters bezieht. Von den Gerätehersteller werden zum Teil gerätespezifische Vergleichsgruppen als Referenz herangezogen.

8.2. Häufigkeit osteoporose-bedingter Frakturen

8.2.1. Frakturen

Eine prospektive Erhebung im Bezirk Zittau von Wildner et al. 1996 erbrachte das in Abbildung 5 dargestellte Ergebnis. Angegeben ist auch der prozentuale Anteil der mit altersabhängigen Veränderungen assoziierten Frakturen. Als altersabhängige Veränderungen sind u.a. abnehmende Knochendichte und Sturzneigung definiert.

Abbildung 5: Frakturinzidenzen / 10.000 / Jahr und prozentualer Anteil der mit altersabhängigen Veränderungen assoziierten Frakturen.

| Alter | Frauen | | Männer | |
|---------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|
| | Inzidenz / 10.000 / Jahr | % „intrinsisch“ | Inzidenz / 10.000 / Jahr | % „intrinsisch“ |
| 50 - 54 | 289 | 61 | 256 | 21 |
| 55 - 59 | 416 | 71 | 237 | 32 |
| 60 - 64 | 356 | 79 | 288 | 54 |
| 65 - 69 | 321 | 73 | 163 | 44 |
| 70 - 74 | 395 | 81 | 153 | 29 |
| 75 - 79 | 460 | 79 | 270 | 59 |
| 80 - 84 | 481 | 73 | 285 | 39 |
| 85 + | 656 | 83 | 416 | 63 |

Nach dem Gesundheitsbericht für Deutschland, herausgegeben vom Statistischen Bundesamt, waren 1995 von den 81,8 Mio. Bürgern Deutschlands 21,8 Mio. 40 bis 59 Jahre, 13,9 Mio. 60 bis 79 Jahre, 2,9 Mio. 80 bis 89 Jahre und 385.000 über 89 Jahre alt.

Während Wirbelkörperverformungen mit einer relativ geringen, wenn auch meßbaren Krankheitslast einhergehen, haben periphere Skelettfrakturen in (fast) allen Fällen unmittelbare und erhebliche gesundheitliche Auswirkungen.
(zitiert nach dem HTA-Gutachen von Raspe et al. 1998)

8.2.2. Periphere Frakturen

Die European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) liefert Informationen bezüglich der Häufigkeit von peripheren Frakturen in der Altersgruppe von 50 bis 79 Lebensjahren. Danach erlitten in der beobachteten 2.371 Personen umfassenden Kohorte 3,4% der Männer und 5,4% der Frauen periphere Frakturen. Bei den Männern sollen 50% der Frakturen durch ein inadäquates Trauma verursacht worden sein, während es bei den Frauen um 72% der Frakturen handelte.
(zitiert nach dem HTA-Gutachen von Raspe et al. 1998)

8.2.3. Hüftfrakturen

Nach einer von Cöster et al. 1994 publizierten repräsentativen Erhebung in den alten Bundesländern liegt die Inzidenzrate der Schenkelhalsfrakturen für Frauen und Männer > 35 Jahre bei 235,5 pro 100.000 Frauen und 135,9 pro 100.000 Männern. Ein exponentieller Anstieg der Häufigkeiten wurde für beide Geschlechter nach dem 70. Lebensjahr beobachtet.

Gemäß der EVOS-Studie liegt der Anteil der als osteoporoseassoziiert (gemäß der WHO-Definition) anzusehenden Femurhalsfrakturen bei Frauen bei 66% und bei Männern bei 44% (identisch zur LWS).

(zitiert nach dem HTA-Gutachen von Raspe et al. 1998)

8.2.4. Wirbelkörperfrakturen

Nach der European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) treten bei Personen im Alter von 50 bis 79 Lebensjahren bei 3,1% der Frauen und 3,2% der Männer neue Wirbelkörperdeformitäten auf.

Für vertebrale Frakturen ist die Ermittlung des osteoporotisch bedingten Anteils extrem schwierig – insbesondere gehen bei dieser Abschätzung die Unsicherheiten durch die unterschiedlichen Definitionen der Wirbelkörperdeformitäten ein. Die EVOS-Daten zeigen, daß in Abhängigkeit von der verwendeten Definition der Wirbelkörperdeformität und der Anzahl und Lokalisation der Knochendichtemessungen unterschiedliche Anteile aller Wirbelkörperdeformitäten als osteoporoseassoziiert (gemäß der WHO-Definition) angesehen werden müssen. Für Osteoporose an der LWS lagen diese Anteile bei Frauen bei 66%, bei Männern bei 44%.

(zitiert nach dem HTA-Gutachten von Raspe et al. 1998)

9. Abrechnungsgrundlage

Die Abrechnung der Osteodensitometrie erfolgt über die Position 5300 des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM):

Position 5300 Osteodensitometrische Untersuchung(en) (Photonenabsorptions-Technik) an einem oder mehreren Teilen des peripheren Skeletts und/oder des Achsenskeletts

Die Position 5300 wurde im Jahre 1996 in den KVen der alten Bundesländer und Berlin 766.300 mal abgerechnet. Die Punktzahl beträgt 450. Bei einem durchschnittlichen Gesamtpunktwert der GKV West aus dem Jahre 1996 von 7,2 Deutschen Pfennigen ergaben sich Gesamtkosten von ca. 25 Mio. DM.

10. Indikationsbezogener Nutzen und Notwendigkeit der Methode

In die eingehende Erörterung der Osteodensitometrie bei den einzelnen Indikationen wurden die eingegangenen Stellungnahmen, die Ergebnisse der HTA-Gutachten, Empfehlungen aus Leitlinien (sofern vorhanden) und die aktuelle medizinisch-wissenschaftliche Literatur, wie von den Sachverständigen und in den HTA-Gutachten benannt sowie durch eine Eigenrecherche identifiziert, detailliert analysiert und hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit für die Beratung des Ausschusses bewertet, wobei der Ausschuß ausdrücklich die Auswahl und Umfang der im einzelnen bewerteten Literatur als umfassend und nicht ergänzungsbedürftig bestätigte.

Der Ausschuß kam bei diesen ausführlichen Beratungen zu nachfolgend aufgeführten Ergebnissen zu den Einzelindikationen.

10.1. Typ I Osteoporose - Primäre Prävention (z.B. generelle Hormonsubstitution bei Frauen in der Peri- und Postmenopause)

Stellungnahmen und andere vom Ausschuß im Einzelnen ausgewertete wissenschaftliche Unterlagen:

| | |
|---------------------------------|--|
| HTA-Gutachten | Ablehnend: HTA ECRI, HTA Köbberling, HTA Lübeck Indirekt ablehnend: HTA BCOHTA, HTA INAHTA Befürwortend: Keine identifiziert |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | van Hemert, A. M., Vandenbroucke, J. P., Birkenhager, J. C., and Valkenburg, H. A. Prediction of osteoporotic fractures in the general population by a fracture risk score. A 9-year follow-up among middle-aged women. Am.J.Epidemiol. 132(1), 123-135. 7-1990. |
| Leitlinien | Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Eigenrecherche der Geschäftsführung konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation bewerten. |
| Stellungnahmen | Ablehnend: SN MDK No Die anderen Stellungnahmen nehmen zu dieser Indikation keine Stellung |

Eine ausführliche methodisch-biometrische Kritik der Studie findet sich im Anhang 13.2.1.

Die Verfasser der Studie von van Hemert et al. resümieren (S.134): Die Resultate deuten darauf hin, daß es ineffizient sein könnte, den Status von Risikofaktoren dazu einzusetzen, Frauen zu identifizieren, die für eine Teilnahme an Programmen zur Frakturprävention geeignet sind. Besser, oder zumindest ökonomischer, wäre die Empfehlung allen (früh-) postmenopausalen Frauen, falls es keine Kontraindikation gibt, eine Östrogentherapie zu empfehlen als eine Subgruppe von Frauen auf der Basis von Risikofaktoren zu selektieren, die kaum das Eintreten zukünftiger Frakturen vorhersagen können.

Die Studie wird ausführlich unter 1.1.2. (Sekundäre Prävention) behandelt.

HTA Lübeck (S.124): Im Rahmen der Primärprävention der Osteoporose hat die Osteodensitometrie keinen Stellenwert.

HTA ECRI (S.22/23): In dem HTA-Gutachten der ECRI wird explizit ausgeführt, daß bei einer generellen Empfehlung der Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen die Notwendigkeit eines Screenings der Knochendichte minimiert würde („Universal use HRT for prevention of heart disease and osteoporotic fractures has not yet been recommended, but if it is, then the need for BMD screening to identify those who would benefit most from treatment would be minimized.“).

HTA Köbberling (siehe Kurzzusammenfassung am Anfang des Gutachtens): Ogleich sie für wissenschaftliche Fragestellungen möglicherweise hilfreich sein kann, ist ein praktischer medizinischer Nutzen der Knochendichtemessung durch

keine Studie belegt. Für Therapieentscheidungen oder für sonstige ärztliche Entscheidungsfindungen ist die Methode kaum brauchbar. Der potentielle Schaden der Knochendichtemessung liegt darin, daß auf der Basis solcher Meßwerte nicht selten Behandlungsversuche mit Präparaten eingeleitet werden, die in ihrer Wirksamkeit nicht gesichert und potentiell schädlich sind. Bei nicht belegtem Nutzen und potentielltem Risiko muß das Nutzen-Risiko-Verhältnis als ungünstig bezeichnet werden.

Anmerkung der Geschäftsführung: Der Geschäftsführung ist keinerlei Literatur oder Stellungnahme bekannt, in der die primäre Prävention als eine Indikation zur Anwendung der ODM benannt wird.

Fazit des Arbeitsausschusses (15.Sitzung am 25.02.1999):

Nutzen: Der Nutzen einer ODM bei dieser Indikation ist in keiner dem Ausschuß bekannten Expertenaussage bzw. in keiner der bekannten Literaturstellen behauptet worden. Eine Studie zu dieser Indikation liegt nicht vor.

Notwendigkeit: Dem Arbeitsausschuß sind keine Literaturfundstellen, Sachverständigenaussagen, HTA-Gutachten, Leitlinien o.ä. bekannt, die die ODM bei dieser Indikation als notwendig ansehen. Auch wenn die Hormonersatztherapie als primär präventive Maßnahme zur Verhinderung einer Osteoporose diskutiert würde, bestünde keine Notwendigkeit zu einer Osteoporose-Diagnostik. Die Therapie würde dabei allen postmenopausalen Frauen empfohlen – eine diagnostische Selektion von Risikopatienten wäre somit nicht notwendig.

Wirtschaftlichkeit: Studien oder Kalkulationen zur Wirtschaftlichkeit liegen nicht vor. Aufgrund des nicht belegten Nutzens und der fehlenden Notwendigkeit sieht der Ausschuß das Kriterium der Wirtschaftlichkeit nicht als erfüllt an.

Evidenzeinstufung der gesichteten Primärstudie (van Hemert et al.) durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Eine Anwendung der ODM bei dieser Indikation kann nicht empfohlen werden.

10.2. Typ I Osteoporose - Sekundäre Prävention (Identifikation von Frauen in der Peri- und Postmenopause, die Fragilitäts-bedingte Frakturen erleiden werden) ohne Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren

Stellungnahmen und andere vom Ausschuß im Einzelnen ausgewertete wissenschaftliche Unterlagen:

| | |
|--|---|
| a) HTA-Gutachten | Ablehnend: HTA BCOHTA, HTA ECRI, HTA INAHTA, HTA Köbberling, HTA Lübeck Befürwortend: Keine identifiziert. |
| b) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | <u>Primärstudien:</u> Cummings, S. R., Black, D. M., Nevitt, M. C., Browner, W., Cauley, J., Ensrud, K., Genant, H. K., Palermo, L., Scott, J., and Vogt, T. M. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. Lancet 341(8837), 72-75. 1-9-1993. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Cummings, S. R., Nevitt, M. C., Browner, W. S., Stone, K., Fox, K. M., Ensrud, K. E., Cauley, J., Black, D., and Vogt, T. M. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. N.Engl.J Med 332(12), 767-773. 3-23-1995. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Rubin, S. M. and Cummings, S. R. Results of bone densitometry affect women's decisions about taking measures to prevent fractures. Ann.Intern.Med. 116(12 Pt 1), 990-995. 6-15-1992. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | van Hemert, A. M., Vandenbroucke, J. P., Birkenhager, J. C., and Valkenburg, H. A. Prediction of osteoporotic fractures in the general population by a fracture risk score. A 9-year follow-up among middle-aged women. Am.J.Epidemiol. 132(1), 123-135. 7-1990. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | <u>Übersichtsarbeiten</u> Cummings, S. R. and Black, D. Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women: a review of findings from prospective studies. Am.J Med 98(2A), 24S-28S. 2-27-1995. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Kanis, J. A. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. Osteoporos.Int. 4(6), 368-381. 11-1994. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Leeds, England School of Public Health University of Leeds. University of Leeds: Screening for osteoporosis to prevent fractures: Should population based bone screening programmes aimed at the prevention of fractures in elderly women be established? Effective Health Care Bulletin . 1992. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Marshall, D., Johnell, O., and Wedel, H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 312(7041), 1254-1259. 5-18-1996. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Marshall, D. A., Sheldon, T. A., and Jonsson, E. Recommendations for the application of bone density measurement. What can you believe? Int.J Technol.Assess.Health Care 13(3), 411-419. 1997. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Seeman, E. Osteoporosis: trials and tribulations. Am.J Med 103(2A), 74S-87S. 8-18-1997. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Winter, E. F. Knochendichtemessung - Anspruch, Kritik, Konsequenzen. Gesundh.-Wes. 57, 196-200. 1995. |
| c) Leitlinien, Konsensuspapiere | Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Eigenrecherche der Geschäftsführung konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der ODM ohne Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren bei dieser Indikation befürworten. |
| d) Stellungnahmen verschickt zur 14.Sitzung | Eingeschränkt befürwortend (selektives Screening bei Verdacht auf Osteoporose): SN Biersack, SN DAGO, SN Hesch, SN Mühlbach („bei Frauen mit Risikoanamnese“), SN Raue, SN Wüster, SN Ziegler („bei |

| | |
|--|--|
| | Menschen mit Risiken“) Ablehnend: SN MDK No |
|--|--|

Eine ausführliche methodisch-biometrische Kritik der einzelnen Studien findet sich im Anhang 13.2.1.

Schlußfolgerungen der HTA-Gutachten:

HTA Lübeck (S.2,S.124): Eine nennenswerte Effektivität der ODM als Screeningintervention zur Früherkennung einer Osteopenie/-porose und damit Frakturgefährdung von asymptomatischen postmenopausalen Frauen, welcher wirksam begegnet werden könnte, lässt sich anhand der wissenschaftlichen Literatur derzeit nicht belegen. Unter dieser Indikationsstellung sind vermutlich deutlich weniger als 8% der zu erwartenden Frakturen zu verhindern.

Auch die Effektivität eines risikoselektiven Screenings, zum Beispiel in bestimmten Altersgruppen, ist aus der wissenschaftlichen Literatur bisher nur grob und unzuverlässig einzuschätzen. Ein systematisch entwickeltes Risikofaktorprofil, welches Indikationen, die von zusätzlichen Informationen aus Knochendichtemessungen profitieren, identifiziert, und in therapeutische Konsequenzen umsetzt, bleibt zu entwickeln. Danach wäre in Modellversuchen oder in experimenteller Versorgungsforschung der mögliche Nutzen erneut zu überprüfen und im Anschluß daran eine neue Verfahrensbewertung vorzunehmen.

HTA BCOHTA (S.121): Die ODM ist nicht geeignet, akkurat Frauen zu identifizieren, die in ihrem weiteren Leben Frakturen erleiden werden und den weiteren klinischen Verlauf bei diesen Frauen durch geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen zu beeinflussen. Die langfristigen Effekte der gegenwärtig zur Verfügung stehenden therapeutischen Maßnahmen sind unklar und ein Screening mittels der ODM hat mehr Nach- als Vorteile.

HTA ECRI (S.79-82): Der Nutzen eines Screenings auf verminderte Knochendichte bei Frauen in der Perimenopause unter Anwendung der Osteodensitometrie und einer unter Berücksichtigung des Meßwertes einzuleitenden Hormonsubstitution, ist umstritten und nicht belegt. Falls es zu einer generellen Empfehlung zur Hormonsubstitution bei Frauen in der Postmenopause kommen sollte, entfällt die Notwendigkeit eines Screenings auf verminderte Knochendichte.

HTA INAHTA (S.1 des Statement of findings): Die derzeit (Juli 1996) zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Belege rechtfertigen nicht die Durchführung eines Knochendichtescreenings und Einleitung von darauf basierenden therapeutischen Interventionen mittels einer Hormonsubstitution oder Calcitoningabe.

HTA Köbberling (siehe Kurzzusammenfassung am Anfang des Gutachtens): Obgleich sie für wissenschaftliche Fragestellungen möglicherweise hilfreich sein kann, ist ein praktischer medizinischer Nutzen der Knochendichtemessung durch keine Studie belegt. Für Therapieentscheidungen oder für sonstige ärztliche Entscheidungsfindungen ist die Methode kaum brauchbar. Der potentielle Schaden der Knochendichtemessung liegt darin, daß auf der Basis solcher Meßwerte nicht selten Behandlungsversuche mit Präparaten eingeleitet werden, die in ihrer Wirksamkeit nicht gesichert und potentiell schädlich sind. Bei nicht belegtem Nutzen

und potentielltem Risiko muß das Nutzen-Risiko-Verhältnis als ungünstig bezeichnet werden.

Fazit des Arbeitsausschusses (15.Sitzung am 25.02.1999):

Nutzen: Alle identifizierten HTA-Gutachten lehnen die ODM bei dieser Indikation ab. Eine diagnostische Wirksamkeit der Anwendung der ODM allein oder in Kombination mit anderen potentiellen Risikofaktoren ist bei dieser Indikation durch keine Studie hinreichend belegt. Die Assoziation der Knochendichte mit zukünftigen Frakturen konnte zwar gezeigt werden, der Vorhersagewert der ODM beim einzelnen Patienten ist unter Berücksichtigung der weitreichenden therapeutischen Entscheidungen bei Fehlen eines belegten Schwellenwertes jedoch als gering anzusehen. Unklar bleibt auch, ob konsekutive therapeutische Maßnahmen Frauen mit normaler Knochendichte vorenthalten werden sollten. Risiken aus Fehlverhalten, die aus dem Wissen um den eigenen Knochendichtestatus begründet sind, können nicht ausgeschlossen werden.

Notwendigkeit: a) Generell ist eine wirksame Prävention von Hüftfrakturen sowohl aus individueller als auch volkswirtschaftlicher Perspektive als notwendig anzusehen. Da therapeutische Maßnahmen über Jahrzehnte durchgeführt werden müßten und potentielle Risiken bisher nicht ausgeschlossen werden konnten, wäre jedoch eine Beschränkung auf sicher frakturgefährdete Patientinnen erforderlich; b) Eine Notwendigkeit zur Anwendung der ODM bei dieser Indikation ist aufgrund des nicht belegten Nutzens nicht gegeben.

Wirtschaftlichkeit: Aufgrund des nicht belegten Nutzens und der fehlenden Notwendigkeit sieht der Ausschuß das Kriterium der Wirtschaftlichkeit nicht als erfüllt an. Die in den HTA-Gutachten vorliegenden Berechnungen zeigen, daß die ODM bei dieser Indikation unwirtschaftlich ist.

Evidenzeinstufung der gesichteten Primärstudien durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Eine Anwendung der ODM kann bei dieser Indikation nicht empfohlen werden.

10.3. Typ I Osteoporose - Sekundäre Prävention (Identifikation von Frauen in der Peri- und Postmenopause, die Fragilitäts-bedingte Frakturen erleiden werden) unter Hinzuziehung weiterer Risikofaktoren

Stellungnahmen und andere vom Ausschuß im Einzelnen ausgewertete wissenschaftliche Unterlagen:

| | |
|--|---|
| a) HTA-Gutachten | Ablehnend: HTA-Lübeck |
| b) Literatur | Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | <u>Primärstudien:</u> Cummings, S. R., Black, D. M., Nevitt, M. C., Browner, W., Cauley, J., Ensrud, K., Genant, H. K., Palermo, L., Scott, J., and Vogt, T. M. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. Lancet 341(8837), 72-75. 1-9-1993. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | van Hemert, A. M., Vandenbroucke, J. P., Birkenhager, J. C., and Valkenburg, H. A. Prediction of osteoporotic fractures in the general population by a fracture risk score. A 9-year follow-up among middle-aged women. Am.J.Epidemiol. 132(1), 123-135. 7-1990. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | <u>Übersichtsarbeiten</u> Cummings, S. R. and Black, D. Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women: a review of findings from prospective studies. Am.J Med 98(2A), 24S-28S. 2-27-1995. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Kanis, J. A. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. Osteoporos.Int. 4(6), 368-381. 11-1994. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Leeds, England School of Public Health University of Leeds. University of Leeds: Screening for osteoporosis to prevent fractures: Should population based bone screening programmes aimed at the prevention of fractures in elderly women be established? Effective Health Care Bulletin . 1992. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Marshall, D., Johnell, O., and Wedel, H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 312(7041), 1254-1259. 5-18-1996. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Marshall, D. A., Sheldon, T. A., and Jonsson, E. Recommendations for the application of bone density measurement. What can you believe? Int.J Technol.Assess.Health Care 13(3), 411-419. 1997. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Seeman, E. Osteoporosis: trials and tribulations. Am.J Med 103(2A), 74S-87S. 8-18-1997. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Winter, E. F. Knochendichtemessung - Anspruch, Kritik, Konsequenzen. Gesundh.-Wes. 57, 196-200. 1995. |
| c) Leitlinien, Konsensuspapiere verschickt zur 14.Sitzung | Befürwortend (selektives Screening bei Verdacht auf Osteoporose): Leitlinien des Council of the National Osteoporosis Foundation, South Africa; Leitlinie der AACE (The American Association of Clinical Endocrinologists); Leitlinie der Australian Rheumatology Association |
| d) Stellungnahmen verschickt zur 14.Sitzung | Befürwortend: SN Biersack, SN DAGO, SN Hesch, SN Mühlbach („bei Frauen mit Risikoanamnese“), SN Raue, SN Wüster, SN Ziegler („bei Menschen mit Risiken“) Ablehnend: SN MDK No |

Eine ausführliche methodisch-biometrische Kritik der einzelnen Studien findet sich im Anhang Nr. 13.2.1.

HTA Lübeck (S.2,S.124): Auch die Effektivität eines risikoselektiven Screenings, zum Beispiel in bestimmten Altersgruppen, ist aus der wissenschaftlichen Literatur bisher nur grob und unzuverlässig einzuschätzen. Ein systematisch entwickeltes

Risikoprofil, welches Indikationen, die von zusätzlichen Informationen aus Knochendichtemessungen profitieren und in therapeutische Konsequenzen umsetzt, bleibt zu entwickeln. Danach wäre in Modellversuchen oder in experimenteller Versorgungsforschung der mögliche Nutzen erneut zu überprüfen und im Anschluß daran eine neue Verfahrensbewertung vorzunehmen.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Nutzen: Obwohl u.a. in den Studien von Cummings et al. 1993 und van Hemert et al. 1990 neben einer erniedrigten Knochendichte eine Reihe weiterer Risikofaktoren identifiziert und beschrieben wurden, konnte keine Studie identifiziert werden, die den Nutzen dieser Risikofaktoren (z.B. in Form von Risikoprofilen) innerhalb kontrollierter, klinischer Studien belegt.

Notwendigkeit: Aufgrund der fehlenden Evaluation des Nutzens in prospektiven, klinischen Studien kann nicht die Schlußfolgerung gezogen werden, die ODM sei bei dieser Indikation notwendig.

Wirtschaftlichkeit: Aufgrund des nicht belegten Nutzens und der nicht belegten Notwendigkeit sieht der Ausschuß das Kriterium der Wirtschaftlichkeit nicht als erfüllt an.

Evidenzeinstufung der gesichteten Primärstudien durch den Arbeitsausschuß: III.

Eine Anwendung der ODM bei dieser Indikation kann nicht empfohlen werden.

10.4. Typ I Osteoporose - Tertiäre Prävention (nach Fragilitäts-bedingten Frakturen)

Stellungnahmen und andere vom Ausschuß im Einzelnen ausgewertete wissenschaftliche Unterlagen:

| | |
|--|---|
| a) HTA-Gutachten | Befürwortend: HTA Lübeck Ablehnend: HTA INAHTA (S.1, in Bezug auf Screening in Kombination mit Östrogen- oder Calcitonintherapie), HTA Köbberling |
| b) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | <u>Primärstudien:</u> Black, D. M., Cummings, S. R., Karpf, D. B., Cauley, J. A., Thompson, D. E., Nevitt, M. C., Bauer, D. C., Genant, H. K., Haskell, W. L., Marcus, R., Ott, S. M., Torner, J. C., Quandt, S. A., Reiss, T. F., and Ensrud, K. E. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 348(9041), 1535-1541. 12-7-1996. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Cummings, S. R., Nevitt, M. C., Browner, W. S., Stone, K., Fox, K. M., Ensrud, K. E., Cauley, J., Black, D., and Vogt, T. M. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. N.Engl.J Med 332(12), 767-773. 3-23-1995. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Ensrud, K. E., Black, D. M., Palermo, L., Bauer, D. C., Barrett-Connor, E., Quandt, S. A., Thompson, D. E., and Karpf, D. B. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial [see comments]. Arch.Intern.Med. 157(22), 2617-2624. 12-8-1997. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Harris, S. T., Watts, N. B., Jackson, R. D., Genant, H. K., Wasnich, R. D., Ross, P., Miller, P. D., Licata, A. A., and Chesnut, C. H. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy [see comments]. Am.J.Med. 95(6), 557-567. 12-1993. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Lieberman, U. A., Weiss, S. R., Broll, J., Minne, H. W., Quan, H., Bell, N. H., Rodriguez, Portales J., Downs-RW, Jr, Dequeker, J., Favus, M., and et, al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group [see comments]. N.Engl.J Med 333(22), 1437-1443. 11-30-1995. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Ross, P. D., Genant, H. K., Davis, J. W., Miller, P. D., and Wasnich, R. D. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. Osteoporos.Int. 3(3), 120-126. 5-1993. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Storm, T., Thamsborg, G., Steiniche, T., Genant, H. K., and Sorensen, O. H. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis [see comments]. N.Engl.J.Med. 322(18), 1265-1271. 5-3-1990. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Wasnich, R. D., Davis, J. W., and Ross, P. D. Spine fracture risk is predicted by non-spine fractures. Osteoporos.Int. 4(1), 1-5. 1-1994. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | <u>Übersichtsarbeiten</u> Seeman, E. Osteoporosis: trials and tribulations. Am.J Med 103(2A), 74S-87S. 8-18-1997. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Marshall, D., Johnell, O., and Wedel, H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 312(7041), 1254-1259. 5-18-1996. |
| Studie zur 14.Sitzung zugesandt | Marshall, D. A., Sheldon, T. A., and Jonsson, E. Recommendations for the application of bone density measurement. What can you believe? Int.J Technol.Assess.Health Care 13(3), 411-419. 1997. |
| c) Leitlinien, Konsensuspapiere | Implizit befürwortet: (Selektives Screening bei Verdacht auf Osteoporose): Leitlinien des Council of the National Osteoporosis Foundation, South Africa; Leitlinie der AACE (The American Association of Clinical Endocrinologists); Leitlinie der Australian Rheumatology Association Befürwortend: AWMF (Patienten mit röntgenologisch auffälligen Befunden) |
| d) Stellungnahmen | Befürwortend: SN Biersack, SN DAGO, SN Hesch, SN Mühlbach, SN |

| | |
|---------------------------|---|
| verschickt zur 14.Sitzung | Raue, SN Wüster, SN Ziegler Ablehnend: MDK No (S.17) |
|---------------------------|---|

Eine ausführliche methodisch-biometrische Kritik der einzelnen Studien findet sich im Anhang 13.2.2.

Schlußfolgerungen der HTA-Gutachten

HTA-Lübeck (S.2,S.123/124): Der Einfluß einer niedrigen Knochendichte als unabhängiger Risikofaktor für Refrakturen ist durch Daten aus prospektiven Kohortenstudien belegt. Der Effekt einer Bisphosphonattherapie zur Senkung von Frakturaten in der Hochrisikogruppe (Patientinnen mit Frakturen und niedriger Knochendichte) ist durch kontrollierte Interventionsstudien der Evidenzklasse I und II belegt. Schätzungen unter Einbezug dieser Ergebnisse ergaben, daß bei Patientinnen mit prävalenten Frakturen ein Programm aus osteodensitometrischem Screening mit anschließender Bisphosphonattherapie von Frauen mit unterschiedlicher Knochendichte, je nach Interventionsschwelle zwischen 5 und 30% der zu erwartenden Folgefrakturen verhindern kann. Einschränkend muß angemerkt werden, daß die Darstellungen sich nur auf weibliche Patienten im Alter von 50 Jahren und mehr beziehen. Außerdem stammen die Daten zu Therapieerfolgen aus klinischen Studien, ihre Übertragbarkeit auf die alltägliche Versorgungssituation bleibt zu evaluieren.

HTA INAHTA (S.1 des Statement of findings): Die derzeit (Juli 1996) zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Belege rechtfertigen nicht die Durchführung eines Knochendichtescreenings und Einleitung von darauf basierenden therapeutischen Interventionen mittels einer Hormonsubstitution oder Calcitoningabe.

HTA Köbberling (siehe Kurzzusammenfassung am Anfang des Gutachtens): Obgleich sie für wissenschaftliche Fragestellungen möglicherweise hilfreich sein kann, ist ein praktischer medizinischer Nutzen der Knochendichtemessung durch keine Studie belegt. Für Therapieentscheidungen oder für sonstige ärztliche Entscheidungsfindungen ist die Methode kaum brauchbar. Der potentielle Schaden der Knochendichtemessung liegt darin, daß auf der Basis solcher Meßwerte nicht selten Behandlungsversuche mit Präparaten eingeleitet werden, die in ihrer Wirksamkeit nicht gesichert und potentiell schädlich sind. Bei nicht belegtem Nutzen und potentiell hohem Risiko muß das Nutzen-Risiko-Verhältnis als ungünstig bezeichnet werden.

Eine Befürwortung der Anwendung der Osteodensitometrie bei dieser Indikation kann implizit aus der Mehrzahl der Stellungnahmen abgeleitet werden, die dem Ausschuß im Rahmen der Anhörung zugeleitet wurden.

Lediglich im HTA-Gutachten des Institutes für Sozialmedizin der Universität Lübeck findet sich jedoch eine ausführliche Erörterung zur Frage des Nutzens der Osteodensitometrie bei dieser Indikation unter Zugrundelegung der Evidenz aus klinischen Studien.

Unter Berücksichtigung der aktuellen wissenschaftlichen Literatur kommt dieses Gutachten zu der Schlußfolgerung, daß bei Patientinnen (Alter über 50 Jahre) mit prävalenten Frakturen ein Programm aus osteodensitometrischem Screening mit anschließender Bisphosphonattherapie je nach Interventionsschwelle zwischen 5

und 30% der zu erwartenden Folgefrakturen verhindert werden könnten. Einschränkend wird jedoch angemerkt, daß die Daten zu Therapieerfolgen aus klinischen Studien stammen, ihre Übertragbarkeit auf die alltägliche Versorgungssituation bleibe zu evaluieren.

Anhörung von Prof. Dr. Dr. Raspe in der 17. Sitzung des Arbeitsausschusses am 22.04.1999

Unter Erläuterung der bisherigen Diskussion im Arbeitsausschuß wird der Leiter des Institutes für Sozialmedizin der Medizinischen Universität Lübeck, Herr Prof. Dr. Dr. Raspe, vor dem Arbeitsausschuß mündlich angehört. Herr Prof. Dr. Dr. Raspe ist verantwortlicher Leiter der Arbeitsgruppe, die im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit ein HTA-Gutachten zur Osteodensitometrie bei Osteoporose verfaßt hat, das im November 1998 fertiggestellt wurde.

Er berichtet zunächst über neuere Literatur, die nach Fertigstellung des HTA-Gutachtens veröffentlicht wurde. Nach ausführlicher Diskussion mit den Mitgliedern des Arbeitsausschusses resümiert er, daß auch unter Berücksichtigung der aktuellen wissenschaftlichen Literatur die Schlußfolgerungen des HTA-Gutachtens weiterhin gültig seien.

Im Rahmen der Primärprävention der Osteoporose habe die Osteodensitometrie auch unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur keinen Stellenwert.

Auch eine Durchführung der Osteodensitometrie im Rahmen der sekundären Prävention einer Osteoporose könne bei Berücksichtigung der aktuellen Literatur nicht empfohlen werden.

Bezüglich der Beurteilung der Tertiären Prävention gelte weiterhin, daß bei Patienten mit Vorfrakturen die Messung einer erniedrigten Knochendichte diejenigen Patienten identifiziert, bei denen durch eine anschließende medikamentöse Therapie je nach Interventionsschwelle zwischen 5 und 30% der zu erwartenden Folgefrakturen verhindert werden könnten. Aus den Studien gehe eindeutig hervor, daß die durch die Osteodensitometrie nicht als therapiebedürftig eingestuft Patienten keine entsprechende Risikominderung bei gleicher medikamentöser Therapie zu erwarten hätten, da u.a. 50 bis 70% der vorbestehenden Frakturen nicht osteoporose-bedingt seien. Der Nutzen der Osteodensitometrie bei diesen Patienten bestätige sich somit auch dahingehend, daß unnötige, kostenintensive, medikamentöse Therapien vermieden werden.

Fazit des Arbeitsausschusses (18.Sitzung am 22.05.1999):

Zur medizinischen Notwendigkeit der Methode:

Die Osteoporose gehört volkswirtschaftlich zu einer der bedeutendsten Krankheiten. Die WHO hat sie aufgrund ihrer Krankheitsfolgen und der Diagnose- sowie Therapiekosten in die Liste der weltweit zehn bedeutendsten Krankheiten aufgenommen. In Deutschland leiden ca. vier bis sechs Millionen Menschen an Osteoporose. 85% davon sind Frauen. Bei 30% aller Frauen nach der Menopause kommt es zu einer Osteoporose (nach Prof. Oberender, Universität Bayreuth). Eine diagnostische Methode, die zuverlässig frakturgefährdete und therapiebedürftige Patienten identifiziert, wäre grundsätzlich erforderlich. Ob die Osteodensitometrie hierzu geeignet ist, war Gegenstand der eingehenden Überprüfung des Nutzens der Methode.

Zum Nutzen der Methode:

Stellungnahmen: Die für den Bundesausschuß abgegebenen Sachverständigenstimmungen (außer MDK) befürworten zwar generell die Anwendung der Osteodensitometrie zur Diagnostik der Osteoporose, jedoch wird das diagnostische und therapeutische Vorgehen in der Regel nicht

konkretisiert und nicht qualitativ belegt.

Leitlinien: Es gibt nationale und internationale Leitlinien, die die Anwendung der Osteodensitometrie zur Osteoporosedagnostik empfehlen. Diese Leitlinien verweisen teilweise auf wissenschaftliche Literatur, ohne jedoch ihre Anwendungsempfehlungen qualitativ aus dieser Literatur zu belegen. Der Nutzen der Osteodensitometrie kann daher aus diesen Leitlinien nicht abgeleitet werden.

HTA-Gutachten: Nationale und internationale HTA-Gutachten, die das fachlich-medizinische Wissen zu dieser Methode umfassend darstellen, kommen nach einer Übersicht im „International Journal of Technology Assessment in Health Care, 13:3 (1997)“ zu um so kritischeren bis ablehnenden Schlußfolgerungen hinsichtlich des Nutzens der Methode, je systematischer und unabhängiger die Gutachten erstellt wurden.

Das im Auftrag des BMG für den Bundesausschuß aktuell im November 1998 abgeschlossene HTA-Gutachten „Verfahrensbewertung: Osteodensitometrie bei Osteoporose“ diskutiert den Stellenwert der Osteodensitometrie bei Typ-I-Osteoporose (Peri- und postmenopausale Frauen). Das Gutachten sieht bei Auswertung der internationalen wissenschaftlichen Literatur keinen ausreichenden Beleg für den Nutzen einer Anwendung der Osteodensitometrie im Rahmen der Primärprävention (Verhinderung der Osteoporose z.B. durch generelle Hormonsubstitution bei Frauen in der Peri- und Postmenopause), ebenso wenig im Rahmen der Sekundärprävention (gezielte Diagnostik zur Identifikation osteoporose-gefährdeter Personen). Der fehlende Beleg zum Nutzen der Osteodensitometrie im Rahmen der Sekundärprävention bezieht sich auch auf Personen, bei denen anamnestische oder sonstige Risikofaktoren für eine Osteoporose vorliegen.

Das o.g. HTA-Gutachten bestätigt dagegen Belege zum medizinischen Nutzen der Anwendung der Osteodensitometrie im Rahmen der Tertiärprävention (Verhinderung weiterer osteoporose-bedingter Frakturen bei Patientinnen, die bereits osteoporose-bedingt Frakturen ohne adäquates Trauma erlitten haben). Bei diesen Patientinnen ist die Osteodensitometrie geeignet, diejenigen zu identifizieren, bei denen durch eine anschließende medikamentöse Therapie je nach Interventionsschwelle zwischen 5 und 30% der zu erwartenden Folgefrakturen verhindert werden können. Der Nutzen der Osteodensitometrie im Rahmen der Tertiärprävention bestätigt sich auch dahingehend, daß gleichermaßen Patientinnen identifiziert werden, deren Frakturen nicht osteoporose-bedingt sind und bei denen deshalb eine kostenintensive, medikamentöse Therapie medizinisch nicht notwendig oder sogar mit erheblichen Risiken behaftet ist.

Die Eigenrecherche und Auswertung der wissenschaftlichen Literatur durch den Ausschuß bestätigt die Schlußfolgerungen des HTA-Gutachtens für die Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention bei Typ-I-Osteoporose.

Zur Wirtschaftlichkeit:

Zur Wirtschaftlichkeit der Osteodensitometrie im Rahmen der Tertiärprävention sind dem Ausschuß keine zuverlässigen nationalen oder internationalen Berechnungen bekannt. Eine Kosten/Nutzenabwägung in Bezug auf den einzelnen Patienten und in Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten ist daher zur Zeit nicht möglich.

Ergebnis der Beratung im Arbeitsausschuß:

Unter umfassender Berücksichtigung aller aktuellen Erkenntnisse zum Nutzen, zur Notwendigkeit und zur Wirtschaftlichkeit empfiehlt der Arbeitsausschuß, die Osteodensitometrie in ihrer Anwendung zu Lasten der GKV auf solche Patienten einzuschränken, die eine Fraktur ohne adäquates Trauma erlitten haben und bei denen gleichzeitig aufgrund anderer anamnestischer und klinischer Befunde ein begründeter Verdacht auf eine Osteoporose besteht.

10.5. Typ-II-Osteoporose (Definiert als Osteoporose bei Männern und Frauen, Lebensalter über 70 Jahre)

Stellungnahmen und andere vom Ausschuß im Einzelnen ausgewertete wissenschaftliche Unterlagen:

| | |
|--|---|
| a) HTA-Gutachten | Es konnten keine HTA-Gutachten gefunden werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation diskutieren. |
| b) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | Zu dieser Indikation konnten in einer aktuellen Recherche keine Studien identifiziert werden |
| c) Leitlinien, Konsensuspapiere | Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Eigenrecherche der Geschäftsführung konnten nationale oder internationale, evidenzbasierte Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation bewerten. |
| d) Stellungnahmen verschickt zur 14.Sitzung | Ablehnend: MDK No (generelle Ablehnung der ODM) |

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Nutzen: Der Nutzen einer ODM bei einer Typ-II-Osteoporose ist weder durch entsprechende Studien noch evidenzbasierte Leitlinien belegt.

Notwendigkeit: Generell besteht zwar die Notwendigkeit bei diesem Krankheitsbild eine Osteoporose verlässlich zu diagnostizieren, jedoch ist die ODM aufgrund des fehlenden Nachweises des Nutzens hierfür nicht geeignet und deshalb nicht notwendig.

Wirtschaftlichkeit: Studien oder Berechnungen zur Wirtschaftlichkeit der ODM bei dieser Indikation liegen nicht vor.

Eine Anwendung der ODM bei dieser Indikation kann nicht empfohlen werden.

10.6. Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Malabsorption

Stellungnahmen und andere vom Ausschuß im Einzelnen ausgewertete wissenschaftliche Unterlagen:

| | |
|--|---|
| a) HTA-Gutachten | Es konnten keine HTA-Gutachten gefunden werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation diskutieren. |
| b) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt Studie zur 16.Sitzung zugesandt | <u>Primärstudien:</u> Tjellesen, L., Nielsen, P. K., and Staun, M. Body composition by dual-energy X-ray absorptiometry in patients with Crohn's disease [In Process Citation]. Scand.J Gastroenterol. 33(9), 956-960. 9-1998. Walters, J. R., Banks, L. M., Butcher, G. P., and Fowler, C. R. Detection of low bone mineral density by dual energy x ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treated coeliac disease. Gut 37(2), 220-224. 8-1995. |
| c) Leitlinien, Konsensuspapiere | Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Eigenrecherche der Geschäftsführung konnten nationale oder internationale, evidenzbasierte Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation bewerten. |
| d) Stellungnahmen verschickt zur 14.Sitzung | Befürwortend: Mühlbach (gastrointestinale Osteopathien) Implizit befürwortend: Biersack, Hesch, Raue, Wüster (Diagnose der Erkrankung Osteoporose), DAGO (Patienten, die Risikogruppen angehören), Ziegler (bei Menschen mit Risiken) Ablehnend: MDK No (generelle Ablehnung der ODM) |

Eine ausführliche methodisch-biometrische Kritik der einzelnen Studien findet sich im Anhang 13.2.3.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Nutzen: Der Nutzen einer ODM bei Malabsorptions-bedingter Osteoporose ist weder durch entsprechende Studien noch durch HTA-Gutachten noch evidenzbasierte Leitlinien belegt.

Notwendigkeit: Generell besteht zwar die Notwendigkeit bei diesem Krankheitsbild eine Osteoporose verlässlich zu diagnostizieren, jedoch ist die ODM aufgrund des fehlenden Nachweises des Nutzens hierfür nicht geeignet und deshalb nicht notwendig.

Wirtschaftlichkeit: Studien oder Berechnungen zur Wirtschaftlichkeit der ODM bei dieser Indikation liegen nicht vor.

Evidenzeinstufung der gesichteten Primärstudien durch den Arbeitsausschuß: III.

Eine Anwendung der ODM bei dieser Indikation kann nicht empfohlen werden.

10.7. Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Primärer Hyperparathyreoidismus

Stellungnahmen und andere vom Ausschuß im Einzelnen ausgewertete wissenschaftliche Unterlagen:

| | |
|--|--|
| a) HTA-Gutachten verschickt zur 16.Sitzung | U.S.Department of Health and Human Services - Public Health Service: Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Holohan, T. V., and Gaus, C. R. Health Technology Assessment - Bone Densitometry: Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. 8. 3-1996. |
| b) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt Studie zur 16.Sitzung zugesandt | <u>Primärstudien:</u> Delbridge, L. W., Younes, N. A., Guinea, A. I., Reeve, T. S., Clifton-Bligh, P., and Robinson, B. G. Surgery for primary hyperparathyroidism 1962-1996: indications and outcomes [see comments]. Med.J Aust. 168(4), 153-156. 2-16-1998. Grey, A. B., Evans, M. C., Stapleton, J. P., and Reid, I. R. Body weight and bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism [see comments]. Ann.Intern.Med 121(10), 745-749. 11-15-1994. |
| c) Leitlinien, Konsensuspapiere | Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Eigenrecherche der Geschäftsführung konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation bewerten. |
| d) Stellungnahmen verschickt zur 14.Sitzung | Befürwortend: Mühlbach, Wüster, Ziegler Implizit befürwortend: Biersack, Hesch, Raue, DAGO (Patienten, die Risikogruppen angehören) Ablehnend: MDK No (generelle Ablehnung der ODM) |

Eine ausführliche methodisch-biometrische Kritik der einzelnen Studien findet sich im Anhang Nr. 13.2.4.

HTA AHCPR (siehe Zusammenfassung): Die Evidenz aus klinischen Studien ist so ungenügend, daß nicht schlußgefolgert werden kann, ein PTH-bezogener Knochensubstanzverlust gehe mit einem erhöhten Frakturrisiko einher. Die Osteodensitometrie ist nicht geeignet, um vorherzusagen, bei welchen asymptomatischen Patienten mit einem pHPT eine Parathyreidektomie sinnvoll ist.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Nutzen: Der Nutzen einer ODM bei einer durch einen primären Hyperparathyreoidismus bedingten Osteoporose ist weder durch entsprechende Studien noch evidenzbasierte Leitlinien belegt. Das HTA-Gutachten der AHCPR zieht die Schlußfolgerung, daß der Nutzen der ODM bei dieser Indikation nicht gegeben ist.

Notwendigkeit: Generell besteht zwar die Notwendigkeit bei diesem Krankheitsbild eine Osteoporose verlässlich zu diagnostizieren, jedoch ist die ODM aufgrund des fehlenden Nachweises des Nutzens hierfür nicht geeignet und deshalb nicht notwendig.

Wirtschaftlichkeit: Studien oder Berechnungen zur Wirtschaftlichkeit der ODM bei dieser Indikation liegen nicht vor.

Evidenzeinstufung der gesichteten Primärstudien durch den Arbeitsausschuß: III.

Eine Anwendung der ODM bei dieser Indikation kann nicht empfohlen werden.

10.8. Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus

Stellungnahmen und andere vom Ausschuß im Einzelnen ausgewertete wissenschaftliche Unterlagen:

| | |
|--|--|
| a) HTA-Gutachten verschickt zur 16.Sitzung | U.S.Department of Health and Human Services - Public Health Service: Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Erlichman, M., and Holohan, T. V. Health Technology Assessment - Bone Densitometry: Patients with End-Stage Renal Disease. 8. 3-1996. |
| b) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt | <u>Primärstudien:</u> Eeckhout, E., Verbeelen, D., Sennesael, J., Kaufman, L., and Jonckheer, M. H. Monitoring of bone mineral content in patients on regular hemodialysis. Nephron 52(2), 158-161. 1989. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt | Joffe, P., Heaf, J. G., and Jensen, C. Can bone histomorphometry be predicted by clinical assessment and noninvasive techniques in peritoneal dialysis? Miner.Electrolyte Metab. 22(4), 224-233. 1996. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt | Johnson, D. W., McIntyre, H. D., Brown, A., Freeman, J., and Rigby, R. J. The role of DEXA bone densitometry in evaluating renal osteodystrophy in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Perit.Dial.Int. 16(1), 34-40. 1-1996. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt | Piraino, B., Chen, T., Cooperstein, L., Segre, G., and Puschett, J. Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. Clin.Nephrol. 30(2), 57-62. 8-1988. |
| c) Leitlinien, Konsensuspapiere | Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Eigenrecherche der Geschäftsführung konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation bewerten. |
| d) Stellungnahmen verschickt zur 14.Sitzung | Befürwortend: Mühlbach (renale Osteopathien) Implizit befürwortend: Biersack, Hesch, Raue, Wüster (Diagnose der Erkrankung Osteoporose), DAGO (Patienten, die Risikogruppen angehören), Ziegler (bei Menschen mit Risiken) Ablehnend: MDK No (generelle Ablehnung der ODM) |

Eine ausführliche methodisch-biometrische Kritik der einzelnen Studien findet sich im Anhang 13.2.5.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Nutzen: Der Nutzen einer ODM bei einer durch einen sekundären bzw. tertiären Hyperparathyreoidismus bedingten Osteoporose ist weder durch entsprechende Studien noch evidenzbasierte Leitlinien belegt. Das HTA-Gutachten der AHCPR zieht die Schlußfolgerung, daß der Nutzen der ODM bei der terminalen Niereninsuffizienz (häufigste Ursache des sek. bzw. tert. Hyperparathyreoidismus) nicht gegeben ist.

Notwendigkeit: Generell besteht zwar die Notwendigkeit bei diesem Krankheitsbild eine Osteoporose verlässlich zu diagnostizieren, jedoch ist die ODM aufgrund des fehlenden Nachweises des Nutzens hierfür nicht geeignet und deshalb nicht notwendig.

Wirtschaftlichkeit: Studien oder Berechnungen zur Wirtschaftlichkeit der ODM bei dieser Indikation liegen nicht vor.

Evidenzeinstufung der gesichteten Primärstudien durch den Arbeitsausschuß: III.

Eine Anwendung der ODM bei dieser Indikation kann nicht empfohlen werden.

10.9. Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Anorexia nervosa

Stellungnahmen und andere vom Ausschuß im Einzelnen ausgewertete wissenschaftliche Unterlagen:

| | |
|--|--|
| a) HTA-Gutachten | Es konnten keine HTA-Gutachten gefunden werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation diskutieren. |
| b) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt Studie zur 16.Sitzung zugesandt | <u>Primärstudien:</u> Bachrach, L. K., Guido, D., Katzman, D., Litt, I. F., and Marcus, R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. Pediatrics. 86(3), 440-447. 9-1990. Herzog, W., Minne, H., Deter, C., Leidig, G., Schellberg, D., Wuster, C., Gronwald, R., Sarembe, E., Kroger, F., and Bergmann, G. Outcome of bone mineral density in anorexia nervosa patients 11.7 years after first admission. J Bone.Miner.Res. 8(5), 597-605. 5-1993. |
| c) Leitlinien, Konsensuspapiere | Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Eigenrecherche der Geschäftsführung konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation bewerten. |
| d) Stellungnahmen verschickt zur 14.Sitzung | Implizit befürwortend: Biersack, Hesch, Mühlbach, Raue, Wüster (Diagnose der Erkrankung Osteoporose), DAGO (Patienten, die Risikogruppen angehören), Ziegler (bei Menschen mit Risiken) Ablehnend: MDK No (generelle Ablehnung der ODM) |

Eine ausführliche methodisch-biometrische Kritik der einzelnen Studien findet sich im Anhang 13.2.6.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Nutzen: Der Nutzen einer ODM bei einer durch eine Anorexia nervosa bedingten Osteoporose ist weder durch entsprechende Studien noch evidenzbasierte Leitlinien belegt. Zudem sind die therapeutischen Konsequenzen unklar.

Notwendigkeit: Die Notwendigkeit einer Osteoporose-Diagnostik bei dieser Indikation ist nicht belegt, da die Studien darauf hindeuten, daß die Knochendichte bei einer Remission spontan wieder ansteigt.

Wirtschaftlichkeit: Studien oder Berechnungen zur Wirtschaftlichkeit der ODM bei dieser Indikation liegen nicht vor.

Evidenzeinstufung der gesichteten Primärstudien durch den Arbeitsausschuß: III.

Eine Anwendung der ODM bei dieser Indikation kann nicht empfohlen werden.

10.10. Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Hypophyseninsuffizienz

Stellungnahmen und andere vom Ausschuß im Einzelnen ausgewertete wissenschaftliche Unterlagen:

| | |
|--|--|
| a) HTA-Gutachten | Es konnten keine HTA-Gutachten gefunden werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation diskutieren. |
| b) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt | <u>Primärstudien:</u> Al-Shoumer, K. A., Page, B., Thomas, E., Murphy, M., Beshyah, S. A., and Johnston, D. G. Effects of four years' treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on body composition in GH-deficient hypopituitary adults. Eur.J Endocrinol. 135(5), 559-567. 11-1996. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt | Finkenstedt, G., Gasser, R. W., Hofle, G., Wafah, C., and Fridrich, L. Effects of growth hormone (GH) replacement on bone metabolism and mineral density in adult onset of GH deficiency: results of a double-blind placebo-controlled study with open follow-up. Eur.J Endocrinol. 136(3), 282-289. 3-1997. |
| c) Leitlinien, Konsensuspapiere | Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Eigenrecherche der Geschäftsführung konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation bewerten. |
| d) Stellungnahmen verschickt zur 14.Sitzung | Befürwortend: Wüster Implizit befürwortend: Biersack, Hesch, Mühlbach, Raue (Diagnose der Erkrankung Osteoporose), DAGO (Patienten, die Risikogruppen angehören), Ziegler (bei Menschen mit Risiken) Ablehnend: MDK No (generelle Ablehnung der ODM) |

Eine ausführliche methodisch-biometrische Kritik der einzelnen Studien findet sich im Anhang 13.2.7.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Nutzen: Der Nutzen einer ODM bei einer durch eine Hypophyseninsuffizienz bedingten Osteoporose ist weder durch entsprechende Studien noch evidenzbasierte Leitlinien belegt.

Notwendigkeit: Generell besteht zwar die Notwendigkeit bei diesem Krankheitsbild eine Osteoporose verlässlich zu diagnostizieren, jedoch ist die ODM aufgrund des fehlenden Nachweises des Nutzens hierfür nicht geeignet und deshalb nicht notwendig.

Wirtschaftlichkeit: Studien oder Berechnungen zur Wirtschaftlichkeit der ODM bei dieser Indikation liegen nicht vor.

Evidenzeinstufung der gesichteten Primärstudien durch den Arbeitsausschuß: III.

Eine Anwendung der ODM bei dieser Indikation kann nicht empfohlen werden.

10.11. Osteoporose als eine Folgeerkrankung bei angeborenen Erkrankungen des Bindegewebes - Osteogenesis imperfecta

Stellungnahmen und andere vom Ausschuß im Einzelnen ausgewertete wissenschaftliche Unterlagen:

| | |
|---|---|
| a) HTA-Gutachten | Es konnten keine HTA-Gutachten gefunden werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation diskutieren. |
| b) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt Studie zur 16.Sitzung zugesandt Studie zur 16.Sitzung zugesandt | <u>Primärstudien:</u> Astrom, E. and Soderhall, S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. Acta Paediatr. 87(1), 64-68. 1-1998. Reinus, W. R., McAlister, W. H., Schranck, F., Chines, A., and Whyte, M. P. Differing lumbar vertebral mineralization rates in ambulatory pediatric patients with osteogenesis imperfecta. Calcif.Tissue Int. 62(1), 17-20. 1-1998. Zionts, L. E., Nash, J. P., Rude, R., Ross, T., and Stott, N. S. Bone mineral density in children with mild osteogenesis imperfecta. J Bone Joint Surg.Br. 77(1), 143-147. 1-1995. |
| c) Leitlinien, Konsensuspapiere | Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Eigenrecherche der Geschäftsführung konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation bewerten. |
| d) Stellungnahmen verschickt zur 14.Sitzung | Implizit befürwortend: Biersack, Hesch, Mühlbach, Raue, Wüster (Diagnose der Erkrankung Osteoporose), DAGO (Patienten, die Risikogruppen angehören), Ziegler (bei Menschen mit Risiken) Ablehnend: MDK No (generelle Ablehnung der ODM) |

Eine ausführliche methodisch-biometrische Kritik der einzelnen Studien findet sich im Anhang 13.2.8.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Nutzen: Der Nutzen einer ODM bei einer durch eine Osteogenesis imperfecta bedingten Osteoporose ist weder durch entsprechende Studien noch evidenzbasierte Leitlinien belegt. Die Studien deuten zudem darauf hin, daß die Knochendichte bei einer Osteogenesis imperfecta fehlinterpretiert werden könnte.

Notwendigkeit: Generell besteht zwar die Notwendigkeit bei diesem Krankheitsbild eine Osteoporose verlässlich zu diagnostizieren, jedoch ist die ODM aufgrund des fehlenden Nachweises des Nutzens hierfür nicht geeignet und deshalb nicht notwendig.

Wirtschaftlichkeit: Studien oder Berechnungen zur Wirtschaftlichkeit der ODM bei dieser Indikation liegen nicht vor.

Evidenzeinstufung der gesichteten Primärstudien durch den Arbeitsausschuß: III.

Eine Anwendung der ODM bei dieser Indikation kann nicht empfohlen werden.

10.12. Erkrankungen bei denen eine Osteoporose auftreten kann, der pathophysiologische Zusammenhang jedoch unbekannt ist - Malnutrition, Alkoholismus

Da zur Indikation Malnutrition keine Literatur identifiziert werden konnte und eine Osteoporose bei Alkoholismus am ehesten durch die Mangel- bzw. Fehlernährung der Patienten begründet sein könnte, wurden diese beiden Indikationen gemeinsam beraten.

Stellungnahmen und andere vom Ausschuß im Einzelnen ausgewertete wissenschaftliche Unterlagen:

| | |
|--|--|
| a) HTA-Gutachten | Es konnten keine HTA-Gutachten gefunden werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation diskutieren. |
| b) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt | <u>Primärstudien:</u> Chon, K. S., Sartoris, D. J., Brown, S. A., and Clopton, P. Alcoholism-associated spinal and femoral bone loss in abstinent male alcoholics, as measured by dual X-ray absorptiometry. Skeletal.Radiol. 21(7), 431-436. 1992. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt | Laitinen, K., Valimaki, M., Lamberg-Allardt, C., Kivisaari, L., Lalla, M., Karkkainen, M., and Ylikahri, R. Deranged vitamin D metabolism but normal bone mineral density in Finnish noncirrhotic male alcoholics. Alcohol Clin.Exp.Res. 14(4), 551-556. 8-1990. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt | Nyquist, F., Karlsson, M. K., Obrant, K. J., and Nilsson, J. A. Osteopenia in alcoholics after tibia shaft fractures. Alcohol Alcohol 32(5), 599-604. 9-1997. |
| c) Leitlinien, Konsensuspapiere | Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Eigenrecherche der Geschäftsführung konnten nationale oder internationale Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation bewerten. |
| c) Stellungnahmen verschickt zur 16.Sitzung | Implizit Befürwortend: SN Biersack, SN DAGO, SN Hesch, SN Mühlbach („bei Frauen mit Risikoanamnese“), SN Raue, SN Wüster, SN Ziegler („bei Menschen mit Risiken“) Ablehnend: SN MDK No |

Eine ausführliche methodisch-biometrische Kritik der einzelnen Studien findet sich im Anhang 13.2.9.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Nutzen: Der Nutzen einer ODM bei einer durch eine Malnutrition bedingten Osteoporose ist weder durch entsprechende Studien noch evidenzbasierte Leitlinien belegt.

Notwendigkeit: Aus den Studien geht nicht hervor, daß insbesondere bei Alkoholismus signifikant niedrigere Knochendichtewerte auftreten als bei gesunden Vergleichskollektiven. Die Notwendigkeit der ODM ist somit bei dieser Indikation nicht belegt.

Wirtschaftlichkeit: Studien oder Berechnungen zur Wirtschaftlichkeit der ODM bei dieser Indikation liegen nicht vor.

Evidenzeinstufung der gesichteten Primärstudien durch den Arbeitsausschuß: III.

Eine Anwendung der ODM bei dieser Indikation kann nicht empfohlen werden.

10.13. Osteoporose als Folge therapeutischer Maßnahmen - Patienten, bei welchen eine Glucocorticoidtherapie von mindestens sechs Monaten durchgeführt wird und die verabreichte Dosis von 7,5 Prednison-äquivalent pro Tag überschritten wird

Stellungnahmen und andere vom Ausschuß im Einzelnen ausgewertete wissenschaftliche Unterlagen:

| | |
|--|---|
| a) HTA-Gutachten | Es konnten keine HTA-Gutachten gefunden werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation diskutieren. |
| b) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt | <u>Primärstudien:</u> Adachi, J. D., Bensen, W. G., Brown, J., Hanley, D., Hodsmann, A., Josse, R., Kendler, D. L., Lentle, B., Olszynski, W., Ste, Marie LG, Tenenhouse, A., and Chines, A. A. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis [see comments]. N.Engl.J.Med. 337(6), 382-387. 8-7-1997. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt | Lane, N. E., Sanchez, S., Modin, G. W., Genant, H. K., ini, E., and Arnaud, C. D. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. J Clin.Invest. 102(8), 1627-1633. 10-15-1998. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt | Pitt, P., Li, F., Todd, P., Webber, D., Pack, S., and Moniz, C. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long-term oral corticosteroid treatment [see comments]. Thorax 53(5), 351-356. 5-1998. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt | <u>Systematischer Review</u> Homik, J., Cranney, A., Shea, B., Tugwell, P., Wells, G., Adachi, R., and Suarez-Almazor, M. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 1999. Oxford: Update Software. |
| c) Leitlinien, Konsensuspapiere | Eastell, R., Reid, D. M., Compston, J., Cooper, C., Fogelman, I., Francis, R. M., Hosking, D.J., Purdie, D. W., Ralston, S. H., Reeve, J., Russell, R. G., Stevenson, J. C., and Torgerson, D. J. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. J Intern.Med. 244(4), 271-292. 10-1998. Task Force on Osteoporosis Guidelines of the American College of Rheumatology (ACR). ACR Recommendations Target Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. American Family Physician 55(4), March 1997. Internet page: www.aafp.org/afp/970300ap/special2.html (download 13.01.1999) |
| d) Stellungnahmen verschickt zur 14.Sitzung | Befürwortend: DAGO, Mühlbach, Wüster Implizit befürwortend: Biersack, Hesch, Raue (Diagnose der Erkrankung Osteoporose), Ziegler (bei Menschen mit Risiken) Ablehnend: MDK No (generelle Ablehnung der ODM) |

Eine ausführliche methodisch-biometrische Kritik der einzelnen Studien findet sich im Anhang 13.2.10.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Nutzen: Der Nutzen einer ODM bei einer durch eine Glucocortikoidtherapie induzierten Osteoporose ist nicht durch entsprechende Studien belegt. Die vorhandenen Studien weisen keine Reduzierung der Frakturrate bei den behandelten Patienten nach. Die Schlußfolgerungen der internationalen Leitlinien können deshalb nicht nachvollzogen werden.

Notwendigkeit: Generell besteht zwar die Notwendigkeit bei diesem Krankheitsbild eine Osteoporose verlässlich zu diagnostizieren, jedoch ist die ODM aufgrund des fehlenden Nachweises des Nutzens hierfür nicht geeignet und deshalb nicht notwendig.

Wirtschaftlichkeit: Studien oder Berechnungen zur Wirtschaftlichkeit der ODM bei dieser Indikation liegen nicht vor.

Evidenzeinstufung der gesichteten Primärstudien durch den Arbeitsausschuß: III.

Eine Anwendung der ODM bei dieser Indikation kann nicht empfohlen werden.

10.14. Osteoporose als Folge therapeutischer Maßnahmen – Organtransplantation

Stellungnahmen und andere vom Ausschuß im Einzelnen ausgewertete wissenschaftliche Unterlagen:

| | |
|--|---|
| a) HTA-Gutachten | Es konnten keine HTA-Gutachten gefunden werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation diskutieren. |
| b) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen | Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt | <u>Primärstudien:</u> Garcia-Delgado, I., Prieto, S., Gil-Fraguas, L., Robles, E., Rofilanchas, J. J., and Hawkins, F. Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation. <i>Calcif.Tissue Int.</i> 60(2), 155-159. 2-1997. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt | Grotz, W. H., Rump, L. C., Niessen, A., Schmidt-Gayk, H., Reichelt, A., Kirste, G., Olschewski, M., and Schollmeyer, P. J. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. <i>Transplantation</i> 66(8), 1004-1008. 10-27-1998. |
| Studie zur 16.Sitzung zugesandt | Valero, M. A., Loinaz, C., Larrodera, L., Leon, M., Moreno, E., and Hawkins, F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. <i>Calcif.Tissue Int.</i> 57(1), 15-19. 7-1995. |
| c) Leitlinien, Konsensuspapiere | Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Eigenrecherche der Geschäftsführung konnten nationale oder internationale, evidenzbasierte Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation bewerten. |
| d) Stellungnahmen verschickt zur 14.Sitzung | Befürwortend: Mühlbach Implizit befürwortend: Biersack, Hesch, Raue, Wüster (Diagnose der Erkrankung Osteoporose), DAGO (Patienten, die Risikogruppen angehören), Ziegler (bei Menschen mit Risiken) Ablehnend: MDK No (generelle Ablehnung der ODM) |

Eine ausführliche methodisch-biometrische Kritik der einzelnen Studien findet sich im Anhang 13.2.11.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Nutzen: Der Nutzen einer ODM bei einer durch eine Organtransplantation bedingten Osteoporose ist weder durch entsprechende Studien noch evidenzbasierte Leitlinien belegt.

Notwendigkeit: Generell besteht zwar die Notwendigkeit bei diesem Krankheitsbild eine Osteoporose verlässlich zu diagnostizieren, jedoch ist die ODM aufgrund des fehlenden Nachweises des Nutzens hierfür nicht geeignet und deshalb nicht notwendig.

Wirtschaftlichkeit: Studien oder Berechnungen zur Wirtschaftlichkeit der ODM bei dieser Indikation liegen nicht vor.

Evidenzeinstufung der gesichteten Primärstudien durch den Arbeitsausschuß: III.

Eine Anwendung der ODM bei dieser Indikation kann nicht empfohlen werden.

10.15. Idiopathische Osteoporose (Bei Adoleszenten und Erwachsenen)

Stellungnahmen und andere vom Ausschuß im Einzelnen ausgewertete wissenschaftliche Unterlagen:

| | |
|--|---|
| a) HTA-Gutachten | Es konnten keine HTA-Gutachten gefunden werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation diskutieren. |
| b) Literatur | Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität. |
| Studie zur 17.Sitzung zugesandt | <u>Übersichtsarbeit:</u> Sambrook, P. N. and Naganathan, V. How do we manage specific types of osteoporosis? Baillieres.Clin.Rheumatol. 11(3), 597-612. 8-1997 [in Auszügen]. |
| Studie zur 17.Sitzung zugesandt | <u>Primärstudien:</u> Cumming, W. A. Idiopathic juvenile osteoporosis. J Can.Assoc.Radiol. 21(1), 21-26. 3-1970. |
| Studie zur 17.Sitzung zugesandt | Lorenc, R. S., Matusik, H., Olszaniecka, M., and Lebidowski, M. Potential of densitometric measurement in selected pediatric subject. Acta Univ.Carol.[Med] (Praha.) 40(1-4), 23-28. 1994. |
| Studie zur 17.Sitzung zugesandt | Saggese, G., Bertelloni, S., Baroncelli, G. I., Perri, G., and Calderazzi, A. Mineral metabolism and calcitriol therapy in idiopathic juvenile osteoporosis. Am.J Dis.Child 145(4), 457-462. 4-1991. |
| Studie zur 17.Sitzung zugesandt | Smith, R. Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. Br.J Rheumatol. 34(1), 68-77. 1-1995. |
| Studie zur 17.Sitzung zugesandt | Villaverde, V., De Inocencio, J., Merino, R., and Garcia-Consuegra, J. Difficulty walking. A presentation of idiopathic juvenile osteoporosis. J Rheumatol. 25(1), 173-176. 1-1998. |
| c) Leitlinien, Konsensuspapiere | Weder durch die Ärztliche Zentralstelle Qualitätssicherung noch durch die Eigenrecherche der Geschäftsführung konnten nationale oder internationale, evidenzbasierte Leitlinien identifiziert werden, die den Einsatz der ODM bei dieser Indikation bewerten. |
| d) Stellungnahmen verschickt zur 14.Sitzung | Implizit befürwortend: Biersack, Hesch, Mühlbach, Raue, Wüster (Diagnose der Erkrankung Osteoporose), DAGO (Patienten, die Risikogruppen angehören), Ziegler (bei Menschen mit Risiken) Ablehnend: MDK No (generelle Ablehnung der ODM) |

Eine ausführliche methodisch-biometrische Kritik der einzelnen Studien findet sich im Anhang 13.2.12.

Nach Villaverde et al 1998 und Smith et al 1998 wird die Diagnose dieser Erkrankung radiologisch gestellt, durch Beobachtung einer ernsten Osteopenie der langen Röhrenknochen und metaphysären Diskontinuitäten sowie transversalen dichten Linien, welche die charakteristischen Kompressionsfrakturen der idiopathischen, juvenilen Osteoporose darstellen. Am axialen Skelett werden üblicherweise bikonkave Wirbelkörper gesehen.

Nach Cumming et al 1970 wurde der Terminus „Idiopathische Osteoporose“ erstmals von Burglund und Lindequist 1960 angewandt. 1965 wurde von Dent und Friedman der Begriff „Idiopathische juvenile Osteoporose“ eingeführt.

Nach Villaverde et al 1998, S.175, wurden in der internationalen, wissenschaftlichen Literatur bis 1998 weniger als 150 Fälle einer juvenilen, idiopathischen Osteoporose beschrieben.

Fazit des Arbeitsausschusses:

Nutzen: Der Nutzen einer ODM bei einer idiopathischen Osteoporose ist weder durch entsprechende Studien noch evidenzbasierte Leitlinien belegt.

Notwendigkeit: Generell besteht zwar die Notwendigkeit bei diesem Krankheitsbild eine Osteoporose verlässlich zu diagnostizieren, jedoch ist die ODM aufgrund des fehlenden Nachweises des Nutzens hierfür nicht geeignet und deshalb nicht notwendig.

Wirtschaftlichkeit: Studien oder Berechnungen zur Wirtschaftlichkeit der ODM bei dieser Indikation liegen nicht vor.

Evidenzeinstufung der gesichteten Primärstudien durch den Arbeitsausschuß: III.

Eine Anwendung der ODM bei dieser Indikation kann nicht empfohlen werden.

11. Wirtschaftlichkeit der Methode

Methodisch hochwertige ökonomische Gutachten zur Wirtschaftlichkeit der Osteodensitometrie liegen bisher nicht vor. Überschlägige Berechnungen und abwägende Betrachtungen zu den Kosten der Osteodensitometrie konnten lediglich für die Indikation Sekundärprävention bei Typ-I-Osteoporose identifiziert werden.

In den HTA-Gutachten der BCOHTA (British Columbia Office of Health Technology Assessment, Kanada) und des ECRI (Emergency Care Research Institute, USA) werden Modellrechnungen zur Wirtschaftlichkeit der Osteodensitometrie vorgestellt. Diese sind jedoch weitergehend auf die therapeutische Option Hormonsubstitution bei Typ-I-Osteoporose eingeschränkt.

Es wird deutlich, daß die Datengrundlage für diese Berechnungen auf Annahmen basieren, deren Gültigkeit unsicher und aufgrund der betrachteten Zeiträume (Jahrzehnte) auch nicht zu validieren sind. Zudem interferieren die Berechnungen mit dem Nutzen, der mit einer kardioprotektiven Wirkung einer Hormonsubstitution einhergehen könnte bzw. mit dem potentiellen kanzerogenen Risiko, das bisher nicht zweifelsfrei ausgeschlossen werden konnte.

Das BCOHTA gibt als Ergebnis seiner Modellrechnung an, daß „die simultane Variation von 4 Parametern von den pessimistischsten Werten (worst case) bis zu den optimistischsten Werten (best case) in einer Spannweite von 1,1 Tausend \$ bis zu 1,5 Mio. \$ an Kosten pro zusätzlich gewonnenem Lebensjahr (life-year gained) resultierte.“

Das ECRI resümiert: „Der Nutzen eines Screenings mittels Osteodensitometrie hängt von den Kosten der Hüftfraktur ab. Falls nur die die Behandlungskosten berücksichtigt werden (betriebswirtschaftliche Sicht), hat das Screening mehr Kosten als Vorteile. Bei einer Berücksichtigung der Sekundärkosten (verlorene Produktivität, Kosten der Langzeitbehandlung) hat das Screening einen positiven Nettonutzen. Diese Schlußfolgerung basiert jedoch auf der Annahme, daß Frakturen durch die Therapie innerhalb der ersten sieben Jahre nach Therapiebeginn vermieden werden. Die meisten Hüftfrakturen treten jedoch zu einem späteren Zeitpunkt ein“.

Beide Gutachten kommen jedoch zu dem Gesamtergebnis, daß ein Nutzen der Osteodensitometrie bei Typ-I-Osteoporos aufgrund der unklaren Langzeiteffekt und -nebenwirkungen der medikamentösen Therapieoptionen, die auch bei einer nicht unerheblichen Anzahl von falsch als frakturgefährdet eingeschätzten Frauen angewendet würde, zur Zeit nicht gegeben ist.

Auch in den Stellungnahmen für den Bundesausschuß wird kein methodisch hochwertiges ökonomisches Gutachten zur Frage der Wirtschaftlichkeit benannt. Im Rahmen der Frage nach potentiellen Kosteneinsparungen werden aber hypothetische Kostenberechnungen für Teilaspekte vorgestellt. Am konkretesten wird Prof. Wüster: „Geht man von der postmenopausalen Osteoporose aus und behandelt man alle Patientinnen, die unter einem Cut-off-Wert von $T < -2.5$ SD und bei denen eine Wirbelkörperfraktur vorliegt, 3 Jahre lang mit 10 mg Alendronat, so reduziert sich die Frakturhäufigkeit um 50% und die Krankenhaustage um 30%. Grob gesehen, bezogen auf die Schenkelhalsfraktur, sind die Zahlen identisch. Bei geschätzten Kosten für die Versorgung von Schenkelhalsfrakturen von 1 Mrd. DM pro Jahr in Deutschland und Reduktion dieser Zahlen um 30-50% ergibt sich eine Kostenersparnis von 300-500 Mio. DM pro Jahr in Deutschland.“

Durch die Aussagen von Prof. Hesch wird die Grundlage dieser Berechnungen jedoch relativiert: "Diese Frage [Einsparung von Kosten?] kann gegenwärtig noch nicht eindeutig beantwortet werden, da es für die Bundesrepublik Deutschland trotz vielfacher Bemühungen keine prospektive Studie gibt, die den Verlauf der Osteoporose und der verschiedenen Osteoporosetherapien in unserem Lande untersucht hätte." Auch die DAGO führt aus: „Nach Berechnungen entstehen pro Jahr etwa 4,4 Mrd. DM Kosten für die Versorgung von Patienten mit Osteoporose. Diese Kosten können durch die ODM nicht gänzlich eingespart werden, da es sich bei der Entstehung der Fraktur um ein multifaktorielles Geschehen handelt, aber für eine auf der Basis der ODM eingeleiteten Therapie muß angenommen werden, daß ein Teil der Frakturen und die damit verbundene Pflegebedürftigkeit der Patienten vermieden werden kann“.

Durch den MDK der Krankenversicherung Nordrhein wird auf folgendes hingewiesen: „Es ergäben sich also [nach einer Modellrechnung] derzeit für die alten Bundesländer für die DEXA beim Orthopäden Kosten von 27.164,16 DM für einmalige Densitometrie-Untersuchungen, um bei einer von 393 Personen einen Schenkelhalsbruch zu vermeiden. Dieser Betrag erhöht sich mit jeder Kontrolluntersuchung um ein Vielfaches. Es ist nicht belegbar, daß ohne die ODM und bei Verwertung herkömmlicher klinischer und radiologischer Befunde Mehrkosten entstehen“.

Die abschließende Evaluation der Wirtschaftlichkeit der Osteodensitometrie kann zur Zeit nur auf unsicheren Annahmen basieren. Es sollte somit zumindest ein valider Nachweis des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit der Osteodensitometrie bei den einzelnen Indikationen gegeben sein, bevor wirtschaftliche Betrachtungen in den Abwägungsprozeß einbezogen werden.

12. Abschließende Diskussion im Arbeitsausschuß

Die abschließende Diskussion der Osteodensitometrie vor dem Arbeitsausschuß führte zu folgenden zusammenfassenden Feststellungen:

1. Die Osteoporose gehört volkswirtschaftlich zu einer der bedeutendsten Krankheiten. Die WHO hat sie aufgrund ihrer Krankheitsfolgen und der Diagnose- sowie Therapiekosten in die Liste der weltweit zehn bedeutendsten Krankheiten aufgenommen. In Deutschland leiden ca. vier bis sechs Millionen Menschen an Osteoporose. 85% davon sind Frauen. 30% aller Frauen erkranken nach der Menopause an Osteoporose (nach Prof. Oberender, Universität Bayreuth).
Die Osteodensitometrie wird über die EBM-Position 5300 jährlich ca. 800.000 mal abgerechnet und beansprucht damit Finanzmittel von ca. 25 Mio. jährlich. Medizinisch-fachlich ist die Osteodensitometrie jedoch seit Jahren umstritten.
2. Die Osteodensitometrie ist national und international zur Diagnostik der Osteoporose verbreitet. Ungeachtet der Verbreitung wurden in den zurückliegenden Jahren bis heute immer wieder Gutachten oder Stellungnahmen in der wissenschaftlichen Fachliteratur veröffentlicht, die die Aussagefähigkeit und den Nutzen dieser Diagnostik in Teilen oder sogar grundsätzlich insgesamt in Frage stellen.
3. Die für den Bundesausschuß abgegebenen Sachverständigenstellungennahmen (außer MDK) befürworten zwar generell die Anwendung der Osteodensitometrie zur Diagnostik der Osteoporose, jedoch wird das diagnostische und therapeutische Vorgehen bei den Einzelindikationen in der Regel nicht konkretisiert.
4. Es gibt nationale und internationale Leitlinien, die die Anwendung der Osteodensitometrie zur Osteoporosediagnostik empfehlen. Diese Leitlinien verweisen teilweise auf wissenschaftliche Literatur, ohne jedoch ihre Anwendungsempfehlungen qualitativ aus dieser Literatur zu belegen. Sie müssen daher als nicht-evidenzbasiert klassifiziert werden.
5. Nationale und internationale HTA-Gutachten, die das fachlich-medizinische Wissen zu dieser Methode umfassend darstellen, kommen nach einer Übersicht im „International Journal of Technology Assessment in Health Care, 13:3 (1997)“ zu um so kritischeren bis ablehnenden Schlußfolgerungen hinsichtlich des Nutzens der Methode, je systematischer und unabhängiger die Gutachten erstellt wurden.
6. Das im Auftrag des BMG aktuell im November 1998 abgeschlossene HTA-Gutachten „Verfahrensbewertung: Osteodensitometrie bei Osteoporose“ diskutiert den Stellenwert der Osteodensitometrie bei Typ-I-Osteoporose (Peri- und postmenopausale Frauen). Das Gutachten sieht bei Auswertung der internationalen wissenschaftlichen Literatur keinen ausreichenden Beleg für den Nutzen einer Anwendung der Osteodensitometrie im Rahmen der Primärprävention (Verhinderung der Osteoporose z.B. durch generelle Hormonsubstitution bei Frauen in der Peri- und Postmenopause), ebenso wenig

im Rahmen der Sekundärprävention (gezielte Diagnostik zur Identifikation osteoporose-gefährdeter Personen). Der fehlende Beleg zum Nutzen der Osteodensitometrie im Rahmen der Sekundärprävention bezieht sich damit auch auf Personen, bei denen anamnestiche oder sonstige Risikofaktoren für eine Osteoporose vorliegen.

7. Das o.g. HTA-Gutachten bestätigt dagegen Belege zum medizinischen Nutzen der Anwendung der Osteodensitometrie im Rahmen der Tertiärprävention (Verhinderung weiterer osteoporose-bedingter Frakturen bei Patientinnen, die bereits osteoporose-bedingt Frakturen ohne adäquates Trauma erlitten haben). Bei diesen Patientinnen ist die Osteodensitometrie geeignet, diejenigen zu identifizieren, bei denen durch eine anschließende medikamentöse Therapie je nach Interventionsschwelle zwischen 5 und 30% der zu erwartenden Folgefrakturen verhindert werden könnten. Der Nutzen der Osteodensitometrie im Rahmen der Tertiärprävention bestätigt sich auch dahingehend, daß gleichermaßen Patientinnen identifiziert werden, deren Frakturen nicht osteoporose-bedingt sind und bei denen deshalb eine kostenintensive, medikamentöse Therapie medizinisch nicht notwendig oder sogar mit erheblichen Risiken behaftet ist.
8. Die Eigenrecherche und Auswertung der wissenschaftlichen Literatur durch den Ausschuß bestätigt die Schlußfolgerungen des HTA-Gutachtens für die Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention bei Typ-I-Osteoporose.
9. Die umfassende Suche des Ausschusses nach positiven Belegen zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und zur Wirtschaftlichkeit der Osteodensitometrie bei weiteren in Lehrbüchern, der wissenschaftlichen Literatur und Stellungnahmen genannten Indikationsfeldern hat keine ausreichenden Belege erbracht. Auch wenn Studien vorhanden sind, so belegen diese bisher nicht, daß mit der Osteodensitometrie Patienten identifiziert werden könnten, die – noch ohne Vorfrakturen – von medikamentösen Therapien im Sinne einer Vermeidung zukünftiger Frakturen Nutzen ziehen würden. Auch der berechnete Ausschluß unnötiger medikamentöser Therapien durch die Osteodensitometrie ist bei diesen weiteren Indikationen nicht durch die aktuelle wissenschaftliche Literatur belegt.
10. Da methodisch hochwertige Studien zur Wirtschaftlichkeit der Osteodensitometrie fehlen, basiert die abschließende Evaluation der Wirtschaftlichkeit der Osteodensitometrie zur Zeit nur auf unsicheren Angaben. Der Wirtschaftlichkeitsnachweis der Osteodensitometrie kann deshalb zur Zeit nur indirekt über einen eindeutigen indikationsbezogenen Beleg des Nutzens und der medizinischen Notwendigkeit abgeleitet werden.
11. Aus dem Nutznachweis der Osteodensitometrie für die Tertiärprävention bei Typ-I-Osteoporose kann eine allgemeine medizinische Notwendigkeit der Osteodensitometrie als Ausschlußdiagnostik nach Frakturen, die ohne adäquates Trauma aufgetreten sind, abgeleitet werden. Hierdurch wird bei einem Großteil der Patienten mit Verdacht auf eine osteoporose-bedingte Fraktur eine kostenintensive, medikamentöse Therapie, die medizinisch nicht notwendig oder sogar mit erheblichen Risiken behaftet ist, vermieden.

13. Anhang

13.1. Literatur

13.1.1. Literaturrecherche

Die Informationsgewinnung wird im Einzelnen in Kapitel 5.1. dargestellt. Die folgende Literaturzusammenstellung wurde unter Berücksichtigung und Abgleich mit folgenden Literaturübersichten erstellt:

- Recherche in der Cochrane-Library und Literaturlisten der dortigen Veröffentlichungen
- Literaturlisten der an den Bundesausschuß gerichteten Stellungnahmen
- Literaturliste des im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit erstellten HTA – Reports der Universität Lübeck
- Literaturliste des HTA – Reports des British Columbia Office for Health Technology Assessment (BCOHTA, Kanada)
- Literaturliste des HTA – Reports der Emergency Care Research Institutes (ECRI, USA)
- Literaturliste des HTA – Reports des International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)
- Literaturliste des HTA – Reports der Akademie für medizinische Diagnose-evaluierung, Prof. Köbberling, Wuppertal

- Eigenrecherche in medline über PubMed der National Library of Medicine, USA (Analog folgendem grundlegendem Algorithmus, variiert und spezifiziert nach Indikationen, zuletzt aktualisiert am 18.11.99.)

| Nr. | Suchbegriffe | Identifizierte Literaturstellen |
|-----|--|---------------------------------|
| #1 | bone densit* | 11752 |
| #2 | osteodensitometr* | 67 |
| #3 | densitometr* | 17381 |
| #4 | osteoporos* | 19170 |
| #5 | "dual?energy x?ray absorptiometry" | 2482 |
| #6 | dxa OR dxa | 1772 |
| #7 | bone densit* OR osteodensitometr* OR densitometr* OR osteoporos* OR "dual?energy x?ray absorptiometry" OR dxa OR dxa | 40165 |
| #8 | #7 AND systematic AND review | 36 |
| #9 | #7 AND meta?analys* | 58 |
| #10 | #7 AND systematic AND overview | 3 |
| #11 | #7 AND clinical trial | 2004 |
| #12 | #7 AND randomi* | 876 |
| #13 | #7 AND clinical trial AND randomi* | 835 |

Dabei wurde in der Eigenrecherche auf die Suche nur über Mesh-Terms verzichtet und aus den identifizierten Literaturstellen insbesondere Systematische Reviews, Meta-Analysen, RCTs und andere kontrollierte Studien ausgewählt.

13.1.2. Literatur-Gesamtverzeichnis

1. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporos.Int* 1997;7(1):1-6.
2. A Division of the Arthritis Foundation of Australia. *Osteoporosis Australia: Guidelines for general practitioners*. 1998;
3. Abbott TA, Lawrence BJ, Wallach S. Osteoporosis: the need for comprehensive treatment guidelines. *Clin.Ther.* 1996;18(1):127-49.
4. Adachi JD. The correlation of bone mineral density and biochemical markers to fracture risk. *Calcif.Tissue.Int.* 1996;59 Suppl 1:16-9.
5. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, Kendler DL, Lentle B, Olszynski W, Ste ML, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 1997;337(6):382-7.
6. Adami S, Zamberlan N, Mian M, Dorizzi R, Rossini M, Braga B, Gatti D, Bertoldo F, LoCascio V. Duration of the effects of intravenous alendronate in postmenopausal women and in patients with primary hyperparathyroidism and Paget's disease of bone. *Bone.Miner.* 1994;25(2):75-82.
7. Agnusdei D, Civitelli R, Camporeale A, Parisi G, Gennari L, Nardi P, Gennari C. Age-related decline of bone mass and intestinal calcium absorption in normal males. *Calcif.Tissue Int.* 1998;63(3):197-201.
8. AH CPR, Erlichman, M., and Holohan, T.V. U.S.Department of Health and Human Services - Public Health Service: Agency for Health Care Policy and Research (AH CPR), editor. *Health Technology Assessment - Bone Densitometry: Patients with End-Stage Renal Disease*. Internet. 1996; 8.
9. AH CPR, Holohan, T.V., and Gaus, C.R. U.S.Department of Health and Human Services - Public Health Service: Agency for Health Care Policy and Research (AH CPR), editor. *Health Technology Assessment - Bone Densitometry: Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism*. Internet. 1996; 8.
10. Akesson K, Ljunghall S, Gardsell P, Sernbo I, Obrant KJ. Serum osteocalcin and fracture susceptibility in elderly women. *Calcif.Tissue.Int.* 1993;53(2):86-90.
11. Al-Shoumer KA, Page B, Thomas E, Murphy M, Beshyah SA, Johnston DG. Effects of four years' treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on body composition in GH-deficient hypopituitary adults. *Eur.J Endocrinol.* 1996;135(5):559-67.
12. Alenfeld FE, Bock O, Felsenberg D. Aktuelles zur Therapie der Osteoporose. *Der Kassenarzt* 1998;13(1998):50-7.
13. Alho A. Mineral and mechanics of bone fragility fractures. A review of fixation methods. *Acta.Orthop.Scand.* 1993;64(2):227-32.
14. Almond MK, Kwan JT, Evans K, Cunningham J. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 1994;66(1):52-7.
15. Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Ross PL, Flaster E, Dilmanian FA. Calcium supplementation with and without hormone replacement therapy to prevent postmenopausal bone loss [see comments]. *Ann.Intern.Med* 1994;120(2):97-103.
16. Amling M, Wening VJ, Posl M, Grote HJ, Hahn M, Delling G. [Structure of the axis--key to the etiology of the dens fracture] Die Struktur des Axis--Schlüssel zur Atiologie der Densfraktur. *Chirurg.* 1994;65(11):964-9.
17. Anderson DC. Alendronate: some remaining paradoxes. *Osteoporos.Int.* 1993;3 Suppl 3:S41-S42
18. Anderson FH, Francis RM, Bishop JC, Rawlings DJ. Effect of intermittent cyclical disodium etidronate therapy on bone mineral density in men with vertebral fractures. *Age.Ageing.* 1997;26(5):359-65.
19. Anderson JJ, Pollitzer WS. Ethnic and genetic differences in susceptibility to osteoporotic fractures. *Adv Nutr.Res.* 1994;9:129-49.
20. Andresen R, Radmer S, Banzer D. [Development of a CT data-based score for prediction of fracture risk in osteoporosis] Entwicklung eines auf CT-Daten basierenden Scores zur Vorhersage des Frakturrisikos bei Osteoporose. *Aktuelle.Radiol.* 1997;7(5):264-9.
21. Anonym. NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann.Intern.Med.* 1991;114(7):593-7.
22. Anonym. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World.Health Organ.Tech.Rep.Ser.* 1994;843:1-129.
23. Anonym. A monthly critical overview of current medicine. *HOSP.PRACT.* 1995;Hospital-Practice. 30(11):21-3.
24. Anonym. Glucocorticoids in rheumatology. *MUNCH.MED WOCHENSCHR* 1995;Munchener-Medizinische-Wochenschrift. 137(15 SUPPL.):1-11.
25. Anonym. Guidelines for the early detection of osteoporosis and prediction of fracture risk. Council of the National Osteoporosis Foundation. *S.Afr.Med J* 1996;86(9):1113-6.
26. Anonym. Diagnostics: the correlation of bone mineral density and biochemical markers to fracture risk--where do we go from here? Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis and osteopenia. Indianapolis, Indiana, September 7-8, 1995. The Osteoporosis Global Medical Conference. *Calcif.Tissue.Int.* 1996;59 Suppl 1:S1-37.

27. Anonym. Incidence and costs to Medicare of fractures among Medicare beneficiaries aged > or = 65 years--United States, July 1991-June 1992. *MMWR.Morb.Mortal.Wkly.Rep.* 1996;45(41):877-83.
28. Anonym. AACE Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *J Fla.Med Assoc.* 1996;83(8):552-66.
29. Anonym. [Alendronate (Fosamax 10 mg). The first amino-biphosphate for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis] Alendronat (FOSAMAX 10 mg). Das erste Amino-Bisphosphat zur Therapie der Osteoporose bei Frauen nach der Menopause. *Geburtshilfe.Frauenheilkd.* 1996;56(10 Suppl):1-4.
30. Anonym. The prevention and management of osteoporosis - Consensus statement - Australian National Consensus Conference 1996. 1996;
31. Anonym. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. Scientific Advisory Board, Osteoporosis Society of Canada. *CMAJ.* 1996;155(8):1113-33.
32. Anonym. Guidelines for osteoporosis trials. *J.Rheumatol.* 1997;24(6):1234-6.
33. Anonym. Bone Density Measurement - A Systematic Review. A report from SBU, The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *J.Intern.Med.* 1997;241(Supplement 739):1-60.
34. Anonym. New guidelines from rheumatologists association focus on glucocorticoid- induced osteoporosis. *AM.J HEALTH SYST.PHARM.* 1997;American-Journal-of-Health-System-Pharmacy. 54(7):744
35. Anonym. Hormonersatztherapie: Östrogene - mehr als nur Sexualhormone. *Der Kassenarzt* 1998;1/2:43-5.
36. Anonym. Medizin: Streit um den Nutzen der Knochendichtemessung. *Der Spiegel* 1998;14:200-1.
37. Anonym. Osteologen plädieren für Knochendichtemessung. *Ärztezeitung* 1998;(24.06.98)
38. Anonym. Fluoridtherapie der Osteoporose: Bessere Compliance mit Brausetabletten. *Der Kassenarzt* 1998;12(1998):59-.
39. Anonym. Ärzte und Krankenkassen für Optimierung der Osteoporosebehandlung. Pressemitteilung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Spitzenverbände der Krankenkassen 1998;17.06.1998
40. Anonym. Wie sich Knochenbrüche bei älteren Damen vermeiden lassen. *Forschung und Praxis* 1998;256:18-20.
41. Anonym. Osteoporose: Alendronat steigert die Knochendichte. *Der Kassenarzt* 1998;3/4(1998):58-60.
42. Anonym. Prävention und Therapie der Osteoporose: Know-how für die "Knochenarbeit". *MUNCH.MED WOCHENSCHR* 1998;17(Beilage):1-11.
43. Anonym. Osteoporose: "Die Frauen nicht einfach ihrem Schicksal überlassen". *Der Kassenarzt* 1998;38:49-.
44. Anonym. Osteoporose bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung: Retardierte Fluoride erweisen sich als wirksames Prinzip. *Der Kassenarzt* 1998;49/50:58-.
45. Anonym. Schindluder bei der Osteodensitometrie: Aus der Kassenversorgung streichen? *Der Kassenarzt* 1998;49/50:33-4.
46. Anonym. Das aktuelle Interview: Osteoporose ist keine "Spielwiese einiger Wissenschaftler". *Der Kassenarzt* 1998;49/50:55-6.
47. Anonym. Alfacalcidol: Überzeugendes Therapieprinzip gegen Osteoporose. *Der Kassenarzt* 1998;51/52:46-7.
48. Anonym. Die generalisierte Osteoporose: Eine therapeutische Herausforderung. *Der Kassenarzt* 1998;47:49-51.
49. Anonym. Vitamin D/Calcium-Prophylaxe: Besseres Standgleichgewicht und weniger Knochenbrüche. *Der Kassenarzt* 1999;3/4:66-.
50. Anonym. Die Kortikoid-induzierte Osteoporose. *Der Kassenarzt* 1999;13:39-42.
51. Anonym. Fluoride bei Osteoporose. *Der Kassenarzt* 1999;23/24:56-9.
52. Arden NK, Griffiths GO, Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. The association between osteoarthritis and osteoporotic fracture: the Chingford Study. *Br.J Rheumatol.* 1996;35(12):1299-304.
53. Armstrong AL, Wallace WA. The epidemiology of hip fractures and methods of prevention. *Acta.Orthop.Belg.* 1994;60 Suppl 1:85-101.
54. Aronson J, Good B, Stewart C, Harrison B, Harp J. Preliminary studies of mineralization during distraction osteogenesis. *Clin.Orthop.* 1990;(250):43-9.
55. Aspray TJ, Prentice A, Cole TJ, Sawo Y, Reeve J, Francis RM. Low bone mineral content is common but osteoporotic fractures are rare in elderly rural Gambian women. *J Bone.Minor.Res.* 1996;11(7):1019-25.
56. Astrom E, Soderhall S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr.* 1998;87(1):64-8.
57. Augat P, Reeb H, Claes LE. Prediction of fracture load at different skeletal sites by geometric properties of the cortical shell. *J Bone.Minor.Res.* 1996;11(9):1356-63.
58. Aurlin E, Holte H, Pharo A, Kvaloy S, Jakobsen E, Smeland EB, Kvalheim G. Combination chemotherapy with mitoguazon, ifosfamide, MTX, etoposide (MIME) and G-CSF can efficiently mobilize PBPC in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21(9):873-8.

59. Australian Rheumatology Association. Osteoporosis treatment guidelines. Internet . Jahr der Veröffentlichung unbekannt.
60. AWMF. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Osteologie: Leitlinie zur Diagnostik der Osteoporose. Internet: 1996;<http://gopher.rz.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/ll/ost-002.htm> am 27.11.1998
61. B.C.Office of Health Technology Assessment: Centre for Health Services & Policy Research. Bone mineral density testing: Does the evidence support its selective use in well women ? 1997; 97:2T.
62. Bachrach LK, Guido D, Katzman D, Litt IF, Marcus R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics*. 1990;86(3):440-7.
63. Badurska B, Ryniewicz B, Pronicka E, Wiczorek E. [Idiopathic juvenile osteoporosis with the symptoms suggesting nervous system damage]. *Neurol.Neurochir.Pol.* 1989;23(2):118-20.
64. Bagni B, Gilli P, Cavallini A, Bagni I, Marzola MC, Orzincolo C, Wahner HW. Continuing loss of vertebral mineral density in renal transplant recipients. *Eur.J Nucl.Med.* 1994;21(2):108-12.
65. Bagur A, Wittich A, Ghiringhelli G, Vega E, Mautalen C. Hormone replacement therapy increases trabecular and cortical bone density in osteoporotic women. *Medicina.(B.Aires.)* 1996;56(3):247-51.
66. Balogh A, Bettembuk P. Hormone replacement therapy and prevention of osteoporosis: risk assessment and practical advice. *Eur.J Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 1997;71(2):189-91.
67. Barrett-Connor E, Gore R, Browner WS, Cummings SR. Prevention of osteoporotic hip fracture: global versus high-risk strategies. *Osteoporos.Int.* 1998;8 Suppl 1:S2-7:S2-S7
68. Barrett CE. The economic and human costs of osteoporotic fracture. *Am.J Med* 1995;98(2A):3S-8S.
69. Bartal E, Gage JR. Idiopathic juvenile osteoporosis and scoliosis. *J Pediatr.Orthop* 1982;2(3):295-8.
70. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, Tao JL, Cummings SR. Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. *Ann.Intern.Med* 1993;118(9):657-65.
71. Bauer DC, Gluer CC, Genant HK, Stone K. Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Bone.Miner.Res.* 1995;10(3):353-8.
72. Bauer DC, Orwoll ES, Fox KM, Vogt TM, Lane NE, Hochberg MC, Stone K, Nevitt MC. Aspirin and NSAID use in older women: effect on bone mineral density and fracture risk. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone.Miner.Res.* 1996;11(1):29-35.
73. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch.Intern.Med* 1997;157(6):629-34.
74. Bayley TA, Muller C, Harrison J, Basualdo J, Sturtridge W, Josse R, Murray TM, Pritzker KP, Vieth R, Goodwin S. The long-term treatment of steroid osteoporosis with fluoride. *J Bone.Miner.Res.* 1990;5 Suppl 1:S157-61:S157-S161
75. Beck TJ. On measuring bone to predict osteoporotic fracture: moving beyond statistical inference [editorial; comment]. *Radiology*. 1996;199(3):612-4.
76. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1997;82(8):2386-90.
77. Bell NH, Johnson RH. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Endocrine.* 1997;6(2):203-6.
78. Ben Rhouma K, Sakly M. Involution of rat thymus: characterization of cytoplasmic glucocorticoid receptors, evidence of glucocorticoid resistant dexamethasone receptor-positive cells. *Arch.Int.Physiol.Biochim.Biophys.* 1994;102(2):97-102.
79. Berg JP, Falch JA, Haug E. Fracture rate, pre- and postmenopausal bone mass and early and late postmenopausal bone loss are not associated with vitamin D receptor genotype in a high-endemic area of osteoporosis. *Eur.J Endocrinol.* 1996;135(1):96-100.
80. Berginer VM, Shany S, Alkalay D, Berginer J, Dekel S, Salen G, Tint GS, Gazit D. Osteoporosis and increased bone fractures in cerebrotendinous xanthomatosis [see comments]. *Metabolism.* 1993;42(1):69-74.
81. Bernstein CN, Seeger LL, Sayre JW, Anton PA, Artinian L, Shanahan F. Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. *J Bone Miner.Res.* 1995;10(2):250-6.
82. Bertelloni S, Baroncelli GI, Di Nero G, Saggese G. Idiopathic juvenile osteoporosis: evidence of normal osteoblast function by 1,25-dihydroxyvitamin D3 stimulation test [published erratum appears in *Calcif Tissue Int* 1992 Nov;51(5):400]. *Calcif.Tissue Int.* 1992;51(1):20-3.
83. Beshyah SA, Freemantle C, Thomas E, Johnston DG. Comparison of measurements of body composition by total body potassium, bioimpedance analysis, and dual-energy X-ray absorptiometry in hypopituitary adults before and during growth hormone treatment. *Am.J Clin.Nutr.* 1995;61(6):1186-94.
84. Beshyah SA, Freemantle C, Thomas E, Rutherford O, Page B, Murphy M, Johnston DG. Abnormal body composition and reduced bone mass in growth hormone deficient hypopituitary adults. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 1995;42(2):179-89.
85. Bhatia S, Ramsay NK, Weisdorf D, Griffiths H, Robison LL. Bone mineral density in patients undergoing bone marrow transplantation for myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(1):87-90.

86. Bhatla B, Moore H, Emerson P, Keshaviah P, Prowant B, Nolph KD, Singh A. Lean body mass estimation by creatinine kinetics, bioimpedance, and dual energy x-ray absorptiometry in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *ASAIO.J* 1995;41(3):M442-M446
87. Bienkowska R, Hoszowski K, Talajko A, Lorenc RS. [Comparison of bone density in various skeletal parts in women during peri and postmenopause with previous Colles fracture] Porównanie gestosci masy kostnej w roznych miejscach szkieletu u kobiet w okresie peri i postmenopauzalnym z przebytych zlamaniami Collesa. *Pol.Tyg.Lek.* 1995;50(44-47):27-9.
88. Bigler JM, Abetel G, Krieg MA, Wimpfheimer C, Burnand B, Thiebaud D, Burckhardt P. [Importance of the clinical profile in the postmenopausal osteoporosis screening by densitometry]. *Schweiz.Med.Wochenschr.* 1996;126(31-32):1347-51.
89. Bilezikian JP. Unknown. *Jahr der Veröffentlichung unbekannt*; 28, Primary Hyperparathyroidism.
90. Birge SJ. Osteoporosis and hip fracture. *Clin.Geriatr.Med* 1993;9(1):69-86.
91. Birge SJ, Morrow HN, Proctor EK. Hip fracture. *Clin.Geriatr.Med* 1994;10(4):589-609.
92. Birkenhager JC, Erdtsieck RJ, Zeelenberg J, van Kuik C, van Veen LC, Birkenhager-Frenkel DH, Luiken GP, Kooy PP, Gerritsma EJ, Mulder P. Can nandrolone add to the effect of hormonal replacement therapy in postmenopausal osteoporosis? *Bone Miner.* 1992;18(3):251-65.
93. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR. Design of the Fracture Intervention Trial. *Osteoporos.Int.* 1993;3 Suppl 3:S29-S39
94. Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Epstein R, San VR, Cummings SR. Comparison of methods for defining prevalent vertebral deformities: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone.Minor.Res.* 1995;10(6):890-902.
95. Black DM. Screening and treatment in the elderly to reduce osteoporotic fracture risk. *Br.J Obstet.Gynaecol.* 1996;103 Suppl 13:2-7.
96. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348(9041):1535-41.
97. Blair B, Koval KJ, Kummer F, Zuckerman JD. Basicervical fractures of the proximal femur. A biomechanical study of 3 internal fixation techniques. *Clin.Orthop.* 1994;(306):256-63.
98. Blechschmidt U. Weiter Kassenleistung? Knochendichtemessung. *medizin heute* 1999;50(1):48-9.
99. Bloomer WD, Adelstein SJ. Therapeutic application of iodine-125 labeled iododeoxyuridine in an early ascites tumour model. *Curr.Top.Radiat.Res.Q.* 1978;12(1-4):513-25.
100. Bonjour JP, Schurch MA, Rizzoli R. Nutritional aspects of hip fractures. *Bone.* 1996;18(3 Suppl):139S-44S.
101. Boonen S, Koutri R, Dequeker J, Aerssens J, Lowet G, Nijs J, Verbeke G, Lesaffre E, Geusens P. Measurement of femoral geometry in type I and type II osteoporosis: differences in hip axis length consistent with heterogeneity in the pathogenesis of osteoporotic fractures. *J Bone.Minor.Res.* 1995;10(12):1908-12.
102. Boonen S, Broos P, Dequeker J. Age-related factors in the pathogenesis of senile (Type II) femoral neck fractures. *Am.J Orthop.* 1996;25(3):198-204.
103. Boonen S, Aerssens J, Dequeker J. Age-related endocrine deficiencies and fractures of the proximal femur. I implications of growth hormone deficiency in the elderly. *J Endocrinol.* 1996;149(1):7-12.
104. Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, de Muinck K. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998;42(2):188-94.
105. Bosaeus I, Johannsson G, Rosen T, Hallgren P, Tolli J, Sjostrom L, Bengtsson BA. Comparison of methods to estimate body fat in growth hormone deficient adults. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 1996;44(4):395-402.
106. Brahm H, Mallmin H, Michaelsson K, Strom H, Ljunghall S. Relationships between bone mass measurements and lifetime physical activity in a Swedish population. *Calcif.Tissue Int.* 1998;62(5):400-12.
107. Brenton DP, Dent CE. Idiopathic juvenile osteoporosis. pp. 222-38. In: Bickel.H., Stern.J, ed. *Inborn.errors.of calcium and.bone metabolism.*Baltimore., Univ.Park.Press., 1976;:
108. Brooks K, Shakespeare R, Christmas P, Whatley R, Jenkins D, Woodward C, Mortimore A. Ability of bone mineral density to predict osteoporotic fractures. Conclusion of meta-analysis was unjustified [letter]. *BMJ* 1996;313(7056):561
109. Browner WS, Seeley DG, Vogt TM, Cummings SR. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1991;338(8763):355-8.
110. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cauley JA, Cummings SR. Association between low bone density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures. *Stroke.* 1993;24(7):940-6.
111. Brunner U, Kessler S, Cordey J, Rahn B, Schweiberer L, Perren SM. [Treatment of defects of the long bones using distraction osteogenesis (Ilizarov) and intramedullary nailing. Theoretic principles, animal experiments, clinical relevance]. *Unfallchirurg.* 1990;93(6):244-50.
112. Bukhman AI, Zarubina NA, Kniazeva AP, Konnova EV, Dobracheva AD. [Hormone content of the blood in juvenile osteoporosis]. *Probl.Endokrinol.(Mosk.)* 1987;33(3):13-7.
113. Burr DB, Forwood MR, Fyhrie DP, Martin RB, Schaffler MB, Turner CH. Bone microdamage and skeletal fragility in osteoporotic and stress fractures. *J Bone.Minor.Res.* 1997;12(1):6-15.

114. Busacchi P, Gnudi S, Mongiorgi R, Pelusi G, Gentile G. Evaluation by means of radius bone densitometry of the fracture risk due to osteoporosis in post-menopause. *Clin.Exp.Obstet.Gynecol.* 1991;18(3):181-3.
115. Buyon JP, Dooley MA, Meyer WR, Petri M, Licciardi F. Recommendations for exogenous estrogen to prevent glucocorticoid- induced osteoporosis in premenopausal women with oligo- or amenorrhea: Comment on the American College of Rheumatology recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [3]. *ARTHRITIS RHEUM.* 1997;Arthritis-and-Rheumatism. 40(8):1548-9.
116. Cameron FJ, Kaymakci B, Byrt EA, Ebeling PR, Warne GL, Wark JD. Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia. *J CLIN ENDOCRINOL.METAB.* 1995;Journal-of-Clinical-Endocrinology-and-Metabolism. 80(7):2238-43.
117. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Prevention of Osteoporotic Fractures in Women by Estrogen Replacement Therapy. Internet , 1-4. 1993
118. Capozza R, Ma YF, Ferretti JL, Meta M, Alippi R, Zanchetta J, Jee WS. Tomographic (pQCT) and biomechanical effects of hPTH(1-38) on chronically immobilized or overloaded rat femurs. *Bone* 1995;17(4 Suppl):233S-9S.
119. Castaneda S, Carmona L, Carvajal I, Arranz R, Diaz A, Garcia-Vadillo A. Reduction of bone mass in women after bone marrow transplantation. *Calcif.Tissue Int.* 1997;60(4):343-7.
120. Castell DO. "Pill esophagitis"--the case of alendronate [editorial; comment]. *N.Engl.J Med* 1996;335(14):1058-9.
121. Cattermole HC, Cook JE, Fordham JN, Muckle DS, Cunningham JL. Bone mineral changes during tibial fracture healing. *Clin.Orthop.* 1997;(339):190-6.
122. Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG, Black D, Browner W, Kuller LH, Nevitt MC. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann.Intern.Med* 1993;118(9):666-73.
123. Cauley JA, Murphy PA, Riley TJ, Buhari AM. Effects of fluoridated drinking water on bone mass and fractures: the study of osteoporotic fractures. *J Bone.Minor.Res.* 1995;10(7):1076-86.
124. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann.Intern.Med* 1995;122(1):9-16.
125. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Vogt MT, Browner WS, Cummings SR. Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: the study of osteoporotic fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. *JAMA* 1996;276(17):1404-8.
126. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353(9156):878-82.
127. Chan TM, Pun KK, Cheng IK. Total and regional bone densities in dialysis patients. *Nephrol.Dial.Transplant.* 1992;7(8):835-9.
128. 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 the elderly women. *N.Engl.J.Med.* 1992;327(23):1637-42.
129. Cheng S, Suominen H, Era P, Heikkinen E. Bone density of the calcaneus and fractures in 75- and 80-year-old men and women. *Osteoporos.Int.* 1994;4(1):48-54.
130. Chertow GM, Lowrie EG, Wilmore DW, Gonzalez J, Lew NL, Ling J, Leboff MS, Gottlieb MN, Huang W, Zebrowski B. Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. *J Am.Soc.Nephrol.* 1995;6(1):75-81.
131. Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, Slosman 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. *Osteoporos.Int.* 1994;4(5):245-52.
132. Child JA, Smith IE. Lymphoma presenting as "Idiopathic" juvenile osteoporosis. *Br.Med J* 1975;1(5960):720-1.
133. Chisholm MA, Mulloy AL. Management of osteoporosis in the elderly. *J GERIATR.DRUG THER.* 1996;Journal-of-Geriatric-Drug-Therapy. 11(1):5-16.
134. Chon KS, Sartoris DJ, Brown SA, Clopton P. Alcoholism-associated spinal and femoral bone loss in abstinent male alcoholics, as measured by dual X-ray absorptiometry. *Skeletal.Radiol.* 1992;21(7):431-6.
135. Clark AP, Schuttinga JA. Targeted estrogen/progesterone replacement therapy for osteoporosis: calculation of health care cost savings. *Osteoporos.Int* 1992;2(4):195-200.
136. Cochat P, Braillon P, Feber J, Hadj-Aissa A, Dubourg L, Liponski I, Said MH, Glastre C, Meunier PJ, David L. Body composition in children with renal disease: use of dual energy X- ray absorptiometry. *Pediatr.Nephrol.* 1996;10(3):264-8.
137. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 1995;332(24):1589-93.
138. Colina RE, Smith M, Kikendall JW, Wong RK. A new probable increasing cause of esophageal ulceration: alendronate. *Am.J Gastroenterol.* 1997;92(4):704-6.
139. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.

140. Compston JE. The role of vitamin D and calcium supplementation in the prevention of osteoporotic fractures in the elderly. *Clin.Endocrinol.Oxf.* 1995;43(4):393-405.
141. Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD, Clifton J, Griffith LE, Epstein RS, Juniper EF. Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. *Arthritis.Rheum.* 1993;36(6):750-6.
142. Cook JL, Gross MM. What is your diagnosis? Generalized loss of cortical bone density and a displaced compression fracture of 10th thoracic vertebra. *J Am.Vet.Med Assoc.* 1996;208(7):1019-20.
143. Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone.* 1993;14 Suppl 1:S89-S97
144. Cooper C, Hannaford P, Croft P, Kay CR. Oral contraceptive pill use and fractures in women: a prospective study. *Bone.* 1993;14(1):41-5.
145. Cooper C. Femoral neck bone density and fracture risk. *Osteoporos.Int.* 1996;6 Suppl 3:24-6.
146. Crespo R, Revilla M, Crespo E, Villa LF, Rico H. Complementary medical treatment for Colles' fracture: a comparative, randomized, longitudinal study. *Calcif.Tissue.Int.* 1997;60(6):567-70.
147. Cristallini S, Pedetti M, Donatelli C, Gregorio F, Filippini P. [The effect of different "coherent"-type therapeutic plans on bone mineral density and on the incidence of vertebral fractures in advanced osteoporosis] Effetto di differenti schemi terapeutici di tipo "coerente" sulla densita minerale ossea e sull'incidenza delle fratture vertebrali nell'osteoporosi avanzata. *Recenti.Prog.Med* 1993;84(5):336-45.
148. Cronstein BN. Clinical use of methylprednisolone sodium succinate: A review. *CURR.THER.RES.CLIN EXP.* 1995;Current-Therapeutic-Research-Clinical-and-Experimental. 56(1):1-15.
149. Cumming DC, Rubin SM, Black D. The Future of Hip-Fractures in The US. *Clin.Orthop.Rel.Research* 1988;163-6.
150. Cumming WA. Idiopathic juvenile osteoporosis. *J Can.Assoc.Radiol.* 1970;21(1):21-6.
151. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. *Lancet* 1993;341(8837):72-5.
152. Cummings SR, Xu L, Chen X, Zhao X, Yu W, Ge Q. Bone mass, rates of osteoporotic fractures, and prevention of fractures: are there differences between China and Western countries? *Chin.Med Sci.J* 1994;9(3):197-200.
153. Cummings SR, Marcus R, Palermo L, Ensrud KE, Genant HK. Does estimating volumetric bone density of the femoral neck improve the prediction of hip fracture? A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone.Miner.Res.* 1994;9(9):1429-32.
154. Cummings SR, Cauley JA, Palermo L, Ross PD, Wasnich RD, Black D, Faulkner KG. Racial differences in hip axis lengths might explain racial differences in rates of hip fracture. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos.Int.* 1994;4(4):226-9.
155. 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 [see comments]. *N.Engl.J Med* 1995;332(12):767-73.
156. Cummings SR, Black D. Bone mass measurements and risk of fracture in Caucasian women: a review of findings from prospective studies. *Am.J Med* 1995;98(2A):24S-8S.
157. Cummings SR. Treatable and untreatable risk factors for hip fracture. *Bone.* 1996;18(3 Suppl):165S-7S.
158. 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 [see comments]. *N.Engl.J.Med* 1998;339(11):733-8.
159. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial [see comments]. *JAMA* 1998;280(24):2077-82.
160. Cuneo RC, Judd S, Wallace JD, Perry-Keene D, Burger H, Lim-Tio S, Strauss B, Stockigt J, Topliss D, Alford F, et al. The Australian Multicenter Trial of Growth Hormone (GH) Treatment in GH- Deficient Adults. *J Clin.Endocrinol.Metab.* 1998;83(1):107-16.
161. DAGO. DAGO, editor.Deutsches Grünes Kreuz (Hrsg.): Osteoporose-Leitlinien Medizin: Die Empfehlungen der Deutschen Arbeitsgemeinschaft Osteoporose (DAGO). Marburg: Kilian-Verlag; 1997.
162. Dalenberg DD, Asher MA, Robinson RG, Jayaraman G. The effect of a stiff spinal implant and its loosening on bone mineral content in canines. *Spine.* 1993;18(13):1862-6.
163. Danish Medical Research Council and Danish and Danish Hospital Institute. Consensus Report: Osteoporosis - Report from a medical consensus conference 9-11 January, Copenhagen. 1995;
164. Dargent MP, 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. *Epidemiologie de l'osteoporose.* *Lancet* 1996;348(9021):145-9.
165. Davidson ET, Coble-YD J. Osteoporosis 2000 [editorial]. *J Fla.Med Assoc.* 1996;83(8):543-4.
166. Davie MW, Haddaway MJ. Bone mineral content and density in healthy subjects and in osteogenesis imperfecta. *Arch.Dis.Child.* 1994;70(4):331-4.

167. 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 [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 1997;337(10):670-6.
168. Dawson HB, Dallal GE, Krall EA, Sadowski L, Sahyoun N, Tannenbaum S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N.Engl.J Med* 1990;323(13):878-83.
169. Dawson HB. Calcium insufficiency and fracture risk. *Osteoporos.Int.* 1996;6 Suppl 3:37-41.
170. Dawson PA, Kelly TE, Marini JC. Extension of phenotype associated with structural mutations in type I collagen: siblings with juvenile osteoporosis have an alpha2(I)Gly436 --> Arg substitution. *J Bone Miner.Res.* 1999;14(3):449-55.
171. De Schepper J, Smits J, Rosseneu S, Bollen P, Louis O. Lumbar Spine Bone Mineral Density in Diabetic Children with Recent Onset. *Horm.Res.* 1998;50(4):193-6.
172. de GP, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, Pryor TS, Seleznick MJ, Pinkas H, Wang KK. Esophagitis associated with the use of alendronate [see comments]. *N.Engl.J Med* 1996;335(14):1016-21.
173. De LC, van HB, Burger H, Hofman A, Pols HA. Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross sectional analysis. *BMJ.* 1997;315(7102):221-5.
174. Del Favero C, Rossini G, Tufarulo L, Ciancio ML, Sopransi M, Martegani A, Borghi C, Campi R, Fugazzola C. [Mammography changes associated with hormone replacement therapy in post-menopausal patients]. *Radiol.Med.(Torino.)* 1997;93(3):210-3.
175. del Puente A, Pappone N, Mandes MG, Mantova D, Nutile G, Maurelli L, Oriente P. [The determinants of bone mineral density in hemiplegic patients. Preliminary data]. *Ann.Ital.Med.Int.* 1995;10(3):163-6.
176. del Puente A, Pappone N, Mandes MG, Mantova D, Scarpa R, Oriente P. Determinants of bone mineral density in immobilization: a study on hemiplegic patients. *Osteoporos.Int.* 1996;6(1):50-4.
177. Delbridge LW, Younes NA, Guinea AI, Reeve TS, Clifton-Bligh P, Robinson BG. Surgery for primary hyperparathyroidism 1962-1996: indications and outcomes [see comments]. *Med.J Aust.* 1998;168(4):153-6.
178. Deloffre P, Hans D, Rumelhart C, Mitton D, Tsouderos Y, Meunier PJ. Comparison between bone density and bone strength in glucocorticoid- treated aged ewes. *Bone* 1995;17(4 Suppl):409S-14S.
179. Denissen H, Verhey H, de Blicke J, Corten F, Klein C, van Lingen A. Dual X-ray absorptiometry for alveolar bone: precision of peri-implant mineral measurements ex vivo. *J Periodontal.Res.* 1996;31(4):265-70.
180. Dequeker J, Pearson J, Reeve J, Henley M, Bright J, Felsenberg D, Kalender W, Laval-Jeantet AM, Rueggsegger P, Adams J. Dual X-ray absorptiometry--cross-calibration and normative reference ranges for the spine: results of a European Community Concerted Action. *Bone* 1995;17(3):247-54.
181. Deris I. Regionale Expertenkreise Osteoporose: Ein neues Konzept setzt sich durch. *Der Kassenarzt* 1998;20(1998):30-3.
182. Deris I. Osteoporose: Konzertierte Aktion erforderlich. *Der Kassenarzt* 1998;3/4:36-42.
183. Devogelaer JP, Broll H, Correa RR, Cumming DC, De DC, Geusens P, Hosking D, Jaeger P, Kaufman JM, Leite M, et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone.* 1996;18(2):141-50.
184. Diamond T, Campbell J, Bryant C, Lynch W. The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. *Cancer* 1998;83(8):1561-6.
185. Dimar JR, Campbell M, Glassman SD, Puno RM, Johnson JR. Idiopathic juvenile osteoporosis. An unusual cause of back pain in an adolescent. *Am.J Orthop* 1995;24(11):865-9.
186. Dirschl DR, Henderson RC, Oakley WC. Accelerated bone mineral loss following a hip fracture: a prospective longitudinal study. *Bone.* 1997;21(1):79-82.
187. Donnelly S, Doyle DV, Denton A, Rolfe I, McCloskey EV, Spector TD. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann.Rheum.Dis* 1994;53(2):117-21.
188. Dreger P, Marquardt P, Haferlach T, Jacobs S, Mulverstedt T, Eckstein V, Suttrop M, Loffler H, Muller-Ruchholtz W, Schmitz N. Effective mobilisation of peripheral blood progenitor cells with 'Dexa- BEAM' and G-CSF: timing of harvesting and composition of the leukapheresis product. *Br.J Cancer* 1993;68(5):950-7.
189. Dreger P, Kloss M, Petersen B, Haferlach T, Loffler H, Loeffler M, Schmitz N. Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell- toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow grafts. *Blood* 1995;86(10):3970-8.
190. Dreger P, von Neuhoff N, Kuse R, Sonnen R, Glass B, Uharek L, Bartels H, Loffler H, Schmitz N. Sequential high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for treatment of mantle cell lymphoma. *Ann.Oncol.* 1997;8(4):401-3.
191. Dreger P, von Neuhoff N, Kuse R, Sonnen R, Glass B, Uharek L, Schoch R, Loffler H, Schmitz N. Early stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukaemia: a chance for cure? *Br.J Cancer* 1998;77(12):2291-7.
192. Dresner-Pollak R, Parker RA, Poku M, Thompson J, Seibel MJ, Greenspan SL. Biochemical markers of bone turnover reflect femoral bone loss in elderly women. *Calcif.Tissue Int.* 1996;59(5):328-33.
193. Duboeuf F, Jergas M, Schott AM, Wu CY, Gluer 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;68(811):747-53.

194. Duffy A. Kraft für das Skelett. *Focus* 1998;(29.06.98)
195. Dumler F. Use of bioelectric impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry for monitoring the nutritional status of dialysis patients. *ASAIO.J* 1997;43(3):256-60.
196. Duncan MH. Osteoporotic fractures. Target whole population for prevention [letter; comment]. *BMJ* 1994;308(6923):274-5.
197. Dunstan CR, Somers NM, Evans RA. Osteocyte death and hip fracture. *Calcif.Tissue.Int.* 1993;53 Suppl 1:S113-S116
198. Dure-Smith BA, Kraenzlin ME, Farley SM, Libanati CR, Schulz EE, Baylink DJ. Fluoride therapy for osteoporosis: a review of dose response, duration of treatment, and skeletal sites of action. *Calcif.Tissue Int.* 1991;49 Suppl:S64-72:S64-S72
199. Earnshaw SA, Worley A, Hosking DJ. Current diet does not relate to bone mineral density after the menopause. The Nottingham Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) Study Group. *Br.J Nutr.* 1997;78(1):65-72.
200. Eastell R. Forearm fracture. *Bone.* 1996;18(3 Suppl):203S-7S.
201. Eastell R, Boyle IT, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, Hosking DJ, Purdie DW, Ralston S, Reeve J, et al. Management of male osteoporosis: report of the UK Consensus Group. *QJM.* 1998;91(2):71-92.
202. Eastell R, Peel N. Osteoporosis. *J.R.Coll.Physicians.Lond.* 1998;32(1):14-8.
203. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N.Engl.J.Med* 1998;338(11):736-46.
204. ECRI. Technology Assessment Custom Report Level 2: Bone mineral density screening for osteoporosis [einsehbar bei DIMDI]. 1995;
205. Eeckhout E, Verbeelen D, Sennesael J, Kaufman L, Jonckheer MH. Monitoring of bone mineral content in patients on regular hemodialysis. *Nephron* 1989;52(2):158-61.
206. Eiken PA. [The effect of hormone replacement therapy on bone mineral content and on fractures] Virkningene af hormonal substitutionsterapi på knoglemineralindholdet og på frakturer. *Ugeskr.Laeger.* 1997;159(5):570-6.
207. Eisman JA. Efficacy of treatment of osteoporotic fractures. *Am.J Med* 1995;98(2A):17S-23S.
208. Ekin JA, Sinaki M. Vertebral compression fractures sustained during golfing: report of three cases. *Mayo.Clin.Proc* 1993;68(6):566-70.
209. Elders PJ, Lips P, Netelenbos JC, van GF, Khoe E, van der Vijgh WJ, van der Stelt PF. Long-term effect of calcium supplementation on bone loss in perimenopausal women. *J Bone.Minor.Res.* 1994;9(7):963-70.
210. Ellegard L, Bosaeus I, Nordgren S, Bengtsson BA. Low-dose recombinant human growth hormone increases body weight and lean body mass in patients with short bowel syndrome. *Ann.Surg.* 1997;225(1):88-96.
211. Englund L. [Careless risk estimation in an advertisement on osteoporosis (letter)] Vardslos riskkalkyl i annons om osteoporos. *Lakartidningen.* 1997;94(12):1049,1051.
212. Ensrud KE, Palermo L, Black DM, Cauley J, Jergas M, Orwoll ES, Nevitt MC, Fox KM, Cummings SR. Hip and calcaneal bone loss increase with advancing age: longitudinal results from the study of osteoporotic fractures. *J Bone.Minor.Res.* 1995;10(11):1778-87.
213. 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 [see comments]. *Arch.Intern.Med.* 1997;157(22):2617-24.
214. Erdtsieck RJ, Pols HA, Algra D, Kooy PP, Birkenhager JC. Bone mineral density in healthy Dutch women: spine and hip measurements using dual-energy X-ray absorptiometry. *Neth.J Med.* 1994;45(5):198-205.
215. Erlichman M, Holohan TV. Bone densitometry: patients with end-stage renal disease. *Health Technol.Assess.(Rockv.)* 1996;(8):1-27.
216. Erlichman M, Holohan TV. Bone densitometry: patients receiving prolonged steroid therapy. *Health Technol.Assess.(Rockv.)* 1996;(9):i-31
217. Ettinger B, Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Melnikoff S, Cummings SR. Kyphosis in older women and its relation to back pain, disability and osteopenia: the study of osteoporotic fractures. *Osteoporos.Int.* 1994;4(1):55-60.
218. Evans RA, Dunstan CR, Hills E. Bone metabolism in idiopathic juvenile osteoporosis: a case report. *Calcif.Tissue Int.* 1983;35(1):5-8.
219. Eyres KS, Bell MJ, Kanis JA. Methods of assessing new bone formation during limb lengthening. Ultrasonography, dual energy X-ray absorptiometry and radiography compared. *J Bone Joint Surg.Br.* 1993;75(3):358-64.
220. Ezaitouni F, Westeel PF, Fardellone P, Mazouz H, Brazier M, el Esper I, Sebert JL, Petit J, Westeel A, Pruna A, et al. [Long-term stability of bone mineral density in patients with renal transplant treated with cyclosporine and low doses of corticoids. Protective role of cyclosporine?]. *Presse Med.* 1998;27(15):705-12.
221. Falcini F, Trapani S, Ermini M, Brandi ML. Intravenous administration of alendronate counteracts the in vivo effects of glucocorticoids on bone remodeling. *Calcif.Tissue Int.* 1996;58(3):166-9.
222. Farley SM, Libanati CR, Mariano-Menez MR, Tudtud-Hans LA, Schulz EE, Baylink DJ. Fluoride therapy for osteoporosis promotes a progressive increase in spinal bone density. *J Bone.Minor.Res.* 1990;5 Suppl 1:S37-42:S37-S42

223. Faulkner KG, Cummings SR, Black D, Palermo L, Gluer CC, Genant HK. Simple measurement of femoral geometry predicts hip fracture: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 1993;8(10):1211-7.
224. Faulkner KG, McClung M, Cummings SR. Automated evaluation of hip axis length for predicting hip fracture. *J Bone Miner Res.* 1994;9(7):1065-70.
225. FDA: Division of Metabolism and Endocrine Drug Products. Guidelines for preclinical and clinical evaluation of agents used in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. 1993;
226. Feber J, Cochat P, Lebl J, Krasnicanova H, Stepan J, David L, Braillon P, Bonnet L, Janda J. Body composition in children receiving recombinant human growth hormone after renal transplantation. *Kidney Int.* 1998;54(3):951-5.
227. Felsenberg D. [Value of transdermal hormone substitution for postmenopausal osteoporosis]. *Zentralbl.Gynakol.* 1995;117(10):516-23.
228. Felsenberg D, Glowin W. Aktuelles zur Diagnostik der Osteoporose. *Der Kassenarzt* 1998;13(1998):44-8.
229. Felsenberg D, Ringe JD. Knochendichtemessung bei Osteoporose ein Pro. *MMW* 1998;140(51/52):726-30.
230. Ferguson KJ, Hoegh C, Johnson S. Estrogen replacement therapy. A survey of women's knowledge and attitudes. *Arch.Intern.Med.* 1989;149(1):133-6.
231. Figueroa M, Gonzalez C, Martinez M, Palacio M. [Idiopathic juvenile osteoporosis: 2 case reports and a review of the literature]. *Med Clin.(Barc.)* 1988;90(5):208-10.
232. Finkelstein JS, Cleary RL, Butler JP, Antonelli R, Mitlak BH, Deraska DJ, Zamora-Quezada JC, Neer RM. A comparison of lateral versus anterior-posterior spine dual energy x-ray absorptiometry for the diagnosis of osteopenia. *J Clin.Endocrinol.Metab.* 1994;78(3):724-30.
233. Finkenstedt G, Gasser RW, Hofle G, Wafah C, Fridrich L. Effects of growth hormone (GH) replacement on bone metabolism and mineral density in adult onset of GH deficiency: results of a double-blind placebo-controlled study with open follow-up. *Eur.J Endocrinol.* 1997;136(3):282-9.
234. Fisker S, Vahl N, Hansen TB, Jorgensen JO, Hagen C, Orskov H, Christiansen JS. Serum leptin is increased in growth hormone-deficient adults: relationship to body composition and effects of placebo-controlled growth hormone therapy for 1 year. *Metabolism* 1997;46(7):812-7.
235. Flautre B, Hardouin P. Microradiographic aspect on iliac bone tissue in postmenopausal women with and without vertebral crush fractures. *Bone.* 1994;15(5):477-81.
236. Fleisch HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann.Med* 1997;29(1):55-62.
237. Florkowski CM, Holmes SJ, Elliot JR, Donald RA, Espiner EA. Bone mineral density is reduced in female but not male subjects with Addison's disease. *N.Z.Med.J* 1994;107(972):52-3.
238. Florkowski CM, Collier GR, Zimmet PZ, Livesey JH, Espiner EA, Donald RA. Low-dose growth hormone replacement lowers plasma leptin and fat stores without affecting body mass index in adults with growth hormone deficiency [see comments]. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 1996;45(6):769-73.
239. Fogelman I, Blake G. The future of bone density measurements [editorial]. *Eur.J.Nucl.Med.* 1998;25(1):1-2.
240. Fox KM, Magaziner J, Sherwin R, Scott JC, Plato CC, Nevitt M, Cummings S. Reproductive correlates of bone mass in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res.* 1993;8(8):901-8.
241. Fox KM, Cummings SR. Is tubal ligation a risk factor for low bone density and increased risk of fracture? *Am.J Obstet.Gynecol.* 1995;172(1 Pt 1):101-5.
242. Franke J, Clarenz P, Dören M, et al. Bericht der interdisziplinären Leitlinienkommission zur Diagnostik der Osteoporose. *Osteologie* 1996;5(3):162-73.
243. Frater CJ, Murray IP, Calligeros D. Multiple flexion-stress vertebral end-plate fractures. An osteogenesis imperfecta presentation. *Clin.Nucl.Med* 1995;20(12):1055-7.
244. Fredericks BJ, de Campo JF, Sephton R, McCredie DA. Computed tomographic assessment of vertebral bone mineral in childhood. *Skeletal.Radiol.* 1990;19(2):99-102.
245. Fudman EJ. Lack of efficacy of calcitonin in preventing glucocorticoid-induced bone loss: Comment on the American College of Rheumatology recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [4]. *ARTHRITIS RHEUM.* 1997;Arthritis-and-Rheumatism. 40(8):1549
246. Funke M, Kopka L, Vosshenrich R, Fischer U, Ueberschaer A, Oestmann JW, Grabbe E. Broadband ultrasound attenuation in the diagnosis of osteoporosis: correlation with osteodensitometry and fracture. *Radiology.* 1995;194(1):77-81.
247. Fueßl HS. Mittel gegen mürbe Knochen: Osteoporose kommt vor dem Fall. *MUNCH.MED WOCHENSCHR* 1998;140(36/37):18-22.
248. Gabay C, Ruedin P, Slosman D, Bonjour JP, Leski M, Rizzoli R. Bone mineral density in patients with end-stage renal failure. *Am.J Nephrol.* 1993;13(2):115-23.
249. Galindo CD, Ciocon JO, Galindo D. Functional impairment among elderly women with osteoporotic vertebral fractures. *Rehabil.Nurs.* 1995;20(2):79-83.
250. Gamble CL. Osteoporosis: making the diagnosis in patients at risk for fracture. *Geriatrics.* 1995;50(7):24-30,33.
251. Garcia-Delgado I, Prieto S, Gil-Fraguas L, Robles E, Rufilanchas JJ, Hawkins F. Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation. *Calcif.Tissue Int.* 1997;60(2):155-9.

252. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, Cormier C, Breart G, Meunier PJ, Delmas PD. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 1996;11(10):1531-8.
253. Gasser JA. Assessing bone quantity by pQCT. *Bone* 1995;17(4 Suppl):145S-54S.
254. Genant HK, Gluer CC, Lotz JC. Gender differences in bone density, skeletal geometry, and fracture biomechanics [editorial; comment]. *Radiology.* 1994;190(3):636-40.
255. Geusens P. Geometric characteristics of the proximal femur and hip fracture risk. *Osteoporos.Int.* 1996;6 Suppl 3:27-30.
256. Gilfillan CP, Silberberg S, Scrivenor P, Griffiths RC, McCloud PI, Burger HG. Determinants of forearm mineral density and its correlation with fracture history in women. *Maturitas.* 1994;20(2-3):199-208.
257. Gillespie WJ, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J. Vitamin D and Vitamin D analogues in the prevention of fractures in involutional and post-menopausal osteoporosis. *The Cochrane Library.Cochrane Collaboration* 1996;Issue 2(Oxford: Update Software. Updated quarterly)
258. Gilsanz V, Loro ML, Roe TF, Sayre J, Gilsanz R, Schulz EE. Vertebral size in elderly women with osteoporosis. Mechanical implications and relationship to fractures. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2332-7.
259. Giustina A, Bussi AR, Jacobello C, Wehrenberg WB. Effects of recombinant human growth hormone (GH) on bone and intermediary metabolism in patients receiving chronic glucocorticoid treatment with suppressed endogenous GH response to GH-releasing hormone. *J CLIN ENDOCRINOL.METAB.* 1995;Journal-of-Clinical-Endocrinology-and-Metabolism. 80(1):122-9.
260. Gluer CC, Cummings SR, Pressman A, Li J, Gluer K, Faulkner KG, Grampp S, Genant HK. Prediction of hip fractures from pelvic radiographs: the study of osteoporotic fractures. *The Study of Osteoporotic Fractures Research Group.* *J Bone Miner Res.* 1994;9(5):671-7.
261. Gluer CC, Cummings SR, Bauer DC, Stone K, Pressman A, Mathur A, Genant HK. Osteoporosis: association of recent fractures with quantitative US findings [see comments]. *Radiology.* 1996;199(3):725-32.
262. Goh JC, Low SL, Bose K. Vertebral body index and bone mineral density in women with spinal fractures. 66 probands compared with controls. *Acta Orthop.Scand.* 1994;65(5):522-4.
263. Goh JC, Bose K, Das DS. Pattern of fall and bone mineral density measurement in hip fractures. *Ann.Acad.Med Singapore.* 1996;25(6):820-3.
264. Gold DT. The clinical impact of vertebral fractures: quality of life in women with osteoporosis. *Bone.* 1996;18(3 Suppl):185S-9S.
265. Gooding CA, Ball JH. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Radiology* 1969;93(6):1349-50.
266. Gorgenyi A. Idiopathic juvenile osteoporosis: report of a case and review of the literature. *Acta Paediatr.Acad.Sci.Hung.* 1969;10(3):315-21.
267. Gotis GI, McGuigan L, Diamond T, Portek I, Quinn R, Sturgess A, Tulloch R. Sacral insufficiency fractures in the elderly. *J Bone.Joint.Surg.Br.* 1994;76(6):882-6.
268. Goulding A, Gold E, Walker R, Lewis BN. Women with past history of bone fracture have low spinal bone density before menopause. *N.Z Med J* 1997;110(1046):232-3.
269. Gouveia CH, Jorgetti V, Bianco AC. Effects of thyroid hormone administration and estrogen deficiency on bone mass of female rats. *J Bone Miner.Res.* 1997;12(12):2098-107.
270. Graham DY, Malaty HM, Goodgame R. Primary amino-bisphosphonates: a new class of gastrotoxic drugs-- comparison of alendronate and aspirin [see comments]. *Am.J Gastroenterol.* 1997;92(8):1322-5.
271. Grampp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M, Gluer 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):697-711.
272. Grecu EO, Weinschelbaum A, Simmons R. Effective therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis with medroxyprogesterone acetate. *Calcif.Tissue Int.* 1990;46(5):294-9.
273. Gregg EW, Kriska AM, Salamone LM, Roberts MM, Anderson SJ, Ferrell RE, Kuller LH, Cauley JA. The epidemiology of quantitative ultrasound: a review of the relationships with bone mass, osteoporosis and fracture risk. *Osteoporos.Int.* 1997;7(2):89-99.
274. Grey AB, Evans MC, Stapleton JP, Reid IR. Body weight and bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism [see comments]. *Ann.Intern.Med* 1994;121(10):745-9.
275. Grisso JA, Kelsey JL, O'Brien LA, Miles CG, Sidney S, Maislin G, LaPann K, Moritz D, Peters B. Risk factors for hip fracture in men. *Hip Fracture Study Group.* *Am.J Epidemiol* 1997;145(9):786-93.
276. Grotz WH, Munding FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1994;58(8):912-5.
277. Grotz WH, Munding FA, Gugel B, Exner VM, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation.* 1995;59(7):982-6.
278. Grotz WH, Rump LC, Niessen A, Schmidt-Gayk H, Reichelt A, Kirste G, Olschewski M, Schollmeyer PJ. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. *Transplantation* 1998;66(8):1004-8.

279. Grubbauer HM, Stogmann W, Wendler H. [Differential diagnosis and course of the idiopathic juvenile osteoporosis (author's transl)]. *Klin.Padiatr.* 1976;188(4):353-9.
280. Gulekli B, Davies MC, Jacobs HS. Effect of treatment on established osteoporosis in young women with amenorrhoea. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 1994;41(3):275-81.
281. Gussinye M, Carrascosa A, Potau N, Enruba M, Vicens-Calvet E, Ibanez L, Yeste D. Bone mineral density in prepubertal and in adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics.* 1997;100(4):671-4.
282. Haarbo J, Gotfredsen A, Hassager C, Christiansen C. Validation of body composition by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). *Clin.Physiol.* 1991;11(4):331-41.
283. Haas HG. [Juvenile osteoporosis (letter)]. *Dtsch.Med Wochenschr* 1979;104(2):46
284. Haas R, Hohaus S, Egerer G, Ehrhardt R, Witt B, Hunstein W. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF) subsequent to chemotherapy improves collection of blood stem cells for autografting in patients not eligible for bone marrow harvest. *Bone Marrow Transplant.* 1992;9(6):459-65.
285. Haas R, Hohaus S, Ehrhardt R, Goldschmidt H, Hunstein W. Autologous blood progenitor cell transplantation in relapsed Hodgkin's disease--the role of haematopoietic growth factors. *Bone Marrow Transplant.* 1993;11 Suppl 2:30-5:30-5.
286. Haddock L, Ortiz V, Vazquez MD, Aguilo F, Bernard E, Ayala A, Mejias N. The lumbar and femoral bone mineral densities in a normal female Puerto Rican population. *P.R.Health Sci.J* 1996;15(1):5-11.
287. Haddock L. Prevalence of osteopenia and osteoporosis in a normal female Puerto Rican population. *P.R.Health Sci.J* 1997;16(3):241-4.
288. Haenggi W, Casez JP, Birkhaeuser MH, Lippuner K, Jaeger P. Bone mineral density in young women with long-standing amenorrhoea: limited effect of hormone replacement therapy with ethinylestradiol and desogestrel. *Osteoporos.Int.* 1994;4(2):99-103.
289. Hailey, D., Sampietro-Colom, L., Marshall, D. et al. INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures: Statement of findings. 1996;
290. Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J. The effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. An international collaborative review [In Process Citation]. *Int.J.Technol.Assess.Health Care* 1998;14(2):237-54.
291. Halse J, Nordal KP, Knudtson J, Stokke O, Glatte E. [Bone mineral density and occurrence of fractures in 66-year old women in Oslo] Beinmineralitetthet og bruddforekomst hos 66 ar gamle Oslo-kvinner. *Tidsskr.Nor.Laegeforen.* 1993;113(15):1846-8.
292. Hambro S. [Drugs for osteoporosis (letter)] Legemidler ved osteoporose. *Tidsskr.Nor.Laegeforen.* 1997;117(17):2529
293. Hanggi W, Lippuner K, Jaeger P, Birkhauser MH, Horber FF. Differential impact of conventional oral or transdermal hormone replacement therapy or tibolone on body composition in postmenopausal women. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 1998;48(6):691-9.
294. Hanley DA, Josse RG. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 1. Introduction [published erratum appears in *Can Med Assoc J* 1997 Jan 1;156(1):23]. *CMAJ.* 1996;155(7):921-3.
295. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Potential risk factors for development of postmenopausal osteoporosis-- examined over a 12-year period. *Osteoporos.Int.* 1991;1(2):95-102.
296. Hansen TB, Vahl N, Jorgensen JO, Christiansen JS, Hagen C. Whole body and regional soft tissue changes in growth hormone deficient adults after one year of growth hormone treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 1995;43(6):689-96.
297. Hansen TB, Vahl N, Jorgensen JO, Christiansen JS, Hagen C. [Soft tissue changes in adults with acquired growth hormone deficiency during substitution treatment. A double-blind, randomized, placebo- controlled study after a year of treatment]. *Ugeskr.Laeger* 1997;159(28):4394-9.
298. Harp JH, Aronson J, Hollis M. Noninvasive determination of bone stiffness for distraction osteogenesis by quantitative computed tomography scans. *Clin.Orthop.* 1994;(301):42-8.
299. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P, Miller PD, Licata AA, Chesnut CH. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy [see comments]. *Am.J.Med.* 1993;95(6):557-67.
300. Hassan AS, Hackley JJ, Fischer CJ. Development of bile acid metabolism: effect of glucocorticoids on bile acid metabolism in the neonatal rat. *Biochem.Med.Metab.Biol.* 1986;36(1):75-81.
301. Hauselmann HJ. [Does alendronate reduce the risk of fractures in postmenopausal women with osteoporosis?] Reduziert Alendronat das Frakturrisiko postmenopausaler Frauen mit Osteoporose? *Schweiz.Rundsch.Med Prax.* 1997;86(15):613
302. Hawkins FG, Leon M, Lopez MB, Valero MA, Larrodera L, Garcia-Garcia I, Loinaz C, Moreno GE. Bone loss and turnover in patients with liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 1994;41(2):158-61.
303. Hayashi Y. Diagnosis of osteoporosis and assessment of bone mass by radiography: the most convenient procedure to reduce the risk of fracture. *Osteoporos.Int.* 1993;3 Suppl 1:78-80.

304. Hayes WC, Myers ER. Biomechanical considerations of hip and spine fractures in osteoporotic bone. *Instr.Course.Lect.* 1997;46:431-8.
305. Headley JA, Theriault RL, LeBlanc AD, Vassilopoulou-Sellin R, Hortobagyi GN. Pilot study of bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest.* 1998;16(1):6-11.
306. Heaney RP. Bone mass, bone fragility, and the decision to treat [editorial; comment]. *JAMA* 1998;280(24):2119-20.
307. Heinonen A, Kannus P, Sievanen H, Oja P, Pasanen M, Rinne M, Uusi RK, Vuori I. Randomised controlled trial of effect of high-impact exercise on selected risk factors for osteoporotic fractures [see comments]. *Lancet* 1996;348(9038):1343-7.
308. Heinonen A, Sievanen H, Kannus P, Oja P, Vuori I. Effects of unilateral strength training and detraining on bone mineral mass and estimated mechanical characteristics of the upper limb bones in young women. *J Bone Miner.Res.* 1996;11(4):490-501.
309. Helmes E, Hodsman A, Lazowski D, Bhardwaj A, Crilly R, Nichol P, Drost D, Vanderburgh L, Pederson L. A questionnaire to evaluate disability in osteoporotic patients with vertebral compression fractures. *J Gerontol.A.Biol.Sci.Med.Sci.* 1995;50(2):M91-M98
310. Hemmeloff AK, Bengsgaard PF, Horder M. An assessment of dialysis-associated osteodystrophy in long-term peritoneal dialysis. *Nephron* 1982;30(4):328-32.
311. Hergenroeder AC. Bone mineralization, hypothalamic amenorrhea, and sex steroid therapy in female adolescents and young adults. *J.Pediatr.* 1995;126(5 Pt 1):683-9.
312. Herzog W, Minne H, Deter C, Leidig G, Schellberg D, Wuster C, Gronwald R, Sarembe E, Kroger F, Bergmann G. Outcome of bone mineral density in anorexia nervosa patients 11.7 years after first admission. *J Bone.Miner.Res.* 1993;8(5):597-605.
313. Heyse SP, Sartori L, Crepaldi G. Epidemiology of Osteoporosis: A Study of Fracture Mortality in Italy. *CALCIF.TISSUE INT* 1990;46:289-93.
314. Hierl T, Borcsok I, Sommer U, Ziegler R, Kasperk C. Regulation of interleukin-6 expression in human osteoblastic cells in vitro [In Process Citation]. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 1998;106(4):324-33.
315. Hildebrand H, Ehrenfeld M, Schneider F, Goerlich R, Goerlich R, Spitz J, Wolf J, Delling G. [Possibilities for preoperative determination of transplant quality using an osteoporosis index]. *Fortschr.Kiefer.Gesichtschir.* 1994;39:34-9:34-9.
316. Hillier S, Inskip H, Coggon D, Cooper C. Water fluoridation and osteoporotic fracture. *Community Dent.Health* 1996;13 Suppl 2:63-8.
317. Ho SC. Body measurements, bone mass, and fractures. Does the East differ from the West? *Clin.Orthop.* 1996;(323):75-80.
318. Hochberg MC. Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Rev.Rhum.Engl.Ed.* 1997;64(6 Suppl):53S-5S.
319. Hodsman A, Adachi J, Olszynski W. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 6. Use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *CMAJ.* 1996;155(7):945-8.
320. Hoekman K, Papapoulos SE, Peters AC, Bijvoet OL. Characteristics and bisphosphonate treatment of a patient with juvenile osteoporosis. *J Clin.Endocrinol.Metab.* 1985;61(5):952-6.
321. Hofbauer LC, Heufelder AE. Pathogenesis of posttransplant osteopathy. *WIEN.MED WOCHENSCHR* 1996;Wiener-Medizinische-Wochenschrift. 146(12):253-7.
322. Hohaus S, Martin H, Wassmann B, Egerer G, Haus U, Farber L, Burger KJ, Goldschmidt H, Hoelzer D, Haas R. Recombinant human granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (G-CSF and GM-CSF) administered following cytotoxic chemotherapy have a similar ability to mobilize peripheral blood stem cells [In Process Citation]. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(7):625-30.
323. Hoiseth A. [Bone mineral density and fracture frequency in 66-year old women in Oslo. Worst in the world? (letter)] *Beinmineralitetthet og bruddforekomst hos 66 ar gamle Oslo-kvinner. Verst i verden? Tidsskr.Nor.Laegeforen.* 1993;113(19):2433
324. Hoiseth A. [Osteoporosis. Bone mass, fractures, treatment and compliance] *Osteoporose. Beinmasse, brudd, behandling og etterlevelse. Tidsskr.Nor.Laegeforen.* 1997;117(22):3188-90.
325. Holmes SJ, Economou G, Whitehouse RW, Adams JE, Shalet SM. Reduced bone mineral density in patients with adult onset growth hormone deficiency. *J Clin.Endocrinol.Metab.* 1994;78(3):669-74.
326. Holowiecki J, Wojnar J, Markiewicz M, Waclawik A, Jagoda K, Kaminska H, Kachel L, Wojciechowska M, Kata D. Autologous peripheral blood stem and progenitor cells transplantation as a valid treatment approach in recurrent, refractory lymphoma. *Arch.Immunol.Ther.Exp.(Warsz.)* 1995;43(3-4):191-4.
327. Homik, J., Cranney, A., Shea, B. et al. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 1999. Oxford: Update Software.* 1999;
328. Honkanen R, Tuppurainen M, Kroger H, Alhava E, Puntilla E. Associations of early premenopausal fractures with subsequent fractures vary by sites and mechanisms of fractures. *Calcif.Tissue.Int.* 1997;60(4):327-31.
329. Horber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone.Miner.Res.* 1994;9(1):1-9.

330. Hoshi K, Tsukikawa S, Oowada M, Igarashi K, Sato A. Calcaneus and vertebrae bone mineral density values and fracture threshold. *Tohoku.J Exp.Med* 1994;174(4):333-41.
331. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, et al. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N.Engl.J.Med.* 1998;338(8):485-92.
332. Hou JW, Wang TR. Idiopathic juvenile osteoporosis: five-year case follow-up. *J Formos.Med Assoc.* 1995;94(5):277-80.
333. Houssiau FA, Lefebvre C, Depresseux G, Lambert M, Devogelaer JP, Nagant dD. Trabecular and cortical bone loss in systemic lupus erythematosus. *Br.J Rheumatol.* 1996;35(3):244-7.
334. Houston LA, Grant SF, Reid DM, Ralston SH. Vitamin D receptor polymorphism, bone mineral density, and osteoporotic vertebral fracture: studies in a UK population. *Bone.* 1996;18(3):249-52.
335. Huang C, Ross PD, Wasnich RD. Vertebral fractures and other predictors of back pain among older women. *J Bone.Miner.Res.* 1996;11(7):1026-32.
336. Huang C, Ross PD, Fujiwara S, Davis JW, Epstein RS, Kodama K, Wasnich RD. Determinants of vertebral fracture prevalence among native Japanese women and women of Japanese descent living in Hawaii. *Bone.* 1996;18(5):437-42.
337. Huang C, Ross PD, Wasnich RD. Short-term and long-term fracture prediction by bone mass measurements: a prospective study. *J.Bone Miner.Res.* 1998;13(1):107-13.
338. Hubmann R, Kaiser W, Radaszkiwicz T, Fridrik M, Zazgornik I. Malabsorption associated with a high-grade-malignant non-Hodgkin's lymphoma, alpha-heavy-chain disease and immunoproliferative small intestinal disease. *Z.Gastroenterol.* 1995;33(4):209-13.
339. Hufner M, Siggelkow H. [In Process Citation]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 1998;123(22):713-7.
340. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CCJ. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin.Invest.* 1988;81(6):1804-9.
341. Hui SL, Slemenda CW, Carey MA, Johnston-CC J. Choosing between predictors of fractures. *J Bone.Miner.Res.* 1995;10(11):1816-22.
342. Imai H, Katagiri M. [Bone mineral quantifying of methods in hyperparathyroidism]. *Nippon.Rinsho.* 1995;53(4):885-9.
343. Imaizumi Y, Saito N, Okada N, Henmi Z. [Pharmacological study on 9 alpha-fluoro-11 beta, 17,21-trihydroxy-16 beta-methyl pregna-1, 4-diene-3,20-dione-17-benzoate(betamethasone-17- benzoate, MS-1112), a local anti-inflammatory agent. (2). Its action of delayed hypersensitivity dermatitis. *Nippon.Yakurigaku.Zasshi.* 1975;71(2):253-61.
344. Inzucchi SE. Growth hormone in adults: Indications and implications. *HOSP.PRACT.* 1997;Hospital-Practice. 32(1):79-91+95.
345. Isenbarger DW, Chapin BL. Osteoporosis. Current pharmacologic options for prevention and treatment. *Postgrad.Med* 1997;101(1):129-7,141.
346. Ishikawa Y, Konya E, Yamate T, Amasaki N, Umekawa T, Katayama Y, Takamura C, Takada M, Kajikawa H, Katoh Y, et al. [Indications of parathyroidectomy for bone disease associated with secondary hyperparathyroidism]. *Nippon.Hinyokika.Gakkai.Zasshi.* 1996;87(1):67-73.
347. Ito M, Hayashi K, Yamada M, Uetani M, Nakamura T. Relationship of osteophytes to bone mineral density and spinal fracture in men. *Radiology.* 1993;189(2):497-502.
348. Ito M, Ohki M, Hayashi K, Yamada M, Uetani M, Nakamura T. Trabecular texture analysis of CT images in the relationship with spinal fracture. *Radiology.* 1995;194(1):55-9.
349. Ito M, Lang TF, Jergas M, Ohki M, Takada M, Nakamura T, Hayashi K, Genant HK. Spinal trabecular bone loss and fracture in American and Japanese women. *Calcif.Tissue.Int.* 1997;61(2):123-8.
350. Jack D. The use of inhaled beta -2-adrenergic bronchodilators and anti-inflammatory steroids in asthma. *J PHARM.MED* 1996;Journal-of-Pharmaceutical-Medicine. 6(1-2):5-16.
351. Jackson EC, Strife CF, Tsang RC, Marder HK. Effect of calcitonin replacement therapy in idiopathic juvenile osteoporosis. *Am.J Dis.Child* 1988;142(11):1237-9.
352. Jackson RD, Mazzaferri EL. Forestalling fracture in osteoporosis. *Hosp.Pract.Off.Ed.* 1997;32(2):77-95.
353. Jacobson BK, Nilssen S, Heuch I, Kvale G. Reproductive factors and fatal hip fractures. A Norwegian prospective study of 63 000 woman. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:645-50.
354. Jahng JS, Lee WI. Measurement of bone mineral density in osteoporotic fractures of the spine using dual energy X-ray absorptiometry. *Orthopedics.* 1996;19(11):951-4.
355. Janes GC, Collopy DM, Price R, Sikorski JM. Bone density after rigid plate fixation of tibial fractures. A dual-energy X-ray absorptiometry study. *J Bone.Joint.Surg.Br.* 1993;75(6):914-7.
356. Jarvinen TL, Jarvinen TA, Sievanen H, Heinonen A, Tanner M, Huang XH, Nenonen A, Isola JJ, Jarvinen M, Kannus P. Vitamin D receptor alleles and bone's response to physical activity. *Calcif.Tissue Int.* 1998;62(5):413-7.
357. Jeal W, Barradell LB, McTavish D. Alendronate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Drugs.* 1997;53(3):415-34.

358. Jergas M, Gluer CC. Assessment of fracture risk by bone density measurements. *Semin.Nucl.Med* 1997;27(3):261-75.
359. Jerome CP, Johnson CS, Lees CJ. Effect of treatment for 3 months with human parathyroid hormone 1-34 peptide in ovariectomized cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Bone* 1995;17(4 Suppl):415S-20S.
360. Joffe P, Heaf JG, Jensen C. Can bone histomorphometry be predicted by clinical assessment and noninvasive techniques in peritoneal dialysis? *Miner.Electrolyte Metab.* 1996;22(4):224-33.
361. Johansen A, Stone MD, O'Mahony MS, Westlake H, Woodhead JS, Woodhouse KW. Reliability of parathyroid hormone measurements in the period immediately following hip fracture. *Age.Ageing.* 1997;26(3):175-8.
362. Johnell O, Cooper C, Melton LJ. How do we prevent hip fractures? *Lancet* 1993;341(8837):89
363. Johnell O. Prevention of fractures in the elderly. A review. *Acta.Orthop.Scand.* 1995;66(1):90-8.
364. Johnson-CC J, Slemenda C, Melton LJ. Unknown. *Jahr der Veröffentlichung unbekannt*; 23, Bone Density measurement and the Management of Osteoporosis.
365. Johnson DW, McIntyre HD, Brown A, Freeman J, Rigby RJ. The role of DEXA bone densitometry in evaluating renal osteodystrophy in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit.Dial.Int.* 1996;16(1):34-40.
366. Johnston-CC J, Slemenda CW. Peak bone mass, bone loss and risk of fracture. *Osteoporos.Int.* 1994;4 Suppl 1:43-5.
367. Jones ET, Hensinger RN. Spinal deformity in idiopathic juvenile osteoporosis. *Spine.* 1981;6(1):1-4.
368. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Lord SR, Kelly PJ, Eisman JA. Osteoarthritis, bone density, postural stability, and osteoporotic fractures: a population based study. *J Rheumatol.* 1995;22(5):921-5.
369. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA. Thiazide diuretics and fractures: can meta-analysis help? *J Bone.Miner.Res.* 1995;10(1):106-11.
370. Jones G, Hogan DB, Yendt E, Hanley DA. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 8. Vitamin D metabolites and analogs in the treatment of osteoporosis. *CMAJ.* 1996;155(7):955-61.
371. Jorgensen JO, Vahl N, Hansen TB, Thuesen L, Hagen C, Christiansen JS. Growth hormone versus placebo treatment for one year in growth hormone deficient adults: increase in exercise capacity and normalization of body composition. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 1996;45(6):681-8.
372. Josse RG. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 3. Effects of ovarian hormone therapy on skeletal and extraskeletal tissues in women [see comments]. *CMAJ.* 1996;155(7):929-34.
373. Josting A, Katay I, Rueffer U, Winter S, Tesch H, Engert A, Diehl V, Wickramanayake PD. Favorable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue at the time of maximal response to conventional salvage therapy (Dex-BEAM). *Ann.Oncol.* 1998;9(3):289-95.
374. Jowsey J, Johnson KA. Juvenile osteoporosis: bone findings in seven patients. *J Pediatr.* 1972;81(3):511-7.
375. Jux C, Leiber K, Hugel U, Blum W, Ohlsson C, Klaus G, Mehls O. Dexamethasone impairs growth hormone (GH)-stimulated growth by suppression of local insulin-like growth factor (IGF)-I production and expression of GH- and IGF-I-receptor in cultured rat chondrocytes [see comments]. *Endocrinology* 1998;139(7):3296-305.
376. Kalender WA. Abschätzung der effektiven Dosis bei Knochenmineralmessungen mit Photonenabsorptimetrie und Computertomographie. *Fortschr.Röntgenstr.* 1997;155(2):149-54.
377. Kanis JA, Geusens P, Christiansen C. Guidelines for clinical trials in osteoporosis. A position paper of the European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos.Int.* 1991;1(3):182-8.
378. Kanis JA. The incidence of hip fracture in Europe. *Osteoporos.Int.* 1993;3 Suppl 1:10-5.
379. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. *Osteoporos.Int.* 1994;4(6):368-81.
380. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis [see comments]. *J.Bone Miner.Res.* 1994;9(8):1137-41.
381. Kanis JA, Gertz BJ, Singer F, Ortolani S. Rationale for the use of alendronate in osteoporosis. *Osteoporos.Int.* 1995;5(1):1-13.
382. Kanis JA, McCloskey EV. Evaluation of the risk of hip fracture. *Bone.* 1996;18(3 Suppl):127S-32S.
383. Kannus P, Parkkari J, Vuori I. [Prevention of fractures of the proximal end of the femur] Reisliluun ylaosan murtumien ehkaisy. *Duodecim.* 1994;110(1):27-33.
384. Kannus P, Jarvinen M, Sievanen H, Oja P, Vuori I. Osteoporosis in men with a history of tibial fracture. *J Bone.Miner.Res.* 1994;9(3):423-9.
385. Kannus P, Leppala J, Lehto M, Sievanen H, Heinonen A, Jarvinen M. A rotator cuff rupture produces permanent osteoporosis in the affected extremity, but not in those with whom shoulder function has returned to normal. *J Bone Miner.Res.* 1995;10(8):1263-71.
386. Kannus P, Parkkari J, Sievanen H, Heinonen A, Vuori I, Jarvinen M. Epidemiology of hip fractures. *Bone.* 1996;18(1 Suppl):57S-63S.

387. Kannus P, Jarvinen TL, Sievanen H, Kvist M, Rauhaniemi J, Maunu VM, Hurme T, Jozsa L, Jarvinen M. Effects of immobilization, three forms of remobilization, and subsequent deconditioning on bone mineral content and density in rat femora. *J Bone Miner.Res.* 1996;11(9):1339-46.
388. Kaplan FS, Scherl JD, Wisneski R, Cheatile M, Haddad JG. The cluster phenomenon in patients who have multiple vertebral compression fractures. *Clin.Orthop.* 1993;(297):161-7.
389. Karantanas AH, Kalef-Ezra JA, Glaros DC. Quantitative computed tomography for bone mineral measurement: technical aspects, dosimetry, normal data and clinical applications. *Br.J Radiol.* 1991;64(760):298-304.
390. Karantanas AH, Kalef-Ezra J, Glaros D. Limitations of quantitative CT in corticosteroid induced osteopenia. *Acta Radiol.* 1991;32(4):339-41.
391. Karlsson KM, Sernbo I, Obrant KJ, Redlund JI, Johnell O. Femoral neck geometry and radiographic signs of osteoporosis as predictors of hip fracture. *Bone.* 1996;18(4):327-30.
392. Karlsson M, Nilsson JA, Sernbo I, Redlund JI, Johnell O, Obrant KJ. Changes of bone mineral mass and soft tissue composition after hip fracture. *Bone.* 1996;18(1):19-22.
393. Karlsson MK, Johnell O, Nilsson BE, Sernbo I, Obrant KJ. Bone mineral mass in hip fracture patients. *Bone.* 1993;14(2):161-5.
394. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston-CC J, Adami S, Harris ST, Santora AC, Hirsch LJ, Oppenheimer L, et al. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups. *JAMA* 1997;277(14):1159-64.
395. Kasperk C, Schneider U, Sommer U, Niethard F, Ziegler R. Differential effects of glucocorticoids on human osteoblastic cell metabolism in vitro. *Calcif.Tissue Int.* 1995;57(2):120-6.
396. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin.Endocrinol.Metab.* 1996;81(12):4358-65.
397. Keen RW, Griffiths GO, Spector TD. Patients who have had fractures of the distal forearm do not lose bone as expected [letter]. *BMJ* 1996;313(7060):821
398. Kelly PJ, Atkinson K, Ward RL, Sambrook PN, Biggs JC, Eisman JA. Reduced bone mineral density in men and women with allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1990;50(5):881-3.
399. Kelly PJ, Morrison NA, Sambrook PN, Nguyen TV, Eisman JA. Genetic influences on bone turnover, bone density and fracture. *Eur.J Endocrinol.* 1995;133(3):265-71.
400. Kessenich CR. The pathophysiology of osteoporotic vertebral fractures. *Rehabil.Nurs.* 1997;22(4):192-5.
401. Khaw KT. Hormone replacement therapy again. risk-benefit relation differs between populations and individuals [In Process Citation]. *BMJ.* 1998;316(7148):1842-4.
402. Kiel DP. New strategies to prevent hip fracture. *Hosp.Pract.Off.Ed.* 1994;29(2):47-54.
403. Kim CY, Imai Y, Itoi K, Hashimoto J, Nobunaga T, Satoh H, Abe K. Analysis of circadian variation of blood pressure and heart rate in dexamethasone-induced hypertensive rats. *Clin.Exp.Hypertens.* 1996;18(1):65-76.
404. King SC. Calcium supplements to prevent bone loss [letter; comment]. *Ann.Intern.Med* 1994;120(12):1047
405. Kipen Y, Strauss BJ, Morand EF. Body composition in systemic lupus erythematosus. *Br.J Rheumatol.* 1998;37(5):514-9.
406. Kishi T, Hagino H, Kishimoto H, Nagashima H. Bone responses at various skeletal sites to human parathyroid hormone in ovariectomized rats: effects of long-term administration, withdrawal, and readministration. *Bone* 1998;22(5):515-22.
407. Kitajima I, Une F, Igata A. [Metabolic bone diseases: idiopathic juvenile osteoporosis]. *Nippon.Rinsho.* 1986;44(11):2517-22.
408. Kitajima I, Une F, Kuriyama M, Igata A. [An adult case of idiopathic juvenile osteoporosis]. *Nippon.Naika.Gakkai.Zasshi.* 1986;75(6):753-8.
409. Kleerekoper M, Nelson DA, Peterson EL, Flynn MJ, Pawluszka AS, Jacobsen G, Wilson P. Reference data for bone mass, calciotropic hormones, and biochemical markers of bone remodeling in older (55-75) postmenopausal white and black women. *J Bone Miner.Res.* 1994;9(8):1267-76.
410. Kleerekoper M, Nelson DA. Which bone density measurement? [editorial]. *J Bone.Minor.Res.* 1997;12(5):712-4.
411. Knauf WU, Koenigsmann MP, Notter M, Hoppe B, Reufi B, Oberberg D, Thiel E, Berdel WE. Peripheral blood progenitor cell mobilization with Dexamethasone/G-CSF, ether lipid purging, and autologous transplantation after high-dose CBV treatment: a safe and effective regimen in patients with poor risk malignant lymphomas. *Leuk.Lymphoma.* 1996;23(3-4):305-11.
412. Kohlmeier L, Gasner C, Marcus R. Bone mineral status of women with Marfan syndrome. *Am.J Med.* 1993;95(6):568-72.
413. Kohlmeier L, Gasner C, Bachrach LK, Marcus R. The bone mineral status of patients with Marfan syndrome. *J Bone Miner.Res.* 1995;10(10):1550-5.
414. Kolonko A, Wiecek A, Wystrychowski A, Kokot FS. [Life threatening hypercalcemia in a patient with chronic renal failure. Case report]. *Pol.Arch.Med.Wewn.* 1996;95(5):459-63.

415. Konings AW, Rasker JJ, Posthuma GA. Intracellular distribution of ⁵⁷Co-bleomycin. *Curr.Top.Radiat.Res.Q.* 1978;12(1-4):497-512.
416. Koo WW, Chesney RW, Mitchell N. Case report: effect of pregnancy on idiopathic juvenile osteoporosis. *Am.J Med Sci.* 1995;309(4):223-5.
417. Kooch SW, Noriega E, Leslie K, Muller C, Harrison JE. Bone mass and soft tissue composition in adolescents with anorexia nervosa. *Bone* 1996;19(2):181-8.
418. Kotler L, Katz L, Anyan W, Comite F. CASE STUDY of the effects of prolonged and severe anorexia nervosa on bone mineral density. *Int.J Eat.Disord.* 1994;15(4):395-9.
419. Kotzki PO, Buyck D, Leroux JL, Thomas E, Rossi M, Blotman F. Measurement of the bone mineral density of the os calcis as an indication of vertebral fracture in women with lumbar osteoarthritis. *Br.J Radiol.* 1993;66(781):55-60.
420. Koyano H, Schimizu T, Shishiba Y. The bisphosphonate dilemma [letter; comment] [see comments]. *J Nucl.Med* 1995;36(4):705-6.
421. Kregor PJ, Senft D, Parvin D, Campbell C, Toomey S, Parker C, Gillespy T, Swiontkowski MF. Cortical bone perfusion in plated fractured sheep tibiae. *J Orthop.Res.* 1995;13(5):715-24.
422. Kristiansen IS, Falch JA, Andersen L, Aursnes I. [Use of alendronate in osteoporosis--is it cost-effective?] Bruk av alendronat ved osteoporose--er det kostnadseffektivt? *Tidsskr.Nor.Laegeforen.* 1997;117(18):2619-22.
423. Kroger H, Laitinen K. Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in normal men. *Eur.J Clin.Invest.* 1992;22(7):454-60.
424. Kroger H. [Bone densitometry in assessment of osteoporosis and fracture risk] Luon tiheysmittaukset osteoporosin ja murtumariskin arvioinnissa. *Duodecim.* 1993;109(1):28-34.
425. Kroger H, Tuppurainen M, Honkanen R, Alhava E, Saarikoski S. Bone mineral density and risk factors for osteoporosis--a population- based study of 1600 perimenopausal women. *Calcif.Tissue Int.* 1994;55(1):1-7.
426. Kroger H, Huopio J, Honkanen R, Tuppurainen M, Puntilla E, Alhava E, Saarikoski S. Prediction of fracture risk using axial bone mineral density in a perimenopausal population: a prospective study. *J Bone.Miner.Res.* 1995;10(2):302-6.
427. Kroger N, Zeller W, Fehse N, Hassan HT, Kruger W, Gutensohn K, Lolliger C, Zander AR. Mobilizing peripheral blood stem cells with high-dose G-CSF alone is as effective as with DEXA-BEAM plus G-CSF in lymphoma patients. *Br.J Haematol.* 1998;102(4):1101-6.
428. Kruse HP. [Halved fracture risk through 10% bone increase--an illusion in the therapy of osteoporosis?]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 1998;123(15):472-7.
429. Kudlacek S, Schneider B, Resch H, Willvonseder R. [Lumbar bone density. Risk factor for vertebral fractures in women]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 1998;123(21):651-7.
430. Kuner EH, Schaefer DJ. [Epidemiology and treatment of fractures in old age] Epidemiologie und Behandlung der Frakturen im hohen Alter. *Orthopade.* 1994;23(1):21-31.
431. Kyle UG, Pichard C, Rochat T, Slosman DO, Fitting JW, Thiebaud D. New bioelectrical impedance formula for patients with respiratory insufficiency: comparison to dual-energy X-ray absorptiometry [In Process Citation]. *Eur.Respir.J* 1998;12(4):960-6.
432. Lachance D, Garcia R, Gutkowska J, Cantin M, Thibault G. Mechanisms of release of atrial natriuretic factor. I. Effect of several agonists and steroids on its release by atrial minces. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 1986;135(3):1090-8.
433. Lachmann D, Willvonseder R, Hofer R, Bugajer-Gleitmann HE. A case-report of idiopathic juvenile osteoporosis with particular reference to 47-calcium absorption. *Eur.J Pediatr.* 1977;125(4):265-73.
434. Lafferty FW, Rowland DY. Correlations of dual-energy X-ray absorptiometry, quantitative computed tomography, and single photon absorptiometry with spinal and non-spinal fractures. *Osteoporos.Int.* 1996;6(5):407-15.
435. Lafforgue P, Pham T, Denizot A, Daumen LV, Acquaviva PC. Bone insufficiency fractures as an inaugural manifestation of primary hyperparathyroidism. *Rev.Rhum.Engl.Ed.* 1996;63(7-8):475-9.
436. Lafforgue P, Daumen LV, Clairet D, Daver L, Acquaviva PC. Insufficiency fractures of the medial femoral condyle. *Rev.Rhum.Engl.Ed.* 1996;63(4):262-9.
437. Laitinen K, Valimaki M, Lamberg-Allardt C, Kivisaari L, Lalla M, Karkkainen M, Ylikahri R. Deranged vitamin D metabolism but normal bone mineral density in Finnish noncirrhotic male alcoholics. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 1990;14(4):551-6.
438. Laitinen K, Valimaki M, Keto P. Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy Finnish women. *Calcif.Tissue Int.* 1991;48(4):224-31.
439. Landmark R, Petersen MM. Fracture of the humerus in ball throwers. A consequence of idiopathic juvenile osteoporosis in a female handball player? *Scand.J Med Sci.Sports.* 1995;5(1):57-60.
440. Lane NE, Pressman AR, Star VL, Cummings SR, Nevitt MC. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone.Miner.Res.* 1995;10(2):257-63.
441. Lane NE, Bauer DC, Nevitt MC, Pressman AR, Cummings SR. Aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug use in elderly women: effects on a marker of bone resorption. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Rheumatol.* 1997;24(6):1132-6.

442. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, ini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin.Invest.* 1998;102(8):1627-33.
443. Lange S, Richter HJ, Köbberling J. Der Diagnostische Wert der Osteodensitometrie beim Krankheitsbild der Osteoporose: ein Forschungsgutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Akademie für Medizinische Diagnoseevaluierung 1993;1-250.
444. Lange S, Richter K, Köbberling J. Der Nutzen der Knochendichtemessung bei der Osteoporose-Früherkennung. *Allg.Med.* 1994;70(1994):425-30.
445. Lapatsanis P, Kavadias A, Vretos K. Juvenile osteoporosis. *Arch Dis.Child* 1971;46(245):66-71.
446. Laroche M, Chiron P, Bendayan P, Degeilh M, Moulinier L, Vellas B, Adoue D, Boccalon H, Puget J, Albaredo JL, et al. Fractures of the femoral neck and arterial disease of the lower limbs [letter]. *Osteoporos.Int.* 1994;4(5):285
447. Laroche M, Ludot I, Thiechart M, Arlet J, Pieraggi M, Chiron P, Moulinier L, Cantagrel A, Puget J, Utheza G, et al. Study of the intraosseous vessels of the femoral head in patients with fractures of the femoral neck or osteoarthritis of the hip. *Osteoporos.Int.* 1995;5(4):213-7.
448. Laroche M, Porteau L, Caron P, Moulinier L, Didier A, Amigues JM, Cantagrel A, Mazieres B. Osteoporotic vertebral fractures in a man under high-dose inhaled glucocorticoid therapy. A case-report with a review of the literature. *Rev.Rhum.Engl.Ed.* 1997;64(4):267-70.
449. Lau EM, Woo J, Leung PC, Swaminthan R. Low bone mineral density, grip strength and skinfold thickness are important risk factors for hip fracture in Hong Kong Chinese. *Osteoporos.Int.* 1993;3(2):66-70.
450. Lau EM. The epidemiology of hip fracture in Asia: an update. *Osteoporos.Int.* 1996;6 Suppl 3:19-23.
451. Law MR, Wald NJ, Meade TW. Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture [see comments]. *BMJ.* 1991;303(6800):453-9.
452. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1998;315:841-6.
453. Lee AH, Mull RL, Keenan GF, Callegari PE, Dalinka MK, Eisen HJ, Mancini DM, DiSesa VJ, Attie MF. Osteoporosis and bone morbidity in cardiac transplant recipients. *Am.J Med* 1994;96(1):35-41.
454. Lee YH, Chiu FY, Lo WH. Complications in surgical treatment of undisplaced femoral neck fracture. *Chung.Hua.I.Hsueh.Tsa.Chih.Taipei.* 1996;58(1):24-8.
455. Lee YS, Schlotzhauer T, Ott SM, van Vollenhoven RF, Hunter J, Shapiro J, Marcus R, McGuire JL. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. *Am.J Med.* 1997;103(3):233-41.
456. Leeds ES, PHUoL. University of Leeds: Screening for osteoporosis to prevent fractures: Should population based bone screening programmes aimed at the prevention of fractures in elderly women be established? *Effective Health Care Bulletin* 1992;
457. Lees B, Pugh M, Siddle N, Stevenson JC. Changes in bone density in women starting hormone replacement therapy compared with those in women already established on hormone replacement therapy. *Osteoporos.Int.* 1995;5(5):344-8.
458. Lehmann R, Allolio B. Osteoporose-Therapie: ein pluralistischer Ansatz. *Internist* 1998;39(12):1253-63.
459. Leroy D, Garabedian M, Guillozo H, Bourdeau A, Sauvegrain J, Balsan S. [Serum concentrations of vitamin D metabolites in idiopathic juvenile osteoporosis (author's transl)]. *Arch Fr.Pediatr.* 1981;38(3):165-70.
460. Lesse GP, Fraser WD, Farquharson R, Hipkin L, Vora JP. Gonadal status is an important determinant of bone density in acromegaly. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 1998;48(1):59-65.
461. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez PJ, Downs-RW J, Dequeker J, Favus M, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group [see comments]. *N.Engl.J Med* 1995;333(22):1437-43.
462. Liberman UI, Hirsch LJ. Esophagitis and alendronate [letter; comment]. *N.Engl.J Med* 1996;335(14):1069-70.
463. Licata AA. Bisphosphonate therapy [see comments]. *Am.J Med Sci.* 1997;313(1):17-22.
464. Liedholm H, Linne AB. Alendronate in postmenopausal osteoporosis [letter; comment]. *N.Engl.J Med* 1996;334(11):733-4.
465. 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(9077):550-5.
466. Lippuner K, Haller B, Casez JP, Montandon A, Jaeger P. Effect of disodium monofluorophosphate, calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in patients chronically treated with glucocorticosteroids: a prospective, randomized, double-blind study. *Miner.Electrolyte Metab.* 1996;22(4):207-13.
467. Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, Bosshard H, Jaeger P. Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Switzerland. *Osteoporos.Int.* 1997;7(5):414-25.
468. Lips P. Prevention of hip fractures: drug therapy. *Bone.* 1996;18(3 Suppl):159S-63S.
469. Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. *Am.J Med* 1997;103(2A):3S-8S.

470. Lloyd T, Andon MB, Rollings N, Martel JK, Landis JR, Demers LM, Egli DF, Kieselhorst K, Kulin HE. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls [see comments]. *JAMA* 1993;270(7):841-4.
471. LoCascio V, Ballanti P, Milani S, Bertoldo F, LoCascio C, Zanolin EM, Bonucci E. A histomorphometric long-term longitudinal study of trabecular bone loss in glucocorticoid-treated patients: Prednisone versus deflazacort. *CALCIF.TISSUE INT* 1998;Calcified-Tissue-International. 1998; 62(3):199-204.
472. Lord SR, Ward JA, Williams P, Zivanovic E. The effects of a community exercise program on fracture risk factors in older women. *Osteoporos.Int.* 1996;6(5):361-7.
473. Lorenc RS, Matusik H, Olszaniecka M, Lebidowski M. Potential of densitometric measurement in selected pediatric subject. *Acta Univ.Carol.[Med] (Praha.)* 1994;40(1-4):23-8.
474. Lotz JC, Cheal EJ, Hayes WC. Stress distributions within the proximal femur during gait and falls: implications for osteoporotic fracture. *Osteoporos.Int.* 1995;5(4):252-61.
475. Lukert BP, Kipp D, Broy S. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis-first, do no harm: Comment on the American College of Rheumatology recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [2]. *ARTHRITIS RHEUM.* 1997;Arthritis-and-Rheumatism. 40(8):1548
476. Lunt M, Felsenberg D, Reeve J, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J, Dodenhof C, Falch JA, Masaryk P, Pols HA, et al. Bone density variation and its effects on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European centers: the EVOS Study. *J Bone Miner.Res.* 1997;12(11):1883-94.
477. Luthy IA, Tesone M, Oliveira-Filho RM, Somoza GM, Charreau EH, Libertun C, Calandra RS. Effect of median eminence lesions and hormonal replacement on the prolactin receptors in the adrenal gland and Langerhans islets from ovariectomized adult rats. *J Recept.Res.* 1985;5(1):105-19.
478. Lühmann, D., Kohlmann, T., and Raspe, H. "Aufbau einer Datenbasis 'Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien' in der Bundesrepublik", Verfahrensbewertung: Osteodensitometrie bei Osteoporose, Fassung zur Vorlage beim Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen. 11-1-1998.
479. Lyons AR. Clinical outcomes and treatment of hip fractures. *Am.J.Med.* 1997;103(2A):51S-63S.
480. Lysen VC, Walker R. Osteoporosis risk factors in eighth grade students. *J Sch.Health* 1997;67(8):317-21.
481. Ma YF, Ferretti JL, Capozza RF, Cointry G, Alippi R, Zanchetta J, Jee WS. Effects of on/off anabolic hPTH and remodeling inhibitors on metaphyseal bone of immobilized rat femurs. Tomographical (pQCT) description and correlation with histomorphometric changes in tibial cancellous bone. *Bone* 1995;17(4 Suppl):321S-7S.
482. Majolino I, Corradini P, Scime R, Santoro A, Tarella C, Cavallaro AM, Palumbo A, Indovina A, Caracciolo D, Boccadoro M, et al. Allogeneic transplantation of unmanipulated peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(5):449-55.
483. Makita K. [Correlation of bone mineral density with lumbago and vertebral fracture in climacteric women]. *Nippon.Sanka.Fujinka.Gakkai.Zasshi.* 1995;47(1):55-62.
484. Mallette LE, Gagel RF. Unknown. *Jahr der Veröffentlichung unbekannt; 17, Parathyroid Hormone and Calcitonin.*
485. Mallmin H, Ljunghall S, Larsson K. Biochemical markers of bone metabolism in patients with fracture of the distal forearm. *Clin.Orthop.* 1993;(295):259-63.
486. Mallmin H, Ljunghall S. Distal radius fracture is an early sign of general osteoporosis: bone mass measurements in a population-based study. *Osteoporos.Int.* 1994;4(6):357-61.
487. Mann T, Oviatt SK, Wilson D, Nelson D, Orwoll ES. Vertebral deformity in men. *J Bone.Minor.Res.* 1992;7(11):1259-65.
488. Marcelli C, Favier F, Kotzki PO, Ferrazzi V, Picot MC, Simon L. The relationship between osteoarthritis of the hands, bone mineral density, and osteoporotic fractures in elderly women. *Osteoporos.Int.* 1995;5(5):382-8.
489. Marciniowska-Suchowierska EB, Talalaj MJ, Włodarczyk AW, Bielecki K, Zawadzki JJ, Brzozowski R. Calcium/phosphate/vitamin D homeostasis and bone mass in patients after gastrectomy, vagotomy, and cholecystectomy. *World J Surg.* 1995;19(4):597-601.
490. Marcus R. Skeletal effects of growth hormone and IGF-I in adults. *Horm.Res.* 1997;48 Suppl 5:60-4:60-4.
491. Marder HK, Tsang RC, Hug G, Crawford AC. Calcitriol deficiency in idiopathic juvenile osteoporosis. *Am.J Dis.Child* 1982;136(10):914-7.
492. Marhaug G. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Scand.J Rheumatol.* 1993;22(1):45-7.
493. Maricic M. Early prevention vs late treatment for osteoporosis [editorial; comment]. *Arch.Intern.Med.* 1997;157(22):2545-6.
494. Mariette X, Bergot C, Ravaud P, Roux C, Laval-Jeantet M, Brouet JC, Fermand JP. Evolution of bone densitometry in patients with myeloma treated with conventional or intensive therapy. *Cancer* 1995;76(9):1559-63.
495. Markel MD, Wikenheiser MA, Morin RL, Lewallen DG, Chao EY. Quantification of bone healing. Comparison of QCT, SPA, MRI, and DEXA in dog osteotomies. *Acta Orthop.Scand.* 1990;61(6):487-98.
496. Marshall, D. and Sheldon, T.A. INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures: Background paper two: Predictive value of bone densitometry. 1996;
497. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312(7041):1254-9.

498. Marshall DA, Sheldon TA, Jonsson E. Recommendations for the application of bone density measurement. What can you believe? *Int.J Technol.Assess.Health Care* 1997;13(3):411-9.
499. Marslew U, Riis BJ, Christiansen C. Desogestrel in hormone replacement therapy: long-term effects on bone, calcium and lipid metabolism, climacteric symptoms, and bleeding. *Eur.J Clin.Invest.* 1991;21(6):601-7.
500. Matkovic V, Ilich J, Hsieh L. Influence of age, sex and diet on bone mass and fracture rate. *Osteoporos.Int.* 1993;3 Suppl 1:20-2.
501. Maugars Y, Berthelot JM, Delecrin J, Trecant M, Passuti N, Daculsi G, Prost A. [Dual-energy X-ray absorptiometry: value in orthopedics]. *Rev.Chir.Orthop.Reparatrice.Appar.Mot.* 1995;81(4):326-32.
502. Maugars Y, Dubois F, Berthelot JM, Dubois C, Prost A. Pain due to bone insufficiency as a symptom heralding femoral neck fracture. *Rev.Rhum.Engl.Ed.* 1996;63(1):30-5.
503. Maugars Y, Berthelot JM, Lalande S, Charlier C, Prost A. Osteoporotic fractures revealing anorexia nervosa in five females. *Rev.Rhum.Engl.Ed.* 1996;63(3):201-6.
504. Mautalen C, Vega E, Gonzalez D, Carrilero P, Otano A, Silberman F. Ultrasound and dual X-ray absorptiometry densitometry in women with hip fracture. *Calcif.Tissue.Int.* 1995;57(3):165-8.
505. Mautalen CA, Vega EM. Different characteristics of cervical and trochanteric hip fractures. *Osteoporos.Int.* 1993;3 Suppl 1:102-5.
506. Mautalen CA, Vega EM, Einhorn TA. Are the etiologies of cervical and trochanteric hip fractures different? *Bone.* 1996;18(3 Suppl):133S-7S.
507. May H, Murphy S, Khaw KT. Cigarette smoking and bone mineral density in older men. *QJM.* 1994;87(10):625-30.
508. Mazess RB, Barden HS, Ohlrich ES. Skeletal and body-composition effects of anorexia nervosa. *Am.J Clin.Nutr.* 1990;52(3):438-41.
509. McCarthy M. Second drug said to reduce breast cancer risk. *Lancet* 1998;351:1335-.
510. McClung MR. Current bone mineral density data on bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 1996;19(5 Suppl):195S-8S.
511. McGrath H. Alendronate in postmenopausal osteoporosis [letter; comment]. *N.Engl.J Med* 1996;334(11):734
512. McNeeley-SG J, Schinfeld JS, Stovall TG, Ling FW, Buxton BH. Prevention of osteoporosis by medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women. *Int.J Gynaecol.Obstet.* 1991;34(3):253-6.
513. Melgosa HM, Romero dPM, Garcia MM, Alonso MA, Coya J, Navarro M. [value of bone densitometry in pediatric renal transplantation]. *An.Esp.Pediatr.* 1997;47(4):373-7.
514. Mellstrom D, Johansson C, Johnell O, Lindstedt G, Lundberg PA, Obrant K, Schoon IM, Toss G, Ytterberg BO. Osteoporosis, metabolic aberrations, and increased risk for vertebral fractures after partial gastrectomy. *Calcif.Tissue.Int.* 1993;53(6):370-7.
515. Melton LJ, Kan SH, Wahner HW, Riggs BL. Lifetime fracture risk: an approach to hip fracture risk assessment based on bone mineral density and age. *J.Clin.Epidemiol.* 1988;41(10):985-94.
516. Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone.Minor.Res.* 1993;8(10):1227-33.
517. Melton LJ, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone.Minor.Res.* 1997;12(7):1083-91.
518. Meng X. [Bone density measurement for the prediction of risk of fracture in osteoporosis (editorial)]. *Chung.Hua.Nei.Ko.Tsa.Chih.* 1995;34(9):579-80.
519. Meunier PJ. Prevention of hip fractures. *Am.J Med* 1993;95(5A):75S-8S.
520. Meunier PJ, Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Duboeuf F. Can we stop bone loss and prevent hip fractures in the elderly? *Osteoporos.Int.* 1994;4 Suppl 1:71-6.
521. Meyer HE, Falch JA, O'Neill T, Tverdal A, Varlow J. Height and body mass index in Oslo, Norway, compared to other regions of Europe: do they explain differences in the incidence of hip fracture? European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone.* 1995;17(4):347-50.
522. Meys E, Fontanges E, Fourcade N, Thomasson A, Pouyet M, Delmas PD. Bone loss after orthotopic liver transplantation. *Am.J Med* 1994;97(5):445-50.
523. Michaelsson K, Baron JA, Farahmand BY, Johnell O, Magnusson C, Persson PG, Persson I, Ljunghall S. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study [In Process Citation]. *BMJ.* 1998;316(7148):1858-63.
524. Millard PS, Rosen CJ, Johnson KH. Osteoporotic vertebral fractures in postmenopausal women. *Am.Fam.Physician.* 1997;55(4):1315-22.
525. Miller PD. Bone densitometry and osteoporotic fracture risk [letter; comment]. *Am.Fam.Physician.* 1994;50(5):922,924,929-2,924,930.
526. Miller PD, McClung M. Prediction of fracture risk. I: Bone density. *Am.J Med Sci.* 1996;312(6):257-9.
527. Millest AJ, Breen SA, Loveday BE, Clarkson PN, Simpson CA, Waterton JC, Johnstone D. Effects of an inhibitor of cathepsin L on bone resorption in thyroparathyroidectomized and ovariectomized rats. *Bone* 1997;20(5):465-71.

528. Minne H. Osteoporose - Lohnt sich die Behandlung ? *Der Kassenarzt* 1998;14:38-9.
529. Mitlak BH, Rodda CP, Von Deck MD, Dobrolet NC, Neer RM, Nussbaum SR. Pamidronate reduces PTH-mediated bone loss in a gene transfer model of hyperparathyroidism in rats. *J Bone Miner.Res.* 1991;6(12):1317-21.
530. Mitlak BH, Williams DC, Bryant HU, Paul DC, Neer RM. Intermittent administration of bovine PTH-(1-34) increases serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations and spinal bone density in senile (23 month) rats. *J Bone Miner.Res.* 1992;7(5):479-84.
531. Mitlak BH, Schoenfeld D, Neer RM. Accuracy, precision, and utility of spine and whole-skeleton mineral measurements by DXA in rats. *J Bone Miner.Res.* 1994;9(1):119-26.
532. Miura T, Sugiura H. [The frequent areas, risk-factors and protective methods for the fracture in osteoporosis]. *Nippon.Rinsho.* 1994;52(9):2430-4.
533. Miyamoto S, Ozeki T, Kageyama Y, Aoshima H, Inoue T. [Fracture threshold of rheumatoid arthritis patients]. *Ryumachi.* 1995;35(3):538-42.
534. Mizunuma H, Soda M, Okano H, Kagami I, Miyamoto S, Ohsawa M, Ibuki Y. Changes in bone mineral density after orchidectomy and hormone replacement therapy in individuals with androgen insensitivity syndrome [In Process Citation]. *Hum.Reprod.* 1998;13(10):2816-8.
535. Montag M, Roos N, Peters PE. [Vertebral body lesions as an interference factor in quantitative computed tomography of the lumbar spine. An analysis of 1116 standardized performed measurements]. *Rofo.Fortschr.Geb.Rontgenstr.Neuem.Bildgeb.Verfahr.* 1989;151(3):317-21.
536. Morita A, Tabata T, Inoue T, Nishizawa Y, Morii H. The effect of oral 1 alpha-hydroxycalciferol treatment on bone mineral density in hemodialysis patients. *Clin.Nephrol.* 1996;46(6):389-93.
537. Mosekilde L. [Osteoporosis profile--may the risk of fracture be predicted? (editorial)] Osteoporoseprofil--kan frakturrisiko forudsiges? *Ugeskr.Laeger.* 1994;156(38):5485
538. Mottet JJ, Horber FF, Casez JP, Descoedres C, Jaeger P. Evidence for preservation of cortical bone mineral density in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Bone Miner.Res.* 1996;11(1):96-104.
539. Munoz A, Gonzalez P, Lillo R, Bahamondes L, Vega M. [Evaluation of bone mass in hip fractures measuring lumbar spine and contralateral hip with bone densitometry] Evaluacion de masa osea en fractura de cadera cuantificando columna lumbar y cadera contralateral con densitometria osea. *Rev.Med Chil.* 1995;123(9):1122-8.
540. Murray C, O'Brien K. Osteoporosis workup: evaluating bone loss and risk of fractures. *Geriatrics.* 1995;50(9):41-6,53.
541. Murray TM, Ste-Marie LG. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 7. Fluoride therapy for osteoporosis. *CMAJ.* 1996;155(7):949-54.
542. Murray TM. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 4. Calcium nutrition and osteoporosis [see comments]. *CMAJ.* 1996;155(7):935-9.
543. Mussolino ME, Looker AC, Madans JH, Edelstein D, Walker RE, Lydick E, Epstein RS, Yates AJ. Phalangeal bone density and hip fracture risk. *Arch.Intern.Med* 1997;157(4):433-8.
544. Nadel DM. The use of systemic steroids in otolaryngology. *EAR.NOSE.THROAT.J* 1996;Ear,-Nose-and-Throat-Journal. 75(8):502-16.
545. Nagant de Deuxchaisnes C, Devogelaer JP, Depresseux G, Malghem J, Maldague B. Treatment of the vertebral crush fracture syndrome with enteric-coated sodium fluoride tablets and calcium supplements. *J Bone.Minor.Res.* 1990;5 Suppl 1:S5-26.
546. Nakajima T. [A study of bone mineral density in postmenopausal and senile osteoporosis with vertebral fractures in female]. *Nippon.Ika.Daigaku.Zasshi.* 1994;61(3):190-9.
547. Nat.Osteoporosis Foundation. Clinical Indicators for Bonemass Measurement, Submitted to Health Care Financing Administration. 1988.
548. Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM, Trice I, Greenberg RA, Evans WJ. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. A randomized controlled trial. *JAMA* 1994;272(24):1909-14.
549. Netelenbos JC, Lips P. [Bone density measurement and prevention of fractures: who should be eligible?] Botdichtheidsmeting en de preventie van fracturen: wie komen hiervoor in aanmerking? *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 1996;140(20):1061-4.
550. Nevitt MC, Cummings SR. Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. *J Am.Geriatr.Soc.* 1993;41(11):1226-34.
551. Nevitt MC, Johnell O, Black DM, Ensrud K, Genant HK, Cummings SR. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos.Int.* 1994;4(6):325-31.
552. Nevitt MC, Lane NE, Scott JC, Hochberg MC, Pressman AR, Genant HK, Cummings SR. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis.Rheum.* 1995;38(7):907-16.
553. Nguyen T, Sambrook P, Kelly P, Jones G, Lord S, Freund J, Eisman J. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density [see comments]. *BMJ* 1993;307(6912):1111-5.

554. Nguyen TV, Jones G, Sambrook PN, White CP, Kelly PJ, Eisman JA. Effects of estrogen exposure and reproductive factors on bone mineral density and osteoporotic fractures. *J Clin.Endocrinol.Metab.* 1995;80(9):2709-14.
555. Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am.J Epidemiol* 1996;144(3):255-63.
556. Nielsen SP, Hermansen F, Barenholdt O. Interpretation of lumbar spine densitometry in women with fractures. *Osteoporos.Int.* 1993;3(5):276-82.
557. Nishihara A. [Femoral neck and iliac bone histomorphometry in femoral neck fracture]. *Nippon.Seikeigeka.Gakkai.Zasshi.* 1995;69(4):156-67.
558. Nizankowska-Blaz T, Bijak M. [Idiopathic juvenile osteoporosis (Dent-Friedman syndrome) in an 8-year-old girl]. *Pediatr.Pol.* 1987;62(3):185-7.
559. Nordborg E, Schaufelberger C, Andersson R, Bosaeus I, Bengtsson BA. The ineffectiveness of cyclical oral clodronate on bone mineral density in glucocorticoid-treated patients with giant-cell arteritis. *J.Intern.Med.* 1997;242(5):367-71.
560. Nordborg E, Schaufelberger C, Bosaeus I. The effect of glucocorticoids on fat and lean tissue masses in giant cell arteritis. *Scand.J Rheumatol.* 1998;27(2):106-11.
561. Nordin BE. Bone mass, bone loss, bone density and fractures. *Osteoporos.Int.* 1993;3 Suppl 1:1-7.
562. Norlund A. Prevention of osteoporosis--a cost-effectiveness. Analysis regarding fractures. *Scand.J Rheumatol.Suppl.* 1996;103:42-5.
563. Novikov II, Gorokhova SG, Nizovskaia EV, Sedletskaja TN. [Juvenile osteoporosis in the practice of the rheumatologist]. *Revmatologija.(Mosk.)* 1983;(3):52-3.
564. Nyquist F, Karlsson MK, Obrant KJ, Nilsson JA. Osteopenia in alcoholics after tibia shaft fractures. *Alcohol Alcohol* 1997;32(5):599-604.
565. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J.Bone Miner.Res.* 1996;11(7):1010-8.
566. Oberthaler G, Kassmann H, Holzmannhofer J, Primavesi C. [Radius fractures in typical sites in young patients--is it early osteoporosis?] Radiusfrakturen an typischer Stelle bei jungen Patientinnen--ist das fruhe Osteoporose? *Unfallchirurgie.* 1995;21(3):148-52.
567. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG, Andreassen TT, Słotweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr.Rev.* 1998;19(1):55-79.
568. Olbricht T, Benker G. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment, with special regard to the rheumatic diseases. *J Intern.Med* 1993;234(3):237-44.
569. Olszaniecka M, Lebidowski M, Lorenc RS, Arasimowicz E, Graff K, Madej M, Marowska J, Matusik H, Talajko A, Wieczorek E. [Dynamics of the course of idiopathic juvenile osteoporosis]. *Pol.Tyg.Lek.* 1993;48 Suppl 3:20-3:20-3.
570. Orimo H, Shiraki M, Hayashi Y, Hoshino T, Onaya T, Miyazaki S, Kurosawa H, Nakamura T, Ogawa N. Effects of 1 alpha-hydroxyvitamin D3 on lumbar bone mineral density and vertebral fractures in patients with postmenopausal osteoporosis. *Calcif.Tissue.Int.* 1994;54(5):370-6.
571. Orozco P, Nolla JM. Associations between body morphology and bone mineral density in premenopausal women. *Eur.J Epidemiol* 1997;13(8):919-24.
572. Orphanidou CI, McCargar LJ, Birmingham CL, Belzberg AS. Changes in body composition and fat distribution after short-term weight gain in patients with anorexia nervosa. *Am.J Clin.Nutr.* 1997;65(4):1034-41.
573. Orwoll ES, Bauer DC, Vogt TM, Fox KM. Axial bone mass in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann.Intern.Med* 1996;124(2):187-96.
574. Orzincolo C, Bagni B, Bedani PL, Ghedini M, Scutellari PN. [Skeletal changes in the kidney transplant patient]. *Radiol.Med.(Torino.)* 1994;87(6):747-54.
575. Overgaard K, Ravn P, Hansen MA, Christiansen C. [Salmon calcitonin in osteoporosis. The effect of intranasal application on bone mineral content and fracture frequency in postmenopausal women with manifest osteoporotic changes] Laksekalitonin ved osteoporose. Effekten af intranasal applikation pa knoglemineralindhold og frakturhyppighed hos postmenopausale kvinder med manifeste osteoporotiske forandringer. *Ugeskr.Laeger.* 1993;155(31):2387-91.
576. Paixao AD, Figueiredo BC, Gurgel MM, Fonteles MC. Diuretic, natriuretic and kaliuretic effects of dexamethasone. *Braz.J Med.Biol.Res.* 1989;22(8):1001-4.
577. Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD, Poindexter JR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial [see comments]. *Ann.Intern.Med.* 1995;123(6):401-8.
578. Papadimitropoulos EA, Coyte PC, Josse RG, Greenwood CE. Current and projected rates of hip fracture in Canada [see comments]. *CMAJ.* 1997;157(10):1357-63.
579. Papapoulos SE, Lockefeer JH. [Bisphosphonates in osteoporosis; a reevaluation] Bisfosfonaten bij osteoporose; een herbeoordeling. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 1996;140(48):2394-8.
580. Parfitt AM. Chlorothiazide-induced hypercalcemia in juvenile osteoporosis and hyperparathyroidism. *N.Engl.J Med* 1969;281(2):55-9.

581. Parker BR. Idiopathic juvenile osteoporosis. *AJR.Am.J Roentgenol.* 1981;136(5):1035
582. Pasadakis P, Thodis E, Mourvati E, Euthimiadou A, Margaritis D, Manavis J, Vargemezis V. Evaluation of bone mineral density in CAPD patients with dual energy X- ray absorptiometry. *Adv.Perit.Dial.* 1996;12:245-9:245-9.
583. Patel S. Current and potential future drug treatments for osteoporosis. *Ann.Rheum.Dis.* 1996;55(10):700-14.
584. Peacock M, Turner CH, Liu G, Manatunga AK, Timmerman L, Johnston-CC J. Better discrimination of hip fracture using bone density, geometry and architecture. *Osteoporos.Int.* 1995;5(3):167-73.
585. Pearson J, Ruegsegger P, Dequeker J, Henley M, Bright J, Reeve J, Kalender W, Felsenberg D, Laval-Jeantet AM, Adams JE. European semi-anthropomorphic phantom for the cross-calibration of peripheral bone densitometers: assessment of precision accuracy and stability. *Bone Miner.* 1994;27(2):109-20.
586. Pearson J, Dequeker J, Henley M, Bright J, Reeve J, Kalender W, Laval-Jeantet AM, Ruegsegger P, Felsenberg D. European semi-anthropomorphic spine phantom for the calibration of bone densitometers: assessment of precision, stability and accuracy The European Quantitation of Osteoporosis Study Group. *Osteoporos.Int.* 1995;5:174-84.
587. Pedersen U. Osteogenesis imperfecta clinical features, hearing loss and stapedectomy. Biochemical, osteodensitometric, corneometric and histological aspects in comparison with otosclerosis. *Acta Otolaryngol.Suppl.(Stockh.)* 1985;415:1-36:1-36.
588. Peel NF, Barrington NA, Smith TW, Eastell R. Distal forearm fracture as risk factor for vertebral osteoporosis. *BMJ* 1994;308(6943):1543-4.
589. Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, Bax DE, Eastell R. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann.Rheum.Dis* 1995;54(10):801-6.
590. Peel NF, Smith AG, Hannon RA, Eastell R. Rate of bone loss from lumbar spine in women with distal forearm fracture. *BMJ* 1996;312(7044):1457
591. Pereira RM, Corrente JE, Chahade WH, Yoshinari NH. Evaluation by dual X-ray absorptiometry (DXA) of bone mineral density in children with juvenile chronic arthritis. *Clin.Exp.Rheumatol.* 1998;16(4):495-501.
592. Peris P, Guanabens N, Munoz GJ. Dorsal vertebral fractures with 'normal' bone mineral density [letter; comment]. *Ann.Rheum.Dis* 1993;52(3):244
593. Peris P, Guanabens N, Pares A, Pons F, del RL, Monegal A, Suris X, Caballeria J, Rodes J, Munoz GJ. Vertebral fractures and osteopenia in chronic alcoholic patients. *Calcif.Tissue.Int.* 1995;57(2):111-4.
594. Perri G, Calderazzi A, Grassi L, Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI. [Idiopathic juvenile osteoporosis]. *Radiol.Med (Torino.)* 1987;74(5):399-403.
595. Perry W. Ability of bone mineral density to predict osteoporotic fractures. Case for screening exists [letter]. *BMJ* 1996;313(7056):561-2.
596. Petersen MM, Gehrchen PM, Nielsen PK, Lund B. Loss of bone mineral of the hip assessed by DEXA following tibial shaft fractures. *Bone.* 1997;20(5):491-5.
597. Pfeifer M, Pollaehne W, Minne HW. Ultrasound analyses of the calcaneus predict relative risk of the presence of at least one vertebral fracture and reflect different physical qualities of bone in different regions of the skeleton. *Horm.Metab.Res.* 1997;29(2):76-9.
598. Pfeilschifter J, Siegrist E, Wuster C, Blind E, Ziegler R. Serum levels of intact parathyroid hormone and alkaline phosphatase correlate with cortical and trabecular bone loss in primary hyperparathyroidism. *Acta.Endocrinol.(Copenh.)* 1992;127(4):319-23.
599. Pfeilschifter J. Diagnostik der Osteoporose. *Klinikarzt* 1997;5(26):115-21.
600. Pfreundschuh MG, Rueffer U, Lathan B, Schmitz N, Brosteanu O, Hasenclever D, Haas R, Kirchner H, Koch P, Kuse R. DEXA-BEAM in patients with Hodgkin's disease refractory to multidrug chemotherapy regimens: a trial of the German Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin.Oncol.* 1994;12(3):580-6.
601. Phillips A. The Fracture Intervention Trial [letter]. *Lancet* 1997;349(9050):505-6.
602. Pichard C, Kyle UG, Janssens JP, Burdet L, Rochat T, Slosman DO, Fitting JW, Thiebaud D, Roulet M, Tschopp JM, et al. Body composition by X-ray absorptiometry and bioelectrical impedance in chronic respiratory insufficiency patients. *Nutrition.* 1997;13(11-12):952-8.
603. Piraino B, Chen T, Cooperstein L, Segre G, Puschett J. Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. *Clin.Nephrol.* 1988;30(2):57-62.
604. Pitt P, Li F, Todd P, Webber D, Pack S, Moniz C. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long-term oral corticosteroid treatment [see comments]. *Thorax* 1998;53(5):351-6.
605. Platen P. Prävention und Therapie der Osteoporose. *Deutsches Ärzteblatt* 1998;95(14):A-828-9.
606. Pocock AE, Francis MJ, Smith R. Type I collagen biosynthesis by skin fibroblasts from patients with idiopathic juvenile osteoporosis. *Clin.Sci.(Colch.)* 1995;89(1):69-73.
607. Pouilles JM, Ribot C. Mesure de la densité osseuse et appréciation du risque fractuaire. *Revue du Rhumatisme* 1990;57(12):889-94.
608. Pouilles JM, Tremollieres F, Ribot C. Performances de l'absorptiométrie à rayons x dans l'ostéoporose vertébrale post-ménopausique. *Revue du Rhumatisme* 1990;57(12):873-80.

609. Pouilles JM, Tremollieres F, Bonneu M, Ribot C. Influence of early age at menopause on vertebral bone mass. *J Bone Miner. Res.* 1994;9(3):311-5.
610. Prince RL, Dick IM, Lemmon J, Randell D. The pathogenesis of age-related osteoporotic fracture: effects of dietary calcium deprivation. *J Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;82(1):260-4.
611. Prince RL. Diet and the prevention of osteoporotic fractures [editorial; comment]. *N. Engl. J. Med.* 1997;337(10):701-2.
612. Prior JC, Barr SI, Chow R, Faulkner RA. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 5. Physical activity as therapy for osteoporosis. *CMAJ.* 1996;155(7):940-4.
613. Probst M. Meta-analysis of prevention of nonvertebral fractures by alendronate [letter]. *JAMA* 1997;278(8):631
614. Proszynska K, Wieczorek E, Olszaniecka M, Lorenc RS. Collagen peptides in osteogenesis imperfecta, idiopathic juvenile osteoporosis and Ehlers--Danlos syndrome. *Acta Paediatr.* 1996;85(6):688-91.
615. Purohit V. Introduction to the symposium. *ALCOHOL CLIN EXP. RES.* 1997;Alcoholism:-Clinical-and-Experimental-Research. 21(3):383-4.
616. Quesada GJ, Alonso J, Bouillon R. Vitamin D insufficiency as a determinant of hip fractures. *Osteoporos. Int.* 1996;6 Suppl 3:42-7.
617. Raheb J. Water fluoridation, bone density and hip fractures: a review of recent literature. *Community Dent. Oral. Epidemiol* 1995;23(5):309-16.
618. Rahim A, Holmes SJ, Adams JE, Shalet SM. Long-term change in the bone mineral density of adults with adult onset growth hormone (GH) deficiency in response to short or long-term GH replacement therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1998;48(4):463-9.
619. Raisz LG. The osteoporosis revolution. *Ann. Intern. Med.* 1997;126(6):458-62.
620. Raisz LG, Prestwood KM. Estrogen and the risk of fracture--new data, new questions [editorial; comment]. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(11):767-8.
621. Ralston SH. Osteoporosis. *BMJ.* 1997;315(7106):469-72.
622. Randell A, Sambrook PN, Nguyen TV, Lapsley H, Jones G, Kelly PJ, Eisman JA. Direct clinical and welfare costs of osteoporotic fractures in elderly men and women. *Osteoporos. Int.* 1995;5(6):427-32.
623. Ranstam J, Eilffors L, Kanis JA. A mental-functional risk score for prediction of hip fracture. *Age. Ageing.* 1996;25(6):439-42.
624. Ravn P, Rix M, Andreassen H, Clemmesen B, Bidstrup M, Gunnes M. High bone turnover is associated with low bone mass and spinal fracture in postmenopausal women. *Calcif. Tissue. Int.* 1997;60(3):255-60.
625. Ravnkar VA. Compliance with hormone therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987;156(5):1332-4.
626. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ. Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J. Bone Miner. Res.* 1997;12(1):24-35.
627. Recker RR. Architecture and vertebral fracture. *Calcif. Tissue. Int.* 1993;53 Suppl 1:S139-S142
628. Reeve J, Davies UM, Hesp R, McNally E, Katz D. Treatment of osteoporosis with human parathyroid peptide and observations on effect of sodium fluoride [published erratum appears in *BMJ* 1990 Sep 8;301(6750):477]. *BMJ.* 1990;301(6747):314-8.
629. Reeve J, Zanelli JM, Garrahan N, Bradbeer JN, Wand JS, Moyes ST, Roux JP, Smith T. Bone remodeling in hip fracture. *Calcif. Tissue. Int.* 1993;53 Suppl 1:S108-S112
630. Reginster JY, Denis D, Deroisy R, Albert A, Sarlet N, Collette J, Franchimont P. Dual photon absorptiometry of lumbar spine in west European (Belgian) postmenopausal females: normal range and fracture threshold. *Clin. Rheumatol.* 1990;9(2):220-4.
631. Reginster JY, Janssen C, Deroisy R, Zegels B, Albert A, Franchimont P. Bone mineral density of the spine and the hip measured with dual energy X-ray absorptiometry: normal range and fracture threshold for western European (Belgian) postmenopausal females. *Clin. Rheumatol.* 1995;14(1):68-75.
632. Reginster JY. Treatment of bone in elderly subjects: calcium, vitamin D, fluor, bisphosphonates, calcitonin. *Horm. Res.* 1995;43(1-3):83-8.
633. Reichgelt B, Bonneux L, van-den BJ, Barendregt JJ, Pols HA. [Aging as a cause of hip fractures; a theoretic mathematical model] Veroudering als oorzaak van heupfracturen; een theoretisch rekenmodel. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1996;140(25):1312-7.
634. Reid IR, Evans MC, Wattie DJ, Ames R, Cundy TF. Bone mineral density of the proximal femur and lumbar spine in glucocorticoid-treated asthmatic patients. *Osteoporos. Int.* 1992;2(2):103-5.
635. Reid IR, Evans MC, Stapleton J. Lateral spine densitometry is a more sensitive indicator of glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner. Res.* 1992;7(10):1221-5.
636. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial [see comments]. *Am. J. Med* 1995;98(4):331-5.
637. Stellungnahme vom 05.02.1998 gem. des Fragenkataloges. 1998;

638. Reinus WR, McAlister WH, Schranck F, Chines A, Whyte MP. Differing lumbar vertebral mineralization rates in ambulatory pediatric patients with osteogenesis imperfecta. *Calcif.Tissue Int.* 1998;62(1):17-20.
639. Renton P. Radiology of metabolic bone disease: osteoporosis [published erratum appears in *Hosp Med* 1998 May;59(5):403]. *Hosp.Med* 1998;59(4):281-6.
640. Resch A, Pietschmann F, Bernecker P, Rand T, Willvonseder R, Resch H. [Evidence of fluoride-induced effects on the calcaneus by measurements of broadband ultrasound attenuation (BUA)]. *Rofo.Fortschr.Geb.Rontgenstr.Neuen.Bildgeb.Verfahr.* 1994;161(6):547-50.
641. Resch A, Schneider B, Bernecker P, Battmann A, Wergedal J, Willvonseder R, Resch H. Risk of vertebral fractures in men: relationship to mineral density of the vertebral body. *AJR.Am.J Roentgenol.* 1995;164(6):1447-50.
642. Riario SG, Incorvaia C, Scazzoso A, Traversi T, Nitti F, Fumagalli M. Cut off values of bone mineral density defining postmenopausal women with bone fractures. *Ann.Rheum.Dis* 1995;54(10):807-10.
643. Richardson ML, Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gordan GS, Kolb FO, Reiser UJ. Assessment of metabolic bone diseases by quantitative computed tomography. *Clin.Orthop.* 1985;(195):224-38.
644. Richter HJ. Knochendichte und Osteoporose: Bauernopfer der Kostendämpfung? *Der Kassenarzt* 1998;22:26-8.
645. Rickers H, Christensen M, Rodbro P. Bone mineral content in patients on prolonged maintenance hemodialysis: a three year follow-up study. *Clin.Nephrol.* 1983;20(6):302-7.
646. Rico H, Revilla M, Hernandez ER, Villa LF, Alvarez-de BM. Total and regional bone mineral content and fracture rate in postmenopausal osteoporosis treated with salmon calcitonin: a prospective study. *Calcif.Tissue.Int.* 1995;56(3):181-5.
647. Riggs BL, Melton LJ, O'Fallon WM. Drug therapy for vertebral fractures in osteoporosis: evidence that decreases in bone turnover and increases in bone mass both determine antifracture efficacy. *Bone.* 1996;18(3 Suppl):197S-201S.
648. Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study. *Bone.* 1996;19(1):9-12.
649. Rimmer DE, Rawls DE. Improper alendronate administration and a case of pill esophagitis [letter]. *Am.J Gastroenterol.* 1996;91(12):2648-9.
650. Ringa V, Durieux P, Breart G. Bone mass measurements around menopause and prevention of osteoporotic fractures. *Eur.J Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 1994;54(3):205-13.
651. Ringe JD. [Treatment of primary osteoporosis with calcium and salmon calcitonin] Behandlung der primären Osteoporose mit Calcium und Lachscalitonin. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 1990;115(31-32):1176-82.
652. Ringe JD, Dorst AJ. [Osteoporosis in men. Pathogenesis and clinical classification of 254 cases]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 1994;119(27):943-7.
653. Rizzato G, Tosi G, Mella C, Montemurro L, Zanni D, Sisti S. Prednisone-induced bone loss in sarcoidosis: a risk especially frequent in postmenopausal women. *Sarcoidosis.* 1988;5(2):93-8.
654. Rochat T, Slosman DO, Pichard C, Belli DC. Body composition analysis by dual-energy x-ray absorptiometry in adults with cystic fibrosis. *Chest* 1994;106(3):800-5.
655. Rodriguez-Arnao J, James I, Jabbar A, Trainer PJ, Perrett D, Besser GM, Ross RJ. Serum collagen crosslinks as markers of bone turn-over during GH replacement therapy in growth hormone deficient adults. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 1998;48(4):455-62.
656. Roland M, Torgerson DJ. What are pragmatic trials? *BMJ.* 1998;316(7127):285
657. Romano TJ, Laan RM, Van RP, Van-de PL. Prednisone in managing rheumatoid arthritis [4]. *Ann.Intern.Med* 1994;Annals-of-Internal-Medicine. 120(8):693-4.
658. Rosen C, Bilezikian JP. Evolving toward a new paradigm for prevention of osteoporosis--the time is upon us [editorial]. *J Clin.Endocrinol.Metab.* 1997;82(9):2782-3.
659. Rosen CJ. A tale of two worlds in prescribing etidronate for osteoporosis. *Lancet* 1997;350(9088):1340
660. Rosen CJ. Pre-emptive bone strikes in prevention of osteoporosis. *Lancet* 1998;351:927-8.
661. Rosen HN, Middlebrooks VL, Sullivan EK, Rosenblatt M, Maitland LA, Moses AC, Greenspan SL. Subregion analysis of the rat femur: a sensitive indicator of changes in bone density following treatment with thyroid hormone or bisphosphonates. *Calcif.Tissue Int.* 1994;55(3):173-5.
662. Rosen HN, Chen V, Cittadini A, Greenspan SL, Douglas PS, Moses AC, Beamer WG. Treatment with growth hormone and IGF-I in growing rats increases bone mineral content but not bone mineral density [published erratum appears in *J Bone Miner Res* 1995 Nov;10(11):1836]. *J Bone Miner.Res.* 1995;10(9):1352-8.
663. Ross PD, Davis JW, Vogel JM, Wasnich RD. A critical review of bone mass and the risk of fractures in osteoporosis [see comments]. *CALCIF.TISSUE INT* 1990;46(3):149-61.
664. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann.Intern.Med* 1991;114(11):919-23.
665. Ross PD, Davis JW, Wasnich RD, Vogel JM. The clinical application of serial bone mass measurements. *Bone.Minor.* 1991;12(3):189-99.
666. Ross PD, Davis JW, Wasnich RD. Bone mass and beyond: risk factors for fractures. *Calcif.Tissue.Int.* 1993;53 Suppl 1:S134-S137

667. 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;3(3):120-6.
668. Ross PD, Huang C, Davis JW, Wasnich RD. Vertebral dimension measurements improve prediction of vertebral fracture incidence. *Bone.* 1995;16(4 Suppl):257S-62S.
669. Ross PD, Huang C, Karpf D, Lydick E, Coel M, Hirsch L, Wasnich RD. Blinded reading of radiographs increases the frequency of errors in vertebral fracture detection. *J Bone.Miner.Res.* 1996;11(11):1793-800.
670. Ross PD. Prediction of fracture risk. II: Other risk factors. *Am.J Med Sci.* 1996;312(6):260-9.
671. Ross PD. Fractures among the elderly: an old problem [editorial]. *J Bone.Miner.Res.* 1997;12(7):1005-8.
672. Ross SD. Meta-analysis of prevention of nonvertebral fractures by alendronate [letter]. *JAMA* 1997;278(8):631
673. Rosskamp R, Sell G, Emons D, Issa S, Burmeister W. [Idiopathic juvenile osteoporosis--report of 2 cases]. *Klin.Padiatr.* 1987;199(6):457-61.
674. Royall D, Greenberg GR, Allard JP, Baker JP, Harrison JE, Jeejeebhoy KN. Critical assessment of body-composition measurements in malnourished subjects with Crohn's disease: the role of bioelectric impedance analysis. *Am.J Clin.Nutr.* 1994;59(2):325-30.
675. Rubin BR. Alendronate useful in treating osteoporosis [letter]. *J Am.Osteopath.Assoc.* 1997;97(2):77
676. Rubin SM, Cummings SR. Results of bone densitometry affect women's decisions about taking measures to prevent fractures. *Ann.Intern.Med.* 1992;116(12 Pt 1):990-5.
677. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N.Engl.J.Med* 1998;339(5):292-9.
678. Safe SH. Xenoestrogens and breast cancer [editorial; comment]. *N.Engl.J Med.* 1997;337(18):1303-4.
679. Saggese G, Bertelloni S, Baroncelli GI, Perri G, Calderazzi A. Mineral metabolism and calcitriol therapy in idiopathic juvenile osteoporosis. *Am.J Dis.Child* 1991;145(4):457-62.
680. Sajeve MR, Greco MM, Cascavilla N, D'Arena G, Scalzulli P, Melillo L, Minervini MM, Bonini A, Di Mauro L, Carotenuto M, et al. Effective autologous peripheral blood stem cell transplantation in plasma cell leukemia followed by T-large granular lymphocyte expansion: a case report. *Bone Marrow Transplant.* 1996;18(1):225-7.
681. Sambrook PN, Kelly PJ, Keogh AM, Macdonald P, Spratt P, Freund J, Eisman JA. Bone loss after heart transplantation: a prospective study. *J Heart.Lung.Transplant.* 1994;13(1 Pt 1):116-20.
682. Sambrook PN. The treatment of postmenopausal osteoporosis [editorial; comment]. *N.Engl.J.Med.* 1995;333(22):1495-6.
683. Sambrook PN, Naganathan V. How do we manage specific types of osteoporosis? *Baillieres.Clin.Rheumatol.* 1997;11(3):597-612.
684. Sampietro-Colom, L., Almazan, C., and Granados, A. Catalan Agency for Health Technology Assessment: Bone densitometry assessment. 1993;
685. Sampson A, Costello J. Treatment guidelines for asthma - Where will leukotriene receptor antagonists fit in? *PHARM.J* 1995;Pharmaceutical-Journal. 254(6847):26-30.
686. Sanchez CP, Salusky IB, Kuizon BD, Ramirez JA, Gales B, Ettenger RB, Goodman WG. Bone disease in children and adolescents undergoing successful renal transplantation. *Kidney Int.* 1998;53(5):1358-64.
687. Sandor T, Felsenberg D, Brown E. Discriminability of fracture and nonfracture cases based on the spatial distribution of spinal bone mineral. *J Comput.Assist.Tomogr.* 1997;21(3):498-505.
688. Sarangi PP, Ward AJ, Smith EJ, Staddon GE, Atkins RM. Algodystrophy and osteoporosis after tibial fractures. *J Bone.Joint.Surg.Br.* 1993;75(3):450-2.
689. Sartorio A, Narici M, Conti A, Giambona S, Ortolani S, Faglia G. Body composition analysis by dual energy x-ray absorptiometry and anthropometry in adults with childhood-onset growth hormone (GH) deficiency before and after six months of recombinant GH therapy. *J Endocrinol.Invest.* 1997;20(7):417-23.
690. Sastry NV, Sridhar GR, Reddy GN, Davidraju S, Madhavi GV, Nagamani G. Evaluation of osteoporosis in patients with fracture neck of femur using conventional radiography. *J Assoc.Physicians.India.* 1994;42(3):209-11.
691. Sato M, Zeng GQ, Turner CH. Biosynthetic human parathyroid hormone (1-34) effects on bone quality in aged ovariectomized rats. *Endocrinology* 1997;138(10):4330-7.
692. Sauvegrain J, Leroy D, Finidori G, Kalifa G. [Idiopathic juvenile osteoporosis (author's transl)]. *J Radiol.* 1979;60(12):821-4.
693. Schafer H, Baerwald C. [Intestinal osteopathy following partial gastric resection]. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 1992;117(5):177-80.
694. Schapira D, Schapira C. Osteoporosis: the evolution of a scientific term. *Osteoporos.Int.* 1992;2(4):164-7.
695. Scharla SH, Lempert UG, Wolf S, Düll R. Prevalence of low bone mass and endocrine disorders in hip fracture patients (Kongreß-Abstakt). *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 1997;105(Supplement 1):46-.
696. Scheidt-Nave C, Ziegler R, Raspe H. [Epidemiology of osteoporosis]. *Med.Klin.* 1998;93 Suppl 2:7-11:7-11.

697. Schlamp D, Schneider P, Krahl A, Trott GE, Warnke A. [Bone density in anorexia nervosa--with comments on prevention and therapy of osteoporosis]. *Z.Kinder.Jugendpsychiatr.* 1994;22(3):183-8.
698. Schneider B, Butz S, et al. Multicenter German reference data base for peripheral quantitative computer tomography. *Technology and Health Care* 1995;3:69-73.
699. Schneider P, Reiners Ch. Quantitative Bestimmung der Knochenmasse: heutiger Stand und Fallstricke der Methoden. *Die Medizinische Welt* 1998;49
700. Schnitzler CM, Pitchford DG, Willis EM, Gear KA. Comparison of the radiographic vertebral trabecular pattern with the vertebral fracture prevalence and spinal bone density. *Osteoporos.Int.* 1993;3(6):293-9.
701. Schulman LL, Adesso V, Staron RB, McGregor CC, Shane E. Insufficiency fractures of the sacrum: a cause of low back pain after lung transplantation. *J Heart.Lung.Transplant.* 1997;16(10):1081-5.
702. Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H. Reduced bone mineral density and unbalanced bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease [In Process Citation]. *Inflamm.Bowel.Dis.* 1998;4(4):268-75.
703. Scotta MS, Salvatore S, Salvatoni A, De AM, Ghiringhelli D, Brogginini M, Nespoli L. Bone mineralization and body composition in young patients with celiac disease. *Am.J Gastroenterol.* 1997;92(8):1331-4.
704. Seeley DG, Kelsey J, Jergas M, Nevitt MC. Predictors of ankle and foot fractures in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone.Minor.Res.* 1996;11(9):1347-55.
705. Seeman E. Reduced bone density in women with fractures: contribution of low peak bone density and rapid bone loss. *Osteoporos.Int.* 1994;4 Suppl 1:15-25.
706. Seeman E, Tsalamandris C, Formica C, Hopper JL, McKay J. Reduced femoral neck bone density in the daughters of women with hip fractures: the role of low peak bone density in the pathogenesis of osteoporosis. *J Bone.Minor.Res.* 1994;9(5):739-43.
707. Seeman E, Formica C, Mosekilde L. Equivalent deficits in bone mass of the vertebral body and posterior processes in women with vertebral fractures: implications regarding the pathogenesis of spinal osteoporosis. *J Bone.Minor.Res.* 1995;10(12):2005-10.
708. Seeman E. Hip fractures and osteoporosis in men [editorial; comment]. *Med J Aust.* 1997;167(8):404-5.
709. Seeman E. Osteoporosis: trials and tribulations. *Am.J Med* 1997;103(2A):74S-87S.
710. Stellungnahme vom 02.02.1998 gem. des Fragenkataloges. 1998;
711. Selby P. Alendronate treatment for osteoporosis: a review of the clinical evidence. *Osteoporos.Int.* 1996;6(6):419-26.
712. Semeao EJ, Stallings VA, Peck SN, Piccoli DA. Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997;112(5):1710-3.
713. Semler J. [Practical procedure in osteoporosis fracture (interview by Dr. Till Uwe Keil)] Praktisches Vorgehen gegen die Osteoporose-Fraktur. *Fortschr.Med* 1993;111(16):44-5.
714. Sforzini S, Viganò MR, Beretta P, Rosa M, d'Amico P, Lomuscio G, Paesani R. [Correlations between osteodensitometry and parameters of uremic osteodystrophy]. *Minerva.Med.* 1985;76(9-10):445-8.
715. Shah KM, Goh J, Bose K. The relationship between femoral neck strength, bone mineral content and fracture fixation strength: an in vitro study. *Osteoporos.Int.* 1993;3 Suppl 1:51-3.
716. Shikari M, Kushida K, Yamazaki K, Nagai T, Inoue T, Orimo H. Effects of 2 years' treatment of osteoporosis with 1 alpha-hydroxy vitamin D3 on bone mineral density and incidence of fracture: a placebo-controlled, double-blind prospective study. *Endocr.J* 1996;43(2):211-20.
717. Shirado O. [Thoracolumbar burst fractures; an experimental study on cadaveric spines and finite element method]. *Nippon.Seikeigeka.Gakkai.Zasshi.* 1993;67(7):644-54.
718. Shukla S, Gillespy T, Thomas WCJ. The effect of hypoparathyroidism on the aging skeleton [see comments]. *J Am.Geriatr.Soc.* 1990;38(8):884-8.
719. Sievanen H, Kannus P, Heinonen A, Oja P, Vuori I. Bone mineral density and muscle strength of lower extremities after long-term strength training, subsequent knee ligament injury and rehabilitation: a unique 2-year follow-up of a 26-year-old female student. *Bone* 1994;15(1):85-90.
720. Sievanen H, Heinonen A, Kannus P. Adaptation of bone to altered loading environment: a biomechanical approach using X-ray absorptiometric data from the patella of a young woman. *Bone* 1996;19(1):55-9.
721. Silverman SL. Calcitonin. *Am.J Med Sci.* 1997;American-Journal-of-the-Medical-Sciences. 313(1):13-6.
722. Siminoski K, Josse RG. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 9. Calcitonin in the treatment of osteoporosis. *CMAJ.* 1996;155(7):962-5.
723. Simmons HA, Pirie CM, Thompson DD, Ke HZ. Parathyroid hormone (1-34) increased total body bone mass in aged female rats. *J Pharmacol.Exp.Ther.* 1998;286(1):341-4.
724. Sinaki M, Wollan PC, Scott RW, Gelczer RK. Can strong back extensors prevent vertebral fractures in women with osteoporosis? *Mayo.Clin.Proc* 1996;71(10):951-6.
725. Sjostedt A, Zetterberg C, Hansson T, Hult E, Ekstrom L. Bone mineral content and fixation strength of femoral neck fractures. A cadaver study. *Acta.Orthop.Scand.* 1994;65(2):161-5.

726. Slemenda C. Prevention of hip fractures: risk factor modification. *Am.J.Med.* 1997;103(2A):65S-71S.
727. Smith R. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Am.J.Dis.Child* 1979;133(9):889-91.
728. Smith R. Idiopathic osteoporosis in the young. *J Bone Joint Surg.[Br.]* 1980;62-B(4):417-27.
729. Smith R, Athanasou NA, Ostlere SJ, Vipond SE. Pregnancy-associated osteoporosis. *QJM.* 1995;88(12):865-78.
730. Smith R. Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. *Br.J Rheumatol.* 1995;34(1):68-77.
731. Snyder BD, Piazza S, Edwards WT, Hayes WC. Role of trabecular morphology in the etiology of age-related vertebral fractures. *Calcif.Tissue.Int.* 1993;53 Suppl 1:S14-S22
732. Sone T, Tomomitsu T, Miyake M, Takeda N, Fukunaga M. Age-related changes in vertebral height ratios and vertebral fracture. *Osteoporos.Int.* 1997;7(2):113-8.
733. Sourander L, Rajala T, Raiha I, Makinen J, Erkkola R, Helenius H. Cardiovascular and cancer morbidity and mortality and sudden cardiac death in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy (ERT) [published erratum appears in *Lancet* 1999 Jan 23;353(9149):330]. *Lancet* 1998;352(9145):1965-9.
734. Spector TD, McCloskey EV, Doyle DV, Kanis JA. Prevalence of vertebral fracture in women and the relationship with bone density and symptoms: the Chingford Study. *J Bone.Miner.Res.* 1993;8(7):817-22.
735. Stall S, Ginsberg NS, Lynn RI, Zabetakis PM. Bioelectrical impedance analysis and dual energy x-ray absorptiometry to monitor nutritional status. *Perit.Dial.Int.* 1995;15(5 Suppl):S59-S62
736. Stegman MR, Heaney RP, Recker RR. Comparison of speed of sound ultrasound with single photon absorptiometry for determining fracture odds ratios. *J Bone.Miner.Res.* 1995;10(3):346-52.
737. Stegman MR, Davies KM, Heaney RP, Recker RR, Lappe JM. The association of patellar ultrasound transmissions and forearm densitometry with vertebral fracture, number and severity: the Saunders County Bone Quality Study. *Osteoporos.Int.* 1996;6(2):130-5.
738. Steiger P, Cummings SR, Genant HK, Weiss H. Morphometric X-ray absorptiometry of the spine: correlation in vivo with morphometric radiography. Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. *Osteoporos.Int.* 1994;4(5):238-44.
739. Steiner JF, Kramer AM, Eilertsen TB, Kowalsky JC. Development and validation of a clinical prediction rule for prolonged nursing home residence after hip fracture. *J Am.Geriatr.Soc.* 1997;45(12):1510-4.
740. Stevenson JC. Late prevention of hip fractures with hormone replacement therapy. *Osteoporos.Int.* 1996;6 Suppl 3:64-7.
741. Stewart A, Reid DM, Porter RW. Broadband ultrasound attenuation and dual energy X-ray absorptiometry in patients with hip fractures: which technique discriminates fracture risk. *Calcif.Tissue.Int.* 1994;54(6):466-9.
742. Stewart A, Felsenberg D, Kalidis L, Reid DM. Vertebral fractures in men and women: how discriminative are bone mass measurements? *Br.J Radiol.* 1995;68(810):614-20.
743. Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Prediction of fractures in perimenopausal women: a comparison of dual energy x ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation. *Ann.Rheum.Dis* 1996;55(2):140-2.
744. Stewart KJ, Lvoff GO, White SA, Bonar SF, Walsh WR, Smart RC, Poole MD. Mandibular distraction osteogenesis: a comparison of distraction rates in the rabbit model. *J Craniomaxillofac.Surg.* 1998;26(1):43-9.
745. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 1990;322(18):1265-71.
746. Stover B, Ball F, Walther A. [Idiopathic juvenile osteoporosis (author's transl)]. *Fortschr.Geb.Rontgenstr.Nuklearmed.* 1974;121(4):435-44.
747. Sturtridge W, Lentle B, Hanley DA. Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 2. The use of bone density measurement in the diagnosis and management of osteoporosis. *CMAJ.* 1996;155(7):924-9.
748. Suarez F, Lebrun JJ, Lecossier D, Escoubet B, Coureau C, Silve C. Expression and modulation of the parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acid in skin fibroblasts from patients with type Ib pseudohypoparathyroidism. *J Clin.Endocrinol.Metab.* 1995;80(3):965-70.
749. Sugimoto T, Kanbara Y, Shiraishi H, Kawakatsu M, Negishi H, Fukase M, Fujita T, Chihara K, Tsutsumi M. Femoral and spinal bone mineral density in Japanese osteoporotics with hip fracture. *Osteoporos.Int.* 1994;4(3):144-8.
750. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Relationships and independence of body composition, sex hormones, fat distribution and other cardiovascular risk factors in overweight postmenopausal women. *Int.J Obes.Relat.Metab.Disord.* 1993;17(8):459-63.
751. Symons JP, Sowers MF, Harlow SD. Relationship of body composition measures and menstrual cycle length. *Ann.Hum.Biol.* 1997;24(2):107-16.
752. Taaffe DR, Lewis B, Marcus R. Regional fat distribution by dual-energy X-ray absorptiometry: comparison with anthropometry and application in a clinical trial of growth hormone and exercise. *Clin.Sci.(Colch.)* 1994;87(5):581-6.
753. Tagliaferri M, Scacchi M, Pincelli AI, Berselli ME, Silvestri P, Montesano A, Ortolani S, Dubini A, Cavagnini F. Metabolic effects of biosynthetic growth hormone treatment in severely energy-restricted obese women. *Int.J Obes.Relat.Metab.Disord.* 1998;22(9):836-41.

754. Takada M, Grampp S, Ouyang X, Engelke K, Genant HK. A new trabecular region of interest for femoral dual X-ray absorptiometry: short-term precision, age-related bone loss, and fracture discrimination compared with current femoral regions of interest. *J Bone Miner Res*. 1997;12(5):832-8.
755. Takahashi H, Maruyama K, Shigeta Y, Takagi T, Okuyama K, Horie Y, Miyaguchi S, Muraoka H, Takagi S. [Vertebral bone density and its correlation with various factors related to bone metabolism in alcoholics: a quantitative study by computed tomography]. *Arukoru.Kenkyuto.Yakubutsu.Ison*. 1991;26(6):489-99.
756. Takahashi H, Kubo H, Unemura S, Momose M, Yokoyama K, Osaka N, Shigematsu T, Kawaguchi Y, Sakai O. [Evaluation of nutritional status of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) by dual photon energy X-ray absorptiometry (DEXA)]. *Nippon.Jinzo.Gakkai.Shi*. 1996;38(12):618-24.
757. Takeda Y. [Evaluation of bone mineral turnover in children with nephrotic syndrome--the implications of original disease and the effects of corticosteroids on bone metabolism]. *Nippon.Jinzo.Gakkai.Shi*. 1993;35(6):705-13.
758. Tamada A, Emura S, Hayakawa D, Chen H, Jamali M, Yamahira T, Yoshida-Terasawa K, Isono H, Shoumura S. Effect of immobilization on the ultrastructure of the golden hamster parathyroid gland. *Okajimas.Folia Anat.Jpn*. 1998;74(6):259-69.
759. Tamez-Perez HE, Quintanar-Elias A, Salas-Galindo R, Martinez-Guevara JL. [Idiopathic juvenile osteoporosis]. *Rev.Invest.Clin*. 1986;38(2):173-6.
760. Task Force on Osteoporosis Guidelines of the American College of Rheumatology (ACR). ACR Recommendations Target Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis (Download aus dem Internet am 13.01.1999). *American Family Physician* 1997;55(4)
761. Tataranni PA, Mingrone G, Raguso CA, De Gaetano A, Tacchino RM, Castagneto M, Greco AV. Twenty-four-hour energy and nutrient balance in weight stable postobese patients after biliopancreatic diversion. *Nutrition*. 1996;12(4):239-44.
762. Tavakoli K, Walsh WR, Bonar F, Smart R, Wulf S, Poole MD. The role of latency in mandibular osteodistraction [In Process Citation]. *J Craniomaxillofac.Surg*. 1998;26(4):209-19.
763. Teotia M, Teotia SP, Singh RK. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Am.J Dis.Child* 1979;133(9):894-900.
764. Thamsborg G, Storm TL, Sykulski R, Brinch E, Nielsen HK, Sorensen OH. Effect of different doses of nasal salmon calcitonin on bone mass. *Calcif.Tissue.Int*. 1991;48(5):302-7.
765. The American Association of Clinical Endocrinologists (AACE). AACE clinical practice guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Abstracts of Clinical Care Guidelines* 1996;8(10):10-2.
766. Tjellesen L, Nielsen PK, Staun M. Body composition by dual-energy X-ray absorptiometry in patients with Crohn's disease [In Process Citation]. *Scand.J Gastroenterol*. 1998;33(9):956-60.
767. Tobias JH, Dalzell N, Child AH. Assessment of bone mineral density in women with Marfan syndrome. *Br.J Rheumatol*. 1995;34(6):516-9.
768. Toogood JH, Baskerville JC, Markov AE, Hodsman AB, Fraher LJ, Jennings B, Haddad RG, Drost D. Bone mineral density and the risk of fracture in patients receiving long-term inhaled steroid therapy for asthma. *J Allergy.Clin.Immunol*. 1995;96(2):157-66.
769. Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas RE, Reid DM. Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Miner Res*. 1996;11(2):293-7.
770. Torgerson DJ. Using economics to prioritise research: a case study of randomised trials for the prevention of hip fractures due to osteoporosis. *J.Health Serv.Res.Policy* 1996;1(4):141-6.
771. Torgerson DJ, Reid DM, Campbell MK. Meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density, and risk of hip fracture. Three studies were omitted from meta-analysis [letter; comment]. *BMJ*. 1998;316(7136):1017
772. Toromanoff A, Ammann P, Riond JL. Early effects of short-term parathyroid hormone administration on bone mass, mineral content, and strength in female rats. *Bone* 1998;22(3):217-23.
773. Tosteson AN, Rosenthal DI, Melton LJ, Weinstein MC. Cost effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis: bone densitometry and hormone replacement therapy. *Ann.Intern.Med* 1990;113(8):594-603.
774. Toussaint R, Gawlik CS, Rehder U, Ruther W. Sacroiliac joint diagnostics in the Hamburg Construction Workers Study [In Process Citation]. *J Manipulative.Physiol.Ther*. 1999;22(3):139-43.
775. Toussaint R, Gawlik CS, Rehder U, Ruther W. Sacroiliac dysfunction in construction workers [In Process Citation]. *J Manipulative.Physiol.Ther*. 1999;22(3):134-8.
776. Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, Graham-SD J. Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate carcinoma. *Cancer*. 1997;79(3):545-50.
777. Travers GD, Stegman MR, Heaney RP, Recker RR. Ultrasound, densitometry, and extraskelatal appendicular fracture risk factors: a cross-sectional report on the Saunders County Bone Quality Study. *Calcif.Tissue.Int*. 1995;57(4):267-71.
778. Tsuda K. [Measurement of bone mineral density of metacarpal and phalangeal bones of the hand by dual X-ray absorptiometry]. *Nippon.Seikeigeka.Gakkai.Zasshi*. 1993;67(11):1033-44.
779. Tuppurainen M, Honkanen R, Kroger H, Saarikoski S, Alhava E. Osteoporosis risk factors, gynaecological history and fractures in perimenopausal women--the results of the baseline postal enquiry of the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas*. 1993;17(2):89-100.

780. Tuppurainen M, Kroger H, Honkanen R, Puntilla E, Huopio J, Saarikoski S, Alhava E. Risks of perimenopausal fractures--a prospective population-based study. *Acta.Obstet.Gynecol.Scand.* 1995;74(8):624-8.
781. Turner AS, Norrdin RW, Gaarde S, Connally HE, Thrall MA. Bone mineral density in feline mucopolysaccharidosis VI measured using dual-energy X-ray absorptiometry. *Calcif.Tissue Int.* 1995;57(3):191-5.
782. Turner CH, Peacock M, Timmerman L, Neal JM, Johnson-CC J. Calcaneal ultrasonic measurements discriminate hip fracture independently of bone mass. *Osteoporos.Int.* 1995;5(2):130-5.
783. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Yue F, McGuigan FE, Grant SF, Hofman A, van Leeuwen JP, Pols HA, Ralston SH. Relation of alleles of the collagen type I alpha1 gene to bone density and the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 1998;338(15):1016-21.
784. Ulla MR, Araujo GL, Giglione F, Fajreldines F, Domingo P, Noriega R, Rivoira MA. [Effects on bone mass of oral alendronate, hormone replacement therapy and combined regimes in post-menopausal women: preliminary report on a comparative study]. *Medicina.(B.Aires.)* 1997;57 Suppl 1:49-55:49-55.
785. Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, Leon M, Moreno E, Hawkins F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcif.Tissue Int.* 1995;57(1):15-9.
786. Valimaki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, Tahtela R, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, Makela P, Tunninen R. Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. *J Bone Miner.Res.* 1994;9(5):631-7.
787. Van der Niepen P, Sennesael J, Louis O, Verbeelen D. Effect of treatment with 1.25 and 1.75 mmol/l calcium dialysate on bone mineral density in haemodialysis patients. *Nephrol.Dial.Transplant.* 1995;10(12):2253-8.
788. van der Voort Ph. The relationship between densitometry of the radius and vertebral fractures. *Neth.J.Med.* 1990;37(1-2):53-7.
789. van Hemert AM, Vandenbroucke JP, Birkenhager JC, Valkenburg HA. Prediction of osteoporotic fractures in the general population by a fracture risk score. A 9-year follow-up among middle-aged women. *Am.J.Epidemiol.* 1990;132(1):123-35.
790. Vathsala A, Chou TC, Kahan BD. Analysis of the interactions of immunosuppressive drugs with cyclosporine in inhibiting DNA proliferation. *Transplantation* 1990;49(2):463-72.
791. Vecht HC, Zwamborn AW, Peeters PH, Collette HJ. Prediction of peripheral fracture risk by quantitative microdensitometry. *Prev.Med* 1997;26(1):86-91.
792. Vega EM, Egea MA, Mautalen CA. Influence of the menopausal age on the severity of osteoporosis in women with vertebral fractures. *Maturitas.* 1994;19(2):117-24.
793. Verhaeghe J, van Bree R, Van Herck E, Thomas H, Skottner A, Dequeker J, Mosekilde L, Einhorn TA, Bouillon R. Effects of recombinant human growth hormone and insulin-like growth factor-I, with or without 17 beta-estradiol, on bone and mineral homeostasis of aged ovariectomized rats. *J Bone Miner.Res.* 1996;11(11):1723-35.
794. Verhaeghe J, Oloumi G, Van Herck E, van Bree R, Dequeker J, Einhorn TA, Bouillon R. Effects of long-term diabetes and/or high-dose 17 beta-estradiol on bone formation, bone mineral density, and strength in ovariectomized rats. *Bone* 1997;20(5):421-8.
795. Villaverde V, De Inocencio J, Merino R, Garcia-Consuegra J. Difficulty walking. A presentation of idiopathic juvenile osteoporosis. *J Rheumatol.* 1998;25(1):173-6.
796. Visentin P, Ciravegna R, Uscello L, Molaschi M, Fabris F. Site-specific relative risk of fractures in the institutionalized elderly. *Gerontology.* 1995;41(5):273-9.
797. Vismans FJ, Bijvoet OL, Peters AC, Bots GT. [Idiopathic juvenile osteoporosis]. *Ned.Tijdschr.Geneeskd.* 1979;123(35):1508-12.
798. Vittone J, Blackman MR, Busby-Whitehead J, Tsiao C, Stewart KJ, Tobin J, Stevens T, Bellantoni MF, Rogers MA, Baumann G, et al. Effects of single nightly injections of growth hormone-releasing hormone (GHRH 1-29) in healthy elderly men. *Metabolism* 1997;46(1):89-96.
799. Vogt MT, San VR, Forrest KY, Nevitt MC, Cauley JA. Bone mineral density and aortic calcification: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Am.Geriatr.Soc.* 1997;45(2):140-5.
800. von-der RP, Hansen MA, Overgaard K, Christiansen C. The impact of degenerative conditions in the spine on bone mineral density and fracture risk prediction. *Osteoporos.Int.* 1996;6(1):43-9.
801. von Werder K. [Estrogen treatment for prevention and therapy of osteoporosis]. *Fortschr.Med.* 1997;115(29):44-9.
802. Waller EG, Wade AJ, Treasure J, Ward A, Leonard T, Powell-Tuck J. Physical measures of recovery from anorexia nervosa during hospitalised re-feeding. *Eur.J Clin.Nutr.* 1996;50(3):165-70.
803. Wallymahmed ME, Foy P, Shaw D, Hutcheon R, Edwards RH, MacFarlane IA. Quality of life, body composition and muscle strength in adult growth hormone deficiency: the influence of growth hormone replacement therapy for up to 3 years. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 1997;47(4):439-46.
804. Walters JR, Banks LM, Butcher GP, Fowler CR. Detection of low bone mineral density by dual energy x ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treated coeliac disease. *Gut* 1995;37(2):220-4.
805. Wark JD. Osteoporotic fractures: background and prevention strategies. *Maturitas.* 1996;23(2):193-207.
806. Wasnich RD, Davis JW, Ross PD. Spine fracture risk is predicted by non-spine fractures. *Osteoporos.Int.* 1994;4(1):1-5.

807. Wasnich RD. A new, standardized approach to fracture risk interpretation. *Hawaii.Med J* 1996;55(8):141-3.
808. Wasnich RD. Vertebral fracture epidemiology. *Bone*. 1996;18(3 Suppl):179S-83S.
809. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC, Yanover MJ, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis [see comments]. *N.Engl.J Med* 1990;323(2):73-9.
810. Watts NB. Osteoporosis. Methods to prevent fractures in patients at high risk. *Postgrad.Med* 1994;95(5):73-9,83.
811. Watts NB. Osteoporosis: prevention, detection and treatment. *J Med Assoc.Ga.* 1997;86(3):224-6.
812. Weaver JU, Taylor NF, Monson JP, Wood PJ, Kelly WF. Sexual dimorphism in 11 beta hydroxysteroid dehydrogenase activity and its relation to fat distribution and insulin sensitivity; a study in hypopituitary subjects [see comments]. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 1998;49(1):13-20.
813. Weihrauch TR. [Drug-induced esophagitis: can stringent indications help prevent this disease picture?] Arzneimittelinduzierte Osophagitis (AIO): Konnen stringente Anwendungshinweise dieses Krankheitsbild vermeiden helfen? *Z Gastroenterol.* 1997;35(6):525-7.
814. Werth VP. Glucocorticoid-induced osteoporosis evaluation, prevention, and treatment. *J CLIN RHEUMATOL.* 1997;Journal-of-Clinical-Rheumatology. 3(2 SUPPL.):S69-S73
815. WHO. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis; WHO Tech. Rep Series 843, WHO Geneve. 1994.
816. Whooley MA, Kip KE, Cauley JA, Ensrud KE, Nevitt MC, Browner WS. Depression, falls, and risk of fracture in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern.Med* 1999;159(5):484-90.
817. Wiczorek E, Pronicka W, Rusczyzak A. [Urinary excretion of calcium after administration of 1 alpha- hydroxyvitamin D3 in idiopathic juvenile osteoporosis]. *Pol.Tyg.Lek.* 1988;43(48):1537-9.
818. Wilkin TJ. Changing perceptions in osteoporosis [In Process Citation]. *BMJ* 1999;318(7187):862-5.
819. Wilson JH, Wolman RL. Osteoporosis and fracture complications in an amenorrhoeic athlete. *Br.J Rheumatol.* 1994;33(5):480-1.
820. Winter E. Osteodensitometrie ohne Ende? *Rheinisches Ärzteblatt* 1998;12(1997):21-.
821. Winter EF. Knochendichtemessung - Anspruch, Kritik, Konsequenzen. *Gesundh.-Wes.* 1995;57:196-200.
822. Winter EF. Die lumbale Knochendichte. *Dtsch.Med.Wochenschr.* 1998;123(50):1532-.
823. Wishart JM, Horowitz M, Bochner M, Need AG, Nordin BE. Relationships between metacarpal morphometry, forearm and vertebral bone density and fractures in post-menopausal women. *Br.J Radiol.* 1993;66(785):435-40.
824. Wright NM, Metzger DL, Key LL. Estrogen and diclofenac sodium therapy in a prepubertal female with idiopathic juvenile osteoporosis. *J Pediatr.Endocrinol.Metab.* 1995;8(2):135-9.
825. Wuster C. Prävention steht für den behandelnden Arzt an erster Stelle. *Schwerpunkt Innere Jahr der Veröffentlichung unbekannt;*
826. Wuster C, Allolio B, et al. Stellungnahme der Sektion Calcium regulierende Hormone und Knochenstoffwechsel der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie zur rationellen Anwendung der Knochendichtemessung. *Endokrinologische Informationen* 1994;5(18):11-5.
827. Wuster C. Prävention und Therapie der Osteoporose. *MMW* 1995;137(51/52):846-53.
828. Wuster C. Unknown. 1998; 7, Klinik und Therapie der primären Osteoporosen.
829. Wuster C, Heilmann P, Pereira-Lima J, Schlegel J, Anstatt K, Soballa T. Quantitative ultrasonometry (QUS) for the evaluation of osteoporosis risk: reference data for various measurement sites, limitations and application possibilities [In Process Citation]. *Exp.Clin.Endocrinol.Diabetes* 1998;106(4):277-88.
830. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998;279(9):688-95.
831. Yague M, Rapado A, Diaz CM. [Idiopathic juvenile osteoporosis]. *Med Clin.(Barc.)* 1993;100(6):223-7.
832. Yamada M, Ito M, Hayashi K, Ohki M, Nakamura T. Dual energy X-ray absorptiometry of the calcaneus: comparison with other techniques to assess bone density and value in predicting risk of spine fracture. *AJR.Am.J Roentgenol.* 1994;163(6):1435-40.
833. Yamada T, Kachi T, Ando K. [Osteoporosis and fractures in Parkinson's disease]. *Nippon.Ronen.Igakkai.Zasshi.* 1995;32(10):637-40.
834. Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, Shiomi T, Nakai M, Hattori S. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. *Bone.* 1996;19(5):549-55.
835. Yamamoto S. [The effect of 2 beta-(3-hydroxypropoxy)-1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 (ED-71) on callotasis in rabbit]. *Nippon.Seikeigeka.Gakkai.Zasshi.* 1995;69(4):209-21.
836. Yang RS, Liu TK, Dorey FJ, Chieng PU. Bone mineral density in Chinese elderly women with hip fracture. *Calcif.Tissue.Int.* 1996;58(6):385-9.

837. Yoshida T, Hiyaoka A, Cho F, Yoshikawa Y. [Relationship between serum biochemical measurements and spinal bone mineral density in African green monkeys (*Cercopithecus aethiops*)]. *Jikken.Dobutsu*. 1994;43(3):369-74.
838. Yoshikawa S. [Idiopathic juvenile osteoporosis]. *Nippon.Rinsho*. 1990;48(12):2867-71.
839. Young D, Hopper JL, Nowson CA, Green RM, Sherwin AJ, Kaymakci B, Smid M, Guest CS, Larkins RG, Wark JD. Determinants of bone mass in 10- to 26-year-old females: a twin study. *J Bone Miner.Res*. 1995;10(4):558-67.
840. Young GA, Woodrow G, Kendall S, Oldroyd B, Turney JH, Brownjohn AM, Smith MA. Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *Nephrol.Dial.Transplant*. 1997;12(11):2318-23.
841. Yusuf S, Wittes J, Probstfield J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effects in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA* 1991;266(1):93-8.
842. Zethraeus N, Gerdtham UG. Estimating the costs of hip fracture and potential savings [In Process Citation]. *Int.J.Technol.Assess.Health Care* 1998;14(2):255-67.
843. Zhang M, He Y, Cao S. [Clinical application of luteinizing hormone releasing hormone agonist and its impact on bone metabolism]. *Chung.Hua.Fu.Chan.Ko.Tsa.Chih*. 1995;30(7):398-401.
844. Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE, Cupples LA, Ellison RC, Dorgan JF, Schatzkin A, Levy D, Felson DT. Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women [see comments]. *N.Engl.J Med* 1997;336(9):611-7.
845. Zhdanova AV. [Idiopathic juvenile osteoporosis]. *Ortop.Travmatol.Protez*. 1988;(11):50-2.
846. Zhukovskii MA, Bukhman AI, Levshina RB. [Differential diagnosis of Cushing's syndrome and juvenile osteoporosis in children]. *Pediatriia*. 1989;(3):91-2.
847. Ziegler, R., Scheidt-Nave, C., Seibel, M. J., Wuster, C., and et al. Epidemiological Aspects of Osteoporosis in Germany. *Jahr der Veröffentlichung unbekannt*.
848. Zions LE, Nash JP, Rude R, Ross T, Stott NS. Bone mineral density in children with mild osteogenesis imperfecta. *J Bone.Joint.Surg.Br*. 1995;77(1):143-7.
849. Zohman GL, Lieberman JR. Perioperative aspects of hip fracture. Guidelines for intervention that will impact prevalence and outcome. *Am.J Orthop*. 1995;24(9):666-71.

13.2. Detaillierte, indikationsbezogene Bewertung der wissenschaftlichen Literatur

13.2.1. Typ I Osteoporose - Sekundäre Prävention (Identifikation von Frauen in der Peri- und Postmenopause, die Fragilitäts-bedingte Frakturen erleiden werden)

Übersicht:

HTA-Gutachten:

Institut für Sozialmedizin der Medizinischen Universität Lübeck und Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum 1998

British Columbia Office of Health Technology Assessment, Canada 1997

INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) 1996

Zusammenfassung des HTA-Gutachtens des ECRI (Emergency Care Research Institute, USA) 1995

Forschungsgutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. J. Köbberling et al. 1993.

Primärstudien:

(Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität)

Cummings, S. R., Black, D. M., Nevitt, M. C., Browner, W., Cauley, J., Ensrud, K., Genant, H. K., Palermo, L., Scott, J., and Vogt, T. M. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. *Lancet* 341(8837), 72-75. 1-9-1993.

Cummings, S. R., Nevitt, M. C., Browner, W. S., Stone, K., Fox, K. M., Ensrud, K. E., Cauley, J., Black, D., and Vogt, T. M. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. *N.Engl.J Med* 332(12), 767-773. 3-23-1995.

Rubin, S. M. and Cummings, S. R. Results of bone densitometry affect women's decisions about taking measures to prevent fractures. *Ann.Intern.Med.* 116(12 Pt 1), 990-995. 6-15-1992.

van Hemert, A. M., Vandenbroucke, J. P., Birkenhager, J. C., and Valkenburg, H. A. Prediction of osteoporotic fractures in the general population by a fracture risk score. A 9-year follow-up among middle-aged women. *Am.J.Epidemiol.* 132(1), 123-135. 7-1990.

HTA-Gutachten zur Typ I Osteoporose - Sekundäre Prävention (Identifikation von Frauen in der Peri- und Postmenopause, die Fragilitäts-bedingte Frakturen erleiden werden)

Zusammenfassung des HTA-Gutachtens des Instituts für Sozialmedizin Lübeck

Verfasser: D. Lühmann, T. Kohlmann, H. Raspe,

S. Lange (Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum)

(anhand des Fragenkataloges des Bundesausschusses strukturierte

Kurzfassung, erstellt durch die Verfasser des HTA-Gutachtens)

(zur 14.Sitzung zugesandt):

Titel „Aufbau einer Datenbasis ‘Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien’ in der Bundesrepublik“

Verfahrensbewertung: Osteodensitometrie bei Osteoporose

Kurzfassung zum Fragenkatalog des Bundesausschusses

Fertigstellung Oktober 1998.

Methodik: Systematische Literaturübersicht. Die methodische Qualität der Publikationen wurde anhand von Checklisten überprüft, die Zuordnung zu Evidenzstufen erfolgte nach den Kriterien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen. Für den tertiärpräventiven/therapeutischen und den sekundärpräventiven Einsatz eines Programmes: „Knochendichtemessung + anschließende Therapie in Abhängigkeit vom Befund“ wurde in Modellrechnungen der mögliche „population impact“ abgeschätzt.

Fazit der Gutachter (S.2,S.124): Eine nennenswerte Effektivität der ODM als Screeningintervention zur Früherkennung einer Osteopenie/-porose und damit Frakturgefährdung von asymptomatischen postmenopausalen Frauen, welcher wirksam begegnet werden könnte, lässt sich anhand der wissenschaftlichen Literatur derzeit nicht belegen. Unter dieser Indikationsstellung sind vermutlich deutlich weniger als 8% der zu erwartenden Frakturen zu verhindern.

Auch die Effektivität eines risikoselektiven Screenings, zum Beispiel in bestimmten Altersgruppen, ist aus der wissenschaftlichen Literatur bisher nur grob und unzuverlässig einzuschätzen. Ein systematisch entwickeltes Risikoprofil, welches Indikationen, die von zusätzlichen Informationen aus Knochendichtemessungen profitieren und in therapeutische Konsequenzen umsetzt, bleibt zu entwickeln. Danach wäre in Modellversuchen oder in experimenteller Versorgungsforschung der mögliche Nutzen erneut zu überprüfen und im Anschluß daran eine neu Verfahrensbewertung vorzunehmen.

HTA-Gutachten zur Typ I Osteoporose - Sekundäre Prävention (Identifikation von Frauen in der Peri- und Postmenopause, die Fragilitäts-bedingte Frakturen erleiden werden)

Zusammenfassung des HTA-Gutachtens des BCOHTA (British Columbia Office of Health Technology Assessment, Canada) (strukturiert anhand des Fragenkataloges des Bundesausschusses, Zusammenfassung und Übersetzung erfolgte durch die Geschäftsführung des Arbeitsausschusses) (Anlage 8 der zur 14.Sitzung zugesandten Unterlagen):

Titel Bone Mineral Density Testing: Does the evidence support its selective use in well woman ?

[„well“ = gesund impliziert, daß Frauen mit prädisponierenden Erkrankungen, die zu einer sekundären oder iatrogenen Osteoporose führen können hier nicht als „well“ definiert werden (S.119,Fußzeile)]

Fertigstellung Dezember 1997.

Methodik: Systematische Aufarbeitung von 14 HTA-Gutachten. Diese Gutachten erfüllten ein durch BCOHTA vorgegebenes Qualitätsniveau (u.a. nur Berücksichtigung von seit 1990 erstellten HTA-Gutachten).

Fazit der Gutachter (S.121): Die ODM ist nicht geeignet, akkurat Frauen zu identifizieren, die in ihrem weiteren Leben Frakturen erleiden werden und den weiteren klinischen Verlauf bei diesen Frauen durch geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen zu beeinflussen. Die langfristigen Effekte der gegenwärtig zur Verfügung stehenden therapeutischen Maßnahmen sind unklar und ein Screening mittels der ODM hat mehr Nach- als Vorteile.

Bezug zum Fragenkatalog des AA (sinngemäße Übersetzung des englischen Originaltextes)

Fragen zum diagnostischen Nutzen

1. Auf welchem physikalischen Prinzip beruht die Osteodensitometrie?
Keine weitergehenden Informationen im Vergleich zu den anderen Berichten.
2. Wie ist die Osteodensitometrie hinsichtlich ihrer Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit zu bewerten?

Daten aus evidenz-basierten Reviews zeigen, daß die ODM nicht geeignet ist, akkurat zwischen einem hohen und niedrigen Risiko zu unterscheiden, ob eine Person in Zukunft eine Fraktur erleiden wird. Die hohe Zahl der falsch-positiven und falsch-negativen Testergebnisse begrenzt die Nützlichkeit der ODM für eine diagnostische Klassifikation und zur Entscheidung über therapeutische Maßnahmen [S.118,Abs.8/9]. Personen, die als falsch positiv klassifiziert werden, könnten therapeutische Maßnahmen und die damit einhergehenden Nebenwirkungen ausgesetzt werden, ohne daß sie je eine Fragilitäts-bedingte Fraktur erleiden werden. Personen, die als falsch negativ klassifiziert werden, könnten falsch als „nicht frakturgefährdet“ informiert werden und präventive Maßnahmen auslassen, obwohl sie eine Fragilitäts-bedingte Fraktur erleiden werden [S.118,Abs.9].

3. Welche Erkrankungen bzw. Surrogatparameter dieser Erkrankungen können in welchem Stadium diagnostiziert werden (An- oder Abwesenheit einer Erkrankung, Ausschlußdiagnostik, Diagnose bei asymptomatischen Patienten)?

Aufgrund des ablehnenden Fazits der Studie: Bei gesunden Frauen keine.

4. Wie ist der Spontanverlauf bei diesen Erkrankungen?

Unter den Fragilitäts-bedingten Frakturen sind Hüftfrakturen als die folgenschwersten anzusehen. Wirbelkörper- und Handgelenks-Frakturen gehen mit erheblich mildereren Folgen einher. Wirbelkörperfrakturen können einen Verlust an Körpergröße und Deformitäten der Wirbelsäule verursachen, jedoch in der Regel keine Schmerzen, keine erhöhte Sterblichkeit und keine erhebliche Herabsetzung der Lebensqualität. Handgelenksfrakturen haben in der Regel keine langwierigen Folgen [S.20,Abs.1].

Das geschätzte Risiko einer 50 jährigen Frau, in ihrem weiteren Leben (lifetime risk) eine Wirbelkörperfraktur zu erleiden, liegt bei 32 %. Ein Einbruch des Wirbelkörpers ist häufig symptomlos und ein Zufallsbefund im Röntgenbild. Wirbelkörperfrakturen können auch Rückenschmerzen auslösen, die i.Allg. wenige Monate anhalten und mit Bettruhe und Schmerzmitteln behandelt werden können. Ein progressiver vertebraler Kollaps kann in einigen Fällen zu einer Kyphose und chronischen Schmerzen führen. Der Verlauf einer Osteoporose der Wirbelsäule ist kaum vorhersehbar. Der Anteil derjenigen, die bei einer Wirbelkörperdeformität oder -fraktur symptomatisch werden, ist unbekannt [S.20,Abs.3].

Hüftfrakturen sind mit mehr Todesfällen, Morbidität und Kosten verbunden als alle anderen osteoporotisch bedingten Frakturen zusammen. Die Inzidenz steigt ab einem Lebensalter von 50 Jahren und fällt dramatisch nach dem 70.Lebensjahr. Eine 50-jährige Frau mit weißer Hautfarbe, deren durchschnittliche Lebenserwartung 80 Jahre beträgt, hat ein 15 %iges Risiko, in ihrem weiteren Leben eine Hüftfraktur zu erleiden – verglichen mit einem 5 %igen Risiko bei Männern [S.20,Abs.4].

Die Mortalitätsraten im ersten Jahr nach einer Hüftfraktur liegen 12-20 % höher als bei Personen ähnlichen Alters und Geschlecht, die keine Fraktur erlitten hatten. Jedoch ist die erhöhte Mortalität in erster Linie auf Begleiterkrankungen zurückzuführen, so daß Interventionen zur Vermeidung von Hüftfrakturen diese hohe Mortalität möglicherweise nicht herabsetzen können. Die auf eine Hüftfraktur folgende Morbidität ist ebenfalls hoch. Von denjenigen, die zur Zeit der Fraktur in ihrem eigenen Haushalt leben, brauchen nach der Fraktur 50 % pflegerische Hilfe beim Gehen oder mit Verrichtungen des täglichen Lebens und 14-25 % müssen dauerhaft in Pflegeheimen leben [S.20,Abs.5].

5. Nennen Sie die prioritären Ziele für die Behandlung der o. g. Erkrankungen. Für welche dieser prioritären Ziele hat die mit der Osteodensitometrie gewonnene Erkenntnis eine unmittelbare therapeutische Konsequenz und wie ist die Wirksamkeit der hieraus unmittelbar eingeleiteten Therapie gesichert?

Indikation: Screening bei perimenopausalen bzw. früh postmenopausalen Frauen zur Einleitung einer Östrogen-therapie

Eine Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien, daß eine Hormontherapie bei postmenopausalen Frauen die Frakturunzidenz senkt, fehlt [S.117,Abs.4].

Der Einsatz der Knochendichte als Surrogatparameter ist problematisch. Fluoride erhöhen bekannterweise die Knochendichte. Daraus wurde der Schluß gezogen, daß Studien mit einer langen Nachbeobachtungszeit nicht notwendig seien. Dennoch wurden solche Studien durchgeführt und belegt, daß die Frakturinzidenz in der behandelten Gruppe höher war als in der Placebogruppe [S.117,Abs.7].

6. Wie ist die (additive) diagnostische Wertigkeit der Osteodensitometrie (u.a. Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert) im Vergleich zu anderen Methoden bei den o.g. Erkrankungen?

Obwohl ein HTA-Report der ANDEM [Anm: französische HTA-Institution, jetzt ANAES] zu dem Schluß kam, daß die Spezifität und Sensitivität einer Kombination von Risikofaktoren zu niedrig waren, um eine klinische Bedeutung zu haben, wurde gezeigt, daß zur Einschätzung einer zukünftigen Fraktur eine klinische Untersuchung nicht weniger effektiv ist als eine ODM [S.119,Abs.1].

Die bekannten Assoziationen zwischen personen-bezogenen Eigenschaften (Anamnese, klinische Untersuchung) und Frakturen ermöglichen nicht eine Identifikation einer Subpopulation mit einem hohem Risiko, d.h. es liegt keine Evidenz vor, daß eine selektive Knochendichtemessung die schwache diagnostische Wertigkeit der ODM bei unselektivem Screening verbessern würde [S.119,Abs.5].

Studien haben demonstriert, daß bei Frauen mit Hüftfrakturen eine Reihe von untereinander statistisch unabhängigen Risikofaktoren die Sturzgefahr oder Knochenstärke mehr beeinflussen als eine niedrige Knochendichte. In einer prospektiven Studie, die mehr als 9.500 Frauen mit einem Lebensalter größer 65 einschloß, hatte das gleichzeitige Auftreten mehrerer Risikofaktoren (z.B. eingeschränkte körperliche Aktivität, eingeschränkter Visus, Selbsteinschätzung des Gesundheitszustands als mäßig/schlecht, Einnahme psychotroper Medikamente, Lebensalter > 80 und eine vorhergehende postmenopausale Fraktur) einen stärkeren Vorhersagewert als eine niedrige Knochendichte. Eine Gruppe von Frauen mit 5 oder mehr Risikofaktoren, die in Bezug auf die Knochendichte im oberen Drittel lagen, hatte eine Frakturnrate von 9,4 von 1000 während es bei einer Gruppe von Frauen mit 0 bis 5 Risikofaktoren und einer Knochendichte im unteren Drittel zu Frakturen bei weniger als 4 von 1000 kam. Wäre eine Therapieentscheidung aufgrund der Knochendichte und nicht basierend auf den Risikofaktoren gefallen, hätte man die Gruppe der Frauen mit dem höchsten Risiko verfehlt [S.120,Abs.1].

Die Evidenz bezüglich Risikofaktoren, die aufgrund von Kohortenstudien besteht, ist nie genutzt worden, um 'prediction rules' zu entwickeln, welche anschließend in klinischen Anwendungen validiert worden wären. Die Wirksamkeit einer Vorhersage von Fragilitäts-bedingten Frakturen unter Nutzung mehrerer Risikofaktoren ist deshalb nicht belegt worden. Die 'Ottawa Foot and Ankle Rules' und die 'Pneumonia Patient Outcomes Research Team (PORT) rules' zeigen die state-of-the-Art-Methodik, die in dieser Hinsicht effektiv angewandt werden kann. Angesichts der Anzahl und Effektivität der verschiedenen, auch in Konkurrenz stehenden Risikofaktoren, wäre eine solche Evaluation essentiell [S.120,Abs.2].

Verschiedene Determinanten der Knochenstärke und des Sturzrisikos:

Einnahme rezeptpflichtiger Medikamente (z.B. Benzodiazepine); Alkoholmißbrauch; Eßstörungen bei jungen Frauen; hohe Phosphat/Kalzium-Quotienten, die die Kalziumaufnahme der Knochen herabsetzen; Intensität der körperlichen Aktivität und das Bildungsniveau; angemessene Wohn- und Lebensumstände [S.120,Abs.8;S.121,Abs.1].

7. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?

Aufgrund des ablehnenden Fazits der Studie: Nein.

8. Welche Risiken sind mit der Anwendung der Osteodensitometrie verbunden?

Als Beleg für positive und negative Effekte einer Knochendichtemessung wurde eine Studie von Rubin und Cummings (1992) zitiert. Frauen mit normaler Knochendichte zeigten keine Tendenz die Knochengesundheit fördernde Maßnahmen anzuwenden – ein Verhalten, das ihr Risiko erhöhen könnte, eine Fraktur zu erleiden. Indem sie ihre körperlichen Aktivitäten einschränkten, veränderten Frauen mit erniedrigter Knochendichte ihren Lebensstil in unangemessener Weise – dieses könnte ihr Sturzrisiko erhöhen. Daher sind die Behauptungen eines positiven Effektes der ODM in Bezug auf angemessene Verhaltensänderungen nicht ausreichend durch Belege aus Studien gestützt [S.120,Abs.5].

Strategien, die eine Diagnose und Behandlung ausschließlich eines niedrigen Knochendichtewertes fördern ohne andere herausragende Risikofaktoren zu berücksichtigen, verhindern Maßnahmen, die einer effektiveren Prävention von Frakturen dienlich sein könnten [S.121,Abs.2].

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

9. Welches der o.g. vier Verfahren ist als optimal anzusehen?

Entfällt unter Berücksichtigung des ablehnenden Fazits der Studie.

10. Welches sind die klinischen Normwerte und wie sind sie belegt? Ab welchen Schwellenwerten ergeben sich therapeutische Konsequenzen?

Entfällt unter Berücksichtigung des ablehnenden Fazits der Studie.

11. Welche Untersuchungsfrequenzen sind vor, während und nach einer Therapie erforderlich?

Entfällt unter Berücksichtigung des ablehnenden Fazits der Studie.

12. Ändert sich die diagnostische Wertigkeit der Methode bei unterschiedlichen Patientengruppen? (z.B. Alter)

Entfällt unter Berücksichtigung des ablehnenden Fazits der Studie.

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

13. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der o.g. Erkrankungen in Deutschland?

Diese Frage war nicht Gegenstand des Gutachtens.

14. Wie hoch sind die Kosten einer Anwendung der Osteodensitometrie?

Die vorliegenden ökonomischen Analysen haben sich als sensibel gegenüber Änderungen der Schätzwerte bezgl. der Effektivität einer Hormonsubstitution erwiesen. Das USCOTA (U.S. Congress, Office of Technology Assessment)

konstatierte, daß Schätzungen bezgl. der Beeinflussung von Herzerkrankungen erheblich wichtiger waren als die anderen Dimensionen der Effektivität, wie die Vermeidung von Frakturen. Das USCOTA stellte fest, daß die Kosteneffektivität eines Screenings und einer Hormonsubstitution besonders sensitiv gegenüber den Annahmen bezgl. des Risikos einer Herzerkrankung ist. Falls die Vorteile einer Hormonsubstitution in Bezug auf Herzerkrankungen kleiner als angenommen sind, würde die Kosteneffektivität eines Knochendichtescreenings entfallen. Ein ODM-Screening würde nur die gesetzten Ziele (benchmarks) der Kosteneffektivität erfüllen, wenn gezeigt werden könnte, daß die Verbesserungen der Lebensqualität, die auf die Prävention von Hüftfrakturen zurückgehen, substanziell die Verluste an Lebensqualität aufgrund einer Brustkrebserkrankung aufwiegen. Tosteson et al zeigten, daß eine Änderung der Annahmen bezgl. des Brustkrebsrisikos und der möglichen Prävention ischämischer Herzerkrankungen die Schlußfolgerung ins Gegenteil umkehren konnte, daß eine selektive Behandlung nach einem Screening kosteneffektiver sei als eine generelle Hormonsubstitution bei allen postmenopausalen Frauen [S.96,Abs.1].

Die simultane Variation von 4 Parametern von den pessimistischsten Werten (worst case) bis zu den optimistischsten Werten (best case) resultierte in einer Spannweite von 1.1 Tausend \$ bis zu 1,5 Mio. \$ an Kosten pro zusätzlich gewonnenem Lebensjahr (life-year gained).

15. Wie hoch sind die Kosten der Osteodensitometrie im Vergleich zu anderen Methoden?

Diese Frage war nicht Gegenstand des Gutachtens.

16. Welche Kosten entstehen bzw. werden durch eine auf der Basis der Befunde aus der Osteodensitometrie früher eingeleitete Therapie vermieden?

Entfällt unter Berücksichtigung des ablehnenden Fazits der Studie.

17. Welche Kosten entstehen durch die Abklärung falsch positiver Befunde?

Diese Frage war nicht Gegenstand des Gutachtens.

HTA-Gutachten zur Typ I Osteoporose - Sekundäre Prävention (Identifikation von Frauen in der Peri- und Postmenopause, die Fragilitäts-bedingte Frakturen erleiden werden)

**Zusammenfassung des HTA-Gutachtens der INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) (Zusammenfassung und Übersetzung erfolgte durch die Geschäftsführung)
(Anlage 9 der zur 14.Sitzung zugesandten Unterlagen):**

Titel INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures:

I. Statement of findings

II. Background paper one: Methods used in the measurement of bone density

III. Background paper two: Predictive value of bone densitometry

Deborah Marshall, The Swedish Council on Technology Assessment, Trevor Sheldon, NHS Centre for Reviews and Dissemination.

Veröffentlichung Juli 1996.

Ziel: Erstellung einer Zusammenfassung über die derzeit zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Belege hinsichtlich der Durchführung der Osteodensitometrie und der diagnostischen Wirksamkeit eines Knochendichtescreenings und der hieraus zu ziehenden therapeutischen Konsequenzen (Hormonsubstitution, Intranasale Applikation von Lachs-Calcitonin) bei postmenopausalen Frauen mit der Zielsetzung Knochenbrüche im weiteren Leben zu verhindern (Prävention).

Methodik: Der durch die INAHTA erstellte Report beruht auf einer systematischen Literaturrecherche. Des weiteren wurden 22 Reporte von HTA-Institutionen, Konsensuskonferenzen und zusammenfassende Berichte von Expertengruppen zur Osteodensitometrie und 6 Reporte von HTA-Institutionen, in denen die Hormonsubstitution als primäre und sekundäre Präventionsmaßnahme beurteilt wird, miteinbezogen.

Fazit der Gutachter (S.1 des Statement of findings): Die derzeit (Juli 1996) zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Belege rechtfertigen nicht die Durchführung eines Knochendichtescreenings und Einleitung von darauf basierenden therapeutischen Interventionen mittels einer Hormonsubstitution oder Calcitoningabe.

Bezug zum Fragenkatalog des AA (sinngemäße Übersetzung aus dem Englischen)

Fragen zum diagnostischen Nutzen

1. Auf welchem physikalischen Prinzip beruht die Osteodensitometrie?

Die Aussagen entsprechen denen des ECRI-Report.

2. Wie ist die Osteodensitometrie hinsichtlich ihrer Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit zu bewerten?

Die analytische Leistungsfähigkeit einer routinemäßigen Anwendung der in der Osteodensitometrie zum Einsatz kommenden Technologien ist bisher nicht adäquat evaluiert worden [I:S.1,Abs.3; I:S.5,Abs.5].

Die meisten der zur Verfügung stehenden Daten sind in einem einzelnen Zentrum, über eine kurze Zeit und von einem Experten gemessen worden. Somit werden die Fehler unterschätzt, die in der Routineanwendung auftreten [I:S.5,Abs.8].

Es findet sich eine beträchtliche Überlappung zwischen den Verteilungen der Knochendichtewerte bei Personen mit bzw. ohne Frakturen [III:S.10,Abs.2 und III:S.4,Abs.4].

Prospektive Kohortenstudien scheinen zu belegen, daß ein Frakturrisiko durch die Osteodensitometrie vorhergesagt werden kann, jedoch nicht mit hoher Genauigkeit (accuracy) [I:S.1,Abs.3].

Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeiten (follow-up) in den Studien ist die Genauigkeit, mit der durch eine Osteodensitometrie Frakturen vorhergesagt werden können, die erst nach vielen Jahren eintreten, unbekannt [I:S.15,Abs.2; I:S.7,Abs.7].

3. Welche Erkrankungen bzw. Surrogatparameter dieser Erkrankungen können in welchem Stadium diagnostiziert werden (An- oder Abwesenheit einer Erkrankung, Ausschlußdiagnostik, Diagnose bei asymptomatischen Patienten)?

Die Anwendung der Osteodensitometrie ist für mehrere Indikationen diskutiert worden:

Diagnose der Osteoporose; Monitoring (Überwachung) von Patientinnen mit einer sicheren Diagnose einer Osteoporose; Monitoring von Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt wurden, die, wie z.B. Kortikosteroide, den Knochenstoffwechsel alterieren können, oder Personen in einem Gesundheitszustand, der die Knochenmasse beeinflussen kann, wie z.B. Anorexia nervosa oder Hyperparathyreoidismus; zur Identifizierung von Personen mit einer niedrigen Knochendichte, die ein erhöhtes Frakturrisiko haben [III:S.2,Abs.1].

4. Wie ist der Spontanverlauf bei diesen Erkrankungen?

Frakturen sind aufgrund der hohen Inzidenz ein bedeutendes Problem und mit der allgemeinen Morbidität und Mortalität assoziiert. Dies trifft vor allem für Hüftfrakturen, insbesondere bei Frauen, zu. Die Knochendichte ist nur einer von mehreren Risikofaktoren, wie z.B. das Risiko eines Sturzes [III:S.9,Abs.7].

5. Nennen Sie die prioritären Ziele für die Behandlung der o. g. Erkrankungen. Für welche dieser prioritären Ziele hat die mit der Osteodensitometrie gewonnene Erkenntnis eine unmittelbare therapeutische Konsequenz und wie ist die Wirksamkeit der hieraus unmittelbar eingeleiteten Therapie gesichert?

Eine Begutachtung von Berichten verschiedener Organisationen, die kürzlich die Osteodensitometrie beurteilt haben, zeigt keine klare Übereinstimmung hinsichtlich der Anwendungsmöglichkeiten dieser Methode [III:S.10,Abs.1].

Alle begutachteten Studien sind in ihrer Evidenz nur von eingeschränkter Aussagekraft, da die Stichprobenumfänge oft zu klein und die Studiendauern zu kurz waren. Solche Studien sind anfällig für verschiedene Fehlerquellen und Verzerrungen der Resultate (Bias). Weil viele Schlüsse aus

Beobachtungsstudien (Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien) gezogen werden, sind die ursächlichen Bezüge unsicher (z.B. wenn die Knochendichte nach einem Bruch gemessen wird) [I:S.15,Abs.1].

Mit mäßiger Evidenz ist belegt, daß die Osteodensitometrie das Frakturrisiko bei einer Gruppe von Frauen in der Postmenopause vorsagen kann. Aufgrund der beträchtlichen Überlappung zwischen den Verteilungen für die Individuen, die eine Fraktur erlitten bzw. nicht erlitten haben, kann mittels der Osteodensitometrie für den einzelnen Patienten jedoch nicht zuverlässig vorhergesagt werden, ob eine Fraktur auftreten wird oder nicht [I:S.7,Abs.4].

Frakturen sind die Schlüsselendpunkte bei Bewertungen (Evaluationen) von therapeutischen Verfahren bei Osteoporose. Es gibt keine Evidenz, daß ein Knochendichteverlust per se notwendigerweise zu irgendwelchen Symptomen führt. Einige Personen werden trotz niedriger Knochendichte niemals eine Fraktur erleiden [III:S.3,Abs.5].

Obwohl die Wirksamkeit der Hormonsubstitution und Calcitoningabe bezgl. einer Erhaltung der Knochenmasse während der Therapie gut belegt ist, gibt es Belege, daß dieser Effekt nach Beendigung der Therapie verloren geht [I:S.1,Abs.3].

Wenn therapeutische Maßnahmen Personen empfohlen werden, die nicht krank sind oder keine spezielle Hilfe gesucht haben [wie z.B. bei einem Screening], so liegt es in der Pflicht des Arztes sicher zu sein, daß die Person einen Vorteil durch die Intervention haben wird. Die derzeitige Datenlage ist insuffizient, um eine sichere Entscheidung hinsichtlich des Stellenwertes der Osteodensitometrie oder einer Hormonsubstitution bzw. Calcitoninapplikation zu erzielen [I:S.15,Abs.5].

Indikation: Screening bei perimenopausalen bzw. früh postmenopausalen Frauen zur Einleitung einer Östrogentherapie (Primäre Prävention)

Es gibt keine abgeschlossenen randomisierten kontrollierten Studien, die die Wirksamkeit von Screening-Programmen unter Einsatz der Osteodensitometrie mit dem Ziel einer Prävention von Frakturen direkt belegen [I:S.7,Abs.2; III:S.7,Abs.2; III:S.10,Abs.4].

Bei Fehlen einer entsprechenden umfassenden Studie könnten Studien herangezogen werden, die einzelne Teilschritte des Gesamtproblems beleuchten. Dieser Ansatz kann jedoch zu falschen Resultaten führen, da jede einzelne Schätzung, die nur einen Teilaspekt des Problems betrifft, mit potentiellen Verzerrungen und Unsicherheiten belastet ist [III:S.7,Abs.2].

Beispielsweise gibt es Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, daß eine Hormonsubstitution zu einer Erhöhung der Knochendichte an der Wirbelsäule und am Vorderarm, jedoch nicht an der Hüfte, führt [III:S.7,Abs.4].

Unter realistischen Annahmen wird geschätzt, daß ein Screening zu einer Prävention von nur 2% der Frakturen bei postmenopausalen Frauen führen würde (Erfassungsquote 50%, Sensitivität 38%, Hormonsubstitution führt zu einer Reduktion des Frakturrisikos von 30%, lebenslange Compliance von bzgl. der Hormonsubstitution von 30%) [III:S.10,Abs.5 bzw. III:S.8,Abs.3].

Sogar unter der Annahme, es gäbe randomisierte kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit eines Screenings mittels Osteodensitometrie belegen würden, müßten bezgl. der reellen Anwendung viele andere Faktoren beachtet werden:

Es gibt keinen klar Evidenz-basierten Schwellenwert für die Definition einer Osteoporose. Somit muß der potentielle Schaden evaluiert werden, der durch falsch positive Ergebnisse ausgelöst wird. Die betroffenen Personen würden zusätzlichen diagnostischen Maßnahmen und Therapien ausgesetzt, würden Ängste erfahren und zusätzliche Kosten auslösen. So würden z.B. unter den oben gemachten Annahmen und einer hypothetischen Kohorte von 20000 Frauen, die an dem Screening-Programm teilnehmen, 1024 Frauen falsch als frakturgefährdet eingeschätzt. Diesen Frauen würde somit eine unnötige Therapie angeboten. Des weiteren würden 948 Frauen falsch als nicht-frakturgefährdet eingeschätzt und würden aufgrund der folglich unterlassenen Therapie eine Fraktur erleiden. Zwei Drittel der Frauen, die eine osteoporotisch bedingte Fraktur erleiden, wären durch das Screening nicht erkannt worden. Der positive Gesamteffekt würde in der Reduzierung der Frakturen bei einer Kohorte von 20.000 Frauen von 3.050 auf 2.998 (1,7 %) liegen. [I:S.16,Abs. 2 u. 3].

Die Compliance sowohl hinsichtlich der Teilnahme am Screening als auch der lebenslangen Hormonsubstitution muß realistisch eingeschätzt werden. Alternative Vorsorgeprogramme, die möglicherweise effizienter sind, müssen berücksichtigt werden, wie z.B. Förderung des Breitensports, Vitamin D-Einnahme und die Prävention von Stürzen bei älteren Personen [I:S.17,Abs.2; III:S.8,Abs.4 bis S.9,Abs.5].

Bevor die Wirksamkeit eines Screenings mittels Osteodensitometrie zuverlässig eingeschätzt werden kann, müssen entsprechende Studien Daten hinsichtlich der vermiedenen Frakturen (nach Typ), die Anzahl der Frakturen, die nach Therapie lediglich verzögert auftreten, die Nettokosten der Maßnahmen und die Kosten in bezug auf den Gewinn an Lebensqualität bereitstellen. Die zur Zeit zur Verfügung stehenden Daten basieren auf verschiedenen Modellen und Annahmen und sind deshalb mit einer bedeutenden Unsicherheit belastet [III:S9,Abs.5].

Indikation: Bewertung des akuten Frakturrisikos

Die Osteodensitometrie hat nur einen geringen prädiktiven Wert bezgl. des aktuell bestehenden Frakturrisikos, da sie nicht eindeutig zwischen Patienten mit Frakturen (nicht-traumatisch) und denen ohne unterscheiden kann [I:S.8,Abs.3; III:S.10,Abs.2].

Eine Arbeit von Law et al. 1991 zeigte in einer Fall-Kontrollstudie, daß die Genauigkeit der Osteodensitometrie bezgl. der Identifizierung von Personen, die eine Hüftfraktur innerhalb der letzten 14 Tage vor Messung erlitten hatten, niedrig war [III:S.4,Abs.3]. Ein Review von entsprechenden Fall-Kontrollstudien zeigte zwar günstigere Ergebnisse, trotzdem war die Fähigkeit auf der Basis einer Knochendichtemessung zwischen Fällen und Kontrollen zu unterscheiden, immer noch niedrig.

Indikation: Bewertung des zukünftigen Frakturrisikos (Vorhersage)

Eine neuere Meta-Analyse (Marshall 1996) kombinierte die Ergebnisse mehrerer Kohortenstudien, in denen nach einer Basis-Osteodensitometrie die Kohorten prospektiv beobachtet wurden [III:S.5,Abs.3]. Die Resultate scheinen eine Beziehung zwischen einer reduzierten Knochendichte und einem erhöhtem Frakturrisiko zu bestätigen. Eine Frau mit einem mit einer Knochendichte, die eine Standardabweichung unter dem Mittel aller Kohorten liegt, hat ein

anderthalb höheres Risiko eine Fraktur zu erleiden als eine Frau mit der mittleren Knochendichte [III:S6,Abs.1].

Die Resultate dieser Meta-Analyse müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da Beobachtungsstudien empfindlich für Verzerrungen sind und eine Kombination der Ergebnisse verzerrte und somit ungültige Ergebnisse liefern kann [III:S6,Abs.5].

Die Kombination der Ergebnisse ist mit mehreren methodischen Problemen behaftet. Ein- und Ausschlusskriterien stimmten nicht überein, Meßverfahren waren SPA, DXA oder Ultraschall [III:S.5,Abs.5] und es war in einigen Fällen unklar, ob die Anzahl der Frakturen oder die Anzahl der Patienten mit Frakturen in den Berichten dargestellt wurden. Da Hochrisiko-Patienten zu mehreren Frakturen neigen, würde die Nutzung mehrerer Frakturen pro Person die prädiktive Wertigkeit des Verfahrens überschätzen [III:S.5,Abs.6].

Indikation: Therapiekontrolle

Indikation: Behandlung mit Glukokortikoiden

Indikation: (Andere) endokrinologische und Stoffwechselerkrankunge

Diese Indikationen waren nicht Gegenstand des Gutachtens.

6. Wie ist die (additive) diagnostische Wertigkeit der Osteodensitometrie (u.a. Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert) im Vergleich zu anderen Methoden bei den o.g. Erkrankungen?

Bezüglich vieler anderer Risikofaktoren zur Prädiktion von Frakturen liegen wissenschaftliche Belege gleicher Evidenz vor wie dies für die Osteodensitometrie der Fall ist. So identifiziert z.B. die „Study of Osteoporotic Fractures“ eine Hüftfraktur bei der Mutter, eine vorhergehende Fraktur jeglichen Typs bei einem Lebensalter größer 50, eine Selbsteinschätzung der Gesundheit als mäßig bis schlecht, und eine vorhergehende Hyperthyreose als unabhängige Risikofaktoren für das Erleiden einer Hüftfraktur.

Andere Risikofaktoren, die innerhalb einer körperlichen Untersuchung erfaßt werden können, sind die Unfähigkeit sich ohne Abstützen mit den Armen aus einem Stuhl zu erheben, ein höherer Ruhepuls und eine verminderte Tiefenwahrnehmung. In einer Studie, die über 25.000 junge Frauen einschloß, wurden die Körpergröße und ein Diabetes mellitus in der Anamnese ebenso als Risikofaktoren für eine Hüftfraktur identifiziert.

Im Vergleich mit der Osteodensitometrie sind viele dieser Risikofaktoren mit geringem Aufwand und kostengünstig zu messen. Hier wäre nach dem zusätzlichen Wert der Osteodensitometrie zu fragen [I:S.9,Abs.2].

Der aktuelle Status der Skelettfragilität kann bis zu einem gewissen Grad direkt durch die Osteodensitometrie bestimmt werden und eher indirekt durch die Berücksichtigung einer Reihe von Risikofaktoren wie hohes Alter, geringe körperliche Aktivität, Vorfrakturen oder vorhergehende Hyperthyreose. Es ist besonders zu betonen, daß die Osteodensitometrie den Mineralgehalt des Knochens mißt, welcher nur eine, wenn auch wichtige, Dimension der Knochenstärke ist.

Das Sturzrisiko hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie verminderten Visus, Schwerhörigkeit und Medikamenteneinnahme. Obwohl das Sturzrisiko mit der Anzahl der Risikofaktoren zunimmt, ist der quantitative Zusammenhang nicht bekannt [III:S.4,Abs.2].

Alternative Vorsorgeprogramme, die möglicherweise effizienter sind, müssen berücksichtigt werden, wie z.B. Förderung des Breitensports, Vitamin D-Einnahme und die Prävention von Stürzen bei älteren Personen [I:S.17,Abs.2; III:S.8,Abs.4 bis S.9,Abs.5].

7. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?

Entfällt aufgrund des ablehnenden Fazits des Reports.

8. Welche Risiken sind mit der Anwendung der Osteodensitometrie verbunden?

Es gibt keinen klar Evidenz-basierten Schwellenwert für die Definition einer Osteoporose. Somit muß der potentielle Schaden evaluiert werden, der durch falsch positive Ergebnisse ausgelöst wird. Die betroffenen Personen würden zusätzlichen diagnostischen Maßnahmen und Therapien ausgesetzt, würden Ängste erfahren und zusätzliche Kosten auslösen. So würden z.B. unter den oben gemachten Annahmen (siehe Frage 5) und einer hypothetischen Kohorte von 20000 Frauen, die an dem Screening-Programm teilnehmen, 1024 Frauen falsch als frakturgefährdet eingeschätzt. Diesen Frauen würde somit eine unnötige Therapie angeboten. Des weiteren würden 948 Frauen falsch als nicht-frakturgefährdet eingeschätzt und würden aufgrund der folglich unterlassenen Therapie eine Fraktur erleiden. Zwei Drittel der Frauen, die eine osteoporotisch bedingte Fraktur erleiden, wären durch das Screening nicht erkannt worden [I:S.16,Abs. 2 u. 3].

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

9. Welches der o.g. vier Verfahren ist als optimal anzusehen?

Entfällt aufgrund des ablehnenden Fazits des Reports.

10. Welches sind die klinischen Normwerte und wie sind sie belegt? Ab welchen Schwellenwerten ergeben sich therapeutische Konsequenzen?

Die Knochendichte ist eine kontinuierliche Variable. Es gibt keine augenfälligen Schwellenwerte, bei deren Unterschreitung Frakturen auftreten werden oder Frauen mit einem besonders hohen Frakturrisiko identifiziert werden können [III:S.3,Abs.4 bzw. III:S.9,Abs.8].

11. Welche Untersuchungsfrequenzen sind vor, während und nach einer Therapie erforderlich?

Entfällt aufgrund des ablehnenden Fazits des Reports.

12. Ändert sich die diagnostische Wertigkeit der Methode bei unterschiedlichen Patientengruppen? (z.B. Alter)

Entfällt aufgrund des ablehnenden Fazits des Reports.

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

13. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der o.g. Erkrankungen in Deutschland?

Diese Frage war nicht Gegenstand des Gutachtens.

14. Wie hoch sind die Kosten einer Anwendung der Osteodensitometrie?

Diese Frage war nicht Gegenstand des Gutachtens.

15. Wie hoch sind die Kosten der Osteodensitometrie im Vergleich zu anderen Methoden?

Entfällt aufgrund des ablehnenden Fazits des Reports.

16. Welche Kosten entstehen bzw. werden durch eine auf der Basis der Befunde aus der Osteodensitometrie früher eingeleitete Therapie vermieden?

Diese Frage war nicht Gegenstand des Gutachtens.

17. Welche Kosten entstehen durch die Abklärung falsch positiver Befunde?

Diese Frage war nicht Gegenstand des Gutachtens.

HTA-Gutachten zur Typ I Osteoporose - Sekundäre Prävention (Identifikation von Frauen in der Peri- und Postmenopause, die Fragilitäts-bedingte Frakturen erleiden werden)

**Zusammenfassung des HTA-Gutachtens des ECRI (Emergency Care Research Institute, USA) (Zusammenfassung und Übersetzung erfolgte durch die Geschäftsführung des Arbeitsausschusses)
(Anlage 10 der zur 14.Sitzung zugesandten Unterlagen):**

Title Bone Mineral Density Screening for Osteoporosis

ECRI (a nonprofit agency established in 1955 and chartered by the Commonwealth of Pennsylvania, USA)

Fertigstellung September 1995.

Methodik Das Gutachten beruht auf einer systematischen Literaturrecherche sowohl 'peer-reviewed' wissenschaftlicher Literatur als auch sog. grauer Literatur. Fallberichte wurden nicht berücksichtigt. Die Literatur wurde von einem multidisziplinären Team aufgearbeitet und bewertet.

Fazit der Gutachter (S.79-82): Der Nutzen eines Screenings auf verminderte Knochendichte bei Frauen in der Perimenopause unter Anwendung der Osteodensitometrie und einer unter Berücksichtigung des Meßwertes einzuleitenden Hormonsubstitution, ist umstritten und nicht belegt. Falls es zu einer generellen Empfehlung zur Hormonsubstitution bei Frauen in der Postmenopause kommen sollte, entfällt die Notwendigkeit eines Screenings auf verminderte Knochendichte.

Bei anderen Ursachen einer Osteoporose gibt es nur wenige bzw. keine Daten, die einen Einsatz der Osteodensitometrie bei diesen Erkrankungen rechtfertigen würden.

Das Gutachten ist aufgrund eines strengen Copyrights nur bei DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) einsehbar.

Bezug zum Fragenkatalog des AA (sinngemäße Übersetzung des englischen Originaltextes)

Fragen zum diagnostischen Nutzen

1. Auf welchem physikalischen Prinzip beruht die Osteodensitometrie?

DXA

Die DXA nutzt Röntgenstrahlen (x-rays) zweier Energieniveaus ('dual energy'), um die Knochenmineraldichte quantitativ zu bestimmen [S.3,Abs.1]. Sie nutzt die spezifische Abschwächung von Röntgenstrahlen durch verschiedene Elemente. Die sog. kohärente Streustrahlung ist im besonderen abhängig von der

Ordnungszahl der Atome, während die sog. Compton-Streustrahlung von dieser unabhängig ist. Da die Kalzium- und Phosphat des mineralisierten Knochens eine höhere Ordnungszahl aufweisen als die Kohlenstoff- und Sauerstoffatome, die im Weichteilgewebe überwiegen, wird die kohärente Streustrahlung vorwiegend durch die Abschwächung von Röntgenstrahlung im Knochen ausgelöst. Niedrig-energetische Röntgenstrahlen sind weit mehr von der Compton-Streuung betroffen als hochenergetische Röntgenstrahlen. Deshalb ist das Verhältnis der Abschwächung von 100 keV zu 44 keV Röntgenstrahlen für Knochen größer als für Weichteilgewebe. Wenn die Abschwächung bei 44 keV mit einer empirisch ermittelten Konstante multipliziert wird, so kann die Abschwächung bei 44 keV von der bei 100 keV abgezogen werden. Die resultierende Differenz kann fast gänzlich der Abschwächung von Röntgenstrahlen durch den Knochen zugeschrieben werden [S.2,Abs.4 bis S.3,Abs.1].

Die Abschwächung der Röntgenstrahlung wird in einem Bild mit niedriger Auflösung rekonstruiert, in dem die Zielregion abgegrenzt werden kann. Daraufhin wird die Knochendichte automatisch kalkuliert [S.4,Abs.4].

qCT

Die physikalisch-technischen Prinzipien der Datenerfassung und Bildrekonstruktion sind bei der qCT prinzipiell die gleichen wie bei der üblichen CT-Diagnostik.

2. Wie ist die Osteodensitometrie hinsichtlich ihrer Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit zu bewerten?

Validität

Die Diagnose der Osteoporose wird durch die Tatsache verkompliziert, daß es keine eindeutige Definition der Erkrankung gibt. Dies steht in Analogie zur Diagnose eines erhöhten Blutdrucks [S.15,Abs.1].

[Anm.: Es gibt keinen verlässlichen 'Gold-Standard', anhand dessen die Methode validiert werden könnte. Deshalb ist eine 'Validierung' nur über den Nachweis der Wirksamkeit im Sinne einer klinisch relevanten Verminderung des Frakturrisikos durch aufgrund einer Osteodensitometrie eingeleiteten therapeutischen Maßnahme zu erbringen.]

Zuverlässigkeit, Genauigkeit, Reproduzierbarkeit

Da die Osteoporose eher ein Zustand eines erhöhten Risikos als eine klar abgegrenzte Erkrankung ist, können konventionelle Beurteilungskriterien hinsichtlich der Wirksamkeit eines diagnostischen Verfahrens irreführend sein. Tests bzgl. einer Osteoporose können trotz großer Raten an falsch-positiven und falsch negativen Beurteilungen effizient sein. Die Evaluation eines Osteoporose-Screenings sollte anstatt der Messung der absoluten Genauigkeit und Zuverlässigkeit, die Erfassung der Wirksamkeit hinsichtlich der Vorhersage von zukünftigen Frakturen zum Ziel haben [S.80,Abs.2].

3. Welche Erkrankungen bzw. Surrogatparameter dieser Erkrankungen können in welchem Stadium diagnostiziert werden (An- oder Abwesenheit einer Erkrankung, Ausschlußdiagnostik, Diagnose bei asymptomatischen Patienten)?

In 1994 hat ein interdisziplinäres Team französischer Ärzte (GRIO) 5 Indikationen genannt: 1.zur Bestätigung der Osteoporose bei Patienten mit einer bewiesenen Wirbelkörperfraktur oder Osteopenie, 2.Frauen in der

Perimenopause (oder andere Personen mit hypogonadalen Bedingungen) für welche die Knochendichte der entscheidende Faktor zur Einleitung einer Hormonsubstitution ist, 3. Patienten, die Kortikosteroide erhalten oder einem anders verursachten Hyperkortisolismus leiden, 4. Patienten mit einem Hyperparathyreoidismus, bei dem die Knochendichte in die OP-Indikation eingeht, 5. Frauen in der Postmenopause, die Schilddrüsenhormone zur Unterdrückung der TSH-Sekretion erhalten.

Der regelhafte Einsatz der Osteodensitometrie zur Messung der Rate des Knochendichteverlustes und zur Messung der Wirkung einer anti-osteoporotischen Therapie wurde abgelehnt.

4. Wie ist der Spontanverlauf bei diesen Erkrankungen?

Frakturen des Femurhalses und Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper sind die schwerwiegendsten Folgen einer Osteoporose. Frakturen des Handgelenks und der Arme sind ebenfalls ein Problem. Vertebrale Frakturen führen zu einer Verminderung der Körperstatur, einer verminderten Lungenkapazität und in der Folge zu einer Leistungsminderung und reduzierten Mobilität. Sie können zudem chronische Rückenschmerzen auslösen [S.14,Abs.3].

Hüftfrakturen können die Lebensqualität und Bewältigung alltäglicher Tätigkeiten ernsthaft einschränken. 5 bis 20% der Patienten sterben innerhalb eines Jahres. Die Hälfte der Patienten oder mehr werden eine eingeschränkte Mobilität haben [S.14,Abs.4].

5. Nennen Sie die prioritären Ziele für die Behandlung der o. g. Erkrankungen. Für welche dieser prioritären Ziele hat die mit der Osteodensitometrie gewonnene Erkenntnis eine unmittelbare therapeutische Konsequenz und wie ist die Wirksamkeit der hieraus unmittelbar eingeleiteten Therapie gesichert?

Indikation: Screening bei perimenopausalen bzw. früh postmenopausalen Frauen zur Einleitung einer Östrogentherapie

Die Vorteile eines generellen Screenings sind kleiner als die Kosten, da viele Frauen eine Hormonsubstitution aufgrund der Nebenwirkungen und dem erhöhten Risiko an Krebs zu erkranken, verweigern [S.1,Abs.4 und S.79,Abs.3].

Eine Kohortenstudie zeigte eine niedrigere Mortalitätsrate (unabhängig von der Ursache) bei Frauen, die eine Hormonsubstitution erhalten hatten als bei Frauen, bei denen nie eine Hormonsubstitution erfolgte. Falls diese Ergebnisse richtig sind, würde die Notwendigkeit eines Screenings zur Identifizierung von Frauen, die denen eine Hormonsubstitution zur Prävention einer Osteoporose erfolgen sollte, minimiert [S.1,Abs.4 und S.79,Abs.3].

Eine Hormonsubstitution vermeidet einen weitere Abnahme der Knochenmineraldichte, fördert aber nicht nicht die Remineralisation des Knochens [S.16,Abs.1].

Indikation: Screening bei perimenopausalen bzw. früh postmenopausalen Frauen zur Einleitung einer Therapie mit Alendronate oder anderen Bisphosphonaten

Bisphosphonate werden zunehmend mit dem Ziel einer Osteoporose-Prävention eingesetzt. Alendronate erhöht effektiv die Knochenmineraldichte; die Wirksamkeit bzgl. der Vermeidung osteoporotisch-bedingter Frakturen ist jedoch nicht belegt [S.2,Abs.2; S.25-27].

Indikation: Behandlung mit Glukokortikoiden bzw. (anderen) endokrinologischen und Stoffwechselerkrankungen

Es gibt keine oder nur wenig klinische Daten, die als Begründung für bzw. gegen eine Empfehlung bezgl. einer Nutzung der Osteodensitometrie zur Diagnose einer Osteoporose bei diesen Patientengruppen genutzt werden könnten [S.2,Abs.3; S.82,Abs.3].

6. Wie ist die (additive) diagnostische Wertigkeit der Osteodensitometrie (u.a. Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert) im Vergleich zu anderen Methoden bei den o.g. Erkrankungen?

Nach Aussage des Gutachtens liegen keine anderen in ihrer Wirksamkeit belegten Verfahren vor.

7. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?

Viele nicht-radiologische Methoden sind für die Diagnose einer Osteoporose vorgeschlagen worden. Keine dieser Methoden hat sich als genauso wirksam wie die DXA in der Prädiktion einer Hüftfraktur erwiesen [S.42,Abs.2].

Daten bzgl. einer Wirksamkeit von biochemischen Markern hinsichtlich einer Vorhersage von Frakturen fehlen [S.42,Abs.3; S.9,Abs.2-5].

8. Welche Risiken sind mit der Anwendung der Osteodensitometrie verbunden?

DXA

Das primäre Risiko der DXA besteht in der ionisierenden Strahlung. Die typische Dosis eines DXA-Scans beträgt 3 mrem, was einem Zehntel der bei einer konventionellen Thoraxaufnahme applizierten Dosis entspricht. Im allgemeinen wird das Risiko der DXA als vernachlässigbar angesehen [S.10,Abs.1]. Als Kontraindikation wird eine Schwangerschaft angesehen. Bei den bisher anvisierten Zielgruppen scheidet dieses Risiko jedoch aus [S.10,Abs.2].

Therapien

Falls die Wirksamkeit von Alendronate in der Prävention von osteoporosebedingten Frakturen belegt werden kann, könnte es eine attraktive Alternative zur Hormonsubstitution darstellen, da diese in Verdacht steht, mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko in Zusammenhang zu stehen und als Nebenwirkung vaginale Blutungen auslösen kann. Andererseits fehlt die kardioprotektive Wirkung der Hormonsubstitution.

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

9. Welches der o.g. vier Verfahren ist als optimal anzusehen?

DXA?

DXA ist in der Vorhersage zukünftiger Hüftfrakturen effektiver als SPA, qCT, konventionelle Radiographie und Breitband-Sonographie [S.1,Abs.2].

Im Gegensatz zu den konkurrierenden Verfahren, kann mittels DXA sowohl an peripheren als auch an zentralen Knochen gemessen werden [S.3,Abs.1; S.5,Abs.1].

DXA der Hüfte ist der DXA der Wirbelsäule überlegen [S.80,Abs.4].

Falls es zukünftig Belege für die klinische Sinnhaftigkeit einer wiederholten Knochendichtemessung gäbe, so wäre DXA die optimale Methode [S.43,Abs.4].

qCT?

Ein qCT kostet mehr als eine DXA und ist mit einer höheren Strahlenbelastung für den Patienten verbunden. Im Gegensatz zur DXA ist mittels des qCTs eine Unterscheidung zwischen kortikalem und trabekulärem Knochen möglich. Der klinische Wert dieser Unterscheidungsmöglichkeit ist jedoch nicht durch klinische Studien belegt [S.81,Abs.5; S.5,Abs.5/ 6].

10. Welches sind die klinischen Normwerte und wie sind sie belegt? Ab welchen Schwellenwerten ergeben sich therapeutische Konsequenzen?

DXA

Die Resultate der DXA werden sowohl als numerische Knochendichtewerte als auch als Abweichungen von den Mittelwerten einer ca. gleichaltrigen Kontrollgruppe, kategorisiert nach Alter und Geschlecht (sog. Z-score); bzw. als Abweichungen von den Mittelwerten junger Kontrollpersonen, kategorisiert nach Geschlecht (sog. T-score), angegeben. Der absolute Wert, der Z-score und der T-score sind zur Bestimmung des Schwellenwertes der Knochendichte eingesetzt worden, nach dem eine Entscheidung in pathologisch vs. nicht-pathologisch getroffen wird. Es besteht keine Übereinstimmung, welcher Wert als Schwellenwert verwendet werden sollte [S.80,Abs.2; S.15,Abs.3].

Die Aufnahmezeit kann erheblich reduziert werden, wenn anstatt eines 'pencil'-Strahls ein 'fan'-Strahl eingesetzt wird. Mehrere Detektoren sammeln bei dieser Methode simultan Daten über den gesamten Körper des Patienten [S.4,Abs.5].

11. Welche Untersuchungsfrequenzen sind vor, während und nach einer Therapie erforderlich?

Es gibt keine Daten höherer Evidenz, die eine wiederholte Messung der Knochendicht mittels DXA rechtfertigen würden. Dies gilt sowohl für die Identifizierung von Patienten mit einer hohen Knochendichteabnahmerate als auch für das Monitoring einer anti-osteoporotischen Therapie [S.82,Abs.2; S.42,Abs.5].

12. Ändert sich die diagnostische Wertigkeit der Methode bei unterschiedlichen Patientengruppen? (z.B. Alter)

Hüftfrakturen verursachen den größten Teil der osteoporose-bezogenen Kosten [S.79,Abs.2].

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

13. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der o.g. Erkrankungen in Deutschland?

Diese Frage war nicht Gegenstand des Gutachtens.

In den USA leiden 25 Millionen Menschen an Osteoporose. Jedes Jahr kommt es zu 1,3 Millionen osteoporotisch bedingten Frakturen, davon sind 500.000 Wirbelkörperfrakturen, 250.000 Hüftfrakturen und 240.000 Handgelenkfrakturen.

14. Wie hoch sind die Kosten einer Anwendung der Osteodensitometrie?

Der Anschaffungspreis eines DXA-Gerätes liegt in den USA zwischen 40.000 und 140.000 \$.

15. Wie hoch sind die Kosten der Osteodensitometrie im Vergleich zu anderen Methoden?

Nach Aussage des Gutachtens liegen keine anderen, in ihrer Wirksamkeit belegten, Verfahren vor.

16. Welche Kosten entstehen bzw. werden durch eine auf der Basis der Befunde aus der Osteodensitometrie früher eingeleitete Therapie vermieden?

Wenn in einer Modellrechnung nur die Möglichkeit einer Prävention von Frakturen durch Einleitung einer Hormonsubstitution auf der Basis einer Knochendichtemessung hypothetisch angenommen wird (und eine Senkung der durch Krebs bedingten Mortalitätsrate nicht berücksichtigt wird), so ist der Nutzen einer einmaligen Messung im Rahmen eines Screenings höher als die Kosten. Falls jedoch die zukünftig entstehenden Kosten miteinbezogen werden, übersteigen die Kosten den Nutzen [S.1,Abs.5; S.80,Abs.3; S.80,Abs.5].

Der Nutzen eines Screenings mittels Osteodensitometrie hängt von den Kosten der Hüftfraktur ab. Falls nur die die Behandlungskosten berücksichtigt werden (betriebswirtschaftliche Sicht), hat das Screening mehr Kosten als Vorteile. Bei einer Berücksichtigung der Sekundärkosten (verlorene Produktivität, Kosten der Langzeitbehandlung) hat das Screening einen positiven Nettonutzen [S.1,Abs.6; S.80,Abs.4, Abs.5]. Diese Schlußfolgerung basiert jedoch auf der Annahme, daß Frakturen durch die Therapie innerhalb der ersten sieben Jahre nach Therapiebeginn vermieden werden. Die meisten Hüftfrakturen treten jedoch zu einem späteren Zeitpunkt ein [S.81,Abs.3].

Es gibt keine Belege, daß eine Messung der Knochendichte in verschiedenen Körperregionen effizient ist. Eine einzige Messung der Knochendichte am Hüftknochen ist ausreichend, um alle Frakturen vorherzusagen [S.81,Abs.4].

17. Welche Kosten entstehen durch die Abklärung falsch positiver Befunde?

Die Wahl eines falschen Schwellenwertes beeinflusst entscheidend die Effizienz der Diagnose und Therapie der Osteoporose [S.15,Abs.2].

HTA-Gutachten zur Typ I Osteoporose - Sekundäre Prävention (Identifikation von Frauen in der Peri- und Postmenopause, die Fragilitäts-bedingte Frakturen erleiden werden)

Zusammenfassung des HTA-Gutachtens von S. Lange, K. Richter, J. Köbberling. (Zusammenfassung erfolgte durch die Geschäftsführung des Arbeitsausschusses)

(Anlage 11 der zur 14.Sitzung zugesandten Unterlagen):

Titel Der Diagnostische Wert der Osteodensitometrie beim Krankheitsbild der Osteoporose 1993.

Ein Forschungsgutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit.

S. Lange, K. Richter, J. Köbberling.

Abschluß der Literaturrecherche Juni 1993

Methodik Das Gutachten beruht auf einer systematischen Literaturrecherche, die ein umfassendes Ergebnis von mehr als 2500 Literaturstellen erbrachte. In dem Bericht wird ausführlich die angewandte Methodik beschrieben und ihre Basis in der internationalen Literatur belegt. Die Schlußfolgerungen basieren sowohl auf einer systematischen Durchsicht der Primärliteratur und zusammenfassenden Berichten als auch auf biometrischen Kalkulationen unter Nutzung der in der Literatur beschriebenen Ergebnisse.

Fazit des Gutachtens (siehe Kurzsummenfassung am Anfang des Gutachtens): Ogleich sie für wissenschaftliche Fragestellungen möglicherweise hilfreich sein kann, ist ein praktischer medizinischer Nutzen der Knochendichtemessung durch keine Studie belegt. Für Therapieentscheidungen oder für sonstige ärztliche Entscheidungsfindungen ist die Methode kaum brauchbar. Der potentielle Schaden der Knochendichtemessung liegt darin, daß auf der Basis solcher Meßwerte nicht selten Behandlungsversuche mit Präparaten eingeleitet werden, die in ihrer Wirksamkeit nicht gesichert und potentiell schädlich sind. Bei nicht belegtem Nutzen und potentielltem Risiko muß das Nutzen-Risiko-Verhältnis als ungünstig bezeichnet werden.

Bezug zum Fragenkatalog des AA

Fragen zum diagnostischen Nutzen

1. Auf welchem physikalischen Prinzip beruht die Osteodensitometrie?
„Knochendichte“ bedeutet in diesem Zusammenhang, sehr vereinfacht ausgedrückt, die abschwächung ionisierender Strahlung durch Knochengewebe [S.5,Abs.3].
2. Wie ist die Osteodensitometrie hinsichtlich ihrer Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit zu bewerten?
Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die über eine Strahlenabsorption gemessene „Knochendichte“ als Schätzgröße für den Knochenmineralgehalt

verwendet wird, der Knochenmineralgehalt wiederum zur Abschätzung der Knochenmasse und diese schließlich, unter Vernachlässigung der Struktur, als Ersatzkriterium für die Knochenfestigkeit dient.

Die aus den prospektiven Studien geschätzten prädiktiven Werte befinden sich bei hoch gewählter Sensitivität in einem Bereich, der zu einer hohen Zahl von unnötig behandelten Patienten führt, während bei Wahl einer hohen Spezifität nur sehr wenig Patienten erfaßt werden, die später auch tatsächlich eine Fraktur erleiden [S.94,Abs.6].

3. Welche Erkrankungen bzw. Surrogatparameter dieser Erkrankungen können in welchem Stadium diagnostiziert werden (An- oder Abwesenheit einer Erkrankung, Ausschlußdiagnostik, Diagnose bei asymptomatischen Patienten)?

Der Informationsgewinn, der durch eine Knochendichtemessung bezüglich der Diagnose (oder Prognose) einer Osteoporose erzielt werden kann, ist als gering anzusehen [S.94,Abs.6].

4. Wie ist der Spontanverlauf bei diesen Erkrankungen?

Ausreichend sichere Angaben zur Prävalenz der Osteoporose liegen nicht vor [S.94,Abs.5].

5. Nennen Sie die prioritären Ziele für die Behandlung der o. g. Erkrankungen. Für welche dieser prioritären Ziele hat die mit der Osteodensitometrie gewonnene Erkenntnis eine unmittelbare therapeutische Konsequenz und wie ist die Wirksamkeit der hieraus unmittelbar eingeleiteten Therapie gesichert?

Die Konsequenz aus diesen Befunden kann nur sein, daß also die Knochenmasse, geschätzt über die Knochendichte, ihre Eignung als Ersatzkriterium (Surrogat) für die Knochenqualität (selbst nur ein Mosaikstein des „Frakturrisikos“), erst noch beweisen muß [S.114,Abs.3].

Anders ausgedrückt, „gibt es wenig Evidenz, daß eine Behandlung der Osteoporose im Sinne des Ersatzes von einmal verloren gegangenen Knochen effektiv sein kann“ (Canadian Task Force on the periodic health examination 1988b) [S.114,Abs.4].

Ergebnisse einer Interventionsstudie zur Knochendichtemessung bei Osteoporose wurden bislang nicht publiziert [S.95,Abs.3].

Zur Prävention der Osteoporose gibt es nur eine einzige allgemein akzeptierte Strategie, nämlich die Östrogen-/Gestagen-Substitution in der Menopause [S.97,Abs.4].

...eine Reduktion der Frakturrate um 50% durch eine Östrogen-/Gestagen-Substitutionstherapie vorausgesetzt wurde. Die letzte Angabe muß als unbewiesen gelten, weil es hierzu keine prospektiven, kontrollierten, randomisierten Studien gibt [S.97,Abs.1].

In diesem Zusammenhang erscheint es ebenfalls notwendig, auf das Fehlen eines allgemein anerkannten und gesicherten Konzepts zur Therapie der Osteoporose hinzuweisen. Neben den erwähnten Bisphosphonaten gibt es noch eine Reihe weiterer Substanzen, die zwar in der Osteoporosetherapie eingesetzt werden, für die es aber mit Einschränkungen keinen überzeugenden Wirksamkeitsnachweis anhand von prospektiven, kontrollierten, randomisierten und doppel-blind-geführten Studien mit Zielkriterium Reduktion der Frakturrate gibt [S.97,Abs.4].

„gibt es wenig Evidenz, daß eine Behandlung der Osteoporose im Sinne des Ersatzes von einmal verloren gegangenen Knochen effektiv sein kann“ [S.114,Abs.4].

Ein medizinischer Nutzen der „Knochendichtemessung“ ist nicht belegt, er erscheint nach den vorliegenden Daten sehr unwahrscheinlich.

Indikation: Screening bei perimenopausalen bzw. früh postmenopausalen Frauen zur Einleitung einer Östrogentherapie

Daß es für diese Empfehlung keinerlei Grundlage anhand publizierter Daten gibt, ist die Hauptaussage des vorliegenden Gutachtens [S.113,Abs.1].

Indikation: Therapiekontrolle

Auch wenn Patienten mit „niediger“ Knochendichte ein erhöhtes Risiko für Frakturen haben, so ist damit noch keineswegs der Umkehrschluß zulässig bzw. bewiesen, durch ein „Anheben“ der Knochendichte eben dieses Frakturrisiko vermindern zu können.

...eine Erhöhung der Knochendichte ist nicht gleichbedeutend mit verbesserter Qualität (Jergas 1992). Extremes Beispiel hierfür sind die Fluoride, die zwar potente Stimulatoren des Knochenaufbaus sind und teilweise in Therapiestudien dramatische Anstiege der Knochendichte bewirken, aber einen mechanisch minderwertigen Knochen erzeugen. Es konnte durch keine, den heutigen Anforderungen an Arzneimittelprüfungen genügende Studie eine Verminderung der Frakturrate durch eine Fluoridtherapie gezeigt werden [S.113,Abs.7].

Indikation: Behandlung mit Glukokortikoiden

Erstens existiert wie erwähnt schon für die primäre Osteoporose kein allgemein anerkanntes und, gemessen an heutzutage gültigen Anforderungen an Therapiestudien, befriedigendes Behandlungskonzept. Für die Glukortikoid-induzierte Osteoporose ist die Datenlage noch wesentlich schlechter (NN 1991e: Evaluation de l'osteodensitometrie). Studien, die eine Verminderung der Frakturrate bei solchen Patienten durch irgendeine Therapieform gezeigt hätten, gibt es nicht bzw. sind nicht publiziert worden.

Indikation: (Andere) endokrinologische und Stoffwechselerkrankungen

Publizierte Daten im Sinne von diagnostischen Studien liegen kaum vor, außerdem erscheinen sich auch hier keine Konsequenzen aus der Kenntnis der Knochendichte zu ergeben [S.116,Abs.4].

Beispiel Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT):

...wird bei der asymptomatischen Form diskutiert, ob eine verminderte Knochendichte die Indikation zu einer frühzeitigen Operation darstellen könnte (NN 1989a: A report from the Scientific Advisory Board of the National Osteoporosis Foundation) [S.117,Abs.2].

„Keine Studie mit ausreichender Beweiskraft (hinsichtlich der Zahl eingeschlossener Patienten und des Untersuchungszeitraums) wurde vorgestellt, die die Frakturrate bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus mit der einer Kontrollgruppe vergleicht“ (NN 1991e: Evaluation de l'osteodensitometrie) [S.117,Abs.3].

6. Wie ist die (additive) diagnostische Wertigkeit der Osteodensitometrie (u.a. Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert) im Vergleich zu anderen Methoden bei den o.g. Erkrankungen?

...Besonders irritierend ist dabei die Inkonsistenz und Widersprüchlichkeit in den Aussagen, nicht selten innerhalb derselben Arbeitsgruppe bei wiederholten Publikationen gleicher oder stark überlappender Datensätze. ... Die Aussage „das Lebensalter hat einen wesentlich größeren Vorhersagewert für das Auftreten von Oberschenkelhalsbrüchen aber auch allen anderen Frakturen als die am Radius gemessene Knochendichte. ... Die Knochendichte besitzt unter Berücksichtigung des Alters nicht länger einen signifikanten Vorhersagewert“ und die Aussage „eine einzige Knochendichtemessung am Radius hat einen Vorhersagewert für alle nicht Wirbelkörperfrakturen jeglicher Art. Das Lebensalter hat keinen Vorhersagewert in keiner der Arbeitsgruppen“, stammen aus der gleichen Arbeitsgruppe und basieren auf unterschiedlichen statistischen Analysen der gleichen Daten [S.111,Abs.1].

7. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?

Entfällt unter Berücksichtigung des ablehnenden Ergebnisses des Gutachtens.

8. Welche Risiken sind mit der Anwendung der Osteodensitometrie verbunden?

Die aus den prospektiven Studien geschätzten prädiktiven Werte befinden sich bei hoch gewählter Sensitivität in einem Bereich, der zu einer hohen Zahl von unnötig behandelten Patienten führt... [S.94,Abs.6].

Der potentielle Schaden der Knochendichtemessung liegt darin, daß auf der Basis solcher Meßwerte nicht selten Behandlungsversuche mit Präparaten eingeleitet werden, die in ihrer Wirksamkeit nicht gesichert und potentiell schädlich sind. Bei nicht belegtem Nutzen und potentielltem Risiko muß das Nutzen-Risiko-Verhältnis als ungünstig bezeichnet werden [Kurzzusammenfassung].

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

9. Welches der o.g. vier Verfahren ist als optimal anzusehen?

Der Informationsgewinn aller Methoden bezüglich der nicht eindeutig definierten Erkrankung Osteoporose ist gering [S.127,Abs.4]. Es ist zur Zeit in der Fachwelt völlig umstritten, welches Verfahren an welchem Meßort als das geeignetste anzusehen ist [S.107,Abs.3].

10. Welches sind die klinischen Normwerte und wie sind sie belegt? Ab welchen Schwellenwerten ergeben sich therapeutische Konsequenzen?

...zuverlässige Normalbereiche sind nicht publiziert [Kurzzusammenfassung].

Bisher gibt es keine einheitliche Meinungsbildung darüber, wann ein Knochendichtewert als pathologisch einzustufen ist, bzw ab welchem Meßwert (therapeutische) Konsequenzen zu ziehen sind [S.50,Abs.1].

11. Welche Untersuchungsfrequenzen sind vor, während und nach einer Therapie erforderlich?

Entfällt unter Berücksichtigung des ablehnenden Ergebnisses des Gutachtens.

12. Ändert sich die diagnostische Wertigkeit der Methode bei unterschiedlichen Patientengruppen? (z.B. Alter)

Das Gutachten widmet der Altersabhängigkeit der Interpretation der Osteodensitometrie ein eigenes Kapitel [V.d Altersabhängigkeit; Ss.44-49].
...Dies bedeutet also, daß bei der Evaluierung der Knochendichtemessung als diagnostisches Verfahren der Altersabhängigkeit Rechnung getragen werden muß [S.46,Abs.3].

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

13. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der o.g. Erkrankungen in Deutschland?

Ausreichend sichere Angaben zur Prävalenz der Osteoporose liegen nicht vor [S.94,Abs.5].

14. Wie hoch sind die Kosten einer Anwendung der Osteodensitometrie?

Die Ausgaben der GKV (West) für Knochendichtemessungen erreichten 1991 ihren Höhepunkt mit ca. 52,5 Millionen DM und einem Anteil von rund 0,18 % an den Gesamtausgaben für ambulante ärztliche Leistungen [S.103,Abs.2].

15. Wie hoch sind die Kosten der Osteodensitometrie im Vergleich zu anderen Methoden?

Frage war nicht Gegenstand des Gutachtens.

16. Welche Kosten entstehen bzw. werden durch eine auf der Basis der Befunde aus der Osteodensitometrie früher eingeleitete Therapie vermieden?

Frage war nicht Gegenstand des Gutachtens.

17. Welche Kosten entstehen durch die Abklärung falsch positiver Befunde?

Frage war nicht Gegenstand des Gutachtens.

Studie zur Typ I Osteoporose - Sekundäre Prävention (Identifikation von Frauen in der Peri- und Postmenopause, die Fragilitäts-bedingte Frakturen erleiden werden)

Cummings, S. R., Black, D. M., Nevitt, M. C., Browner, W., Cauley, J., Ensrud, K., Genant, H. K., Palermo, L., Scott, J., and Vogt, T. M. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. Lancet 341(8837), 72-75. 1-9-1993.

Fragestellung: Ist die Knochendichte an der Hüfte gemessen mittels DEXA ein besserer Vorhersagewert (Prädiktor) für innerhalb von 2 Jahren nach Messung eintretende Hüftfrakturen als die Messung an anderen Stellen?

Beschreibung: Prospektive Kohortenstudie an 8134 Frauen (Alter * 65). Es wurden Knochendichtemessungen an der Hüfte, des Calcaneus und des Radius durchgeführt. Jeden 4. Monat wurde über einen Zeitraum von 2 Jahren in telefonischen Befragungen ermittelt, ob Hüftfrakturen aufgetreten waren.

Resultate: Jede Erniedrigung der Knochendichte um jeweils eine Standardabweichung vom Mittelwert der gesamten Kohorte steigerte das relative Risiko eine Hüftfraktur zu erleiden um den Faktor 2,6. Frauen im Viertel mit den niedrigsten Knochendichtewerten hatten verglichen mit dem Viertel mit den höchsten Knochendichtewerten ein 8,5-fach erhöhtes relatives Risiko eine Hüftfraktur zu erleiden. Die Knochendichte am Femurhals zeigte eine statistisch signifikant bessere Assoziation zu Hüftfrakturen als Messungen an der Wirbelsäule oder am Radius. Die Assoziation war auch stärker als bei der Messung am Calcaneus, dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz.

Fazit der Verfasser: Die Knochendichte an der Hüfte ist ein besserer Prädiktor für zukünftige Hüftfrakturen als die Knochendichte an anderen Stellen.

Anmerkung der Geschäftsführung: Die Studie berücksichtigt nicht den belegten Wert von anderen Prädiktoren (Anamnese, körperliche Untersuchung). Der Wert einer ODM für die einzelne Frau unter Berücksichtigung der therapeutischen und psychologischen Folgen sowie der Einfluß auf die Verhaltensänderungen im Sinne einer Prävention von Stürzen sind keine Zielgrößen der Studie.

Fazit des Arbeitsausschusses (15.Sitzung am 25.02.1999):

In der Studie werden lediglich die Ergebnisse von Assoziationsberechnungen dargestellt. Eine Berechnung der für die Therapieentscheidung beim einzelnen Patienten wesentlicheren Werte der Sensitivität, Spezifität und v.a. von prädiktiven Werten ist nicht dargestellt und wird anhand der vorliegenden aggregierten Daten auch nicht ermöglicht. Therapieentscheidungen bzw. -wirksamkeiten werden in der Studie nicht berücksichtigt.

Die Studie ist nicht geeignet, einen diagnostischen Nutzen der ODM bei dieser Indikation zu belegen. Die Ergebnisse der Studie könnten als Grundlage einer diagnostischen Wirksamkeitsstudie genutzt werden.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zur Typ I Osteoporose - Sekundäre Prävention (Identifikation von Frauen in der Peri- und Postmenopause, die Fragilitäts-bedingte Frakturen erleiden werden)

Cummings, S. R., Nevitt, M. C., Browner, W. S., Stone, K., Fox, K. M., Ensrud, K. E., Cauley, J., Black, D., and Vogt, T. M. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. *N.Engl.J Med* 332(12), 767-773. 3-23-1995.

Fragestellung: Welche Risikofaktoren sind während eines 4-jährigen Nachbeobachtungszeitraum am stärksten mit neuen Hüftfrakturen assoziiert?

Beschreibung: Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie (Beobachtungsstudie) bei 9516 Frauen weißer Hautfarbe und einem Mindestalter von 65 Lebensjahren. Nach einem Interview, einer körperlichen Untersuchung und einer ODM (SPA am Calcaneus) bei Aufnahme in die Studie wurden die Frauen über im Mittel 4,1 Jahre alle 4 Monate postalisch oder telefonisch befragt, ob eine neue Hüftfraktur eingetreten war. Diese wurde ggf. durch eine nachträgliche Sichtung von Röntgenaufnahmen validiert. Im Laufe der Studie wurde bei einem Großteil der Frauen nach einem nicht näher definierten Intervall eine zweite ODM (DEXA am proximalen Femur) durchgeführt. 192 Frauen erlitten eine Hüftfraktur, 565 starben und 92 konnten nicht nachbeobachtet werden (lost to follow-up).

In statistischen Modellrechnungen waren folgende bei Studienaufnahme bestimmte Faktoren mit neuen Hüftfrakturen assoziiert: Hüftfraktur bei der Mutter, keine Gewichtszunahme seit dem 25.Lebensjahr, vorhergehende Frakturen nach dem 50.Lebensjahr, überdurchschnittliche Körpergröße, Selbsteinschätzung des Gesundheitsstatus als mäßig oder schlecht, Behandlung mit langwirkenden Benzodiazepinen oder antikonvulsiven Medikamenten, vorhergehende Hyperthyreose, starker Koffeinkonsum, 4 oder weniger Stunden Gehen oder Laufen pro Tag, Unfähigkeit sich ohne Hilfe der Arme von einem Stuhl zu erheben, mangelhafte Tiefenwahrnehmung, mangelhafte Kontrastwahrnehmung, Ruhetachykardie und niedrige Knochendichte am Calcaneus.

Fazit der Verfasser: Frauen, bei denen mehrere Risikofaktoren vorliegen, haben ein außerordentlich hohes Risiko eine Hüftfraktur zu erleiden. Eine Erhaltung des Körpergewichtes, Spazierengehen, Vermeidung der Einnahme langwirkender Benzodiazepine, Minimierung des Koffeinkonsums und Behandlung von Sehschwächen gehören zu den Maßnahmen, die das Hüftfraktur-Risiko vermindern könnten.

Anmerkung der Geschäftsführung: Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt anhand von relativen Risiken. Eine Darstellung der Sensitivität, Spezifität und von prädiktiven Werten erfolgt nicht und wird durch die aggregierten Daten auch nicht ermöglicht. Es handelt sich um die methodisch hochwertigste unter denjenigen Studien, die sich mit der klinischen Zielgröße Hüftfraktur befassen.

Fazit des Arbeitsausschusses (15.Sitzung am 25.02.1999):

Die Studie zeigt, daß die Knochendichte nur einen unter einer ganzen Reihe von Risikofaktoren darstellt, die zum Teil stärker mit zukünftig eintretenden Hüftfrakturen assoziiert sind als die Knochendichte. Die fehlende Darstellung von prädiktiven Werten erlaubt keine Einschätzung, zu welchem Anteil die real frakturgefährdeten Patienten durch bestimmte Risikoprofile erfasst werden könnten. Die Studie verdeutlicht einen erheblichen Forschungsbedarf unter der Fragestellung, welche Risikofaktoren unter Ein- oder Ausschluß der ODM am effektivsten die real frakturgefährdeten Frauen identifizieren können.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III (Assoziationsbeobachtungen).

Studie zur Typ I Osteoporose - Sekundäre Prävention (Identifikation von Frauen in der Peri- und Postmenopause, die Fragilitäts-bedingte Frakturen erleiden werden)

Rubin, S. M. and Cummings, S. R. Results of bone densitometry affect women's decisions about taking measures to prevent fractures. Ann.Intern.Med. 116(12 Pt 1), 990-995. 6-15-1992.

Fragestellung: Auf welche Weise werden Frauen durch die Ergebnisse von Knochendichtemessungen in ihren Entscheidungen beeinflusst, Maßnahmen zur Frakturprävention zu ergreifen? Hat die Information „eine unter der Norm liegende Knochendichte zu haben“ negative Auswirkungen für die betroffenen Frauen?

Beschreibung: Querschnittserhebung per Briefzusendung bei einer zufällig ausgewählten Kohorte von 261 Frauen bei denen eine ODM durchgeführt worden war (in 4 nicht-universitären Krankenhäusern der Region San Francisco Bucht). 88% der Frauen waren postmenopausal. Die ODM lag im Mittel 7 Monate zurück. Erbeten war eine eigenständige Einschätzung von Meinungs- und Verhaltensänderungen. 44% der Frauen teilten mit, daß bei ihnen auf der Basis der Testergebnisse eine Osteoporose festgestellt worden war. Bei diesen Frauen kam es wesentlich häufiger zu folgende Verhaltensänderungen als bei Frauen mit normalen Knochendichtewerten: Maßnahmen zur Prävention von Frakturen (94% zu 56%), Hormonersatztherapie (38% zu 8%) und Vorsichtsmaßnahmen zur Prävention von Stürzen (50% zu 9%). Andererseits hatten die Frauen mit einer niedrigen Knochendichte auch mehr Ängste zu stürzen (38% zu 2%) und schränkten ihre körperliche Aktivität ein, um Stürze zu vermeiden (24% zu 2%).

Fazit der Verfasser: Die Ergebnisse einer Knochendichtemessung beeinflussen substantiell die Entscheidung von Frauen über die Aufnahme einer Hormonersatztherapie mit Östrogenen und anderer präventiver Maßnahmen. Die potentiell negativen psychologischen Effekte der Information „eine unter der Norm liegende Knochendichte zu haben“ müssen bei der Entscheidung über ein unselektives Screening berücksichtigt werden. Eine Einschränkung der körperlichen Aktivität kann paradoxerweise die Osteoporose beschleunigen und sogar das Frakturrisiko steigern. Andererseits wurden Frauen mit einer niedrigen Knochendichte auch zu potentiell nützlichen Maßnahmen motiviert.

Anmerkung der Geschäftsführung: Es handelt sich um die einzige der Geschäftsführung bekannte Studie, die sich mit den psychologischen Folgen und Verhaltensänderungen befasst, die aus einer ODM resultieren können. Die Studie stellt das Ergebnis einer Querschnittsuntersuchung 7 Monate nach Knochendichtemessung dar – eine weitere Nachbeobachtung fand nicht statt.

Fazit des Arbeitsausschusses (15.Sitzung am 25.02.1999):

Die Studie liefert Informationen zu potentiellen unerwünschten Wirkungen einer Knochendichtemessung. Da es sich bei der Untersuchung lediglich um eine Befragung per Brief zu einem Zeitpunkt (Querschnittsstudie) handelt, kann daraus nicht ein sicherer Beleg eines generellen Risikos der ODM abgeleitet werden. Die Studie verdeutlicht jedoch zumindest, daß bei einer breiten Anwendung der ODM im Bereich der sekundären Prävention Risiken nicht auszuschließen sind, so daß eine Empfehlung dieser Indikation auf einer guten Evidenz aus klinischen Studien basieren sollte.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zur Typ I Osteoporose - Sekundäre Prävention (Identifikation von Frauen in der Peri- und Postmenopause, die Fragilitäts-bedingte Frakturen erleiden werden)

van Hemert, A. M., Vandenbroucke, J. P., Birkenhager, J. C., and Valkenburg, H. A. Prediction of osteoporotic fractures in the general population by a fracture risk score. A 9-year follow-up among middle-aged women. Am.J.Epidemiol. 132(1), 123-135. 7-1990.

Fragestellung: Ist es möglich das zukünftige Auftreten von fragilitätsbedingten Frakturen auf der Basis von Risikofaktoren für eine Osteoporose vorherzusagen?

Beschreibung: 9-jährige prospektive Beobachtungsstudie bei einer Kohorte von 1014 Frauen (Lebensalter 45-64 Jahre) in den Niederlanden. Die Frauen wurden einmalig nach ca. 9 Jahren nachuntersucht. Bei 742 Frauen war die Dokumentation zu sämtlichen Risikofaktoren vollständig. 16% der 1014 Frauen erlitten während der Nachbeobachtungszeit eine oder mehrere Frakturen. Keiner der 12 anamnestischen und radiologischen Risikofaktoren (einschließlich der ODM), die in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben werden, erwies sich als wichtiger Vorhersagewert. Wenn die Zugehörigkeit zu dem Fünftel der Kohorte mit dem höchsten potentiellen Risiko fiktiv als Screeningtest zur Frakturvorhersage eingesetzt wurde, ergaben sich eine schwache Sensitivität und Spezifität (37% bzw. 84%). 70% der Gruppe mit dem höchsten Risiko zu Studienbeginn hatten in den folgenden 9 Jahren keine Fraktur erlitten, d.h. der positive prädiktive Wert – der Anteil der Patienten, die als frakturgefährdet bezeichnet wurden und bei denen tatsächlich in der Nachbeobachtungszeit eine Fraktur auftrat – lag bei 30%.

Fazit der Verfasser: Die Resultate deuten darauf hin, daß es ineffizient sein könnte, den Status von Risikofaktoren dazu einzusetzen, Frauen zu identifizieren, die für eine Teilnahme an Programmen zur Frakturprävention geeignet sind. Besser, oder zumindest ökonomischer, wäre die Empfehlung allen (früh-) postmenopausalen Frauen, falls es keine Kontraindikation gibt, eine Östrogentherapie zu empfehlen als eine Subgruppe von Frauen auf der Basis von Risikofaktoren zu selektieren, die kaum das Eintreten zukünftiger Frakturen vorhersagen können.

Anmerkung der Geschäftsführung: Die Studie bestätigt das Ergebnis der Nachkalkulation der Sensitivität, Spezifität und der prädiktiven Werte in Bezug auf die Studie von Wasnich et al. 1994 (siehe Indikation 1.1.3.): Trotz der statistisch signifikanten Ergebnisse der Assoziationsberechnungen ist der für die Therapieentscheidung beim einzelnen Patienten entscheidende prädiktive Wert niedrig.

Fazit des Arbeitsausschusses (15.Sitzung am 25.02.1999):

Es handelt sich um die Studie mit der längsten Nachbeobachtungszeit unter den denjenigen Studien, die Assoziationen zwischen Knochendichtewerten bei Aufnahme in die Studie und Frakturen in der Nachbeobachtungszeit untersuchen. Die Studie deutet darauf hin, daß bei ca. 30% der aufgrund der ODM als frakturgefährdet eingestuft Patienten in der Folge eine Fraktur auftritt. Da das Frakturrisiko der Patienten, die aufgrund einer ODM als frakturgefährdet eingestuft werden nicht unmittelbar durch einen bestätigenden diagnostischen Test ('goldener Standard') bestätigt werden kann, ist dieser Prozentsatz als gering einzustufen.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: Ib.

13.2.2. Typ I Osteoporose - Tertiäre Prävention (nach Fragilitäts-bedingten Frakturen)

Übersicht:

Primärstudien:

Black, D. M., Cummings, S. R., Karpf, D. B., Cauley, J. A., Thompson, D. E., Nevitt, M. C., Bauer, D. C., Genant, H. K., Haskell, W. L., Marcus, R., Ott, S. M., Torner, J. C., Quandt, S. A., Reiss, T. F., and Ensrud, K. E. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348(9041), 1535-1541. 12-7-1996.

Cummings, S. R., Nevitt, M. C., Browner, W. S., Stone, K., Fox, K. M., Ensrud, K. E., Cauley, J., Black, D., and Vogt, T. M. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group [see comments]. *N.Engl.J Med* 332(12), 767-773. 3-23-1995.

Ensrud, K. E., Black, D. M., Palermo, L., Bauer, D. C., Barrett-Connor, E., Quandt, S. A., Thompson, D. E., and Karpf, D. B. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial [see comments]. *Arch.Intern.Med.* 157(22), 2617-2624. 12-8-1997.

Harris, S. T., Watts, N. B., Jackson, R. D., Genant, H. K., Wasnich, R. D., Ross, P., Miller, P. D., Licata, A. A., and Chesnut, C. H. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy [see comments]. *Am.J.Med.* 95(6), 557-567. 12-1993.

Liberman, U. A., Weiss, S. R., Broll, J., Minne, H. W., Quan, H., Bell, N. H., Rodriguez, Portales J., Downs-RW, Jr, Dequeker, J., Favus, M., and et, al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group [see comments]. *N.Engl.J Med* 333(22), 1437-1443. 11-30-1995.

Ross, P. D., Genant, H. K., Davis, J. W., Miller, P. D., and Wasnich, R. D. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteoporos.Int.* 3(3), 120-126. 5-1993.

Storm, T., Thamsborg, G., Steiniche, T., Genant, H. K., and Sorensen, O. H. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 322(18), 1265-1271. 5-3-1990.

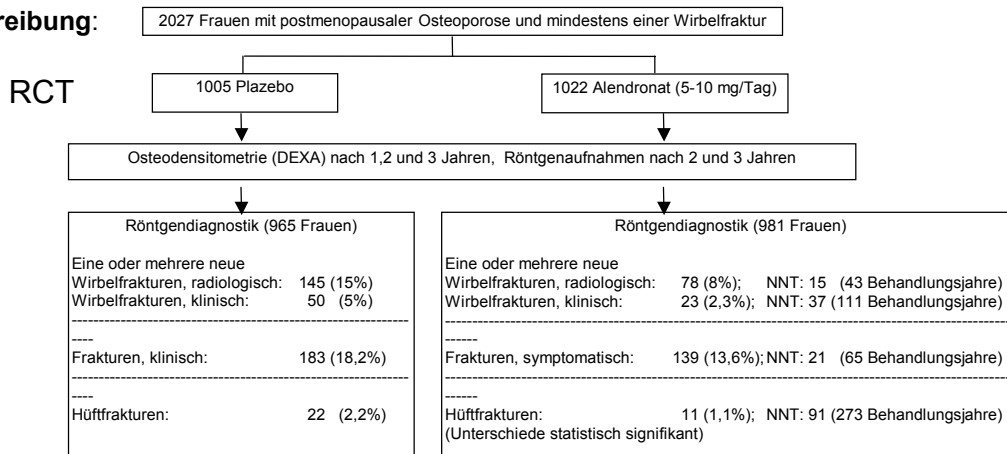
Wasnich, R. D., Davis, J. W., and Ross, P. D. Spine fracture risk is predicted by non-spine fractures. *Osteoporos.Int.* 4(1), 1-5. 1-1994.

Studie zur Typ I Osteoporose - Tertiäre Prävention (nach Fragilitäts-bedingten Frakturen)

Black, D. M., Cummings, S. R., Karpf, D. B., Cauley, J. A., Thompson, D. E., Nevitt, M. C., Bauer, D. C., Genant, H. K., Haskell, W. L., Marcus, R., Ott, S. M., Torner, J. C., Quandt, S. A., Reiss, T. F., and Ensrud, K. E. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 348(9041), 1535-1541. 12-7-1996.

Fragestellung der Studie: Wie wirksam ist das Bisphosphonat Alendronat bei postmenopausalen Frauen mit Wirbelfrakturen und erniedrigter Knochendichte in Bezug auf die Verhinderung von neuen Wirbelfrakturen und Erhöhung der Knochendichte bei Anwendung über 3 Jahre?

Beschreibung:



In der Verumgruppe fanden sich im Vergleich zur Placebogruppe statistisch signifikant höhere Knochendichtewerte.

Fazit der Verfasser: Bei Frauen mit niedriger Knochenmasse und vorbestehenden Wirbelfrakturen wird Alendronat gut vertragen und reduziert substantiell die Häufigkeit der radiologisch und klinisch diagnostizierten Wirbelfrakturen sowie andere klinisch diagnostizierte Frakturen.

Anmerkung der Geschäftsführung: Die Evaluation des Nutzens eines bestimmten Schwellenwertes der Knochendichte zur Therapieentscheidung war nicht die Zielgröße der Studie. Die bzgl. der Kosten, Lebensqualität und Mortalität wichtigste Fraktur, die Femurhalsfraktur, war nicht die Zielgröße der Studie. Nur ca. ein Drittel radiologisch nachweisbarer Wirbelkörperfrakturen verursachen auch Symptome. Unter Berücksichtigung der NNT muß der potentielle Nutzen sorgfältig gegen die Einschränkung der Lebensqualität durch die Einnahmenvorschriften und die potentiellen schweren Nebenwirkungen (Ösophagitiden) abgewogen werden. Die Langzeitriskien von Alendronat sind unbekannt.

Fazit des Arbeitsausschusses (15.Sitzung am 25.02.1999):

Eine erniedrigte Knochendichte ist lediglich als Eingangskriterium angewandt worden. Es fehlt eine Vergleichsgruppe, in der die ODM nicht zur Therapieentscheidung herangezogen worden ist. Somit bleibt unklar, ob eine Patientengruppe identifiziert worden ist, die am ehesten von der Bisphosphonat-Anwendung profitiert.

Ein Beleg der diagnostischen Wirksamkeit der ODM kann aus dieser Studie nicht abgeleitet werden. Die Ergebnisse der Studie könnten zur Planung einer diagnostischen Wirksamkeitsstudie genutzt werden.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: Als Therapiestudie I ; als Diagnostikstudie III.

Studie zur Typ I Osteoporose - Tertiäre Prävention (nach Fragilitäts-bedingten Frakturen)

Ensrud, K. E., Black, D. M., Palermo, L., Bauer, D. C., Barrett-Connor, E., Quandt, S. A., Thompson, D. E., and Karpf, D. B. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial [see comments]. Arch.Intern.Med. 157(22), 2617-2624. 12-8-1997.

Fragestellung: Wie wirksam ist das Bisphosphonat Alendronat bei postmenopausalen Frauen mit Wirbelfrakturen und erniedrigter Knochendichte in Bezug auf die Verhinderung von neuen Wirbelfrakturen und Erhöhung der Knochendichte bei dreijähriger Therapie?

Beschreibung: Keine eigenständige Studie, sondern eine statistische Subgruppenanalyse der Ergebnisse der Studie von Black et al.: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 348(9041), 1535-1541. 12-7-1996.

Tabelle 4 (S.2622), modifiziert: Die NNT werden entgegen dem Vorgehen der Autoren nicht auf einen 5-Jahresraum extrapoliert, sondern bezogen auf die Studiendauer, also 3 Jahre, und als Behandlungsjahre, also mit 5 multipliziert, angegeben:

| | Zahl der Patienten (bzw. Zahl der Patienten (bzw. Behandlungsjahre), die 3 Jahre behandelt werden muß, um eine Wirbelfraktur (radiologisch) zu verhindern | Zahl der Patienten (bzw. Zahl der Patienten (bzw. Behandlungsjahre), die 3 Jahre behandelt werden muß, um eine klinische Fraktur jeglicher Lokalisation zu verhindern |
|---|---|---|
| Alle Patienten | 15 Pat. (45 B.-Jahre) | 21 Pat. (65 B.-Jahre) |
| Untergruppen nach Risikofaktoren | | |
| Alter in Jahren | | |
| <75 | 15 Pat. (45 B.-Jahre) | 21 Pat. (65 B.-Jahre) |
| *75 | 13 Pat. (40 B.-Jahre) | 25 Pat. (75 B.-Jahre) |
| Knochendichte am Femurhals in g/cm ² zu Studienbeginn (baseline) | | |
| <0,59 | 11 Pat. (35 B.-Jahre) | 16 Pat. (50 B.-Jahre) |
| *0,59 | 21 Pat. (65 B.-Jahre) | 50 Pat. (150 B.-Jahre) |
| Zu Studienbeginn vorbestandene Wirbelfrakturen | | |
| 1 | 26 Pat. (80 B.-Jahre) | 43 Pat. (130 B.-Jahre) |
| 2 | 6 Pat. (20 B.-Jahre) | 10 Pat. (30 B.-Jahre) |
| Postmenopausale Frakturen in der Anamnese | | |
| ja | 11 Pat. (35 B.-Jahre) | 25 Pat. (75 B.-Jahre) |
| nein | 18 Pat. (55 B.-Jahre) | 18 Pat. (55 B.-Jahre) |

Fazit der Verfasser: Alendronat reduziert effektiv das Frakturrisiko bei Frauen in der Postmenopause mit Wirbelfrakturen und erniedrigter Knochendichte, inklusive der Frauen mit dem höchsten Frakturrisiko aufgrund eines hohen Alters oder einer schweren Osteoporose.

Anmerkung der Geschäftsführung: Siehe auch Anmerkungen zur Studie von Black et al. Die statistischen Berechnungen beruhen auf Subgruppenanalysen, die nach biometrischen Maßstäben als sog. explorative, d.h. experimentell-forschende Analysen zu bezeichnen sind. Die Autoren wiesen in der Diskussion (S.2623,1.Satz) selbst auf diesen Umstand hin. Auch weisen die Autoren auf die Sensibilität der Extrapolation der Ergebnisse der Studie (3-jährig) auf einen 5-jährigen Zeitraum hin. Die Ergebnisse der Analysen müssen in neuen klinischen Studien validiert werden.

Fazit des Arbeitsausschusses (15.Sitzung am 25.02.1999):

Anhand von Analysen von Subgruppen einer klinischen Studie kann die diagnostische bzw. therapeutische Wirksamkeit eines medizinischen Verfahren nicht belegt werden. Eine robuste Aussage kann nur erzielt werden, wenn der Studienaufbau prospektiv auf die Fragestellung ausgerichtet wird. Die Ergebnisse der Studie könnten zur Planung einer diagnostischen Wirksamkeitsstudie genutzt werden.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

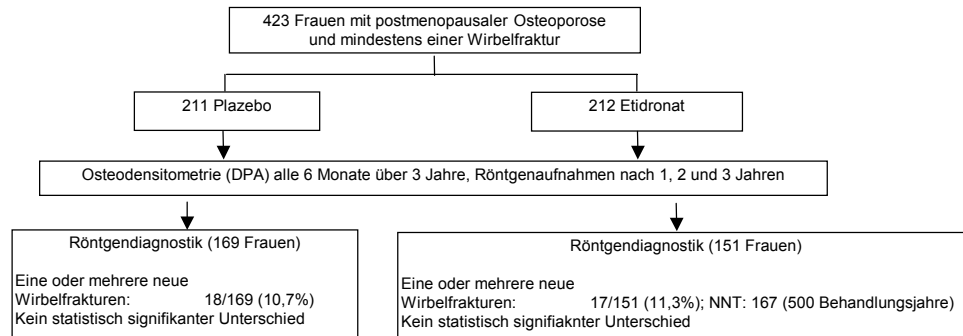
Studie zur Typ I Osteoporose - Tertiäre Prävention (nach Fragilitäts-bedingten Frakturen)

Harris, S. T., Watts, N. B., Jackson, R. D., Genant, H. K., Wasnich, R. D., Ross, P., Miller, P. D., Licata, A. A., and Chesnut, C. H. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy [see comments]. *Am.J.Med.* 95(6), 557-567. 12-1993.

Fragestellung: Wie wirksam ist die zyklische Langzeitanwendung (3 Jahre) des Bisphosphonats Etidronat bei postmenopausalen Frauen mit Wirbelfrakturen und erniedrigter Knochendichte in Bezug auf die Verhinderung von neuen Wirbelfrakturen und Erhöhung der Knochendichte?

Beschreibung:

RCT



In der Verumgruppe fanden sich im Vergleich zur Placebogruppe statistisch signifikant höhere Knochendichtewerte.

Fazit der Verfasser: Die Studie zeigte, daß eine Therapie mit Etidronat die Knochenmasse an der Wirbelsäule und Hüfte erhöht sowie eine signifikante Reduktion der Wirbelfrakturen bei den Patienten mit dem höchsten Frakturrisiko erzielt.

Anmerkung der Geschäftsführung: Die Evaluation des Nutzens eines bestimmten Schwellenwertes der Knochendichte zur Therapieentscheidung war nicht die Zielgröße der Studie.

Die bzgl. der Kosten, Lebensqualität und Mortalität wichtigste Fraktur, die Femurhalsfraktur, war nicht die Zielgröße der Studie. Nur ca. ein Drittel radiologisch nachweisbarer Wirbelkörperfrakturen verursachen auch Symptome. Bei den zusätzlichen Berechnungen (nicht dargestellt) in bezug auf die Patienten mit dem höchsten Frakturrisiko handelt es sich um eine Untergruppenanalyse – diese kann daher nicht als robustes Ergebnis angeführt werden.

Fazit des Arbeitsausschusses (15.Sitzung am 25.02.1999):

Eine erniedrigte Knochendichte ist lediglich als Eingangskriterium angewandt worden. Es fehlt eine Vergleichsgruppe, in der die ODM nicht zur Therapieentscheidung herangezogen worden ist. Somit bleibt unklar, ob eine Patientengruppe identifiziert worden ist, die am ehesten von der Bisphosphonat-Anwendung profitiert.

Ein Beleg der diagnostischen Wirksamkeit der ODM kann aus dieser Studie nicht abgeleitet werden. Die Ergebnisse der Studie könnten zur Planung einer diagnostischen Wirksamkeitsstudie genutzt werden.

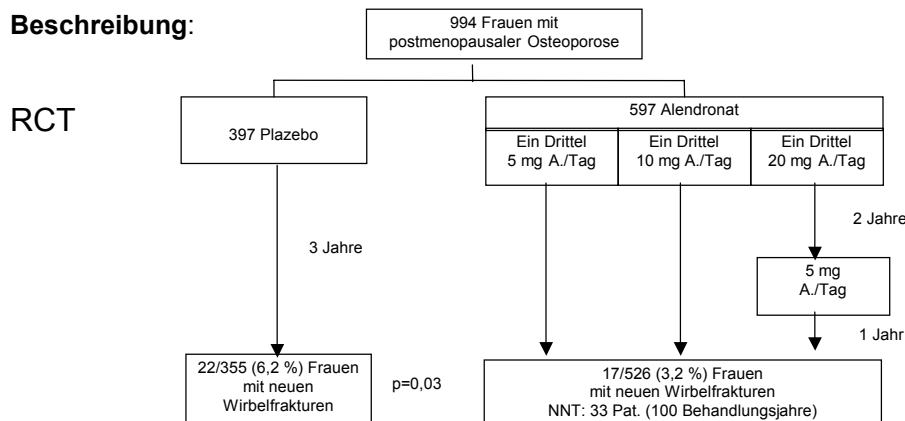
Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: Als Therapiestudie I ; als Diagnostikstudie III.

Studie zur Typ I Osteoporose - Tertiäre Prävention (nach Fragilitäts-bedingten Frakturen)

Lieberman, U. A., Weiss, S. R., Broll, J., Minne, H. W., Quan, H., Bell, N. H., Rodriguez, Portales J., Downs-RW, Jr, Dequeker, J., Favus, M., and et, al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group [see comments]. N.Engl.J Med 333(22), 1437-1443. 11-30-1995.

Fragestellung: Wie wirksam ist das Bisphosphonat Alendronat bei postmenopausalen Frauen mit Wirbelfrakturen und erniedrigter Knochendichte in Bezug in Bezug auf die Verhinderung von neuen Wirbelfrakturen und Erhöhung der Knochendichte bei Anwendung über 3 Jahre?

Beschreibung:



Nachuntersuchungen (inkl. ODM) nach 3, 6, 12, 18, 24, 30 und 36 Monaten.

Nach drei Jahren: (1) 48%ige Reduktion der Proportion der Frauen mit neuen vertebraalen Frakturen; (2) Progression der vertebraalen Deformitäten herabgesetzt (33% vs. 41% in der Plazebogruppe; $p=0,028$); (3) Verlust an Körpergröße herabgesetzt (33% vs. 41% in der Plazebogruppe; $p=0,005$); (4) Statistisch signifikant höhere Knochendichtewerte in der Verum- im Vergleich zur Plazebogruppe.

Fazit der Verfasser: Die tägliche Einnahme von Alendronat erhöht progressiv die Knochenmasse der Wirbelsäule, Hüfte und des ganzen Körpers, und reduziert die Inzidenz von Wirbelfrakturen, die Progression von vertebraalen Deformitäten und den Verlust an Körpergröße bei postmenopausalen Frauen, die an einer Osteoporose leiden.

Anmerkung der Geschäftsführung: Die Evaluation des Nutzens eines bestimmten Schwellenwertes der Knochendichte zur Therapieentscheidung war nicht die Zielgröße der Studie.

Die bzgl. der Kosten, Lebensqualität und Mortalität wichtigste Fraktur, die Femurhalsfraktur, war nicht Zielkriterium der Studie. Es wurde keine statistische Analyse angewandt, die den Zeitpunkt der Fraktur berücksichtigt, obwohl diese Informationen vorlagen. Die Langzeitriskien von Alendronat sind unbekannt.

Fazit des Arbeitsausschusses (15.Sitzung am 25.02.1999):

Eine erniedrigte Knochendichte ist lediglich als Eingangskriterium angewandt worden. Es fehlt eine Vergleichsgruppe, in der die ODM nicht zur Therapieentscheidung herangezogen worden ist. Somit bleibt unklar, ob eine Patientengruppe identifiziert worden ist, die am ehesten von der Bisphosphonat-Anwendung profitiert.

Ein Beleg der diagnostischen Wirksamkeit der ODM kann aus dieser Studie nicht abgeleitet werden. Die Ergebnisse der Studie könnten zur Planung einer diagnostischen Wirksamkeitsstudie genutzt werden.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: Als Therapiestudie I ; als Diagnostikstudie III.

Studie zur Typ I Osteoporose - Tertiäre Prävention (nach Fragilitäts-bedingten Frakturen)

Ross, P. D., Genant, H. K., Davis, J. W., Miller, P. D., and Wasnich, R. D. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteoporos.Int.* 3(3), 120-126. 5-1993.

Fragestellung: Wie gut lassen sich zukünftige Frakturen aufgrund von prävalenten Frakturen und der Knochendichte vorhersagen?

Beschreibung: Statistische Aufarbeitung der Daten einer randomisierten, kontrollierten Studie zur Wirksamkeit des Bisphosphonats Etidronat (Watts et al. 1990). Die Studie umfasste 380 postmenopausale Frauen (mittleres Alter 65 Jahre). Die mittlere Nachbeobachtungszeit lag bei 2,9 Jahren, Nachuntersuchungen fanden nach 12, 24, 30 und 36 Monaten statt. Die Knochendichte wurde bei Aufnahme in die Studie (baseline) mittels QCT an der Wirbelsäule und mittels DPA an der Lendenwirbelsäule und Hüfte gemessen. Das Vorliegen einer oder zwei Wirbelfrakturen erhöhte die Rate an neuen Wirbelfrakturen um das 7,4-fache. Eine Verminderung der Knochendichte um 2 Standardabweichungen war mit einem 5,8-fachen Anstieg der Wirbelfrakturnrate assoziiert.

Fazit der Verfasser: Die Knochendichte und prävalente Frakturen sind beide wichtige, komplementäre Prädiktoren von zukünftigen Wirbelfrakturen.

Anmerkung der Geschäftsführung: Bei der Berechnung des relativen Risikos, das mit vorbestehenden Wirbelfrakturen assoziiert ist, wird als Vergleichsgruppe die Gruppe der Frauen ohne vorbestehende Frakturen angegeben. Eingangskriterium der Studie war jedoch ausdrücklich das Vorliegen einer Wirbelfraktur. Aus der Methodenbeschreibung (S.121) geht hervor, daß 93 der 380 Frauen (25%) nachträglich als nicht-wirbelfrakturent eingestuft wurden. Es fehlt weiterhin eine Darstellung der aus den Studienergebnissen abzuleitenden Sensitivität, Spezifität und insbesondere der prädiktiven Werte. Daher ist keine Abschätzung möglich, mit welcher Sicherheit beim einzelnen Patienten eine Vorhersage einer zukünftigen Fraktur möglich erscheint. Im Gegensatz zur Darstellung der Studie von Wasnich et al. 1994 (siehe dort) werden keine Daten referiert, die eine nachträgliche Berechnung erlauben würden. Die Autoren betonen in der Diskussion (S.126), daß weitere Studien notwendig sind, um Mechanismen bzw. Risikofaktoren zu finden, die unabhängig von der Knochendichte das Frakturrisiko erhöhen. Interventionen zur Reduzierung dieser Risiken wären das Ziel darauf aufbauender Studien.

Fazit des Arbeitsausschusses (15.Sitzung am 25.02.1999):

Aus den dargestellten Daten ist lediglich abzuleiten, daß bei Vorliegen von Vorfrakturen und erniedrigter Knochendichte eine Subpopulation ermittelt werden kann, in der der relative Anteil real frakturgefährdeter Patienten im Vergleich zu den anderen Subpopulationen am höchsten ist. Die Darstellungen zeigen jedoch keine Information bezüglich der Wertigkeit der ODM bei der Therapieentscheidung beim einzelnen Patienten. Es ist nicht dargestellt, welcher Anteil aller real frakturgefährdeten Patienten identifiziert worden wäre bzw. wie hoch der absolute und prozentuale Anteil der real frakturgefährdeten Patienten in den jeweiligen Untergruppen ist. Die dargestellten Assoziationsberechnungen könnten als Basis für die Durchführung von diagnostischen Wirksamkeitsstudien zur ODM dienen.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

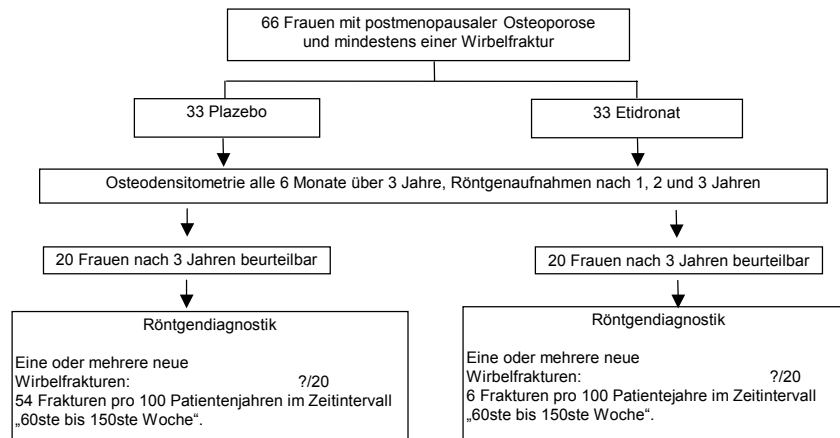
Studie zur Typ I Osteoporose - Tertiäre Prävention (nach Fragilitäts-bedingten Frakturen)

Storm, T., Thamsborg, G., Steiniche, T., Genant, H. K., and Sorensen, O. H. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 322(18), 1265-1271. 5-3-1990.

Fragestellung: Wie wirksam ist die Anwendung des Bisphosphonats Etidronat bei postmenopausalen Frauen mit Wirbelfrakturen und erniedrigter Knochendichte in Bezug auf die Verhinderung von neuen Wirbelfrakturen und Erhöhung der Knochendichte?

Beschreibung:

RCT



in der Verumgruppe fanden sich im Vergleich zur Placebogruppe statistisch signifikant höhere Knochendichtewerte.

Fazit der Verfasser: Nach einer 3-jährigen Etidronatgabe kommt es zu einem bedeutenden Anstieg des Mineralgehaltes der Wirbel. Nach einem Jahr kommt es zu einer bedeutenden Abnahme der Rate an neuen Wirbelfrakturen.

Anmerkung der Geschäftsführung: Die Evaluation des Nutzens eines bestimmten Schwellenwertes der Knochendichte zur Therapieentscheidung war nicht die Zielgröße der Studie.

Die hohe Zahl von aus der Studie ausgeschiedenen Patienten bei der relativ kleinen Patientenzahl in der gesamten Studie kann zu erheblichen Ergebnisverzerrungen (bias) geführt haben. Die Angabe der Frakturnrate als Frakturen pro 100 Patientenjahren, wobei mehrere Frakturen eines Patienten zumindestens in der Kontrollgruppe als einzelne Fälle gezählt worden sein müssen (54 Frakturen bei 20 Patienten), ist ungenügend und ergebnisverzerrend. Die bzgl. der Kosten, Lebensqualität und Mortalität wichtigste Fraktur, die Femurhalsfraktur, war nicht Zielkriterium der Studie.

Fazit des Arbeitsausschusses (15.Sitzung am 25.02.1999):

Eine erniedrigte Knochendichte ist lediglich als Eingangskriterium angewandt worden. Es fehlt eine Vergleichsgruppe, in der die ODM nicht zur Therapieentscheidung herangezogen worden ist. Somit bleibt unklar, ob eine Patientengruppe identifiziert worden ist, die am ehesten von der Bisphosphonat-Anwendung profitiert.

Ein Beleg der diagnostischen Wirksamkeit der ODM kann aus dieser Studie nicht abgeleitet werden.

Evidenzeinstufung der durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: Als Therapiestudie IIa (problematische Zielgröße), als Diagnostikstudie III.

Studie zur Typ I Osteoporose - Tertiäre Prävention (nach Fragilitäts-bedingten Frakturen)

Wasnich, R. D., Davis, J. W., and Ross, P. D. Spine fracture risk is predicted by non-spine fractures. Osteoporos.Int. 4(1), 1-5. 1-1994.

Fragestellung: Sind vorbestehende nicht-vertebrale Frakturen ein Prädiktor für neu auftretende Wirbelfrakturen?

Beschreibung: Prospektive Kohortenstudie an 1098 postmenopausalen Frauen (Amerikanerinnen japanischer Herkunft). Nach der Erstuntersuchung (baseline) wurden die Frauen in 1 bis 2 jährigen Intervallen nachuntersucht (inkl. ODM). Die Diagnose der Wirbelfrakturen erfolgte radiologisch. Die mittlere Zeit bis zum Auftreten einer Fraktur bzw. bis zur letzten Untersuchung betrug 4,7 Jahre. Aus Assoziationberechnungen ergibt sich bei Frauen mit nicht-vertebralen Frakturen in der Anamnese ein 3-fach erhöhtes Risiko im Nachbeobachtungszeitraum eine Wirbelfraktur zu erleiden, bei gleichzeitig erniedrigter Knochendichte ein 8-fach erhöhtes Risiko.

Fazit der Verfasser: Frauen, die sowohl eine erniedrigte Knochendichte haben als auch Vorfrakturen erlitten hatten, sollten als hochgefährdet angesehen werden. Es sollte eine dementsprechende Therapie erfolgen.

Anmerkung der Geschäftsführung: Keine Angabe von Sensitivität, Spezifität und insbesondere von prädiktiven Werten, die eine Abschätzung erlauben würden, mit welcher Sicherheit beim einzelnen Patienten eine Vorhersage einer zukünftigen Fraktur ermöglicht wird. Errechnet man diese Werte aus den Angaben der Tabelle 3 ergibt sich lediglich eine Sensitivität von 25,5% (12 der 63 Patientinnen mit neuen Frakturen waren als frakturgefährdet bezeichnet worden) bei einer relativ hohen Spezifität von 95,8% (792 der 827 Patienten, die keine Fraktur erlitten, waren auch als nicht-frakturgefährdet bezeichnet worden). Der positiv prädiktive Wert liegt bei 25% (12 der 47 als frakturgefährdet bezeichneten Patienten erlitten auch Frakturen). Der negative prädiktive Wert liegt bei 94% (792 der 843 Patienten, die als nicht frakturgefährdet bezeichnet wurden, erlitten auch keine).

Fazit des Arbeitsausschusses (15.Sitzung am 25.02.1999):

Die Darstellung der Studie liefert primär keine Information bezüglich der Wertigkeit der ODM bei der Therapieentscheidung beim einzelnen Patienten. Erst nach einer zusätzlichen Kalkulation läßt sich zeigen, daß die Mehrzahl der real frakturgefährdeten Patientinnen nicht mittels der ODM identifiziert werden können. Es wird lediglich eine Identifizierung einer Subgruppe ermöglicht, in der der Anteil an real frakturgefährdeten Patienten relativ hoch ist. Die dargestellten Assoziationsberechnungen könnten als Basis für die Durchführung von diagnostischen Wirksamkeitsstudien zur ODM dienen.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: II.

13.2.3. Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Malabsorption

Übersicht:

Primärstudien:

Tjellesen, L., Nielsen, P. K., and Staun, M. Body composition by dual-energy X-ray absorptiometry in patients with Crohn's disease [In Process Citation]. *Scand.J Gastroenterol.* 33(9), 956-960. 9-1998.

Walters, J. R., Banks, L. M., Butcher, G. P., and Fowler, C. R. Detection of low bone mineral density by dual energy x ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treated coeliac disease. *Gut* 37(2), 220-224. 8-1995.

Studie zu Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Malabsorption

Tjellesen, L., Nielsen, P. K., and Staun, M. Body composition by dual-energy X-ray absorptiometry in patients with Crohn's disease [In Process Citation]. Scand.J Gastroenterol. 33(9), 956-960. 9-1998.

Fragestellung: Unter anderem: Welcher Körpermineralgehalt läßt sich bei Patienten mit Morbus Crohn, die u.a. an einer Malabsorption leiden, im Vergleich zu einer gesunden Referenzgruppe messen?

Beschreibung: Querschnittsstudie an 31 Patienten (13 Männer und 18 Frauen) mit voroperiertem Morbus Crohn. Die Fettverteilung und der Körpermineralgehalt wurden mittels DEXA bestimmt. Die Patienten litten seit im Mittel 20 Jahren an der Erkrankung. Zum Zeitpunkt der Untersuchung befanden sich die Patienten seit mindestens 24 Monaten in einer Remission. Eine Gruppe von 69 Frauen und 19 Männern wurde mittels DEXA untersucht und diente als Referenz.

Der Körpermineralgehalt war signifikant niedriger als in der Referenzgruppe. Es zeigte sich keine Korrelation zwischen den Kriterien einer Malabsorption und den Kriterien der sog. „body composition“, zu denen auch der Körpermineralgehalt gehört.

Fazit der Verfasser: Unter anderem: Der Körpermineralgehalt ist bei Patienten mit Morbus Crohn signifikant erniedrigt. Es ist wohlbekannt, daß Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere Patienten mit Morbus Crohn, eine hohe Osteoporose-Prävalenz haben und die Ergebnisse hinsichtlich des Körpermineralgehalts bestätigen diese Beobachtung. Die Ursachen dieser Osteopenie ist auf verschiedene Faktoren zurückzuführen, die wichtigsten sind wahrscheinlich der Effekt der Erkrankung auf den Knochenmetabolismus und die Langzeit-Steroidbehandlung.

Anmerkung der Geschäftsführung: Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, daß die Malabsorption zumindest bei Patienten mit Morbus Crohn nicht die Ursache der Osteoporosehäufigkeit bei diesen Patienten darstellt.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zu Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Malabsorption

Walters, J. R., Banks, L. M., Butcher, G. P., and Fowler, C. R. Detection of low bone mineral density by dual energy x ray absorptiometry in unsuspected suboptimally treated coeliac disease. Gut 37(2), 220-224. 8-1995.

Fragestellung: Welchen Nutzen hat die Osteodensitometrie bei der Therapiekontrolle von behandelten Zöliakie-Patienten und in der Diagnostik von unbehandelten bzw. neu auftretenden Fällen?

Beschreibung: Querschnittsstudie an 34 Patienten, die nach einer histologisch gesicherten Zöliakie eine mindestens 2-jährige Gluten-freie Diät einhalten und sich in regelmäßigen Abständen zu ambulanten Kontrolluntersuchungen vorstellen. Desweiteren wurden 10 Patienten untersucht, die unbehandelt waren oder bei denen die Zöliakie neu diagnostiziert worden war.

Die Knochendichte wurde mittels DEXA am gesamten Körper, an der LWS, an Wards Dreieck und am Femur gemessen.

Bei den 10 unbehandelten Patienten war die Knochendichte in allen Regionen erniedrigt (Spannweite: -0,89 bis -2,24 Standardabweichungen unter dem Mittelwert einer Referenzpopulation).

Bei den 29 Frauen der behandelten Gruppe wichen die Werte im Mittel nicht statistisch signifikant von dem Mittelwert einer Referenzpopulation ab.

Fazit der Verfasser: Obwohl viele behandelte Patienten mit einer Zöliakie eine normale Knochendichte haben, tritt bei suboptimal behandelten Patienten und neu diagnostizierten Fällen häufig eine Osteopenie auf. Um das Risiko von osteoporose-bedingten Frakturen zu reduzieren, wird empfohlen, die Knochendichte bei allen behandelten Patienten zu messen und bei denen mit einer Osteopenie eine erneute Darmbiopsie durchzuführen, um die Erkrankungsaktivität zu überprüfen.

Anmerkung der Geschäftsführung: Es handelt sich um eine Querschnittsstudie, in der keine prospektiv erhobenen Zielgrößen wie Frakturnraten evaluiert werden können. Keiner der erniedrigten Knochendichtewerte erreichte den von der WHO definierten Schwellenwert zur Diagnose einer Osteoporose. Die Studie könnte als Grundlage für prospektive Studien unter Einschluß therapeutischer Interventionen dienen, in denen Frakturen als Zielgrößen angewandt werden.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

13.2.4. Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Primärer Hyperparathyroidismus (pHPT)

Übersicht:

HTA-Gutachten:

U.S.Department of Health and Human Services - Public Health Service: Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Holohan, T. V., and Gaus, C. R. Health Technology Assessment - Bone Densitometry: Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. 8. 3-1996.

Primärstudien:

(Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität)

Delbridge, L. W., Younes, N. A., Guinea, A. I., Reeve, T. S., Clifton-Bligh, P., and Robinson, B. G. Surgery for primary hyperparathyroidism 1962-1996: indications and outcomes [see comments]. Med.J Aust. 168(4), 153-156. 2-16-1998.

Grey, A. B., Evans, M. C., Stapleton, J. P., and Reid, I. R. Body weight and bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism [see comments]. Ann.Intern.Med 121(10), 745-749. 11-15-1994.

Studie zu Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)

Zusammenfassung des HTA-Gutachtens:

U.S.Department of Health and Human Services - Public Health Service: Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Holohan, T. V., and Gaus, C. R. Health Technology Assessment - Bone Densitometry: Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. 8. 3-1996.

Fragestellung: Welche Verfahren, wenn überhaupt, haben einen klinischen Nutzen bezüglich diagnostisch-therapeutischer Entscheidungen bei Patienten mit Knochensubstanzverlust als Folge eines asymptomatischen pHPT?

Fertigstellung: Dezember 1995.

Beschreibung: Systematischer Review der veröffentlichten Literatur, von Informationen, die als Reaktion auf die öffentliche Ankündigung der Evaluation eingingen, und der Ergebnisse von Anfragen bei anderen Institutionen des U.S. Public Health Service (PHS).

Fazit der Verfasser: Die Evidenz aus klinischen Studien ist zu ungenügend um schlußzufolgern, daß ein PTH-bezogener Knochensubstanzverlust mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht. Die Osteodensitometrie ist nicht geeignet vorherzusagen, bei welchen asymptomatischen Patienten mit einem pHPT eine Parathyreoidektomie sinnvoll ist. Die routinemäßige Anwendung der Osteodensitometrie bei Patienten mit einem asymptomatischen pHPT wird nicht empfohlen.

Das vollständige Gutachten ist in der Anlage enthalten (zugesandt zur 16.Sitzung).

Ergänzungen / Änderungen aus der Beratung des Arbeitsausschusses:

keine Ergänzungen in der 16.Sitzung des AA „Ärztliche Behandlung“ am 25.03.1999

Studie zu Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)

Delbridge, L. W., Younes, N. A., Guinea, A. I., Reeve, T. S., Clifton-Bligh, P., and Robinson, B. G. Surgery for primary hyperparathyroidism 1962-1996: indications and outcomes [see comments]. Med.J Aust. 168(4), 153-156. 2-16-1998.

Fragestellung: Welche Änderungen haben sich über die letzten drei Jahrzehnte bezügl. der Indikation und der Ergebnisse eines operativen Eingriffs beim pHPT ergeben?

Beschreibung: Auswertung einer prospektiven Datenbank North Shore Hospitals in Sydney, Australien. Eingeschlossen wurden die Daten von Patienten, die in der Zeit von Januar 1962 bis Dezember 1996 parathyreoidektomiert worden waren. Es handelte sich um 733 Patienten (161 Männer, 572 Frauen). Die Zahl der jährlichen Operationen hat sich exponentiell erhöht: von einer bis vier Operationen pro Jahr in den 60er Jahren auf 73 Operationen im Jahre 1996. Nierensteine waren in den Jahren 1962 bis 1969 die Hauptindikation für eine Parathyreoidektomie (58% der Operationen), während in den Jahren von 1990 bis 1996 diese Indikation nur noch 15% der Operationen induzierte. In den 90er Jahren stellte eine erniedrigte Knochendichte die Hauptindikation für eine Parathyreoidektomie dar (31% der Operationen).

Fazit der Verfasser: Die chirurgische Behandlung des pHPT hat sich zum Behandlungsstandard entwickelt. Die niedrige Knochendichte hat die Diagnose von Nierensteinen als die häufigste Indikation zu einer Operation abgelöst. Die Operation hat, wenn durch erfahrene Chirurgen durchgeführt, eine Heilungsrate von 99%.

Anmerkung der Geschäftsführung: Es handelt sich nicht um eine diagnostische Wirksamkeitsstudie. Vielmehr wird dokumentiert, daß die Osteodensitometrie unkritisch zur Diagnostik einer Osteoporose eingesetzt wird. Es bleibt unklar, wie der behauptete Operationserfolg belegt wurde – wie lange die Patienten z.B. nachbeobachtet wurden, um abzuklären, ob es bei nicht-operierten Patienten häufiger zu Frakturen gekommen ist als bei parathyreoidektomierten Patienten.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Diese Auswertung einer Datenbank belegt nicht die diagnostische Wirksamkeit einer Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zu Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)

Grey, A. B., Evans, M. C., Stapleton, J. P., and Reid, I. R. Body weight and bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism [see comments]. Ann.Intern.Med 121(10), 745-749. 11-15-1994.

Fragestellung: Welche Knochendichte und Verteilung des Körperfetts zeigt sich bei postmenopausalen Frauen mit einem pHPT?

Beschreibung: Querschnittsstudie an 41 Patientinnen unter Einbeziehung einer Kontrollgruppe von 43 gesunden Frauen passenden ('ge-matchten') Alters. Die Knochendichte und Fettverteilung wurden mittels DEXA gemessen.

Die Frauen mit einem pHPT hatten im Vergleich mit der Kontrollgruppe ein höheres Körpergewicht, hatten eine höhere Fettmasse und eine mehr androgene Fettverteilung.

Die Knochendichtewerte zeigten in der Patientengruppe im Vergleich mit den gesunden Probandinnen ähnliche Größenordnungen.

Fazit der Verfasser: Das Körpergewicht, das Körper-Gesamtfett und eine androide Fettverteilung sind bei postmenopausalen Frauen mit einem pHPT erhöht. Die Ergebnisse bezgl. der Knochendichte suggerieren, daß ein pHPT nicht mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert ist.

Anmerkung der Geschäftsführung: Da es sich lediglich um eine Querschnittsstudie ohne therapeutische Intervention handelt, deren Ergebnis nachbeobachtet wird, sind die Ergebnisse mit Zurückhaltung zu interpretieren.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie zeigt keine Assoziation zwischen einem pHPT und einer erniedrigten Knochendichte auf. Das methodische Niveau der Studie läßt jedoch keine gesicheren Schlußfolgerungen zu.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

13.2.5. Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus

Übersicht:

HTA-Gutachten:

U.S.Department of Health and Human Services - Public Health Service: Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Erlichman, M., and Holohan, T. V. Health Technology Assessment - Bone Densitometry: Patients with End-Stage Renal Disease. 8. 3-1996.

Primärstudien:

(Diese Unterlagen stehen exemplarisch für weitere Studien, Berichte etc. ähnlicher Qualität)

Eeckhout, E., Verbeelen, D., Sennesael, J., Kaufman, L., and Jonckheer, M. H. Monitoring of bone mineral content in patients on regular hemodialysis. *Nephron* 52(2), 158-161. 1989.

Joffe, P., Heaf, J. G., and Jensen, C. Can bone histomorphometry be predicted by clinical assessment and noninvasive techniques in peritoneal dialysis? *Miner.Electrolyte Metab.* 22(4), 224-233. 1996.

Johnson, D. W., McIntyre, H. D., Brown, A., Freeman, J., and Rigby, R. J. The role of DEXA bone densitometry in evaluating renal osteodystrophy in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit.Dial.Int.* 16(1), 34-40. 1-1996.

Piraino, B., Chen, T., Cooperstein, L., Segre, G., and Puschett, J. Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. *Clin.Nephrol.* 30(2), 57-62. 8-1988.

Studie zu Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus

U.S.Department of Health and Human Services - Public Health Service: Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR). Erlichman, M., and Holohan, T. V. Health Technology Assessment - Bone Densitometry: Patients with End-Stage Renal Disease. 8. 3-1996.

Fragestellung: Welche Verfahren, wenn überhaupt, haben einen klinischen Nutzen bezüglich diagnostisch-therapeutischer Entscheidungen bei Patienten mit einem Knochensubstanzverlust als Folge einer terminalen Nierensinsuffizienz?

Fertigstellung: März 1996.

Beschreibung: Systematischer Review der veröffentlichten Literatur, von Informationen, die als Reaktion auf die öffentliche Ankündigung der Evaluation eingingen, und der Ergebnisse von Anfragen bei anderen Institutionen des U.S. Public Health Service (PHS).

Fazit der Verfasser: Obwohl bei Patienten in einer terminalen Niereninsuffizienz ein Knochensubstanzverlust demonstriert werden konnte, fehlt Evidenz aus klinischen Studien bezügl. des klinischen Nutzens und des Stellenwertes der Osteodensitometrie in der Diagnostik und Behandlung dieser Patienten.

Die Osteodensitometrie liefert zur Zeit für Patienten in einer terminalen Niereninsuffizienz keine nutzbringenden Informationen, die therapeutische Entscheidungen stützen könnten.

Das vollständige Gutachten ist in der Anlage enthalten (zugesandt zur 16.Sitzung).

Ergänzungen / Änderungen aus der Beratung des Arbeitsausschusses:

keine Ergänzungen in der 16.Sitzung des AA „Ärztliche Behandlung“ am 25.03.1999

Studie zu Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus

Eeckhout, E., Verbeelen, D., Sennesael, J., Kaufman, L., and Jonckheer, M. H. Monitoring of bone mineral content in patients on regular hemodialysis. Nephron 52(2), 158-161. 1989.

Fragestellung: Welchen Einfluß hat eine Hämodialyse-Behandlung auf den Knochensubstanzverlust?

Beschreibung: Bei 20 dialysepflichtige Patienten mit einer Niereninsuffizienz wurde die Knochendichte an der lumbalen Wirbelsäule mittels DPA über im Mittel 3 Jahre beobachtet.

Die im Vergleich zu einem Referenzkollektiv zu Beginn der Studie erniedrigte Knochendichte in der Kohorte (82,6%) stieg in der 3-jährigen Nachbeobachtungszeit statistisch signifikant auf 90,6% an (Referenzkollektiv=100%). 6 Patienten nahmen Vitamin D ein. In der Datenanalyse konnte kein Zusammenhang zwischen Knochendichte und Vitamin D-Einnahme nachgewiesen werden.

Fazit der Verfasser: 1.Eine regelmäßige Hämodialyse verhindert einen Knochensubstanzverlust an der lumbalen Wirbelsäule, wie er vor dem Einsatz der modernen Dialyseverfahren zu beobachten war. 2.Der in dieser Studie zu beobachtende Anstieg der Knochendichte kann auf die verschiedenen Meßorte, die Ungenauigkeit der Messungen aufgrund von Wechselwirkungen mit Weichteilverkalkungen und die Dialysebedingungen zurückgeführt werden.

Anmerkung der Geschäftsführung: Die Ergebnisse dieser kleinen Kohortenstudie müssen unter methodisch-biometrischen Vorbehalten mit Zurückhaltung interpretiert werden. Das Fazit der Verfasser deutet jedoch darauf hin, daß Knochendichtemessungen bei dieser Indikation einen geringen Nutzen haben.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie deutet auf den fehlenden Nutzen der ODM bei dieser Indikation hin. Eine definitive Schlußfolgerung kann jedoch aufgrund methodischer Schwächen der Studie nicht gezogen werden.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zu Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus

Joffe, P., Heaf, J. G., and Jensen, C. Can bone histomorphometry be predicted by clinical assessment and noninvasive techniques in peritoneal dialysis? Miner.Electrolyte Metab. 22(4), 224-233. 1996.

Fragestellung: Kann das Ergebnis einer Knochenhistologie bei Dialyse-Patienten aufgrund einer klinischen Untersuchung und nicht-invasiven Untersuchungstechniken vorhergesagt werden?

Beschreibung: Die einarmige Kohortenstudie umfasste 28 Patienten (7 Frauen, 21 Männer). Bei 18 Patienten wurden Knochenbiopsien durchgeführt. Es wurden im Abstand von einem Jahr zwei Querschnittsuntersuchungen durchgeführt. Vor der Knochenbiopsie, die am selben Tag erfolgte, wurden die Patienten von einem der Autoren (P.J.) körperlich untersucht, es wurde Blut zur laborchemischen Analyse entnommen, die Knochendichte mittels SPA am distalen Unterarm gemessen und Röntgenaufnahmen der Hände und Schlüsselbeine durchgeführt, deren Analyse verblindet erfolgte. In der anschließenden statistischen Analyse wurde ohne Vorgaben von Hypothesen nach Assoziationen in den erhobenen Daten gesucht. Die Knochendichte korrelierte mit 8 der 16 erhobenen histomorphologischen Kriterien.

Fazit der Verfasser: Die Ergebnisse einer Knochenhistologie können nicht vollständig durch eine klinische Untersuchung oder nicht-invasive Untersuchungstechniken vorhergesagt werden, obwohl Röntgenaufnahmen und Osteodensitometrien einige wertvolle Informationen lieferten.

Anmerkung der Geschäftsführung: Hochexplorative Datenanalyse, da keine Beschränkung auf wenige, durch Vorbeobachtungen und darauf basierenden Hypothesen gestützte Assoziationsberechnungen erfolgte. Dabei besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit zufällige, nicht reproduzierbare Ergebnisse zu erzielen.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die diagnostische Wirksamkeit der ODM bei dieser Indikation ist durch diese Studie nicht belegt worden. Die Ergebnisse der Studie könnten als Basis für diagnostische Wirksamkeitsstudien unter Einbeziehung therapeutischer Optionen genutzt werden.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zu Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus

Johnson, D. W., McIntyre, H. D., Brown, A., Freeman, J., and Rigby, R. J. The role of DEXA bone densitometry in evaluating renal osteodystrophy in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Perit.Dial.Int. 16(1), 34-40. 1-1996.

Fragestellung: Welche klinischen Nutzen hat die Osteodensitometrie bei Dialyse-Patienten?

Beschreibung: Querschnittsstudie an 45 Dialyse-Patienten (19 Männer, 26 Frauen). Die Knochendichte wurde mittels DEXA am gesamten Körper, an der LWS, am Femurhals und dem Schädel gemessen.

Die Knochendichtewerte waren nicht signifikant verschieden im Vergleich mit alters- und geschlechtsspezifischen Referenzpopulationen. Analysen, die verschiedene Subpopulationen der 49 Patienten verglichen, zeigten an der LWS signifikant erniedrigte Werte für Patienten mit Vorfrakturen, Knochenschmerzen oder Steroidbehandlung.

Fazit der Verfasser: Die Osteopenie-Prävalenz ist bei Dialyse-Patienten nicht erhöht. Klinische und laborchemische Parameter eignen sich nicht für eine verlässliche Vorhersage von Knochendichtewerten. Eine Steroidtherapie oder Knochenschmerzen sind jedoch wichtige Risikofaktoren für einen Knochensubstanzverlust. Obwohl mittels DEXA eine Osteopenie an verschiedenen Skelettabschnitten zuverlässig gezeigt werden kann, ist der Nutzen zur Diagnose einer Osteodystrophie begrenzt aufgrund der verzerrenden Effekt einer übergelagerten hyperparathyreoten Osteosklerose, die die Knochendichte erhöht.

Anmerkung der Geschäftsführung: Die Subgruppenanalysen beziehen sich auf sehr kleine Gruppengrößen – so waren 6 Patienten mit Steroiden behandelt worden. Therapeutische Maßnahmen wurden in dieser Studie nicht evaluiert.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die diagnostische Wirksamkeit der ODM bei dieser Indikation ist durch diese Studie nicht belegt worden.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zu Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus

Piraino, B., Chen, T., Cooperstein, L., Segre, G., and Puschett, J. Fractures and vertebral bone mineral density in patients with renal osteodystrophy. Clin.Nephrol. 30(2), 57-62. 8-1988.

Fragestellung: Welche Assoziationen bestehen bei Dialyse-Patienten zwischen der Knochendichte, dem Typ einer renalen Osteodystrophie, N-terminalen PTH-Spiegeln und Vorfrakturen?

Beschreibung: Querschnittsstudie an 31 Dialyse-Patienten. Die Knochendichte wurde mittels QCT an der LWS gemessen.

Patienten mit einer Osteitis fibrosa hatten Vergleich zu Referenzpopulationen eine erhöhte Knochendichte, während diejenigen mit einer Osteodystrophie ('low turnover') eine erniedrigte Knochendichte zeigten. Es zeigte sich keine Relation zwischen der Knochendichte und der bisherigen Dauer der Dialysebehandlung. Der N-terminale PTH-Spiegel war ein besserer Prädiktor für den Typ der vorliegenden Knochenerkrankung als die Knochendichte (Spezifität 100%, Sensitivität 94%). Eine niedrige Knochendichte konnte eine zurückliegende Fraktur nicht „vorhersagen“, während dies durch den Typ der Osteodystrophie zu erreichen war.

Fazit der Verfasser: Der Nutzen der Osteodensitometrie scheint bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz begrenzt zu sein. Es könnte sich jedoch als nützlich erweisen, die Knochendichte bei Patienten zu evaluieren, die nach einer Transplantation mit Steroiden behandelt werden.

Anmerkung der Geschäftsführung: Da es sich um eine Querschnittsstudie handelt und sowohl die Frakturraten nicht prospektiv erhoben wurden als auch keine therapeutischen Maßnahmen prospektiv angewandt wurden, sind die Schlußfolgerungen aus der Studie zurückhaltend zu interpretieren.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die diagnostische Wirksamkeit der ODM bei dieser Indikation ist durch diese Studie nicht belegt worden. Die Ergebnisse der Studie könnten jedoch als Basis für diagnostische Wirksamkeitsstudien unter Einbeziehung therapeutischer Optionen genutzt werden.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

13.2.6. Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Anorexia nervosa

Übersicht:

Primärstudien:

Bachrach, L. K., Guido, D., Katzman, D., Litt, I. F., and Marcus, R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics*. 86(3), 440-447. 9-1990.

Herzog, W., Minne, H., Deter, C., Leidig, G., Schellberg, D., Wuster, C., Gronwald, R., Sarembe, E., Kroger, F., and Bergmann, G. Outcome of bone mineral density in anorexia nervosa patients 11.7 years after first admission. *J Bone.Miner.Res.* 8(5), 597-605. 5-1993.

Studie zu Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Anorexia nervosa

Bachrach, L. K., Guido, D., Katzman, D., Litt, I. F., and Marcus, R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics*. 86(3), 440-447. 9-1990.

Fragestellung: Wie häufig tritt eine Osteopenie bei jungen Frauen mit einer Anorexia nervosa auf?

Beschreibung: Querschnittsstudie bei 18 jungen Frauen (Alter 12 bis 20 Jahre), die an einer Anorexia nervosa leiden, und 25 gesunden Frauen ähnlichen Alters. Die Diagnose einer Anorexia nervosa lag der Hälfte der Patientinnen weniger als ein halbes Jahr zurück. Die Knochendichte wurde mittels SPA und DPA am Radius, der LWS und am gesamten Körper gemessen.

Die Patientinnen zeigten an der LWS eine erheblich niedrigere Knochendichte als die gesunden Probandinnen. Die Knochendichte am Radius zeigte im Vergleich der beiden Gruppen keine Unterschiede. Je jünger die Patientinnen bei der Diagnosestellung waren und je länger die Erkrankung bestand, desto niedriger war im Trend die Knochendichte. Eine niedriger Body-Mass-Index korreliert stark mit einer reduzierten Knochenmasse.

Fazit der Verfasser: Erhebliche Defizite in der Knochenmasse sind eine häufige und oft frühe Komplikation einer Anorexia nervosa bei Heranwachsenden. Eine mögliche Therapie mit Östrogenen ist aus verschiedenen Gründen bei dieser Patientengruppe problematisch. Angesichts der starken Korrelation zwischen Knochenmasse und dem Body-Mass-Index, ist es wahrscheinlich, daß mit einem Anstieg des Körpergewichtes auch die Knochenmasse zunimmt.

Anmerkung der Geschäftsführung: Angesichts der fehlenden bzw. nicht evaluierten therapeutischen Optionen, mit denen isoliert die Osteopenie bei Patientinnen mit einer Anorexia nervosa zu behandeln wäre, ist eine routinemäßige Anwendung der Osteodensitometrie bei dieser Indikation nicht zu begründen.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zu Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Anorexia nervosa

Herzog, W., Minne, H., Deter, C., Leidig, G., Schellberg, D., Wuster, C., Gronwald, R., Sarembe, E., Kroger, F., and Bergmann, G. Outcome of bone mineral density in anorexia nervosa patients 11.7 years after first admission. J Bone Miner. Res. 8(5), 597-605. 5-1993.

Fragestellung: Welche Assoziation hat der klinische Verlauf bei Patientinnen mit einer Anorexia nervosa mit der Knochendichte?

Beschreibung: Kohortenstudie (2 Querschnittsuntersuchungen) an 51 Patientinnen mit einer Anorexia nervosa. Die mittlere zeitliche Distanz zwischen den beiden Untersuchungen lag bei 11,7 Jahren. Das Alter der Patientinnen bei der 2. Untersuchung lag zwischen 24 und 44,5 Jahren. Die Knochendichte wurde am Radius und der LWS mittels DPA gemessen. Der klinische Verlauf wurde insbesondere mittels des sog. „Morgan-Russell general outcome score“ beurteilt, der Störungen der Menstruation kategorisiert.

Patientinnen mit einem ungünstigen klinischen Verlauf hatten Knochendichtewerte, die an der LWS $-2,18$ und am Radius $-1,73$ Standardabweichungen unter dem Mittelwert einer Referenzpopulation lagen. Bei Patientinnen mit einem günstigen klinischen Verlauf lagen die entsprechenden Werte weniger niedrig bei $-0,26$ an der LWS und $-0,68$ am Radius. Mit einer niedrigen Knochendichte waren insbesondere die zeitliche Dauer der Anorexia und eine Östrogendefizienz assoziiert.

Fazit der Verfasser: Eine erhebliche Reduktion der Knochendichte bei Frauen mit einer Anorexia deutet auf ein erhöhtes Frakturrisiko hin. Bei einer Genesung von der Anorexia könnte eine Wiederherstellung der physiologischen Knochendichte möglich sein. Weiterer Forschungsbedarf besteht hinsichtlich der Wirksamkeit und Risiken einer Östrogentherapie bei dieser Indikation.

Anmerkung der Geschäftsführung: Diese Studie hatte nicht das Ziel zu evaluieren, welcher Schwellenwert bei einer erniedrigten Knochendichte bei der einzelnen Patientin eine sichere Frakturgefährdung voraussagt. Das Eintreten von Frakturen war nicht die Zielgröße der Studie – die Patienten wurden auch nicht zu diesem Zwecke engmaschig nachbeobachtet. Somit ist auch nicht die Sensitivität, Spezifität und der prädiktive Wert der Osteodensitometrie bei dieser Indikation beurteilbar. Die therapeutischen Optionen sind unklar.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

13.2.7. Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Hypophyseninsuffizienz

Übersicht:

Primärstudien:

Al-Shoumer, K. A., Page, B., Thomas, E., Murphy, M., Beshyah, S. A., and Johnston, D. G. Effects of four years' treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on body composition in GH-deficient hypopituitary adults. *Eur.J Endocrinol.* 135(5), 559-567. 11-1996.

Finkenstedt, G., Gasser, R. W., Hofle, G., Wafah, C., and Fridrich, L. Effects of growth hormone (GH) replacement on bone metabolism and mineral density in adult onset of GH deficiency: results of a double-blind placebo-controlled study with open follow-up. *Eur.J Endocrinol.* 136(3), 282-289. 3-1997.

Studie zu Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Hypophyseninsuffizienz

Al-Shoumer, K. A., Page, B., Thomas, E., Murphy, M., Beshyah, S. A., and Johnston, D. G. Effects of four years' treatment with biosynthetic human growth hormone (GH) on body composition in GH-deficient hypopituitary adults. Eur.J Endocrinol. 135(5), 559-567. 11-1996.

Fragestellung: Welchen Einfluß hat eine Behandlung von Erwachsenen, die an einem GH-Defizit aufgrund eines Hypopituitarismus leiden, mit synthetischem GH auf die sog. 'body composition'?

Beschreibung: Kohortenstudie an 13 Erwachsenen mit einer GH-Defizienz. Die Gruppe wurde über 4 Jahre jährlich nachuntersucht. Dabei wurde auch der Ganzkörper-Knochenmineralgehalt mittels Osteodensitometrie (DEXA) gemessen und zur Bestimmung der Fettmasse des Körpers eingesetzt. Die sog. fettfreie Körpermasse, gemessen mittels DEXA, erhöhte sich statistisch signifikant nach 1 und 2 Jahren, jedoch nicht nach 3 und 4 Jahren.

Eine Reihe weiterer laborchemischer Parameter und anderer Verfahren zur Bestimmung der 'body composition' zeigten ebenfalls statistisch signifikante Verbesserungen.

Eine Darstellung des Ganzkörper-Mineralgehaltes erfolgt nicht.

Fazit der Verfasser: Diese Daten zeigen, daß eine 4-jährige Therapie mit GH bei dieser Indikation mit einer nachhaltigen Verbesserung der 'body composition' assoziiert ist.

Anmerkung der Geschäftsführung: Die Studie soll bei einer kleinen Patientengruppe ohne Vergleichsgruppe anhand diverser Zielgrößen einen positiven Effekt der Therapie belegen. Aufgrund des methodisch-biometrischen Niveaus der Studie, das z.B. eine Beurteilung von klinischen Zielgrößen wie Morbidität oder Mortalität nicht zuläßt, ist die Studie allenfalls als eine Pilotstudie anzusehen, auf deren Basis eine therapeutische Wirksamkeitsstudie geplant werden könnte. Die therapeutische GH-Substitution (gentechnisch hergestelltes Somatotropin) erhöht evtl. das Malignomrisiko (z.B. akute lymphoblastische Leukämie) und erfordert daher eine sorgfältige Indikationsstellung.

Die Bedeutung der DEXA in der Reihe der angewandten diagnostischen Verfahren bleibt unklar.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zu Erkrankungen, bei denen die Osteoporose eine häufige Folgeerkrankung darstellt - Hypophyseninsuffizienz

Finkenstedt, G., Gasser, R. W., Hofle, G., Wafah, C., and Fridrich, L. Effects of growth hormone (GH) replacement on bone metabolism and mineral density in adult onset of GH deficiency: results of a double-blind placebo-controlled study with open follow-up. Eur.J Endocrinol. 136(3), 282-289. 3-1997.

Fragestellung: Unter anderem: Welchen Effekt hat eine GH-Substitution bei GH-defizienten Erwachsenen auf die Knochendichte?

Beschreibung: Randomisierte, plazebo-kontrollierte Therapiestudie an insgesamt 20 erwachsenen Patienten mit einer GH-Defizienz. Die Studie hatte eine Dauer von 6 Monaten. Danach wurden 18 Patienten mindestens weitere 6 Monate mit GH behandelt. Die Knochendichte wurde mittels DEXA an der LWS, am Femur und am gesamten Körper bei Aufnahme in die Studie und nach 6, 9, 12 sowie 18 Monaten bestimmt.

Innerhalb der 6-monatigen Studie kam es zu keiner signifikanten Änderung der Knochendichte.

Bei den 18 Patienten, die 12 Monate mit GH behandelt worden waren, kam es zu statistisch signifikanten Anstiegen der Knochendichte an der LWS und dem Femur. Die Knochendichteanstiege fielen bei Patienten mit einer erniedrigten Knochendichte stärker aus als bei Patienten mit einer normalen Knochendichte bei Studienbeginn.

Fazit der Verfasser: Eine Behandlung von GH-defizienten Erwachsenen mit synthetischem GH beschleunigt den Knochensubstanzumsatz (bone turnover) für mindestens 12 Monate. Deshalb sollte bei GH-defiziente Patienten, die eine Osteopenie bzw. Osteoporose haben, eine GH-Substitution diskutiert werden.

Anmerkung der Geschäftsführung: Aufgrund der offenen Behandlung nach der 6-monatigen plazebo-kontrollierten Studienphase bleibt unklar, ob der Anstieg der Knochendichte valide auf die GH-Behandlung zurückzuführen ist. Ebenfalls unklar bleibt, ob die erzielten Knochendichteanstiege auch mit einer Vermeidung von Frakturen assoziiert ist und welchen Stellenwert die Osteodensitometrie (Schwellenwert?) bei Therapieentscheidungen hat.

Die therapeutische GH-Substitution (gentechnisch hergestelltes Somatotropin) erhöht evtl. das Malignomrisiko (z.B. akute lymphoblastische Leukämie) und erfordert daher eine sorgfältige Indikationsstellung.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

13.2.8. Studie zur Osteoporose als eine Folgeerkrankung bei angeborenen Erkrankungen des Bindegewebes - Osteogenesis imperfecta

Übersicht:

Primärstudien:

Astrom, E. and Soderhall, S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr.* 87(1), 64-68. 1-1998.

Reinus, W. R., McAlister, W. H., Schranck, F., Chines, A., and Whyte, M. P. Differing lumbar vertebral mineralization rates in ambulatory pediatric patients with osteogenesis imperfecta. *Calcif. Tissue Int.* 62(1), 17-20. 1-1998.

Zionts, L. E., Nash, J. P., Rude, R., Ross, T., and Stott, N. S. Bone mineral density in children with mild osteogenesis imperfecta. *J Bone Joint Surg.Br.* 77(1), 143-147. 1-1995.

Studie zur Osteoporose als eine Folgeerkrankung bei angeborenen Erkrankungen des Bindegewebes - Osteogenesis imperfecta

Astrom, E. and Soderhall, S. Beneficial effect of bisphosphonate during five years of treatment of severe osteogenesis imperfecta. Acta Paediatr. 87(1), 64-68. 1-1998.

Fragestellung: Welchen Effekt hat das Bisphosphonat Pamidronat bei einer schweren Osteogenesis imperfecta?

Beschreibung: 3 Kasuistiken. Es werden die Ergebnisse einer Behandlung von 3 jungen Frauen (Alter: 13, 16 und 20) mit einer schweren Osteogenesis imperfecta mit dem Bisphosphonat Pamidronat dargestellt. Die Frauen wurden über 2, 3 und 5,5 Jahre behandelt. Die Applikation des Pamidronat erfolgte intravenös im Krankenhaus.

Die Knochendichte wurde mittels DEXA am gesamten Körper und an der Wirbelsäule alle 6 bis 12 Monate bestimmt.

Bei den drei Patientinnen kam es im Verlauf der Behandlung zu einem allmählichen Anstieg der Knochendichtewerte.

Es kam bei den Patientinnen zu ganz wesentlichen Verbesserungen des Wohlbefindens, zu einer Verminderung der Schmerzen und zu einer erheblichen Verbesserung der körperlichen Aktivität.

Fazit der Verfasser: Die Studie deutet darauf hin, daß Pamidronat zur Behandlung einer schweren Osteogenesis imperfecta eingesetzt werden kann.

Anmerkung der Geschäftsführung: Aus der Darstellung der Kasuistiken wird nicht deutlich, ob die Knochendichtewerte bei diesen Patientinnen der entscheidende Parameter waren, eine Therapie mit Pamidronat einzuleiten. Der Beschreibung ist zu entnehmen, daß es bei den Patientinnen zu wesentlichen Besserungen der klinischen Symptomatik kam. Es bleibt unklar, in welcher Weise die Osteodensitometrie einen additiven Nutzen bei der Beurteilung des Therapieerfolges liefert.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: als Diagnostik-Studie III.

Studie zur Osteoporose als eine Folgeerkrankung bei angeborenen Erkrankungen des Bindegewebes - Osteogenesis imperfecta

Reinus, W. R., McAlister, W. H., Schranck, F., Chines, A., and Whyte, M. P. Differing lumbar vertebral mineralization rates in ambulatory pediatric patients with osteogenesis imperfecta. Calcif.Tissue Int. 62(1), 17-20. 1-1998.

Fragestellung: Welchen Verlauf nimmt die Knochendichte bei unbehandelten Kindern mit einer Osteogenesis imperfecta?

Beschreibung: Querschnittsstudie an 27 Kindern, die an einer Osteogenesis imperfecta leiden. Die Patienten benötigten beim Gehen keine Hilfsmittel und nahmen zum Zeitpunkt der Studie keine Medikamente ein, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen.

Die Knochendichte wurde mittels DEXA an der LWS bestimmt. Bei 15 Patienten lagen Meßwerte aus vorangegangenen DEXA-Messungen vor.

Die Knochendichte zeigte eine starke Korrelation zur Körperhöhe, zur Körperoberfläche und zum Alter der Patienten. Eine inverse Korrelation bestand zur Frakturrate.

Im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsangepassten Referenzgruppe hatten die Patienten Knochendichtewerte, die im Mittel -1,9 Standardabweichungen niedriger lagen als der Mittelwert in der Referenzgruppe (Spannweite -5,4 bis +1,1).

Weitere Ergebnisse deuten an, daß Patienten, die im Vergleich zu einer Referenzpopulation zu klein waren, bei weiteren Verlaufsbeobachtungen die Knochendichte überdurchschnittlich steigern.

Fazit der Verfasser: Da auch die Röhrenknochen bei Patienten mit einer Osteogenesis imperfecta häufig grazil und verjüngt sind, vermuten wir, daß die relativ niedrigen Knochendichtewerte bei den Patienten eher auf das verminderte Volumen der Wirbelkörper als auf eine tatsächliche Mindermineralisation zurückzuführen sind.

Die Beobachtung, daß Patienten in der Knochendichte stark 'aufholen', könnte andererseits auf eine rapide Zunahme des Wirbelvolumens und nur sekundär auf eine Steigerung der Knochendichte zurückzuführen sein.

Anmerkung der Geschäftsführung: Aus den Ergebnissen der Studie wird nicht deutlich, welchen Stellenwert die Osteodensitometrie bei Therapieentscheidungen bei dieser Indikation hat. Es fehlen Berechnungen zur Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten, die zeigen bei welchen Schwellenwerten Therapien beim einzelnen Patienten wirksam sind.

Zudem werden die Fehlerquellen bei der Interpretation der Knochendichtewerte deutlich.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zur Osteoporose als eine Folgeerkrankung bei angeborenen Erkrankungen des Bindegewebes - Osteogenesis imperfecta

Zionts, L. E., Nash, J. P., Rude, R., Ross, T., and Stott, N. S. Bone mineral density in children with mild osteogenesis imperfecta. J Bone Joint Surg.Br. 77(1), 143-147. 1-1995.

Fragestellung: Welchen Stellenwert hat die Osteodensitometrie bei der Diagnostik einer Osteoporose bei Kindern, die unter einer Osteogenesis imperfecta leiden?

Beschreibung: 'Matched-Pairs'-Studie an 9 Kindern (Alter: 3 bis 13 Jahre) mit einer Osteogenesis imperfecta und 9 gesunden Kindern, die hinsichtlich ihres Alters und Geschlecht mit den Patienten vergleichbar waren ('ge-matched' wurden). Die Patienten hatten nur eine milde Symptomatik. Die Knochendichte wurde mittels DEXA an der LWS und am Femur bestimmt.

Die Knochendichtewerte waren bei allen Vergleichspaaren an beiden Lokalisationen bei den Patienten niedriger als in der Vergleichsgruppe. Die Patienten hatten im Vergleich zu veröffentlichten Werten von Referenzkollektiven signifikant niedrigere Knochendichtewerte, während das Vergleichskollektiv vergleichbare Werte zeigte.

Fazit der Verfasser: Die DEXA ist eine objektive, reproduzierbare und sensitive Methode zur Messung einer Knochendichte bei Kindern. Sie könnte hilfreich in der Diagnostik, der Prognosebestimmung und zur Therapieüberwachung sein. Zukünftige Studien könnten eine Korrelation zwischen der Knochendichte und Frakturen zeigen.

Anmerkung der Geschäftsführung: Wie von den Autoren ausgeführt, waren Frakturen keine Zielgröße der Studie. Der Stellenwert der Osteodensitometrie müsste in prospektiven Diagnosestudien unter Einbeziehung therapeutischer Optionen an der Zielgröße „Fraktur“ belegt werden. Aus der Studie von Reinus et. al (1998) benannten zudem in der Diskussion ihrer Studie Probleme, die Zweifel an der Möglichkeit einer validen Interpretation der Knochendichtewerte bei Osteogenesis imperfecta rechtfertigen.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

13.2.9. Erkrankungen bei denen eine Osteoporose auftreten kann, der pathophysiologische Zusammenhang jedoch unbekannt ist - Malnutrition, Alkoholismus

Übersicht:

Primärstudien:

Chon, K. S., Sartoris, D. J., Brown, S. A., and Clopton, P. Alcoholism-associated spinal and femoral bone loss in abstinent male alcoholics, as measured by dual X-ray absorptiometry. *Skeletal.Radiol.* 21(7), 431-436. 1992.

Laitinen, K., Valimaki, M., Lamberg-Allardt, C., Kivisaari, L., Lalla, M., Karkkainen, M., and Ylikahri, R. Deranged vitamin D metabolism but normal bone mineral density in Finnish noncirrhotic male alcoholics. *Alcohol Clin.Exp.Res.* 14(4), 551-556. 8-1990.

Nyquist, F., Karlsson, M. K., Obrant, K. J., and Nilsson, J. A. Osteopenia in alcoholics after tibia shaft fractures. *Alcohol Alcohol* 32(5), 599-604. 9-1997.

Studie zu Erkrankungen bei denen eine Osteoporose auftreten kann, der pathophysiologische Zusammenhang jedoch unbekannt ist - Malnutrition, Alkoholismus

Chon, K. S., Sartoris, D. J., Brown, S. A., and Clopton, P. Alcoholism-associated spinal and femoral bone loss in abstinent male alcoholics, as measured by dual X-ray absorptiometry. Skeletal.Radiol. 21(7), 431-436. 1992.

Fragestellung: Kommt es bei Alkoholikern zu einem quantitativen Knochensubstanzverlust?

Beschreibung: Querschnittsstudie an 32 relativ gesunden, nicht hospitalisierten, alkoholabhängigen Männern, die im Mittel seit 4 Monaten abstinent waren (Spannweite 3 Tage bis 36 Monate). Die Knochendichte wurde mittels DEXA an der LWS und am Femur bestimmt. Die Ergebnisse wurden mit veröffentlichten Normwerten von alters- und geschlechtsangepassten Referenzkollektiven verglichen. Bei den Patienten zeigten sich sowohl an der LWS als auch am Femur im Vergleich zum Referenzkollektiv statistisch signifikant erniedrigte Knochendichtewerte. Im Mittel lagen die Werte am Femur um -0,56 und an der LWS um -0,57 Standardabweichungen unter dem Mittelwert der Referenzpopulation.

Fazit der Verfasser: In dieser Studie ist es nicht möglich zwischen den Effekten, die das Ethanol bzw. andere Alkoholismus-assoziierte Faktoren, wie z.B. eine Mangelernährung, auf den Knochenstoffwechsel ausüben zu unterscheiden. Die DEXA wurde eingesetzt, um den signifikanten Knochensubstanzverlust an der LWS und am Femur der bisher wenig evaluierten alkoholabhängigen Bevölkerung zu quantifizieren.

Anmerkung der Geschäftsführung: Aus den Ergebnissen der Studie kann nicht abgeleitet werden, ab welchem Schwellenwert die Patienten behandlungsbedürftig wären. Die Abweichungen vom Mittelwert der Referenzpopulation liegen deutlich über den von der WHO konzentrierten Schwellenwert von -2,5, so daß bei den Patienten gemäß dieser Definition keine Osteoporose vorliegt.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zu Erkrankungen bei denen eine Osteoporose auftreten kann, der pathophysiologische Zusammenhang jedoch unbekannt ist - Malnutrition, Alkoholismus

Laitinen, K., Valimaki, M., Lamberg-Allardt, C., Kivisaari, L., Lalla, M., Karkkainen, M., and Ylikahri, R. Deranged vitamin D metabolism but normal bone mineral density in Finnish noncirrhotic male alcoholics. Alcohol Clin.Exp.Res. 14(4), 551-556. 8-1990.

Fragestellung: Welchen Einfluß hat eine Alkoholabhängigkeit bei den betroffenen Patienten auf den Vitamin D-Metabolismus und die Knochendichte?

Beschreibung: Querschnittsstudie an 38 männlichen Alkoholikern und zwei Kontrollgruppen. Die erste Kontrollgruppe umfasste 20 gesunde Männer, die zum Vergleich der SPA-Meßwerte und der laborchemischen Untersuchungen diente. Die zweite Vergleichsgruppe bestand aus 79 gesunden Männern und diente zum Vergleich der durch DEXA erhobenen Meßwerte.

Die Knochendichte wurde am Unterarm mittels SPA und an der Wirbelsäule, am Oberarm und am Femur mittels DEXA gemessen.

Die Knochendichtewerte zeigten an allen Meßstellen im Vergleich der Patientengruppe mit den Vergleichskollektiven keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Kalziumausscheidung über den Urin war bei den Patienten um 42% vermindert. Ebenso waren die Vitamin D-Spiegel bei den Patienten im Vergleich zu der ersten Vergleichsgruppe signifikant erniedrigt.

Fazit der Verfasser: Die Knochendichtewerte sind bei nicht-zirrhatischen Alkoholikern, die sich hoch kalziumreich ernähren und keinen Hypogonadismus haben, nicht erniedrigt. Der Vitamin D-Stoffwechsel ist jedoch durch den chronischen Ethanolkonsum gestört.

Anmerkung der Geschäftsführung: Die Ergebnisse der Studie geben Hinweise darauf, daß die Knochendichte bei Alkoholikern nicht herabgesetzt ist. Dieses Ergebnis steht in Kontrast mit den Ergebnissen von Chon et al. 1992.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie weist auf weiteren Forschungsbedarf hinsichtlich der Fragestellung hin, ob Alkoholiker überhaupt osteoporose-gefährdet sind.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zu Erkrankungen bei denen eine Osteoporose auftreten kann, der pathophysiologische Zusammenhang jedoch unbekannt ist - Malnutrition, Alkoholismus

Nyquist, F., Karlsson, M. K., Obrant, K. J., and Nilsson, J. A. Osteopenia in alcoholics after tibia shaft fractures. Alcohol Alcohol 32(5), 599-604. 9-1997.

Fragestellung: Welchen Effekt hat ein chronischer Alkoholmißbrauch auf eine post-traumatische Osteopenie nach einer isolierten Tibiaschaftfraktur?

Beschreibung: Querschnittsstudie an 61 männlichen Patienten, die in den Jahren 1984 bis 1994 eine isolierte Tibiaschaftfraktur erlitten hatten. 24 dieser Patienten waren alkoholabhängig. Bei diesen 24 Patienten lag die Fraktur 5 bis 133 Monate zurück. Die übrigen 37 Patienten dienten als Vergleichsgruppe. Bei ihnen lag die Fraktur 7 bis 126 Monate zurück.

Die Knochendichte wurde mittels DEXA bilateral an der Hüfte (Femurhals, Wards Dreieck und am Trochanter), der Wirbelsäule und am gesamten Körper gemessen.

Nachdem in der Analyse Korrekturverfahren zur Berücksichtigung von Differenzen zwischen den beiden Gruppen bezgl. der Altersstruktur und der Zeitdifferenz zum Frakturereignis eingesetzt worden waren, zeigte sich am Femurhals bei den alkoholabhängigen Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe eine um 11% statistisch signifikant erniedrigte Knochendichte.

Fazit der Verfasser: Die Resultate zeigen, daß Alkoholmißbrauch einen, wenn auch limitierten, Einfluß auf den Grad einer post-traumatischen Osteopenie hat.

Anmerkung der Geschäftsführung: Die Methodik der Studie läßt keine validen Schlußfolgerungen zu. Es ist keineswegs auszuschließen, daß die allein am Femurhals beobachtete Differenz zwischen den beiden Gruppen ein Zufallsergebnis ist, das sich in anderen Untersuchungen nicht reproduzieren läßt. Auch die Wahl der Vergleichskollektive läßt keine Rückschlüsse auf die Repräsentativität der untersuchten Kollektive zu.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

13.2.10. Osteoporose als Folge therapeutischer Maßnahmen - Patienten, bei welchen eine Glucocorticoidtherapie von mindestens sechs Monaten durchgeführt wird und die verabreichte Dosis von 7,5 Prednison-äquivalent pro Tag überschritten wird

Übersicht:

Primärstudien:

Adachi, J. D., Bensen, W. G., Brown, J., Hanley, D., Hodsmann, A., Josse, R., Kendler, D. L., Lentle, B., Olszynski, W., Ste, Marie LG, Tenenhouse, A., and Chines, A. A. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 337(6), 382-387. 8-7-1997.

Lane, N. E., Sanchez, S., Modin, G. W., Genant, H. K., ini, E., and Arnaud, C. D. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin.Invest.* 102(8), 1627-1633. 10-15-1998.

Pitt, P., Li, F., Todd, P., Webber, D., Pack, S., and Moniz, C. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long-term oral corticosteroid treatment [see comments]. *Thorax* 53(5), 351-356. 5-1998.

Systematischer Review

Homik, J., Cranney, A., Shea, B., Tugwell, P., Wells, G., Adachi, R., and Suarez-Almazor, M. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 1999. Oxford: Update Software.

Systematischer Review zur Osteoporose als Folge therapeutischer Maßnahmen - Patienten, bei welchen eine Glucocorticoidtherapie von mindestens sechs Monaten durchgeführt wird und die verabreichte Dosis von 7,5 Prednison-äquivalent pro Tag überschritten wird

Zusammenfassung des systematischen Reviews:

Homik, J., Cranney, A., Shea, B., Tugwell, P., Wells, G., Adachi, R., and Suarez-Almazor, M. Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 1999. Oxford: Update Software.

Fragestellung: Welchen Nutzen haben Bisphosphonate bei der Prävention und Therapie einer Kortikosteroid-induzierten Osteoporose?

Beschreibung: Systematischer Review basierend auf den standardisierten und transparenten Verfahrensregeln der Cochrane-Collaboration. Dazu gehören eine standardisierte Datenbankrecherche (Medline, Embase, Current contents), eine Recherche in Literaturlisten sowie die Suche nach Konferenzbeiträgen. In die Analyse gehen ausschließlich kontrollierte, klinische Studien ein.

Fertigstellung: November 1998.

Fazit der Verfasser: Bisphosphonate sind als präventive Maßnahme und zur Therapie eines Kortikosteroid-induzierten Knochensubstanzverlustes an der LWS effektiv. Die Effektivität in Hinsicht auf die Vermeidung von Frakturen kann aus dieser Analyse nicht geschlußfolgert werden, obwohl Knochendichteveränderungen mit dem Frakturrisiko korrelieren. Bisphosphonate scheinen effektiv bei der Prävention und Behandlung einer Kortikosteroid-induzierten Osteoporose am Femurhals zu sein.

Anmerkung der Geschäftsführung: Der Review verdeutlicht, daß Studien fehlen, die die Bedeutung der Osteodensitometrie für eine Therapieentscheidung beim einzelnen Patienten untersuchen. Zielgrößen sollten dabei Frakturen, insbesondere Hüftfrakturen, sein. Die Schlußfolgerungen basieren auf Assoziationsberechnungen zwischen Therapie und Knochendichteveränderungen. Die für die Therapieentscheidung beim einzelnen Patienten wesentlichen Angaben zur Spezifität, zur Sensitivität und zu prädiktiven Werten in Bezug auf die Zielgröße Fraktur scheinen aus den bisherigen Studien nicht evaluierbar zu sein.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Der Nutzen der Osteodensitometrie hinsichtlich einer Therapieentscheidung zur Prävention von Frakturen und Re-Frakturen kann aus den im systematischen Review identifizierten Studien in Bezug auf die wesentliche Zielgröße Fraktur nicht abgeleitet werden.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zur Osteoporose als Folge therapeutischer Maßnahmen - Patienten, bei welchen eine Glucocorticoidtherapie von mindestens sechs Monaten durchgeführt wird und die verabreichte Dosis von 7,5 Prednison-äquivalent pro Tag überschritten wird

Adachi, J. D., Bensen, W. G., Brown, J., Hanley, D., Hodsmann, A., Josse, R., Kendler, D. L., Lentle, B., Olszynski, W., Ste, Marie LG, Tenenhouse, A., and Chines, A. A. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis [see comments]. *N.Engl.J.Med.* 337(6), 382-387. 8-7-1997.

Fragestellung: Kann eine intermittierende Etidronat-Therapie einer Kortikosteroid-induzierten Osteoporose vorbeugen?

Beschreibung: Randomisierte, plazebo-kontrollierte Therapiestudie an insgesamt 141 Patienten mit unterschiedlichen Erkrankungen, bei denen in den letzten 100 Tagen vor Aufnahme in die Studie eine Steroidtherapie induziert worden war. Die Studie hatte beim einzelnen Patienten eine Dauer von einem Jahr. 67 Patienten wurden in der Etidronat-Gruppe behandelt – 74 Patienten erhielten eine Plazebobehandlung.

Im Ergebnis stieg die Knochendichte an der LWS und am Femur (Trochanter) in der Etidronat-Gruppe um 0,61% bzw. um 1,46%, während in der Plazebogruppe die Werte um 3,23% bzw. um 2,74% abnahmen. Die Differenzen zwischen den Gruppen sind statistisch signifikant.

Die Veränderungen am Femurhals und am Radius sind im Vergleich der beiden Gruppen nicht statistisch signifikant.

In der Etidronatgruppe kam es bei 5 von 57 Patienten (8,8%) zu neuen radiologisch diagnostizierten Wirbelfrakturen – in der Plazebogruppe bei 10 von 65 Patienten (15,4%). Die statistische Signifikanz dieses Ergebnisses wird nicht angegeben.

Eine Subgruppenanalyse der postmenopausalen Frauen (31 in der Etidronat-Gruppe – 32 in der Plazebogruppe) zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil für die Etidronat-Gruppe.

Fazit der Verfasser: Eine intermittierende Etidronat-Therapie beugt einem Knochensubstanzverlust an der Wirbelsäule und des Femurs (Trochanter) vor.

Anmerkung der Geschäftsführung: Die Knochendichte wurde in dieser Studie nicht als Einschlusskriterium angewandt. Eine Berechnung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten ist nicht erfolgt und kann aus den dargestellten Daten auch nicht nachträglich erstellt werden.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie belegt nicht die diagnostische Wertigkeit der Osteodensitometrie in Bezug auf eine Therapieentscheidung beim einzelnen Patienten. Aus den Knochendichteabnahmen in der Plazebogruppe lassen sich keine Schwellenwerte zur Therapieentscheidung ableiten.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: Als Diagnostikstudie III (keine Berechnung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten möglich).

Studie zur Osteoporose als Folge therapeutischer Maßnahmen - Patienten, bei welchen eine Glucocorticoidtherapie von mindestens sechs Monaten durchgeführt wird und die verabreichte Dosis von 7,5 Prednison-äquivalent pro Tag überschritten wird

Lane, N. E., Sanchez, S., Modin, G. W., Genant, H. K., ini, E., and Arnaud, C. D. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin.Invest.* 102(8), 1627-1633. 10-15-1998.

Fragestellung: Kann eine Therapie mit PTH eine Kortikosteroid-induzierte Osteoporose bei postmenopausalen Frauen unter Hormonersatztherapie umkehren?

Beschreibung: Zweiarmige, 12-monatige, randomisierte, kontrollierte Therapiestudie an 51 Frauen (28 erhielten PTH plus Oestrogen, 23 Patienten erhielten ausschließlich Oestrogen). Die Frauen wurden aufgrund verschiedener chronisch-entzündlicher, nicht-infektiöser Erkrankungen mit Steroiden behandelt. Ein weiteres Eingangskriterium war eine Knochendichte, die mehr als -2,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert eines jungen Vergleichskollektivs lag. Die Patientinnen wurden 1 Monat nach Studienbeginn und anschließend alle 3 Monate nachuntersucht. Mittels QCT an der LWS wurde die Knochendichte zu Beginn der Studie und nach 12 Monaten gemessen. Mittels DEXA wurde zu Beginn der Studie und alle 6 Monate die Knochendichte an der Wirbelsäule, Hüfte und am Unterarm bestimmt.

Die mittlere Steigerung der Knochendichte betrug in der PTH-Gruppe an der LWS 35% (QCT) bzw. 11% (DEXA) – in der nicht mit PTH behandelten Gruppe 1,7% (QCT) bzw. 0% (DEXA). Die Unterschiede waren im Vergleich der beiden Gruppen statistisch signifikant. Die Unterschiede an der Hüfte und am Unterarm waren im Vergleich der beiden Gruppen nicht statistisch signifikant.

Fazit der Verfasser: Die Resultate legen nahe, daß PTH die Knochendichte bei postmenopausalen Frauen unter Hormonersatztherapie mit einer Kortikosteroid-induzierten Osteoporose am zentralen Skelett dramatisch erhöht.

Anmerkung der Geschäftsführung: Frakturen waren keine Zielgröße der Studie, so daß der Einfluß der Knochendichtesteigerungen auf die Frakturnraten unklar bleibt. Dabei wäre auch in einer Vergleichsgruppe zu evaluieren, ob nicht auch Frauen mit einer höheren Knochendichte von der Therapie profitieren.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zur Osteoporose als Folge therapeutischer Maßnahmen - Patienten, bei welchen eine Glucocorticoidtherapie von mindestens sechs Monaten durchgeführt wird und die verabreichte Dosis von 7,5 Prednison-äquivalent pro Tag überschritten wird

Pitt, P., Li, F., Todd, P., Webber, D., Pack, S., and Moniz, C. A double blind placebo controlled study to determine the effects of intermittent cyclical etidronate on bone mineral density in patients on long-term oral corticosteroid treatment [see comments]. Thorax 53(5), 351-356. 5-1998.

Fragestellung: Welchen Einfluß hat eine intermittierende, zyklische Therapie mit Etidronat auf die Knochendichte bei Patienten unter einer Steroidtherapie?

Beschreibung: Zweiarmige, randomisierte, plazebokontrollierte Therapiestudie an 49 Patienten unter einer Langzeit-Steroidtherapie (> 6 Monate). Die Patienten erhielten entweder 400mg Etidronat pro Tag oder einen Plazebo über 14 Tage, gefolgt von einer Kalzium- und Vitamin D-Gabe über 76 Tage in beiden Gruppen. Dieser Zyklus wurde achtmal wiederholt bis zu einer Gesamttherapiedauer von 2 Jahren. Knochendichtemessungen (DEXA) wurden an der LWS und an der Hüfte zu Beginn der Studie durchgeführt und alle 6 Monate wiederholt.

Die Etidronatgruppe umfasste 26 Patienten – die Plazebogruppe 23 Patienten. 43% der Patienten litten an Asthma. Eines der Einschlusskriterien war eine Knochendichte von mindestens einer Standardabweichung unter dem Mittelwert einer Vergleichsgruppe (alters- und geschlechtsangepasst). Primäre Zielgröße der Studie war die prozentuale Änderung der Knochendichte in der 104. Woche im Vergleich mit der bei Studienbeginn gemessenen Knochendichte.

An der LWS wurde eine statistisch signifikante Steigerung der Knochendichte von 4,5% beobachtet. An der Hüfte wurden keine statistisch signifikanten Änderungen der Knochendichte beobachtet.

Fazit der Verfasser: Die Ergebnisse der Studie zeigen, daß bei Patienten mit einer Osteoporose aufgrund einer Langzeit-Steroidtherapie eine intermittierende, zyklische Etidronattherapie bei zusätzlicher Gabe von Kalzium und Vitamin D die Knochendichte an der LWS statistisch signifikant steigert.

Anmerkung der Geschäftsführung: Frakturen waren keine Zielgröße der Studie, so daß der Einfluß der Knochendichtesteigerungen auf die Frakturraten unklar bleibt. Dabei wäre auch in einer Vergleichsgruppe zu evaluieren, ob nicht auch Patienten mit einer höheren Knochendichte von der Therapie profitieren.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

13.2.11. Osteoporose als Folge therapeutischer Maßnahmen - Organtransplantation

Übersicht:

Primärstudien:

Garcia-Delgado, I., Prieto, S., Gil-Fraguas, L., Robles, E., Rofilanchas, J. J., and Hawkins, F. Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation. *Calcif.Tissue Int.* 60(2), 155-159. 2-1997.

Grotz, W. H., Rump, L. C., Niessen, A., Schmidt-Gayk, H., Reichelt, A., Kirste, G., Olschewski, M., and Schollmeyer, P. J. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. *Transplantation* 66(8), 1004-1008. 10-27-1998.

Valero, M. A., Loinaz, C., Larrodera, L., Leon, M., Moreno, E., and Hawkins, F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcif.Tissue Int.* 57(1), 15-19. 7-1995.

Studie zur Osteoporose als Folge therapeutischer Maßnahmen - Organtransplantation

Garcia-Delgado, I., Prieto, S., Gil-Fraguas, L., Robles, E., Rofilanchas, J. J., and Hawkins, F. Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation. Calcif.Tissue Int. 60(2), 155-159. 2-1997.

Fragestellung: Welche Effekte haben Therapien mit Calcitonin, Etidronat und Calcidiol bei einem Knochensubstanzverlust nach einer Herztransplantation?

Beschreibung: Dreiarmige, randomisierte, kontrollierte Therapiestudie an 40 Patienten. Die Studiendauer betrug 18 Monate. Die Knochendichte wurde an der Wirbelsäule mittels DEXA bei Aufnahme in die Studie und nach 6, 12 und 18 Monaten gemessen. 13 Patienten wurden mit Calcitonin, 14 mit Etidronat und 13 mit Calcidiol behandelt. 39 Patienten waren Männer.

Nach 18 Monaten war die Knochendichte in der Calcidiolgruppe um 4,9% gestiegen und in der Calcitonin-Gruppe um -1,19% sowie in der Etidronat-Gruppe um -0,19% gefallen.

Zu Wirbelkörperfrakturen kam es bei 4 Patienten der Calcitonin-Gruppe, bei 3 Patienten der Etidronat-Gruppe und bei keinem in der Calcidiol-Gruppe.

Fazit der Verfasser: In dieser Studie hat sich die Gabe von Calcidiol als die effektivste Maßnahme zur Prävention und Behandlung eines Knochensubstanzverlustes bei Patienten nach einer Herztransplantation erwiesen.

Anmerkung der Geschäftsführung: Frakturen waren keine Zielgröße der Studie, so daß der Einfluß der Knochendichtesteigerungen auf die Frakturraten unklar bleibt. In dieser Studie scheint ein bestimmter Schwellenwert der (erniedrigten) Knochendichte nicht als Eingangskriterium fungiert zu haben. Die Knochendichte lag in der Calcidiol-Gruppe zu Studienbeginn deutlich höher als in den beiden anderen Gruppen. Dies könnte mit die deutlich besseren Ergebnisse in dieser Gruppe erklären – und ein Indiz dafür sein, daß auch (oder gerade) bei weniger deutlich erniedrigten Knochendichtewerten die Patienten von einer Therapie profitieren.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zur Osteoporose als Folge therapeutischer Maßnahmen - Organtransplantation

Grotz, W. H., Rump, L. C., Niessen, A., Schmidt-Gayk, H., Reichelt, A., Kirste, G., Olschewski, M., and Schollmeyer, P. J. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. Transplantation 66(8), 1004-1008. 10-27-1998.

Fragestellung: Welchen Effekt hat eine Therapie mit Clodronat bzw. Calcitonin bei Patienten mit einer Osteopenie oder Osteoporose nach einer Nierentransplantation?

Beschreibung: Dreiarmige, randomisierte, kontrollierte Therapiestudie an 46 Patienten. Die Studiendauer betrug 12 Monate. Die Knochendichte wurde zu Beginn der Studie und nach 12 Monaten mittels DEXA an der LWS und am Femurhals bestimmt. Ein Eingangskriterium der Studie war eine Knochendichte, die mindestens 1,5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert einer Referenzpopulation lag.

16 Patienten wurden mit Calcitonin, 15 Patienten mit Clodronat und 15 Patienten mit Plazebo behandelt. Alle Patienten erhielten 500mg Kalzium pro Tag.

In der Clodronatgruppe stieg die Knochendichte um 4,6% an, in der Calcitonin-Gruppe um 3,2% und in der Plazebogruppe um 1,8%. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht statistisch signifikant. Der PTH-Spiegel erhöhte sich signifikant in den Therapiegruppen um 116%.

Fazit der Verfasser: Eine cyclische Therapie oder Calcitonin scheint einen Anstieg der Knochendichte an der LWS bei Patienten mit einer niedrigen Knochenmasse nach Nierentransplantation zu bewirken. Die Therapie hatte keine unerwünschten Effekte auf die Transplantatfunktion, scheint jedoch einen vorbestehenden sekundären Hyperparathyreoidismus zu verstärken.

Anmerkung der Geschäftsführung: Frakturen waren keine Zielgröße der Studie, so daß der Einfluß der Knochendichtesteigerungen auf die Frakturraten unklar bleibt. Dabei wäre auch in einer Vergleichsgruppe zu evaluieren, ob nicht auch Patienten mit einer höheren Knochendichte von der Therapie profitieren.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zur Osteoporose als Folge therapeutischer Maßnahmen - Organtransplantation

Valero, M. A., Loinaz, C., Larrodera, L., Leon, M., Moreno, E., and Hawkins, F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcif.Tissue Int.* 57(1), 15-19. 7-1995.

Fragestellung: Welchen therapeutischen Effekt hat eine Therapie mit Etidronat bei Patienten mit einer erniedrigten Knochendichte nach einer Lebertransplantation?

Beschreibung: Zweiarmlige, randomisierte Therapiestudie an 40 Patienten nach einer Lebertransplantation. Die Dauer der Studie betrug 12 Monate. Ein Eingangskriterium war eine im Vergleich zum Mittelwert einer Referenzpopulation um 2 Standardabweichungen herabgesetzte Knochendichte. Die Knochendichte wurde mittels DEXA an der Wirbelsäule bei Aufnahme in die Studie und 12 Monate später bestimmt. 17 Patienten wurden mit Calcitonin behandelt – 23 Patienten mit Etidronat. Alle Patienten nahmen 1000mg Kalzium pro Tag ein.

In beiden Gruppen wurde ein signifikanter Anstieg der Knochendichte beobachtet (6,4% in der Calcitonin-Gruppe – 8,2% in der Etidronat-Gruppe). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht statistisch signifikant.

Fazit der Verfasser: Die Ergebnisse der Studie zeigen, daß antiresorptive Medikamente bei einer Osteoporose nach Lebertransplantation für die betroffenen Patienten von Vorteil sein könnten.

Die Patienten hatten im Vergleich zu geschlechts- und altersangepassten Vergleichsgruppen statistisch signifikant niedrigere Knochendichtewerte.

Anmerkung der Geschäftsführung: Frakturen waren keine Zielgröße der Studie, so daß der Einfluß der Knochendichtesteigerungen auf die Frakturraten unklar bleibt. Dabei wäre auch in einer Vergleichsgruppe zu evaluieren, ob nicht auch Patienten mit einer höheren Knochendichte von der Therapie profitieren.

Fazit des Arbeitsausschusses (16.Sitzung am 25.03.1999):

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

13.2.12. Idiopathische Osteoporose (Bei Adoleszenten und Erwachsenen)

Übersicht:

Primärstudien:

Cumming, W. A. Idiopathic juvenile osteoporosis. J Can.Assoc.Radiol. 21(1), 21-26. 3-1970.

Lorenc, R. S., Matusik, H., Olszaniecka, M., and Lebidowski, M. Potential of densitometric measurement in selected pediatric subject. Acta Univ.Carol.[Med] (Praha.) 40(1-4), 23-28. 1994.

Saggese, G., Bertelloni, S., Baroncelli, G. I., Perri, G., and Calderazzi, A. Mineral metabolism and calcitriol therapy in idiopathic juvenile osteoporosis. Am.J Dis.Child 145(4), 457-462. 4-1991.

Smith, R. Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. Br.J Rheumatol. 34(1), 68-77. 1-1995.

Villaverde, V., De Inocencio, J., Merino, R., and Garcia-Consuegra, J. Difficulty walking. A presentation of idiopathic juvenile osteoporosis. J Rheumatol. 25(1), 173-176. 1-1998.

Studie zur Idiopathischen Osteoporose (Bei Adoleszenten und Erwachsenen)

Cumming, W. A. Idiopathic juvenile osteoporosis. J Can.Assoc.Radiol. 21(1), 21-26. 3-1970.

Fragestellung: Unterscheidet sich der Verlauf der idiopathischen Osteoporose bei den beschriebenen Patienten von anderen Veröffentlichungen?

Beschreibung: Retrospektive Beschreibung einer Fallserie von 8 Kindern im Alter von 3 bis 12 Lebensjahren in Toronto, Kanada. Die bekannten Ursachen einer Osteoporose waren bei diesen Kindern ausgeschlossen worden. Alle Fälle zeichneten sich durch einen abrupten Krankheitsbeginn (Frakturen) bei vorher unauffälligem Gesundheitsstatus aus. Im Verlauf kam es über einen gewissen Zeitraum zu einer progressiven Verschlechterung und einer anschließenden Stabilisierung, jedoch nicht zu einer restitutio ad integrum. Bei 6 der 8 Patienten waren initial metaphysäre Frakturen des Unterschenkels aufgetreten. In den Röntgenaufnahmen waren Demineralisationen zu erkennen – die Frakturheilung war jedoch durch eine periostale Knochenneubildung gekennzeichnet.

Fazit der Verfasser: Das Krankheitsbild ist nicht klar abgrenzbar gegen z.B. eine Osteogenesis imperfecta tarda. Die Wirksamkeit der bei diesen Kindern angewandten Therapieversuche bleibt fraglich. Die Vorstellung von 8 Fällen innerhalb weniger Jahre könnte auf geographische, ursächliche Gegebenheiten oder auf eine andere diagnostische Einordnung an anderen Zentren hindeuten.

Anmerkung der Geschäftsführung: Diese Fallsammlung zeigt die Probleme bei der Definition und Diagnostik der idiopathischen, juvenilen Osteoporose auf. Es handelt sich nicht um eine Studie zur Evaluierung der diagnostischen Wirksamkeit der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Fazit des Arbeitsausschusses:

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zur Idiopathischen Osteoporose (Bei Adoleszenten und Erwachsenen)

Lorenc, R. S., Matusik, H., Olszaniecka, M., and Lebedowski, M. Potential of densitometric measurement in selected pediatric subject. *Acta Univ.Carol.[Med] (Praha.)* 40(1-4), 23-28. 1994.

Fragestellung: Welche diagnostische Wertigkeit hat die Osteodensitometrie bei bestimmten pädiatrischen Erkrankungen?

Beschreibung: Fall-Kontrollstudie an 302 gesunden zufällig ausgewählten Schulkindern (151 Jungen und 151 Mädchen, Alter 6-18,9 Lebensjahre) in Warschau, Polen. Die Patientengruppe (ähnliche Altersverteilung) umfasste 85 Kinder. Davon litten 45 Kinder an einer idiopathischen, juvenilen Osteoporose – 40 Kinder hatten eine Osteogenesis imperfecta.

Die Knochendichte wurde mittels DPA am gesamten Körper und an der lumbalen Wirbelsäule gemessen.

Die Messung der Knochendichte am gesamten Körper scheint ein besserer Parameter zu sein, da es mit dem Alter der Kinder stärker korreliert als die Knochendichte an der LWS. Die Knochendichtewerte waren bei Kindern mit einer idiopathischen Osteoporose mit dem Krankheitsstatus (akut/chronisch) assoziiert, wobei Patienten in der akuten Phase deutlich niedrigere Dichtewerte hatten als die Patienten in der chronischen Phase. Bei 10 Kindern mit einer Osteogenesis imperfecta lagen normale Knochendichte vor – bei der Mehrzahl dieser Patienten lagen erniedrigte Knochendichtewerte vor. Diese Gruppierung anhand der Knochendichte korrelierte nicht mit der klinischen Beurteilung der Krankheitsintensität.

Fazit der Verfasser: Die Messung der Knochendichte am gesamten Körper könnte eine bedeutende Rolle in der Verlaufsbeobachtung und Bewertung der Körperentwicklung bei Kindern spielen. Die Osteodensitometrie ist eine wertvolle Methode für die Diagnostik und Verlaufsbeobachtung von Knochenpathologien bei Kindern.

Anmerkung der Geschäftsführung: Die Studie bestätigt erniedrigte Knochendichtewerte bei Kindern mit einer manifesten Osteoporose. Sie stellt keine Informationen bezüglich der Wertigkeit der Osteodensitometrie zur Prädiktion einer idiopathischen Osteoporose bzw. eines Therapiemonitorings bei manifester idiopathischer Osteoporose bereit.

Fazit des Arbeitsausschusses:

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zur Idiopathischen Osteoporose (Bei Adoleszenten und Erwachsenen)

Saggese, G., Bertelloni, S., Baroncelli, G. I., Perri, G., and Calderazzi, A. Mineral metabolism and calcitriol therapy in idiopathic juvenile osteoporosis. Am.J Dis.Child 145(4), 457-462. 4-1991.

Fragestellung: Wie wirksam ist eine Calcitriol-Therapie bei Kindern mit einer idiopathischen, juvenilen Osteoporose gemessen an der Frakturrate und der Knochendichte?

Beschreibung: Therapiestudie an 4 Kindern (Alter 2,3 bis 12,6 Lebensjahre) in Pisa, Italien. Die Kinder litten an einer idiopathischen, juvenilen Osteoporose mit Knochenschmerzen, rekurrenten Frakturen meist an den Metaphysen der langen Röhrenknochen und Gangschwierigkeiten. 3 Kinder wurden mit Calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciferol), während 1 Kind nicht behandelt wurde, weil die Eltern eine Behandlung ablehnten. Die Patienten wurden über einen Zeitraum von 3 Jahren nachbeobachtet. Die Knochendichte wurde mittels SPA am Radius bei Aufnahme in die Studie und alle 6 Monate bestimmt. Während der ersten Monate der Behandlung verließen die Patienten nicht ihre Wohnungen, um die Frakturgefährdung zu minimieren. Bei den behandelten Kindern kam es zu einer Reduktion der Frakturrate und einer Verbesserung der klinischen Symptomatik. Auch kam es zu einer Erhöhung der Knochendichte. Eines der drei behandelten Kinder konnte nur über ein Jahr nachbeobachtet werden (lost to follow-up). Bei dem unbehandelten Kind kam es zu einem vergleichsweise langsamen Anstieg der Knochendichte. Die Frakturrate blieb bei der gleichen Frequenz wie vor Studienbeginn (3 bis 5 Frakturen pro Jahr). Ob auch dieses Kind in den ersten Monaten der Studie die Wohnung nicht verließ wird nicht berichtet.

Fazit der Verfasser: Die Applikation von Calcitriol scheint eine effektive Behandlungsoption bei einer idiopathischen, juvenilen Osteoporose darzustellen. Da es sich bei der idiopathischen, juvenilen Osteoporose jedoch um eine spontan abheilende Erkrankung handelt, sind weitere Therapiestudien erforderlich, um definitive Schlußfolgerungen ziehen zu können.

Anmerkung der Geschäftsführung: Gemäß dem Fazit der Autoren ist festzustellen, daß der diagnostische Wert einer Osteodensitometrie in Bezug auf Therapieentscheidungen und der Nutzen hinsichtlich eines Therapiemonitorings durch die bisherigen Studien auch nicht ansatzweise belegt werden konnte.

Fazit des Arbeitsausschusses:

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zur Idiopathischen Osteoporose (Bei Adoleszenten und Erwachsenen)

Smith, R. Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. *Br.J Rheumatol.* 34(1), 68-77. 1-1995.

Fragestellung: Wie sollte eine idiopathische, juvenile Osteoporose behandelt werden?

Beschreibung: Beschreibung einer Fallserie von 21 Patienten in Oxford, Großbritannien, die bis zu 23 Jahre nachbeobachtet wurden. Das Alter der Patienten bei Diagnose lag zwischen 9 Monaten und 13 Lebensjahren. Es zeigten sich keine bedeutenden Unterschiede zwischen den 12 Jungen und 9 Mädchen. Als Hauptsymptome traten Frakturen der langen Röhrenknochen, Rückenschmerzen, Gangabweichungen, eine progressive Kyphose und Wachstumsstörungen auf. Einige Patienten litten gleichzeitig an mehreren dieser Symptome. Einzelne Ergebnisse von Knochendichtemessungen liegen von 9 Patienten vor. Bei drei dieser 9 Patienten wurden die tiefsten Werte kurz nach Auftreten der Symptome gemessen. In einem Fall wurde unerwartet an der Wirbelsäule mittels QCT eine normale Knochendichte gemessen.

Metaphysäre Kompressionsfrakturen der Unterschenkel, die häufig bilateral und symmetrisch auftreten, sind ein regemäßiger und auffallender Befund zusammen mit Arealen erhöhter Dichte als Hinweis auf Steßfrakturen. An den Wirbelkörpern imponiert eine extreme symmetrische Bikonkavität.

Fazit der Verfasser: Aufgrund der spontanen Abheilung der Erkrankung ist es unmöglich, die Wirksamkeit der vielfältigen Therapieoptionen zu belegen.

Anmerkung der Geschäftsführung: Die Autoren äußern sich nicht klar zum Stellenwert der Osteodensitometrie bei dieser Indikation. Die Diagnose einer idiopathischen, juvenilen Osteoporose ist bei allen Patienten klinisch und durch typische, radiologische Befunde gestellt worden. Die Knochendichte ist nur bei einer Subgruppe und zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten gemessen worden. Die Berichte stellen keine Informationen zur Beurteilung des Stellenwertes der Osteodensitometrie in Bezug auf Therapieentscheidungen bereit.

Fazit des Arbeitsausschusses:

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation. Die Autoren weisen auf die Unmöglichkeit bei dieser spontan abheilenden Erkrankung hin, die Wirksamkeit von Therapieoptionen valide zu belegen.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

Studie zur Idiopathischen Osteoporose (Bei Adoleszenten und Erwachsenen)

Villaverde, V., De Inocencio, J., Merino, R., and Garcia-Consuegra, J. Difficulty walking. A presentation of idiopathic juvenile osteoporosis. *J Rheumatol.* 25(1), 173-176. 1-1998.

Fragestellung: Wie wirksam sind die therapeutischen Optionen bei einer idiopathischen, juvenilen Osteoporose und ist die Knochendichte geeignet, den Therapieerfolg zu monitoren?

Beschreibung: 2 Fälle einer idiopathischen, juvenilen Osteoporose werden dargestellt, deren primäres Symptom Gangstörungen waren (Madrid, Spanien). Es handelte sich um ein 8,5 Jahre altes Mädchen und einen 10 Jahre alten Jungen. Beide Kinder zeigten die im Fazit beschriebenen radiologischen Auffälligkeiten der Erkrankung.

Bei dem Mädchen kam es trotz einer Therapie mit Wachstumshormonen zu neuen Frakturen, so daß die Therapie durch Vitamin D, Kalzium und Calcitonin ergänzt wurde. Es konnten keine klinischen Fortschritte oder Erhöhung der Knochendichte verzeichnet werden. Erst nach operativen Eingriffen kam zu einer deutlichen Besserung der klinischen Symptomatik. Bei Abfassung der Veröffentlichung war das Mädchen 13 Jahre alt und asymptomatisch. Die Knochendichtewerte (DEXA) lagen weiterhin unter den Normalwerten.

Der Junge zeigte eine Hyperkalzämie und wurde dementsprechend mit Hydrochlorothiazid sowie Calcitonin und Calcifediol behandelt. Nach 4 Monaten war der Junge fähig mit Stützen zu gehen. 5 Monate nach der Diagnose entwickelte er Kompressionsfrakturen der thorakalen und Lendenwirbelsäule (T10 bis L4). Bis zu seinem 11 Lebensjahren hatte er keine weiteren Frakturen erlitten, hatte weiterhin niedrige Knochendichtewerte (DEXA) an der LWS und brauchte weiterhin Gehhilfen.

Fazit der Verfasser: Bei der idiopathischen, juvenilen Osteoporose handelt es sich um eine seltene Erkrankung mit weniger als 150 publizierten Fällen. Die Diagnose dieser Erkrankung wird radiologisch gestellt, durch Beobachtung einer ernsten Osteopenie der langen Röhrenknochen und metaphysären Diskontinuitäten sowie transversalen dichten Linien, welche die charakteristischen Kompressionsfrakturen der idiopathischen, juvenilen Osteoporose darstellen. Am axialen Skelett werden üblicherweise bikonkave Wirbelkörper gesehen. Die Osteodensitometrie bestätigt eine Abnahme der Knochenmasse.

Die unklare Wirksamkeit der therapeutischen Optionen und die regelhafte Spontanabheilung der Erkrankung führen zu dem Vorschlag, nur diese Patienten zu behandeln, welche biochemische Abnormalitäten wie z.B. niedrige Vitamin D-Konzentrationen im Serum aufweisen. Es ist jedoch nicht möglich nachzuweisen, inwieweit eine Behandlung die Rate des Knochenverlustes verlangsamt.

Anmerkung der Geschäftsführung: In dieser aktuellen Veröffentlichung aus dem Jahre 1998 wird anhand von 2 Fallbeispielen der aktuelle Stand des medizinischen Wissens zur idiopathischen, juvenilen Osteoporose aus Sicht der Autoren dargestellt. Die diagnostische Wirksamkeit der Osteodensitometrie wird lediglich in einer Bestätigung einer verminderten Knochenmasse gesehen. Die Osteodensitometrie erscheint ungeeignet, therapeutische Maßnahmen mit Hilfe der Knochendichte zu steuern.

Fazit des Arbeitsausschusses:

Die Studie belegt nicht den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei dieser Indikation.

Evidenzeinstufung durch den Arbeitsausschuß in Bezug auf die Fragestellung des Arbeitsausschusses: III.

13.3. Antrag und Begründung (ohne Anlagen)

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

- Körperschaft des öffentlichen Rechts -

ABTEILUNG LEISTUNGSEVALUATION

50865 Köln, 28.10.97

Postfach 41 05 40

Hausadresse:
Herbert-Lewin-Str. 3
50931 Köln

Telefon (02 21) 40 05-0
Durchwahl (02 21) 40 05-328
Telefax (zentral) (02 21) 40 80 39
Telefax (Abt.) (02 21) 40 05-178
Internet <http://www.kbv.de>
email: Evaluation@kbv.de

Vorlage für den Arbeitsausschuß „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen

Vorschlag zur Überprüfung einer bereits erbrachten vertragsärztlichen Leistung gemäß § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V

Methode / Indikation:

Osteodensitometrie zur Bestimmung der Knochenmineraldichte

Begründung:

Der diagnostische Nutzen der Osteodensitometrie ist aufgrund der vorliegenden Gutachten und Stellungnahmen anzuzweifeln. Ein Nutzen bei einigen wenigen, klar umschriebenen Indikationen wird von Sachverständigen dennoch postuliert. Diese unklare Situation hinsichtlich dieser bereits seit langem erbrachten vertragsärztlichen Leistung erfordert eine Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V.

Bezüglich der Kriterien therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit sind folgende Aussagen zu treffen:

- zum therapeutischen und diagnostischen Nutzen:

Nach dem Gutachten von Prof. Köbberling et al. ist ein medizinischer Nutzen der „Knochendichtemessung“ nicht belegt, er erscheint nach den vorliegenden Daten sehr unwahrscheinlich. Die verschiedenen Geräte zahlreicher Hersteller mit jeweils unterschiedlichen Lokalisationsmöglichkeiten der Meßorte sind nicht standardisiert und daher untereinander nicht vergleichbar (Anlage 1).

Demgegenüber sieht der Beraterkreis des gemeinsamen Qualitätsausschusses der Ärzte und Krankenkassen den diagnostischen Nutzen der Osteodensitometrie bei folgenden Indikationen als gesichert an (Anlagen 2 und 3):

- 2 -

1. Patienten mit a) Sexualhormonmangel und b) mindestens einem der folgenden Risikofaktoren: - familiäres Osteoporoserisiko, - krankheitsbedingter Calciummangel,
2. Patienten mit Frakturen bzw. Wirbelkörperverformung ohne adäquates Trauma,
3. Patienten, bei welchen eine Glucocorticoidtherapie von mindestens sechs Monaten geplant ist und die verabreichte Dosis von 7,5 Prednisonäquivalent pro Tag überschritten wird,
4. Asymptomatischem Hyperparathyreoidismus,
5. Organtransplantation,
6. Komplexen Osteopathien: - Anorexia nervosa, Osteogenesis imperfecta und andere Collagenkrankheiten,
7. Therapiekontrollen beim Einsatz von Therapeutika mit nachgewiesener Osteoporosewirksamkeit unter kontrollierten Bedingungen, sofern die Behandlung der Osteoporose für die Prognose des Patienten von Bedeutung ist (Kontrolluntersuchungen höchstens zweijährlich)

- zur medizinischen Notwendigkeit:

Der Informationsgewinn aller Methoden bezüglich der nicht eindeutig definierten Erkrankung Osteoporose ist gering (Anlage 1).

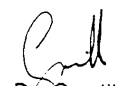
- zur Wirtschaftlichkeit:

Die Osteodensitometrie ist im EBM unter der Nr. 5300 aufgeführt. Unter dieser EBM-Nummer sind zur Zeit folgende drei Verfahren abrechenbar: DPX (Dual-Photonen Absorption mittels Röntgenstrahlen), pqCT (quantitatives CT), oder übliches CT-Verfahren mit spezifischer Software. Im Jahre 1996 wurden ca. 766.000 osteodensitometrische Untersuchungen abgerechnet, was bei einem durchschnittlichen Punktwert von 6,99 (GKV) einem Geldvolumen von ca. 24 Millionen DM entspricht.

Anlagen zur Begründung:

1. Der Diagnostische Wert der Osteodensitometrie beim Krankheitsbild der Osteoporose, Ein Forschungsgutachten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit, Verfasser: S. Lange, K. Richter, J. Köbberling, September 1993 (Deckblatt, komplettes Gutachten kann auf Anforderung als Kopie zugestellt werden);
2. Indikationen zur Bestimmung der Knochendichte mit dem Verfahren der Osteodensitometrie, Beraterkreis des gemeinsamen Qualitätsausschusses der Ärzte und Krankenkassen;
3. Stellungnahme „Indikationskatalog zur Bestimmung der Knochendichte“ der Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin, Prof. G. Ollenschläger.


Dr. Rheinberger


Dr. Gawlik

13.4. Veröffentlichung der Ankündigung der Beratung im Bundesanzeiger Nr. 243 vom 31.12.1997

Bundesanzeiger

SSN 0344-7634

Herausgegeben vom Bundesministerium der Justiz

Seite 15 229

Jahrgang 49

Ausgegeben am Mittwoch, dem 31. Dezember 1997

Nummer 243

Inhalt

Table with 2 columns: Amtlicher Teil (Verordnungen, Bekanntmachungen) and Seite. Includes items like 'Einhundertsechunddreißigste Verordnung zur Änderung der Einfuhrliste' and 'Bekanntmachung über die Verlängerung der Ausnahmeregelung für die Reisefreigrenze für Waren...'.

Table with 2 columns: Amtlicher Teil (Verordnungen, Bekanntmachungen) and Seite. Includes items like 'Bekanntmachung Nr. 134/97/41 - Verkauf von Rindfleisch zur Versorgung der Kanarischen Inseln' and 'Bekanntmachung über die Registrierung, Zulassung und Nachlassung von Arzneimitteln...'.

Table with 2 columns: Nichtamtlicher Teil and Seite. Includes 'europä-blietter Nr. 4/1997'.

Amtlicher Teil

Verkündungen

Bundesministerium für Wirtschaft

Einhundertsechunddreißigste Verordnung zur Änderung der Einfuhrliste - Anlage zum Außenwirtschaftsgesetz - Vom 11. Dezember 1997

Auf Grund des § 27 Abs. 1 Satz 1 und 2 in Verbindung mit § 2 Abs. 1, 3 und 4, § 10 Abs. 2 bis 4 sowie § 20 Abs. 1 des Außenwirtschaftsgesetzes in der im Bundesgesetzblatt Teil III, Gliederungsnummer 7400-1, veröffentlichten bereinigten Fassung, von denen § 27 Abs. 1 Satz 1 und 2 durch Artikel 1 Nr. 2 und § 28 Abs. 1 durch Artikel 1 Nr. 1 des Gesetzes vom 8. Oktober 1990 (BGBl. I S. 1905) und § 2 Abs. 4 durch Artikel 1 Nr. 1 Buchstabe b des Gesetzes vom 28. Februar 1992 (BGBl. I S. 372) neu gefaßt worden sind, verordnen die Bundesregierung und auf Grund des § 27 Abs. 1 Satz 1 und 2 in Verbindung mit § 2 Abs. 1, 3 und 4, § 5, § 10 Abs. 2 bis 4 des Außenwirtschaftsgesetzes, von denen § 5 durch Artikel 1 Nr. 2 des Gesetzes vom 20. Juli 1990 (BGBl. I S. 1457) neu gefaßt wurden ist, das Bundesministerium für Wirtschaft im Einvernehmen mit dem Auswärtigen Amt und dem Bundesministerium der Finanzen:

Artikel 1 Die Einfuhrliste - Anlage zum Außenwirtschaftsgesetz - in der Fassung der Verordnung vom 18. Dezember 1996 (BAnz. S. 13 389), zuletzt geändert durch die Verordnung vom 3. Juli 1997 (BAnz. S. 9033), erhält die Fassung der Anlage 1.

Artikel 2 Diese Verordnung tritt am 1. Januar 1998 in Kraft. Bonn, den 11. Dezember 1997

Der Bundeskanzler Dr. Helmut Kohl Der Bundesminister für Wirtschaft Rexrodt

*) Die Einfuhrliste wird als Beilage zur heutigen Ausgabe des Bundesanzeigers veröffentlicht (siehe Beilagehinweis).

Bundesgesetzblatt

Seiten erschienen: Teil I

Inhalt der Nr. 46 vom 23. Dezember 1997

Ausführlicher Inhalt S. 15 210 dieser Ausgabe des Bundesanzeigers

Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften

Seiten erschienen: Nr. L 344 vom 18. Dezember 1997

Ausführlicher Inhalt S. 25 207 dieser Ausgabe des Bundesanzeigers

Belegerrhinweis:

Zur heutigen Ausgabe des Bundesanzeigers erscheint die Beilage Nr. 243A:

Einfuhrliste - Anlage zum Außenwirtschaftsgesetz - Die Beilage wird den Abonnenten nur auf Anforderung, die innerhalb einer Frist von zwei Monaten ab dem Erscheinungstag dieser Ausgabe beim Verlag eingegangen sein muß, ohne gesonderte Berechnung zugesandt. Bitte nennen Sie in der Anforderung die über Ihrer Anschrift ausgesprochene Kundennummer. Beilagen zum Bundesanzeiger werden nur im Rahmen eines Abonnements ohne Aufpreis ausgeliefert. Bei Einzelbezug des Bundesanzeigers sind Beilagen nicht enthalten. Einzelsätze der Beilage, Umfang 448 Seiten DIN A4, können zum Preis von 137,00 DM (inkl. Mehrwertsteuer, zuzüglich Versandkosten) bei der Bundesanzeiger Verlagsges. mbH., Postfach 10 05 34, 50445 Köln, bezogen werden.

Belegerrhinweis:

Für die Abonnenten des Bundesanzeigers wird der heutigen Ausgabe die Beilage Nr. 243B: europä-blietter Nummer 4/1997 beigelegt. Beilagen zum Bundesanzeiger werden nur im Rahmen eines Abonnements ohne Aufpreis ausgeliefert. Bei Einzelbezug des Bundesanzeigers sind Beilagen nicht enthalten. Einzelsätze der Beilage, Umfang 24 Seiten DIN A5, können zum Preis von 17,90 DM (inkl. Mehrwertsteuer, zuzüglich Versandkosten) bei der Bundesanzeiger Verlagsges. mbH., Postfach 10 05 34, 50445 Köln, bezogen werden.

USA/ANZAUGER VERTRAGES. MITT. FÜR 10 US \$ 24, 50445 KÖLN Postvertriebsstelle - Eingehits bezzahl - G 7777 A

Nr. 243/97

Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 in Verbindung mit § 82 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)

Vom 1. Oktober 1997

Der Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 1997 die nachfolgenden „Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 in Verbindung mit § 82 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V“ beschlossen.

Die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB-Richtlinien) in der Fassung vom 4. Dezember 1990 (Bundesgesetzblatt Nr. 2 vom 31. Januar 1991) werden gleichzeitig in den Nummern 1 bis 9 außer Kraft gesetzt.

Die in den Anlagen 1 bis 3 zu den bisherigen NUB-Richtlinien aufgeführten Beschlüsse des Bundesausschusses gelten fort.

Köln, den 1. Oktober 1997

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
J u n g

Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 in Verbindung mit § 82 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V

1 Gesetzliche Grundlagen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden dürfen in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur erbracht werden, wenn der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen auf Antrag der Kassenzentralen Bundesvereinigung, einer Kassenzentralen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in Richtlinien nach § 82 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 Ermachtigungen abgibt, wonach

- 1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der jeweiligen Therapierichtung
- 2. die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Änderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und
- 3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft die zu Lasten der Krankenkassen erbrachten vertragsärztlichen Leistungen daraufhin, ob sie den Kriterien nach Absatz 1 Nr. 1 entsprechen. Falls die Überprüfung ergibt, daß diese Kriterien nicht erfüllt werden, kann der Bundesausschuss erbrachte vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbrachten werden. Der Bundesausschuss kann auch Leistungen benennen, die den Kriterien nach Absatz 1 Nr. 1 nicht in vollem Umfang entsprechen.

2 Voraussetzungen für die Überprüfung neuer Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden

- 2.1 Als „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethoden können nur Leistungen gelten, die – noch nicht als abrechnungsfähige ärztliche Leistungen im Rhythmischen Bewertungsmaßstab (EBM) enthalten sind oder die – als ärztliche Leistungen im EBM aufgeführt sind, deren Indikation aber wesentliche Änderungen oder Erweiterungen erfahren.

Bestehen Zweifel, ob es sich um eine „neue“ Methode im Sinne der vorangehenden Definition handelt, so ist eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses gemäß § 87 SGB V einzuholen.

- 2.2 Die Überprüfung einer neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethode erfolgt gemäß § 135 Abs. 1 Satz 1 SGB V auf Antrag der Kassenzentralen Bundesvereinigung, einer Kassenzentralen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in ihrer durch den Bundesausschuss beauftragten Arbeitsausschuss. Dabei muß die zu prüfende Methode im Antrag in ihrer Art und bezüglich ihrer Indikation klar beschrieben sein.
- 2.3 Anträge sind schriftlich zu begründen. Mit der Begründung sind Angaben – zum Nutzen der neuen Methode – zur medizinischen Notwendigkeit – und zur Wirtschaftlichkeit auch im Vergleich zu bereits erbrachten Methoden – zu unterbreiten und mit Unterlagen gemäß den Nummern 7.1, 7.2 und 7.3 durch den Antragsteller zu belegen.

Der Antrag soll darüber hinaus Angaben zu den in Nummer 4.1 dieser Richtlinien aufgeführten Kriterien enthalten, um den beantragten Arbeitsausschuss in die Lage zu versetzen, eine Entscheidung über die Prioritäten vorzunehmen.

3 Voraussetzungen für die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen

- 3.1 Als „erbrachte vertragsärztliche Leistungen“ im Sinne des § 135 Abs. 1 Satz 2 SGB V gelten Methoden und zugrundeliegende Indikationen, die im EBM enthalten sind. In Zweifelsfällen ist eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses nach § 87 SGB V einzuholen.

Die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen erfolgt auf Initiative eines der Mitglieder des Bundesausschusses im hierzu beauftragten Arbeitsausschuss. Dabei bezieht sich die Überprüfung auf konkrete Methoden und definierte Indikationen, auch wenn diese im EBM Bestandteil komplexer Leistungsbeschreibungen sind.

Zur Überprüfung einer bereits erbrachten, bestimmten diagnostischen oder therapeutischen Methode ist durch die verantwortlichen Krankenkassen- oder Ärzteseite im hierzu beauftragten Arbeitsausschuss schriftlich darzulegen und durch geeignete Unterlagen zu belegen, welche sich vorliegenden, begründeten Hinweise dafür vorliegen, daß die betreffende Methode in der vertragsärztlichen Versorgung nicht oder nur teilweise den gesetzlichen Kriterien hinsichtlich des „Nutzens“, der „medizinischen Notwendigkeit“ oder „Wirtschaftlichkeit“ entspricht.

4 Prioritätsfestlegung

4.1 Der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss legt unter Berücksichtigung der Relevanz der Methode bei der Diagnostik oder Behandlung bestimmter Erkrankungen, den mit der Anwendung verbundenen Risiken und unter Berücksichtigung voraussichtlicher wirtschaftlicher Auswirkungen fest, welche zur Bewertung anzustehender Methoden vorrangig überprüft werden.

4.2 Der Arbeitsausschuss kann die Beratung einer Methode vorzuziehen oder aussetzen, wenn keine ausreichenden Beurteilungsunterlagen gemäß den Nummern 7.1, 7.2 und 7.3 vorliegen.

5 Vorankündigung der Überprüfung, Einholung von Stellungnahmen

Der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss veröffentlicht diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen. Dabei wird den maßgeblichen Fachverbänden der Ärzteschaften für die jeweiligen Therapierichtung und gegebenenfalls sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Innerhalb einer vom Arbeitsausschuss vorgegebenen Frist sind alle relevanten Unterlagen einzureichen, die geeignet sind, um den „Nutzen“, die „medizinische Notwendigkeit“ und die „Wirtschaftlichkeit“ der betreffenden Methoden nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu belegen.

Die Stellungnahmen haben die in Nummer 2.3 dieser Richtlinien niedergelegten Kriterien zu beachten.

6 Verfahren der Überprüfung

6.1 Der vom Bundesausschuss hierzu beauftragte Arbeitsausschuss stützt sich bei der Überprüfung auf die Datenlagen gemäß Nummer 2.3 bzw. 3.3 sowie auf die Unterlagen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 des Antragstellers oder der veranlassenden Seite im Bundesausschuss, auf die mit den Stellungnahmen zu den Nummern 7.1 bis 7.3 eingegangenen Unterlagen und gegebenenfalls auf die Ergebnisse eigener Recherchen.

6.2 Die Überprüfung auf Erfüllung der gesetzlichen Kriterien des „Nutzens“, der „medizinischen Notwendigkeit“ und der „Wirtschaftlichkeit“ erfolgt stufenweise in der Reihenfolge nach den Nummern 7.1 bis 7.3. Dabei werden Unterlagen berücksichtigt, soweit sie den in den Nummern 8.1 oder 8.2 aufgeführten Evidenzkriterien entsprechen.

6.3 Die Anerkennung einer Methode als vertragsärztliche Leistung setzt voraus, daß die vom Gesetzgeber vorgegebenen Kriterien vom Ausschuss als erfüllt angesehen werden. Der Abschluß einer Methode erfolgt, wenn die vom Gesetzgeber vorgegebenen Kriterien nicht erfüllt sind.

6.4 Besondere Anforderungen werden an den Nachweis des Nutzens entsprechend dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse gestellt. Danach ist zur Erfüllung des Kriteriums des Nutzens einer Methode in der Regel mindestens eine Studie der Evidenzklasse I erforderlich. Liegen bei der Überprüfung bereits erbrachte vertragsärztliche Leistungen Studien dieser Evidenzklasse aus der Vergangenheit nicht vor, so kann der Nutzen aufgrund von Unterlagen niedrigerer Evidenzklassen anerkannt werden.

6.5 Ergibt die Überprüfung, daß die gesetzlich vorgegebenen Kriterien zwar weitgehend, aber nicht im vollen Umfang erfüllt werden, so können diese Methoden gesondert benannt werden.

7 Kriterien

- 7.1 Die Überprüfung der „Nutzens“ einer Methode erfolgt insbesondere auf Grundlage folgender Unterlagen – Studien zum Nachweis der Wirksamkeit bei den beanspruchten Indikationen – Nachweis der therapeutischen Konsequenz einer diagnostischen Methode – Abwägung des Nutzens gegen die Risiken – Bewertung der erwünschten und unerwünschten Folgen („outcomes“) – Nutzen im Vergleich zu anderen Methoden gleicher Zielsetzung

7.2 Die Überprüfung über „medizinischen Notwendigkeit“ einer Methode erfolgt insbesondere auf Grundlage von Unterlagen – der Häufigkeit der zu behandelnden Erkrankung – des Spontanverlaufs der Erkrankung – der diagnostischen oder therapeutischen Alternativen

- 7.3 Die Überprüfung der „Wirtschaftlichkeit“ einer Methode erfolgt insbesondere auf Grundlage einer Darstellung zur – Kostenschätzung zur Anwendung beim einzelnen Patienten – Kosten-Nutzenabwägung im Bezug auf den einzelnen Patienten – Kosten-Nutzenabwägung im Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekosten-Abwägung – Kosten-Nutzenabwägung im Vergleich zu anderen Methoden

8 Bewertung der Materialien

- 8.1 Die Unterlagen zu therapeutischen Methoden werden hinsichtlich ihrer Evidenz in folgender Rangfolge bewertet: – I: Evidenz aufgrund wenigstens einer richtig randomisierten, kontrollierten Studie mit Vorlage kompletter Unterlagen (vorgangswise durchgeführt analog GCP-Standards und veröffentlicht gemäß Consent-Statement) – II: Evidenz aufgrund anderer prospektiver Interventionsstudien – IIb: Evidenz aufgrund von gut geplanten Kohorten- oder Fallkontrollstudien, vorausgesetzt es mehr als einer Studiengruppe – IIc: Evidenz aufgrund von zeitlichen oder räumlichen Vergleichen mit bzw. ohne die zu untersuchenden Interventionen – III: Meinungen anerkannter Autoritäten aufgrund von klinischer Erfahrung, Berichte von Expertenkomitees, Konsensus-Konferenzen

8.2 Die Unterlagen zu diagnostischen Methoden werden hinsichtlich ihrer Evidenz in folgender Rangfolge bewertet: – Ia: Evidenz aufgrund von „Wirksamkeitsuntersuchungen“ der Diagnostik, in denen Vorteile für den Patienten belegt werden, die sich aus der Durchführung der Methode ergeben (sog. Phase-IV-Studien). Hierzu gehört auch die Abwägung von Nutzen, Schaden und Kosten durch den Test. – Ib: Evidenz aufgrund wenigstens einer kontrollierten Diagnostikstudie (sog. Phase-II-Studien), die unter klinischem Routine-Bedingungen durchgeführt wurde und in der Berechnung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten vorgenommen wurden.

- II: Evidenz aufgrund von Studien an definierten Populationen mit und ohne Zielkrankheit (sog. Phase-I-Studien), aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben oder die zumindest eine Berechnung erlauben und eine diagnostische Wertigkeit nahelegen.
- III: Evidenz aufgrund von Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologischen Überlegungen oder deskriptiven Darstellungen

9 Empfehlungen zur Qualitätssicherung

Zu neuen Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden, die nach Auffassung des Bundesausschusses die gesetzlichen Kriterien erfüllen, werden zugleich mit der Anerkennung Empfehlungen abgegeben über die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Anforderungen zur Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und über die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung. Der inhaltlichen Gestaltung der Vereinbarungen der Partner der Bundesmittelverträge nach § 135 Abs. 2 SGB V, die ihrerseits daraufhin die entsprechenden verbindlichen Vereinbarungen zur Qualitätssicherung treffen können.

10 Dokumentation

Zur Überprüfung einer Methode wird zusammenfassend interdokumentiert:

- der Antrag bzw. die Initiative zur Überprüfung und die Begründung
- die der Beschlußvorlage zugrundeliegenden Unterlagen und ihre Evidenzdarstellung
- Beschlußvorschlag und Begründung
- gegebenenfalls Empfehlungen zur Qualitätssicherung

11 Ergebnisse der Überprüfungen, Veröffentlichung

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen veröffentlicht die Ergebnisse der Überprüfungen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V als Beschlüsse in folgenden Anlagen:

- Anlage A: Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden
- Anlage B: Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen
- Anlage C: Methoden, die den gesetzlichen Kriterien des § 135 Abs. 1 SGB V nicht in vollem Umfang entsprechen.

12 Der Bundesausschuss überprüft diese Richtlinien spätestens ein Jahr nach Inkrafttreten.

Inkrafttreten

Die Richtlinien treten am Tage nach der Bekanntmachung in Bundesanzeiger in Kraft.

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende
J u n g

Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)

5. November 1997

Gemäß Nummer 5 der vorstehenden „Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 in Verbindung mit § 82 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V“ veröffentlicht der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen.

Einsprechend der Prioritätsfestsetzung des Ausschusses werden in Kürze folgende, bereits jetzt zu Lasten der GK erbrachte vertragsärztliche Methoden benannt:

- 1. Methoden-Substitution bei Herzinfarkt
- 2. Osteopendosimetrie
- 3. MRT der Mamma
- 4. Extracorporelle Stoßwellentherapie im Rahmen orthopädischer, chirurgischer und schmerztherapeutischer Behandlungen
- 5. Pulswirelose Signaltherapie
- 6. Colon-Hydro-Therapie
- 7. Niedrigdosierter, popullärer Ultraschall
- 8. Viruskastbestimmung bei HIV-Infizierten

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgeblichen Fachverbänden der Ärzteschaften der jeweiligen Therapierichtung und gegebenenfalls sachverständigen Einzelpersonen Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden.

Für alle Schriftsetzungen sowie zur Festlegung der Abgrenzung für Ihre Stellungnahme wenden Sie sich bitte zunächst an die

Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen Postfach 41 02 60 50885 Köln

Tel.: 02 21/40 05-3 ZR Köln, den 5. November 1997

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende
J u n g

13.5. Fragenkatalog des Arbeitsausschusses für Stellungnahmen

Fragenkatalog zur Osteodensitometrie mittels

1. Computertomographie (QCT),
2. spezieller Computertomographie am peripheren Skelett (Röntgen-pQCT),
3. planarer Strahlenabsortionsmessung und digitaler Auswertung (DXA),
4. spezieller Computertomographie am peripheren Skelett (Radionuklid-pQCT).

Bitte benennen Sie zu jeder Antwort Ihre Quellen (z.B. Studien, Ergebnisse von Konsensuskonferenzen) und machen Sie deutlich, auf welches der vier speziellen Verfahren Sie sich beziehen

Fragen zum diagnostischen Nutzen

1. Auf welchem physikalischen Prinzip beruht die Osteodensitometrie?
2. Wie ist die Osteodensitometrie hinsichtlich ihrer Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit zu bewerten?
3. Welche Erkrankungen bzw. Surrogatparameter dieser Erkrankungen können in welchem Stadium diagnostiziert werden (An- oder Abwesenheit einer Erkrankung, Ausschlußdiagnostik, Diagnose bei asymptomatischen Patienten)?
4. Wie ist der Spontanverlauf bei diesen Erkrankungen?
5. Nennen Sie die prioritären Ziele für die Behandlung der o. g. Erkrankungen. Für welche dieser prioritären Ziele hat die mit der Osteodensitometrie gewonnene Erkenntnis eine unmittelbare therapeutische Konsequenz und wie ist die Wirksamkeit der hieraus unmittelbar eingeleiteten Therapie gesichert?
6. Wie ist die (additive) diagnostische Wertigkeit der Osteodensitometrie (u.a. Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert) im Vergleich zu anderen Methoden bei den o.g. Erkrankungen?
7. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?
8. Welche Risiken sind mit der Anwendung der Osteodensitometrie verbunden?

Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

9. Welches der o.g. vier Verfahren ist als optimal anzusehen?
10. Welches sind die klinischen Normwerte und wie sind sie belegt? Ab welchen Schwellenwerten ergeben sich therapeutische Konsequenzen?
11. Welche Untersuchungsfrequenzen sind vor, während und nach einer Therapie erforderlich?
12. Ändert sich die diagnostische Wertigkeit der Methode bei unterschiedlichen Patientengruppen? (z.B. Alter)

Fragen zur Wirtschaftlichkeit

13. Wie hoch ist die Prävalenz/Inzidenz der o.g. Erkrankungen in Deutschland?
14. Wie hoch sind die Kosten einer Anwendung der Osteodensitometrie?
15. Wie hoch sind die Kosten der Osteodensitometrie im Vergleich zu anderen Methoden?
16. Welche Kosten entstehen bzw. werden durch eine auf der Basis der Befunde aus der Osteodensitometrie früher eingeleitete Therapie vermieden?
17. Welche Kosten entstehen durch die Abklärung falsch positiver Befunde?

13.6. Liste der Stellungnahmen

| Name: | Eingangsdatum der Stellungnahme: | Bemerkungen: |
|---|---|--|
| Herr Prof. Dr. Reiners | 05.02.98 | 04.03.98 korrigierte Fassung der SN vom 05.0.298 |
| Herr PD Dr. Schneider Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Universität Würzburg | 04.03.98 | |
| Herr Prof. Dr. Börner Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Universität Würzburg | 05.02.98 | schließt sich Stellungnahme von Herrn Prof. Reiners, Würzburg an |
| Herr Dr. Holfelder, Frankfurt/Main | 25.02.98 | |
| Medizinischer Dienst der KV Nordrhein | 03.03.98 | |
| CRHUKS - Sektion Calcium-regulierende Hormone und Knochenstoffwechsel der Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie Herr Prof. Dr. Raue, Heidelberg | 13.02.98 04.03.98 | 04.03.98 Ergänzung zur SN vom 13.02.98 |
| BV Deutscher Endokrinologen Herr Dr. Büber, Berlin | 04.03.98 | schließt sich SN der CRHUKS an |
| Herr Prof. Dr. Hesch, Konstanz | 04.03.98 | |
| Orthopädische Gesellschaft für Osteologie e.V. Herr Dr. Götte, München Herr Dr. Mühlbach, Frankfurt (Oder) | 05.03.98 | |
| DAGO Deutsche Arbeitsgemeinschaft Osteoporose im Deutschen Grünen Kreuz e.V. Herr Dr. Krause, Marburg | 11.03.98 | |
| Herr Prof. Dr. Ziegler Medizinische Klinik und Poliklinik Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg | 17.03.98 | |
| Herr PD Dr. Wüster Medizinische Klinik und Poliklinik Ruprecht-Karls-Universität, Heidelberg | 17.03.98 | |
| Herr Prof. Dr. Biersack | 19.03.98 | |
| Herr Prof. Dr. van der Ven Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn | 16.06.98 | |
| BV der Ärzte für Orthopädie e. V. Herr Dr. Heber, Neu-Ulm | 19.03.98 | schließt sich SN der DAGO an |
| BV der Deutschen Radiologen und Nuklearmediziner e.V. Herr Cramer, München | 27.04.98 | schließen sich SN der DAGO an |
| Bundesselbsthilfeverband für Osteoporose e. V. Frau Habicht, Düsseldorf | 05.08.98 | |

13.7. Pressemitteilung des Bundesausschusses vom 10.12.99

Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen

PRESSEMITTEILUNG

Die Knochendichtemessung bleibt Kassenleistung für Osteoporose-Patienten

Köln, 10. Dezember 1999. Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner heutigen Sitzung am 10.12.1999 die Osteodensitometrie (Knochendichtemessung) als Kassenleistung im Rahmen der ambulanten Krankenbehandlung bestätigt. Die Anwendung der Osteodensitometrie als GKV-Leistung wird jedoch zukünftig auf solche Patienten begrenzt, die einen Knochenbruch ohne entsprechendes Trauma (wie zum Beispiel durch einen Unfall oder einen Sturz) erlitten haben und bei denen gleichzeitig aufgrund der persönlichen Krankengeschichte und der Untersuchungsbefunde ein begründeter Verdacht auf Osteoporose besteht. Nur in diesen Fällen ist der medizinische Nutzen der Osteodensitometrie nach derzeitigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse nachgewiesen. Zur allgemeinen Vorbeugung osteoporose-bedingter Knochenbrüche ist der medizinische Nutzen der Osteodensitometrie, wenngleich bisher häufig angewendet und propagiert, derzeit wissenschaftlich nicht zuverlässig belegt.

Der Bundesausschuss hatte die Osteodensitometrie nach § 135 Abs. 1 SGB V zu überprüfen, weil diese Diagnostik bisher im breiten Umfang in der ambulanten ärztlichen Versorgung durchgeführt wurde, obwohl sie seit Jahren heftig umstritten ist. Die Osteodensitometrie wird kritisiert, weil ein Zusammenhang zwischen den Messwerten und den tatsächlich eintretenden osteoporose-bedingten Knochenbrüchen für den einzelnen Patienten bisher nicht gesichert ist. Vor allem als Entscheidungshilfe für die sinnvolle Anwendung vorbeugender Maßnahmen, wie zum Beispiel jahrelange Hormonsubstitution, ist der medizinische Nutzen der Osteodensitometrie national wie international nicht nachgewiesen.

In der umfassenden Prüfung des Bundesausschusses konnte der medizinische Nutzen der Osteodensitometrie bei solchen Patienten bestätigt werden, die bereits aufgrund ihrer Osteoporose Knochenbrüche erlitten haben. Bei diesen Patientinnen ist die Osteodensitometrie geeignet, zum einen diejenigen zu identifizieren, bei denen durch eine anschließende medikamentöse Therapie bis zu 30 Prozent der zu erwartenden Knochenbrüche verhindert werden können. Zum anderen kann man feststellen, welche Brüche nicht osteoporose-bedingt sind. Bei diesen Patientinnen ist eine osteoporosebezogene Arzneimitteltherapie, die auch Nebenwirkungen hat und mit Risiken behaftet ist, medizinisch nicht notwendig.

-2-

Postfach 41 05 40, 50865 Köln; Herbert-Lewin-Straße 3, 50931 Köln
Telefon 0221/4005-0 (-286,-287,-288); Telefax 4005-177

Seite 2, Pressemitteilung Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen vom 10.12.1999

Balneophototherapie erneut ausgeschlossen

Der Bundesausschuss hat die Balneophototherapie (Nicht-synchrone-Photosoletherapie, Bade-PUVA) als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung erneut ausgeschlossen. Bei der Nicht-synchronen Photosoletherapie werden zum Beispiel Psoriasis-Patienten (Schuppenflechte) mit einem Solebad und anschließender UV-Licht-Bestrahlung behandelt.

Die Methoden waren bereits 1994 überprüft und wegen mangelndem Nachweis des Nutzens abgelehnt worden. Die damals offenen Fragen sind weiterhin unbeantwortet, so dass der Nutzen, die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach umfassender Überprüfung der aktuellen wissenschaftlichen Literatur auch heute nicht als belegt angesehen werden können.

**Postfach 41 05 40, 50865 Köln; Herbert-Lewin-Straße 3, 50931 Köln
Telefon 0221/4005-0 (-286,-287,-288); Telefax 4005-177**

13.8. Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger

Bundesanzeiger

Dienstag, den 21. März 2000

Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung einer Änderung der Richtlinien über neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB-Richtlinien)

[1107 A]

Vom 10. Dezember 1999

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 1999 hinsichtlich der Richtlinien über neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB-Richtlinien) in der Fassung vom 4. Dezember 1990 (Bundesarbeitsblatt Nr. 2 vom 31. Januar 1991), zuletzt geändert am 7. September 1999 (BAnz. S. 18 717), beschlossen:

1. die Beschlüsse zur Anlage 1 der NUB-Richtlinien („Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen als neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden anerkannt hat“) in die Anlage A
2. die Beschlüsse zur Anlage 2 der NUB-Richtlinien („Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen nicht als neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden anerkannt hat“) in die Anlage B
3. die Beschlüsse zur Anlage 3 der NUB-Richtlinien („Untersuchungs- und Behandlungsmethoden, die der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen mangels für eine Beurteilung ausreichender Unterlagen nicht als neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden anerkannt hat“) in die Anlage B

der Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) in der Fassung vom 1. Oktober 1997 (BAnz. S. 15 232), zuletzt geändert am 26. April 1999 (BAnz. S. 9394), zu überführen.

Die zu den anerkannten Methoden der Anlage 1 beschlossenen Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen gelten ebenso fort wie die Beschlüsse zu den nicht anerkannten Methoden der Anlagen 2 und 3.

Die NUB-Richtlinien und ihre Anlagen werden mit der Überführung der vorgenannten Beschlüsse aufgelöst.

Dieser Beschluss tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Bonn, den 10. Dezember 1999

Bundesausschuss
der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
J u n g

*

Bekanntmachung einer Änderung der Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen

[1108 A]

Vom 10. Dezember 1999

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 1999 beschlossen, die Anlage A der „Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V“ in der Fassung vom 1. Oktober 1997 (BAnz. S. 15 232), zuletzt geändert am 25. Oktober 1999 (BAnz. 2000 S. 681), wie folgt zu ergänzen:

In der Anlage A „anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“ wird folgende Nummer angefügt:

- „7. Osteodensitometrie bei Patienten, die eine Fraktur ohne adäquates Trauma erlitten haben und bei denen gleichzeitig aufgrund anderer anamnestischer und klinischer Befunde ein begründeter Verdacht auf eine Osteoporose besteht!“

Die Änderung der Richtlinien tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Bonn, den 10. Dezember 1999

Bundesausschuss
der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
J u n g

Bekanntmachung einer Änderung der Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen

[1109 A]

Vom 10. Dezember 1999

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 1999 beschlossen, die Anlage B der „Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V“ in der Fassung vom 1. Oktober 1997 (BAnz. S. 15 232), zuletzt geändert am 10. Dezember 1999 (BAnz. S. 4602), wie folgt zu ergänzen:

In der Anlage B „Methoden, die nicht als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden dürfen“ wird folgende Nummer angefügt:

- „6. Balneophototherapie (Nicht-synchrone Photosoletherapie, Bade-PUVA)“

Die Änderung der Richtlinien tritt am Tage nach der Bekanntmachung im Bundesanzeiger in Kraft.

Bonn, den 10. Dezember 1999

Bundesausschuss
der Ärzte und Krankenkassen
Der Vorsitzende
J u n g

Bekanntmachung über die Neufassung der Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen

[1110 A]

Vom 10. Dezember 1999

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 10. Dezember 1999 beschlossen, die Richtlinien über die Einführung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden und über die Überprüfung erbrachter vertragsärztlicher Leistungen gemäß § 135 Abs. 1 in Verbindung mit § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 SGB V sowie die zugehörigen Anlagen in der Fassung vom 1. Oktober 1997 (BAnz. S. 15 232), zuletzt geändert am 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 4602), unter gleichzeitiger Neufassung der Überschrift wie folgt neu zu fassen:

Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) (BUB-Richtlinien)

1. Gesetzliche Grundlagen gemäß § 135 Abs. 1 SGB V
Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden dürfen in der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur erbracht werden, wenn der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 5 Empfehlungen abgegeben hat über

1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der neuen Methode sowie deren medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit — auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden — nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der jeweiligen Therapierichtung,
2. die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparativen Anforderungen sowie Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und
3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft die zu Lasten der Krankenkassen erbrachten vertragsärztlichen Leistungen daraufhin, ob sie den Kriterien nach Absatz 1 Nr. 1 entsprechen. Falls die Überprüfung ergibt, dass diese Kriterien nicht erfüllt werden, dürfen die Leistungen nicht mehr als vertragsärztliche Leistungen zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden.