



Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der **OSTEOPOROSE**

bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr

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

2023

Langfassung V 2.1

AWMF-Register-Nr.: 183/001

Copyright © Dachverband Osteologie e.V.

Die Zeichen (A,B,0) geben den jeweiligen Handlungsempfehlungsgrad in Bezug auf den Evidenzgrad nach den SIGN-Kriterien (Therapie) bzw. den Oxford-Kriterien (Diagnostik) an. Einzelheiten siehe Dokument „Methodenreport der DVO-Leitlinie 2013 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern und bei postmenopausalen Frauen“ (<http://www.dv-osteologie.org>)

Ansprechpartnerin Leitlinienaktualisierung:

Dr. Friederike Thomasius, Koordinatorin und Vorsitzende der Leitlinienkommission des DVO

Kontakt: thomasius@dv-osteologie.de

Inhaltsverzeichnis

1. Inhalte der Leitlinie, Ziele, Adressaten	11
Neuerungen im Vergleich zur Leitlinie 2017	14
2. Definition der Osteoporose	17
3. Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose und ihrer Folgen, sozioökonomische Relevanz	19
4. Risikofaktoren für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen	26
Einleitung	26
4.1 Grundrisikofaktoren Alter und Geschlecht	27
4.1.1 Lebensalter	27
4.1.2 Geschlecht	29
4.2 Frakturvorgeschichte	33
4.2.1 Risikofaktor prävalente Femurfraktur	33
4.2.2 Risikofaktor vertebrale Fraktur	36
4.2.2 Proximale Humerusfraktur	44
4.2.3 Risikofaktor Beckenfraktur	46
4.2.4 Risikofaktor Unterarmfraktur	47
4.2.5 Risikofaktor Non Vert Non Hip Fraktur	49
4.3 Risikofaktoren aus der Endokrinologie	51
4.3.1 Diabetes mellitus Typ 1	51
4.3.2 Diabetes mellitus Typ 2	53

4.3.3	Primärer Hyperparathyreoidismus	55
4.3.4	Cushing-Syndrom und subklinischer Hyperkortisolismus	56
4.3.5	Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz	57
4.3.6	Männlicher Hypogonadismus, hormonablative Therapie beim Mann	58
4.3.7	Subklinische und manifeste Hyperthyreose	59
4.4	Risikofaktoren aus der Rheumatologie	61
4.4.1	Spondylitis ankylosans	61
4.4.2	Zöliakie	62
4.4.3	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn und Colitis ulcerosa	63
4.4.4	Systemischer Lupus Erythematodes	64
4.4.5	Rheumatoide Arthritis	65
4.5	Risikofaktoren aus der Neurologie/Geriatrie	67
4.5.1	Schlaganfall	67
4.5.2	Multiple Sklerose	68
4.5.3	Morbus Parkinson	69
4.5.4	Antiepileptika bei Epilepsie	70
4.5.5	Alzheimer-/Demenz-Erkrankung	71
4.5.6	Antidepressiva und Depression	72
4.5.7	Schizophrenie	74
4.5.8	Chronische Hyponatriämie	75
4.5.9	Sturz	77
4.5.10	Immobilität, definiert als angewiesen sein auf eine Gehhilfe	79
4.5.11	Frailty-Syndrom (Gebrechlichkeit)	80
4.5.12	Timed up and Go Test (TUG)	81
4.6	Allgemeine Risikofaktoren und Erkrankungen	82

4.6.1	BMI, Untergewicht, Gewichtsabnahme und Anorexia nervosa	82
4.6.2	Chirurgische Menopause /verfrüht eingetretene Menopause	86
4.6.3	Alkohol und alkoholische Lebererkrankung	87
4.6.4	Proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter	89
4.6.5	Verminderte Handgriffstärke	91
4.6.6	Homozystein, Folsäure und Vitamin B12-Mangel	92
4.6.7	Aortenkalzifikation	93
4.6.8	Rauchen und chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)	94
4.6.9	Andere Erkrankungen	97
4.6.9.1	Herzinsuffizienz	97
4.6.9.2	Niereninsuffizienz	99
4.6.9.3	B-II-Magenresektion oder Gastrektomie, bariatrische Operation	101
4.6.9.4	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)	103
4.6.9.5	HIV	105
4.6.9.6	Arterielle Hypertonie	106
4.7	Risikofaktor Medikation	107
4.7.1	Glucocorticoide	107
4.7.1.1	Systemische Glucocorticoide	107
4.7.1.2	Inhalative und topische Glucocorticoide	109
4.7.2	Protonenpumpenhemmer	110
4.7.3	Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Sturzrisiko einhergehen	111
4.7.4	Aromatasehemmer	113
4.7.5	Therapie mit Thiazolidindionen (Glitazonen)	115
4.7.6	Antipsychotika	116
4.7.7	Opioide	117

5. Spezifische messtechnische Einzelrisikofaktoren	118
5.1 DXA-Knochendichtemessung - LWS und Hüfte	118
5.1.1 Bestimmung des Frakturrisikos	118
5.1.2 Veränderungen der Knochendichte als Frakturrisikofaktor	121
5.2 Trabecular Bone Score	123
5.3 Weitere densitometrische Verfahren	125
5.3.1 QCT für Wirbelsäule und Hüfte	125
5.3.2 QCT der Wirbelkörper zur Vorhersage von Wirbelkörperfrakturen	126
5.3.3 QCT und CTXA am proximalen Femur zur Vorhersage von Hüftfrakturen	127
5.3.4 Verlaufskontrollen mit QCT	129
5.3.5 Opportunistic Screening	129
5.3.6 pQCT	129
5.3.7 Hochauflösende p-QCT (HR-pQCT)	130
5.3.8 DXA des Unterarms	132
5.4 Quantitative Ultraschallverfahren	134
5.5 Frakturrisikobestimmung mit alternativen Verfahren: QCT, CTXA, pQCT und Ultraschall	136
5.6 Biochemische Knochenumbauparameter	147
5.6.1 Knochenumbauparameter als Frakturrisikofaktor	147
5.6.2 Knochenumbauparameter in der Verlaufskontrolle einer spezifischen Osteoporose-Therapie	148
5.7 Genetische Untersuchungen	150
6. Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe	151
6.1. Muskelkraft, Koordination und Stürze	151
6.2 Ernährung und Lebensstil	155

6.3.	Sturz- bzw. Osteoporose-fördernde Medikamente	157
6.3.1.	Hüftprotektoren	158
6.3.2.	Sehkraft und Stolperfallen	158
6.3.3.	Nykturie, Inkontinenz und Schlafstörungen	160
7. Konstellationen, bei denen der DVO bei Erwachsenen eine Basisdiagnostik empfiehlt		161
7.1	Empfehlung zur Basisdiagnostik	161
7.2.	Risikofaktoren und Risikoindikatoren zur Indikationsstellung für eine Osteoporose-Basisdiagnostik	165
7.3.	Empfehlung bei inzidenter Fraktur/imminentem Frakturrisiko	169
7.4.	Empfehlung zur Basisdiagnostik bei Frauen und Männern ab dem 70. Lebensjahr	171
7.5	Zusätzliche Indikationen für eine Basisdiagnostik	173
7.6.	Vergleich von Risikomodellen	174
7.6.1.	Q-Fracture Risiko Score	174
7.6.2.	FRAX	175
7.6.3.	DVO-Risikomodell 2006-2017	177
7.7.	DVO Risikomodell 2023: Der Fraktur Risikorechner	178
	Änderungen im Risikomodell und ihre Begründungen	180
7.8.	Bewertung	186
8. Basisdiagnostik		188
8.1	Anamnese	189
8.2	Klinik der Osteoporose und Klinischer Befund	191
8.2.1	Klinik der Osteoporose	191
8.2.2	Klinische Befunderhebung	191
8.3	Knochendichtemessung (Osteodensiometrie)	195

8.3.1	Aufgaben der Knochendichtemessung	195
8.3.2	Messverfahren	195
8.3.4	Quantitativer Ultraschall- (US), QCT-Messungen und Trabecular Bone Score (TBS)	196
8.4	Erfassung von Wirbelkörperfrakturen	198
8.5	Basislabor	202
8.5.1	Aufgaben des Basislabors	202
8.5.2	Bestandteile des Basislabors	202
8.6.	Andere bildgebende Verfahren, Knochenbiopsie	208
9.	Therapie	209
9.1	Generelle Anmerkungen zur Therapie	209
9.2	Basistherapie	210
9.2.1	Umsetzung der generellen Maßnahmen zur Prophylaxe von Frakturen, psychosoziale Betreuungsmaßnahmen zur Prophylaxe von Frakturen	210
9.2.2	Calcium	212
9.2.3	Vitamin D	216
9.2.4	Vitamin K	218
9.2.5	Ernährung	221
9.2.6	B-Vitamine und Folsäure, Kalium, Grüner Tee	222
9.2.7	Weitere therapeutische Ansätze	222
9.2.8	Körperliches Training und Bewegung	223
9.3	Wiederholung von Knochendichtemessungen ohne spezifische Therapie	225
9.4.	Indikationsschwellenwerte zur Einleitung einer medikamentösen Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern ab 50 Jahren	227
9.4.1	Generelle Anmerkungen zur Effizienz einer medikamentösen Therapie: Betreff Knochendichteschwelle	228

9.4.2	Wirbelkörperfrakturen	229
9.4.3	Proximale Femurfrakturen	230
9.4.4.	Hochdosierte orale Glucocorticoide	231
9.4.5.	Therapieschwelle	232
9.4.5.1.	Zusammenfassung der Empfehlungen zu Therapieschwellenwerten in einer Tabelle	238
9.4.6.	Faktor niedrige DXA-Knochendichte	239
9.4.6.1.	Therapieindikationsschwelle modulierende Risikofaktoren	242
9.4.6.2	Ergänzende Anmerkungen zur Frakturrisikokalkulation	245
9.5.	Medikamentöse Therapie	246
9.5.1	Präparate, deren fraktur-reduzierende Wirkung am besten belegt ist	247
9.5.1.1	Postmenopausale Frauen	247
9.5.1.2	Männer	251
9.5.1.3	Patientinnen und Patienten mit sekundären Osteoporoseformen	251
9.5.1.4	Zeitpunkt des Therapiebeginns nach stattgehabter Fraktur	253
9.5.1.5	Therapiedauer der Substanzklassen	255
9.5.2.	Präparate mit Zulassung in speziellen Therapiesituationen	256
9.5.2.1	Osteoprotektion bei Glucocorticoidtherapie	257
9.5.2.2	Osteoprotektion bei antihormoneller Therapie der Frau	260
9.5.2.3	Osteoprotektion bei antihormoneller Therapie des Mannes	262
9.5.3	Differenzialtherapie und Sequenzen	263
9.5.3.1	Unterschiede in der fraktursenkenden Wirksamkeit	266
9.5.3.2	Unterschiede in der Wirksamkeit auf Surrogatparameter des Frakturrisikos	271
9.5.3.3	Unterschiede in der Frakturinzidenz durch Verbesserung der Therapieadhärenz	274
9.5.3.4	Unterschiede bezüglich unerwünschter Wirkungen und zusätzlicher	

Wirkungen der Präparate	276
9.5.3.5 Anschlusstherapien / Therapiepausen / Therapiesequenzen	284
9.5.4 Prädiktion des Therapieansprechens und Therapiemonitoring	294
9.5.4.1 Knochendichte	295
9.5.4.2 Knochenumbaumarker	296
9.5.4.3 Therapieversagen	298
9.5.4.4 Monitoring in der Therapiepause	298
9.6.1 Allgemeine Empfehlungen zur Behandlung von Schmerzen und funktionellen Einschränkungen	299
9.6.1.1 Mobilisierung	299
9.6.1.2 Schmerzmedikation	300
9.6.1.3 Physiotherapie, multi-modale Komplextherapien und Rehabilitation	301
9.6.1.4 Krankheitsbewältigung, Selbsthilfegruppen und Patientenedukation	303
9.6.2 Konservative Therapie bei akuten, stabilen osteoporotischen Frakturen	305
9.6.2.1 Orthesen	305
9.6.2.2 Weitere Modalitäten	307
9.6.3 Vertebrale Augmentation: Kyphoplastie und Vertebroplastie	308
9.6.4 Operative Versorgung von Wirbelkörperfrakturen	311
10. Versorgungsaspekte	312
10.1 Einfluss von ambulanten Managed-care-Modellen zu Sturzvermeidung und Diätetik auf die Kosteneinsparung	312
10.2 Einfluss von Managed-care-Modellen an der Schnittstelle zwischen stationärer und ambulanter Versorgung auf die Verbesserung der Behandlungslücken bei der Osteoporose und deren Kosteneffektivität	315
Literaturverzeichnis	318

1. Inhalte der Leitlinie, Ziele, Adressaten

Die nachfolgende Leitlinie ist die 2021-2023 überarbeitete und aktualisierte Leitlinie des Dachverbands Osteologie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose.

Der Dachverband Osteologie ist eine multidisziplinäre und länderübergreifende Vereinigung der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften Deutschlands, Österreichs und der Schweiz, die sich überwiegend oder mit einem Schwerpunkt mit Knochenerkrankungen beschäftigen (www.dv-osteologie.org).

Die Evidenzbasis der Leitlinie fundiert auf Methoden der evidenzbasierten Medizin durch Durchführung von systematischen Recherchen nach Leitlinien und aggregierter Literatur sowie Primärliteratur unter Formulierung von Schlüsselfragen nach PICO-Schema sowie anschließender Bewertung mit standardisierten Tools nach DELBI, OXFORD und SIGN. Der vorliegenden Leitlinie liegen systematische Literaturrecherchen bis Juli 2018 über den externen Anbieter Clinical Guideline Services (CGS), eine zusätzliche systematische Aufarbeitung der Literatur zu Frakturrisikofaktoren für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen (eingeschlossener Zeitraum 1.1.1990 bis 24.11.2019) (CGS), zusätzlich systematisch von Experten durchgeführte Handsuchen zu Themen, bei denen zuvor die systematische Recherche kein Ergebnis geliefert hatte, bzw. zu relevanten Themen mit Erscheinungsdatum nach Ende der CGS Recherche, und ein interdisziplinärer interner und externer Konsensus-Prozess zugrunde. Die vier Konsensus Konferenzen fanden unter neutraler Moderation durch eine AWMF-Moderatorin statt. Einzelheiten zur Methodik der Aktualisierung sind dem Methodenreport zu entnehmen.

Gegenstand der Leitlinie sind Prävention, Diagnose und Therapie der Osteoporose bei Männern ab 50 Jahren und bei postmenopausalen Frauen. Die Empfehlungen sollen Versorgungsabläufe optimieren, Frakturinzidenzen reduzieren und die Lebensqualität und Funktionsfähigkeit von Patientinnen und Patienten mit Frakturen erhalten bzw. verbessern. Diese Bearbeitung der Leitlinie beinhaltet die Implementierung eines Risikorechners, primär in Papierversion bei geplanter Eingliederung eines webbasierten Risikorechners.

Die Empfehlungen der Leitlinie wenden sich an die in der Versorgung der Osteoporose tätigen Fachärztinnen und -ärzte im Bereich der Osteologie, der hausärztlichen Versorgung (hausärztlich tätige Fachärztinnen und -ärzte für Allgemeinmedizin, Internistinnen und Internisten, praktische Ärztinnen und Ärzte ohne Gebietsbezeichnung), Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, Unfallchirurgie, Gynäkologie, Endokrinologie, Geriatrie, Rheumatologie, Radiologie.

Weitere Adressaten der Leitlinie sind von Osteoporose betroffene Patientinnen und Patienten sowie deren Angehörige, Ärztinnen und Ärzte sowie andere Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der physikalischen Therapie und Physiotherapie. Kostenträgern und politisch Entscheidungstragenden sollen die Empfehlungen der Leitlinie zur Orientierung/Information dienen. Die Leitlinie richtet sich zudem an Patientengruppen mit erhöhtem Osteoporose-Risiko, mit speziellem Fokus auf Risikofaktoren für postmenopausale Frauen und Männer ab 50 Jahren, sowie an betroffene Patientinnen und Patienten mit bereits diagnostizierter Osteoporose.

Für Kinder, Jugendliche, prämenopausale Frauen und jüngere Männer gilt die Leitlinie nicht, auch wenn für letztere Gruppen Aussagen zum Frakturrisikoprofil und ggf. notwendiger Diagnostik getroffen werden. Es wird explizit auf die Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften verwiesen, in deren inhaltlichen Bereich die besonderen Formen der Osteoporose bei diesen Personengruppen fallen.

Für Frauen und Männer mit einer schweren Niereninsuffizienz (ab einer GFR von <30 ml/min/1,73KO) gilt diese Leitlinie primär ebenfalls nicht. Hier wird auf die Empfehlungen der nephrologischen Fachgesellschaften verwiesen.

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

Die Empfehlungen der Leitlinie gelten nur dann, wenn damit diagnostische oder therapeutische Konsequenzen verbunden sind. Die Empfehlung der Leitlinien können bzw. müssen in ärztlicher Einzelfallentscheidung modifiziert werden, sofern patientenindividuelle Gründe dieses als sinnvoll erscheinen lassen.

Die Leitlinie gibt bezüglich der wissenschaftlichen Evidenz sowie Indikationen,

Kontraindikationen und erwünschten sowie unerwünschten Wirkungen von Medikamenten mit Ausnahme von Abaloparatid den Kenntnisstand bis Februar 2023 wieder.

Die Anwenderinnen und Anwender der Leitlinie bleiben selbstverantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Sie werden aufgefordert, die aktuellen Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle der in der Leitlinie gegebenen Informationen und in Bezug auf mögliche Änderungen seit Februar 2023 heranzuziehen und im Zweifelsfall Spezialisten zu konsultieren.

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

Die Leitlinie ist in allen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urheberrechtsgesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung des DVO unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung des DVO reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

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

Neuerungen im Vergleich zur Leitlinie 2017

Formal

- Die Leitlinie ist im Vergleich zur Leitlinienversion 2017 komplett überarbeitet.
- Die Bewertung der Literatur erfolgte für die erstmals bewertete Literatur nach OXFORD-Kriterien. Bereits bewertete Literatur aus den Vorversionen wurde nicht neu bewertet, sodass sowohl nach OXFORD- als auch nach SIGN-Kriterien bewertete Literatur im Leitlinientext „Empfehlungen“ zugrunde gelegt ist.
- Die Sprache ist gendergerecht; dort, wo der Begriff Patienten/Spezialisten/Personen verwendet wird, sind Frauen und Männer gleichermaßen gemeint.

Inhaltlich

- In Kapitel 3 sind neue Daten zur Prävalenz und Inzidenz von Frakturen im deutschsprachigen Raum aufgearbeitet worden.
- Das gesamte Kapitel 4 der Risikofaktoren wurde überarbeitet. Hierfür erfolgte eine umfassende systematische Literaturrecherche (1990-2019), ergänzt durch Experten-Handsearch zu Risikofaktoren für Wirbelfrakturen und Schenkelhalsfrakturen. Diese umfassende Aufarbeitung der Risikofaktoren ist gleichzeitig Grundlage für die Entwicklung eines Risikorechners für das vertebrale und Schenkelhalsfrakturrisiko.
- Neu aufgenommene Risikofaktoren innerhalb der 33 priorisierten Risikofaktoren sind: Humerusfrakturen, Beckenfrakturen, chronische Hyponatriämie, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Multiple Sklerose, Timed up and Go-Test > 12 Sek.
- Neu aufgenommene, aber nicht in der Risikokalkulation des Risikorechners berücksichtigte Risikofaktoren, genannt Risikoindikatoren sind: Systemischer Lupus erythematodes, Immobilität, Frailty, HIV, bariatrische Operation.
- Neu ist die Beachtung von Risikofaktoren, die das imminente Frakturrisiko erhöhen: Wirbelkörperfraktur, Schenkelhalsfraktur, 2 Stürze und mehr innerhalb der zurückliegenden 12 Monate, >5 mg Prednisolon >3 Monate innerhalb der letzten 12 Monate.
- In Kapitel 5 zu messtechnischen Einzelrisikofaktoren wurden neue Daten zu DXA VFA

ergänzt (Dual-Röntgen-Absorptiometrie zum vertebrealen Fraktur Assessment), Gleiches gilt für die hochauflösende periphere Computertomografie. Die DXA des Unterarmes wird innerhalb der Diagnostik des primären Hyperparathyreoidismus hervorgehoben.

- In Kapitel 6 zur generellen Osteoporose- und Frakturprophylaxe werden die Themen Sturz, Sturzrisikofaktoren und Präventionsmöglichkeiten erweitert dargestellt. Die Mindestaufnahme von Protein für Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren wird empfohlen.
- In Kapitel 7 werden die Konstellationen, bei denen der DVO bei Erwachsenen eine Basisdiagnostik empfiehlt, definiert: Diese gilt für postmenopausale Frauen und Männer ab 50 Jahren bei Vorliegen von Risikofaktoren, bzw. Risikofaktorkonstellationen i. S. eines Case Findings. Eine Schwelle zur Basisdiagnostik wird fallen gelassen.
- Neu ist, dass bei 101 Risikofaktorkandidaten in Erstrecherche hinsichtlich Prävalenz und Risikogradienten priorisiert wurde, und 33 Risikofaktoren (inklusive Alter) in die Berechnung des Frakturrisikos eingehen. In die Indikationsstellung zur Basisdiagnostik werden sowohl die Risikofaktoren, die in den Risikorechner eingehen, als auch Risikofaktoren, die nicht in den Risikorechner eingehen, berücksichtigt. Letztere werden als Risikoindikatoren bezeichnet.
- Der Hintergrund zum Frakturrisikorechner wird dargelegt.
- In Kapitel 8 „Basisdiagnostik“ wird die Messung der Knochendichte am Schenkelhals (Messorte Total Hip und Femurhals) beidseits empfohlen, in der radiologischen Diagnostik von Wirbelfrakturen werden adäquate bildgebende Verfahren empfohlen, zu denen auch die DXA VFA zählt. Die Serum- Eiweißelektrophorese wird als fester Bestandteil des Basislabors aufgenommen, die Bestimmung von CRP und BSG werden im Basislabor empfohlen.
- In Kapitel 9 zur Basistherapie sind neben den Empfehlungen zu Calcium und Vitamin D Empfehlungen zur Dosis von Vitamin D und zur Supplementierung von Vitamin K2 aufgenommen.
- In Kapitel 9.4. zu den Indikationsschwellenwerten sind neue Schwellenwerte als Indikation für die Einleitung einer medikamentösen Therapie definiert worden. : ab 3-5 %/3 Jahre sollte eine Therapie in Betracht gezogen werden, ab 5 %/3 Jahre soll eine Therapie empfohlen werden, ab 10 %/3 Jahre soll eine Therapie mit osteoanabol

wirksamen Substanzen empfohlen werden (Sondervotum der DEGAM sollte empfohlen werden). Das Frakturrisiko wird über 3 Jahre bestimmt, nicht wie bis zuletzt über 10 Jahre.

- In Kapitel 9.5. „medikamentöse Therapie“ werden die verschiedenen Therapieformen im Sinne einer am Frakturrisiko ausgerichteten Differenzialtherapie bewertet. Romosozumab wird als zweite osteoanabole Substanz dreifach A-klassifiziert zur Frakturrisikosenkung für vertebrale, non-vertebrale und proximale Femurfrakturen in die Liste der Therapeutika aufgenommen. Neue Empfehlungen zur osteoanabolen Therapie inklusive Osteoanabol FIRST zur Kombinationstherapie, zur osteoprotektiven Therapie bei antihormoneller Therapie, zur Anschlussstherapie nach Beendigung einer Therapie mit einem reversiblen Wirkmechanismus, zur Verlaufsbeurteilung mittels DXA (Sondervotum DEGAM) und Knochenumbauparametern werden ausgesprochen.
- In Kapitel 9.6. sind bestehende Empfehlungen um neue Evidenz ergänzt worden. Empfehlungen zu multimodalen Komplextherapien und Rehabilitationsmaßnahmen sind spezifiziert.
- In Kapitel 10 werden zwei neue Empfehlungen zum Einfluss von Managed Care Programmen ausgesprochen.
- Insgesamt werden in der Leitlinie 2023 100 Empfehlungen ausgesprochen, 79 hiervon auf Evidenzbasis (42 Empfehlungen Evidenzgrad 1, 30 Empfehlungen Evidenzgrad 2), 21 Empfehlungen erfolgen als Expertenkonsens.

2. Definition der Osteoporose

Die Osteoporose ist als eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist, definiert. Die Verschlechterung der Knochenwiderstandsfähigkeit führt zu einem konsekutiven Anstieg der Knochenfragilität, was das Risiko für das Auftreten von Frakturen erhöht ([Consensus Development Conference 1994](#), [Kanis J et al. 2007](#)). Sind bereits Frakturen als Folge der Osteoporose aufgetreten, so liegt per definitionem eine manifeste Osteoporose vor.

Die klinische Bedeutung der Osteoporose ist an dem Auftreten von Frakturen und deren Folgen festzumachen. Die Diagnose einer Osteoporose stützt sich auf eine niedrige Knochendichte als messbaren Faktor einer Osteoporose. Die Knochendichte (BMD) Messergebnisse sind mit dem Frakturrisiko assoziiert. Daten aus der Studie für osteoporotische Frakturen (SOF) belegen, dass fast alle Arten von Frakturen mit Ausnahme der Gesichtsfrakturen mit niedriger BMD, die mittels dualer Röntgen-Absorptiometrie (DXA) bestimmt wurden, zusammenhängen und dass die Ergebnisse verschiedener Messorte nahezu alle Arten von Frakturen vorhersagen. Die BMD an der Hüfte hatte eine stärkere Assoziation mit allen Frakturen als die BMD der Wirbelsäule oder die der peripheren Messorte. Und trotz des starken Zusammenhangs zwischen BMD und Frakturrisiko sind weniger als die Hälfte der Frakturen bei älteren Frauen mit verminderter Knochendichte assoziiert, weil die meisten Frakturen numerisch oberhalb des Schwellenwertes einer messtechnisch gestellten Diagnose Osteoporose (T-Score $\leq -2,5$ SD) erfolgen ([Stone et al.](#) und [Cranney et al.](#)). Das Frakturrisiko wird neben der Knochendichte von Risikofaktoren beeinflusst.

Die Definition der Osteoporose und die nachfolgenden Empfehlungen tragen dieser Tatsache Rechnung, dass neben einer niedrigen Knochendichte mikroarchitektonische Schwächen, die zum Teil indirekt über klinische Risikofaktoren erfasst werden können ([Parkinson I et al. 2003](#)) ([siehe Kapitel Risikofaktoren](#)), und extraossäre Faktoren, wie z. B. Stürze ([siehe Kapitel Risikofaktoren](#) und [Kapitel 6](#)), wesentlich das Frakturrisiko bestimmen. Diese Faktoren haben

zudem eine hohe Relevanz in Bezug auf nichtmedikamentöse und medikamentöse Maßnahmen zur Reduktion des Frakturrisikos.

Nach der operationalen Definition der WHO aus dem Jahr 1994 liegt eine Osteoporose dann vor, wenn der Knochenmineralgehalt in einer DXA-Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule und/oder am proximalen Femur (Gesamtareal oder Schenkelhals) um mehr als 2,5 Standardabweichungen ($T < -2,5$) vom Mittelwert einer 20- bis 29-jährigen Frau abweicht ([Kanis J et al. 2007](#)). Die in Standardabweichungen angegebene Abweichung der Knochendichte von der einer 20- bis 29-jährigen Frau wird als T-Score bezeichnet. Diese operationale Definition kann auf Männer ab dem 50. Lebensjahr übertragen werden.

Alle Aussagen zu T-Scores bei Männern in dieser Leitlinie beziehen sich auf ein männliches Referenzkollektiv für den T-Score. Es ist zu beachten, dass je nach Verwendung eines weiblichen oder männlichen Referenzkollektivs die Bedeutung der T-Scores bei Männern unterschiedlich ist ([Leslie W et al. 2006](#), [ISCD 2023](#)).

Die auf den T-Scores beruhende operationale Definition der Osteoporose gilt erst nach Ausschluss anderer Erkrankungen, die mit einer Verminderung des Knochenmineralgehalts einhergehen können, beispielsweise eine Osteomalazie. Die operationale Diagnose einer Osteoporose auf der Grundlage eines DXA-T-Scores kann also nie alleine aus dem Knochendichtemesswert, sondern nur im weiteren klinischen Kontext gestellt werden.

3. Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose

und ihrer Folgen, sozioökonomische Relevanz

Zur Prävalenz der Osteoporose auf der Grundlage der WHO-Definition einer erniedrigten Knochendichtemessung (DXA T-Score < -2,5) gibt es für Deutschland nur wenige Daten. Beim Vergleich aller europäischer Länder ([SCOPE-Studie, Kanis et al. 2021](#)) ergaben sich eine Prävalenz der Osteoporose in Deutschland von 6,1 % (22,6 % bei Frauen, 6,6 % bei Männern), in Österreich von 5,5 % (22,2 % bei Frauen und 6,5 % bei Männern) und in der Schweiz von 6,1 % (22,6 % bei Frauen und 6,6 % bei Männern). In der EPOS-Studie lag die Prävalenz bei postmenopausalen Frauen im Alter von 50-60 Jahren bei etwa 15 %. Sie stieg im Alter von mehr als 70 Jahren auf 45 % an. Bei Männern betrug die Prävalenz einer erniedrigten Knochendichte am Schenkelhals im Alter von 50-60 Jahren 2,4 % und betrug im Alter von mehr als 70 Jahren 17 % ([Scheidt-Nave C et al. 1997](#)). Die sogenannten „Major Osteoporotic Fractures“, also Osteoporose-typische Frakturen, nehmen nach dem 50. Lebensjahr bei Frauen und nach dem 60. Lebensjahr bei Männern deutlich zu ([Rupp M et al. 2021, Hadji P et al. 2020](#)). Der Frakturnratenanstieg wird mit zunehmendem Lebensalter steiler. Mit einer Zunahme von an Osteoporose Erkrankten ist aufgrund der demografischen Veränderungen und der Morbiditäten zu rechnen ([Völzke H et al. 2015](#)). Das Lebenszeitrisiko für Frakturen liegt nach gesamteuropäischen Untersuchungen ([Borgström F et al. 2020](#)) für Frauen jenseits der 50 Jahre bei 33 % und bei Männern bei 20 %. Eine kritische Analyse zu Frakturen, die als Folge einer niedrigen Knochendichte und/oder einer Osteoporose erlitten werden, von Häufigkeiten, Tendenzen und den Kosten, findet sich in der SCOPE-Arbeit ([Kanis JA et al. 2021](#)).

In einer retrospektiven Analyse von Versicherten der AOK Plus von 2016 fand sich bei 4,44 % der Bevölkerung Deutschlands eine Osteoporose entsprechend einer Zahl von 3,61 Millionen Erkrankten. Ganz überwiegend (82,35 %) waren Frauen betroffen, Männer zu 17,67 %. Dabei lag der Anteil der über 70-Jährigen bei 68,01 % ([Hadji P et al. 2020](#)). Eine Gesamtzahl von neuen Wirbelkörper- und proximalen Femurfrakturen wurde für das Jahr 2016 mit 258.957 ermittelt.

Eine Analyse aller stationär in Deutschland 2019 behandelten Frakturen ([Rupp M et al. 2021](#))

ergab eine Inzidenz der Schenkelhalsfrakturen von 120,2/100.000, der pertrochantären Femurfrakturen von 108,7/100.000. Im Vergleich zu 2009 entwickelte sich bis 2019 eine Zunahme der Schenkelhalsfrakturen um 23 %, bei den pertrochantären Frakturen um 24 %. Die Untersuchung basiert auf Krankenkassendaten und analysiert die Inzidenz aufgrund der Frakturen der S-Klassifikation (für Frakturen). Es werden keine M-Klassifikationen vorgenommen (Klassifikation für Veränderungen der Knochendichte- du Struktur, mit und ohne Angabe zur Fraktur). Osteoporotische Frakturen konnten nicht gesondert detektiert werden, sondern können nur anhand des Alters vermutet werden. Die Anstiege der Frakturinzidenzen für die Osteoporose-typischen Frakturen sind in Tabelle 1 (für Frauen) und Tabelle 2 (für Männer) dargestellt.

Tab. 1 Inzidenz pro 100.000 der „Major Osteoporotic Fractures“ in Deutschland abhängig vom Lebensalter

Frauen

Frakturen	Alter J	50-59	60-69	70-79	80- 89	90 +
Schenkelhals		33,5	95,1	310,4	816,6	1.828,3
pertrochantär		14,8	55,3	226,9	818,2	2.549,9
distaler Radius		136,9	258,3	352,7	387,3	393,9
proximaler Humerus		70,7	162,8	326,7	478,1	666,7
Lendenwirbel		32,8	66,0	190,1	383,4	537,4
Brustwirbel		20,3	37,8	112,7	231,0	331,6

Tab 2. Inzidenz pro 100.000 der „Major Osteoporotic Fractures“ in Deutschland abhängig vom Lebensalter

Männer

Frakturen	Alter J	50-59	60-69	70-79	80-89	90 +
Schenkelhals		29,1	68,7	192,7	554,9	1.224,4
pertrochantär		23,0	56,1	147,5	467,7	1.181,7
distaler Radius		54,0	55,5	52,4	56,8	57,5
proximaler Humerus		41,1	60,4	94,9	158,8	247,6
Lendenwirbel		34,6	56,2	121,1	274,8	385,2
Brustwirbel		22,1	30,4	59,2	127,0	168,2

Die Inzidenz der Schenkelhalsfraktur steigt bei den Frauen vom 50. bis 59. LJ von 33,5 um das

54,6-Fache auf 1.828,3 bei den über 90-Jährigen. Um ein Vielfaches höher war der Anstieg bei den pertrochantären Frakturen: Von 14,8 um das 172,3-Fache auf 2.549,9. Diese Inzidenz ist die höchste aller beschriebenen Frakturinzidenzen.

Auch bei den Männern stiegen die Inzidenzen für die Schenkelhalsfraktur deutlich an: Von 29,1 bei den 50- bis 59-Jährigen um das 42,1-Fache auf 1.224. Der Anstieg der pertrochantären Frakturen bei Männern war hoch: Von 23,0 bei den 50- bis 59-Jährigen auf 1.881,7 bei den über 90-Jährigen, was einen Anstieg um das 51,4-Fache bedeutet.

Die früheren Daten zur Inzidenz von Hüftfrakturen, die für Männer und Frauen einen Anstieg der Inzidenz zwischen dem 50. und 90. Lebensjahr um das ca. 2-4-Fache pro Dekade zeigten ([Lix LM et al. 2012](#), [Fink HA et al. 2005](#)), werden durch diese Ergebnisse modifiziert. Die Anstiege entsprechen eher den vorliegenden Daten aus Österreich ([Fink HA et al. 2005](#)). In der SCOPE-Analyse wird eine altersadjustierte Inzidenz von Hüftfrakturen bei Frauen von 470 und bei Männern von 225 – also ein Verhältnis von 2,1 – angegeben ([Kanis et al. 2021](#)).

Rapp et al. fanden in deutschen Seniorenheimen eine Inzidenz von proximalen Femurfrakturen von 5,1 % Personenjahren bei Frauen und 3,3 % Personenjahren bei Männern. Die Inzidenz nahm mit dem Alter zu und war in den ersten Monaten nach der Aufnahme am höchsten ([Rapp K et al. 2008](#), [Rapp K et al. 2009](#)). Der hohe Anstieg der Frakturraten könnte auch mit dem deutlich erhöhten Risiko für weitere Frakturen nach dem ersten Bruch erklärt werden ([Johansson H et al. 2017](#)).

Die Gesamtzahl der stationär behandelten proximalen Humerusfrakturen wurde in 2019 mit 61.606 ermittelt, ein Anstieg gegenüber 2009 um 10 %. Das Verhältnis der Frakturhäufigkeit bei Frauen zu Männern betrug 75 zu 25. Die Inzidenzen stiegen von 70,7 für 50- bis 59-jährige Frauen auf 666,7 bei den über 90-jährigen Frauen. Auch für die stationär behandelten Lenden- und Brustwirbelkörperfrakturen liegen Angaben vor, wobei es sich ausschließlich um stationäre Fälle handelt, sodass die wahre Zahl von Fällen sicher höher liegt. Ergebnisse über Patientinnen und Patienten in ambulanter Behandlung liegen aktuell nicht vor. Die Inzidenzen für die Lendenwirbelfrakturen bei Frauen stiegen in ähnlich hohen Ausmaßen von 32,8 für 50- bis 59-Jährige auf 537,4 bei den über 90-Jährigen. Für die Brustwirbelkörperfrakturen sind die Inzidenzen bereits in der Altersgruppe der 70- bis 79-

Jährigen über 100 (112,7).

Inzidenzdaten zur Gesamtzahl der Wirbelkörperfrakturen, also klinische und radiografische, gibt es für Deutschland nur in begrenztem Umfang. Zur Abschätzung des absoluten Risikos von radiografischen Wirbelkörperfrakturen und zur Abschätzung des kombinierten 10-Jahres-Frakturrisikos für proximale Femurfrakturen und radiografische Wirbelkörperfrakturen wurden deshalb auch für die vorliegende Version der Leitlinie weiterhin Frakturdaten der Schweiz und der Niederlande (Rotterdam Studie) sowie Daten der „European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)“, an der auch deutsche Zentren beteiligt waren, zugrunde gelegt, die die Grundlage des Frakturvorhersagemodells der DVO-Leitlinie 2006 gebildet haben. Einzelheiten sind in der Leitlinienversion 2006 beschrieben ([Osteoporose-Leitlinie 2006, Kanis JA et al. 2000](#)).

Die Inzidenzen von Wirbelkörperfrakturen könnten sich unter Zugrundelegung der Daten aus 2019 näherungsweise über die Inzidenz von Hüftfrakturen abschätzen lassen unter den Prämissen, dass das Verhältnis der Frakturarten international näherungsweise ähnlich ist ([Pfeilschifter J et al. 2012](#), [Lix LM et al. 2012](#), [Fink HA et al. 2005](#)), und dass die Inzidenz radiografischer Wirbelkörperfrakturen etwa 2,5-fach höher ist als die Zahl der klinischen Wirbelkörperfrakturen ([Lippuner K et al. 2009](#)). Das würde bedeuten, die oben angegebenen Wirbelkörperfrakturinzidenzen müssten jeweils eine Dekade nach vorn wandern.

Distale Radiusfrakturen werden bei Frauen bereits in der Dekade zwischen 40 und 49 Jahren häufig beobachtet – Inzidenz: 50,3. Ein dreifacher Anstieg ist in der folgenden Dekade (50 bis 59 Jahre) mit 136,9 feststellbar. Die Erhöhung der Frakturrate setzt sich im Alter von 60-69 Jahren mit 258,3 fort.

70-79 Jahre: 352,7

80-90 Jahre: 387,3

Über 90 Jahre: 393,9

Bei Männern erhöht sich die Frakturinzidenz für die distalen Radiusfrakturen im Altersgang nicht (54,0-57,5). Differenzen in den absoluten Zahlen sind wahrscheinlich auch durch eine differierende Inzidenz von Frakturen in den Bundesländern begründet. Die höchsten Frakturinzidenzen für proximale Femurfrakturen fanden sich in Berlin und Hamburg, die

niedrigsten in Mecklenburg-Vorpommern ([Defèr A et al. 2014](#)).

Für die österreichische Population stehen detaillierte Langzeitdaten zur Verfügung, und zwar sowohl für die Hüftfrakturinzidenzen als auch für jene des proximalen Humerus und des distalen Unterarms. Die Hüftfrakturinzidenz konnte über einen Zeitraum von 30 Jahren (1989-2018) dargestellt werden (HPD 1). Hier ist deutlich zu beobachten, dass die Gesamtzahl an Hüftfrakturen bei Frauen bis etwa 2006 kontinuierlich ansteigt, um danach weitgehend konstant zu bleiben. Beim männlichen Geschlecht hingegen zeigt sich eine kontinuierliche Zunahme der Zahlen über die gesamte Periode von 30 Jahren. Aufgrund der gleichzeitigen deutlichen Zunahme der Population 50+ kommt es aber insgesamt seit etwa 2006 zu einem Rückgang der altersstandardisierten Inzidenz von 507/100.000 bis auf zuletzt 395/100.000, womit ungefähr wieder das Niveau von 1991 erreicht wurde. Neben der zunehmenden Bevölkerung in dieser Altersgruppe werden unter anderen auch Faktoren, wie etwa weniger Zigarettenrauchen, ein höherer durchschnittlicher Body-Mass-Index, aber natürlich auch Effekte Osteoporose-spezifischer Therapieformen diskutiert.

Betreffend die proximale Humerusfraktur sowie die distale Unterarmfraktur stehen detaillierte, nationenweite Langzeitdaten aus der österreichischen Population zur Verfügung, wobei hier nicht nur Daten aus den stationären Aufenthalten, sondern auch aus den ambulanten Behandlungen berücksichtigt wurden (HPD2, HPD3). Die Inzidenz von proximalen Humerusfrakturen nimmt ab dem 50. Lebensjahr pro Dekade um etwa das 1,5- bis 3-Fache zu ([Fink HA et al. 2005](#)). Die Inzidenz in der 9. Lebensdekade beträgt das ca. 3-Fache (Männer) bis 6-Fache im Vergleich zur Inzidenz der 5. Lebensdekade. Der altersabhängige Anstieg fällt im Vergleich zur Hüftfrakturinzidenz und in einem vergleichbaren Zeitraum wesentlich weniger dramatisch aus. Die Inzidenz der distalen Unterarmfraktur steigt pro Dekade um das ca. 1,07- bis 1,2-Fache an (2008), wobei beim männlichen Geschlecht die Inzidenz in der neunten Dekade unterhalb derjenigen der sechsten Dekade liegt ([Fink HA et al. 2005](#)). Für die Jahre nach 2008 stehen derzeit keine entsprechenden Updates zur Verfügung.

Neben den genannten Inzidenzdaten zu Hüftfraktur, proximaler Humerus- und distaler Unterarmfraktur stehen aus Österreich auch sorgfältig erhobene Daten zum Anteil echter Fragilitätsfrakturen zur Verfügung ([Muschitz C et al. 2021](#)). Insgesamt wurden so für das Jahr

2018 rund 93.000 echte Fragilitätsfrakturen in der Bevölkerung 50+ erhoben, wobei neben den Major Osteoporotic Fractures (Hüfte, proximaler Oberarm, distaler Unterarm, klinisch vertebrale Frakturen) auch noch Becken- und Rippenfrakturen inkludiert wurden. Das entspricht ungefähr der Hälfte aller Frakturen in dieser Altersgruppe. Erwartungsgemäß nimmt der Anteil echter Fragilitätsfrakturen mit zunehmendem Alter bei beiden Geschlechtern zu. In der Altersgruppe der 50- bis 59-Jährigen entfallen bei Frauen ca. 31 %, bei Männern ca. 18 % aller Frakturen auf echte Fragilitätsfrakturen, um in der Altersgruppe 80+ auf einen Anteil von 70 % (bei Frauen) bzw. 64 % (bei Männern) anzusteigen.

Die direkten und indirekten Kosten osteoporotischer Frakturen wurden, basierend auf Analysen aus dem Jahr 2008, auf ca. 685 Millionen Euro geschätzt ([Dimai HP et al. 2012](#)), rein direkte Kosten ohne Rehabilitation auf ca. 157 Millionen Euro ([Muschitz C et al. 2021](#)).

Auch hier zeigt sich (z. B. im Jahr 2008) ein Anstieg der Inzidenz pro Dekade nach dem 50. Lebensjahr. Die Hüftfrakturinzidenz in der zehnten Lebensdekade und darüber hinaus beträgt das ca. 75-Fache (Männer) bzw. 90-Fache (Frauen), verglichen mit derjenigen der sechsten Dekade. Anstiege der Inzidenz von Hüftfrakturen um das 2- bis 4-Fache pro Dekade zeigen sich in anderen epidemiologischen Studien ([Lippuner K et al. 2009](#), [Costa A et al. 2013](#), [Freitas SS et al. 2008](#)).

Die Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen verdoppelt sich in etwa pro Dekade bei Männern und Frauen ([Scheidt-Nave C et al. 1997](#), [Hadji P et al. 2013](#), [Icks A et al. 2008](#), [Icks A et al. 2013](#), [Rapp K et al. 2008](#), [Rapp K et al. 2009](#), [Osteoporose-Leitlinie 2006](#), [Kanis JA et al. 2000](#)).

Basierend auf nationalen epidemiologischen Daten des Schweizer Bundesamtes für Statistik zu hospitalisierten Frakturpatientinnen und -patienten aus dem Jahr 2000, den Ergebnissen einer prospektiven Kohorte von Frakturpatientinnen und -patienten aus dem Jahr 2006 und Mortalitätsinzidenzen wurde die Inzidenz von "Major Osteoporotic Fractures" im Alter von 50 und mehr Jahren in der Schweiz auf 773 pro 100.000 bei Männern und 2.078 pro 100.000 bei Frauen geschätzt. Die korrespondierenden Lebenszeitwahrscheinlichkeiten für eine "Major Osteoporotic Fracture" wurden bei einem 50-jährigen Mann auf 20,2 % und bei einer 50-jährigen Frau auf 51,3 % geschätzt ([Costa A et al. 2013](#)).

Die nichtvertebralen Frakturen sind überwiegend sturzbedingt ([Freitas SS et al. 2008](#)). Die

Wirbelkörperbrüche treten z. T. unter Alltagstätigkeiten auf ([Freitas SS et al. 2008](#)). Sie sind bei älteren Personen, insbesondere bei Männern, aber ebenfalls oft sturzbedingt ([Freitas SS et al. 2008](#), [Bleibler F et al. 2013](#)).

Analysen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz weisen auf eine hohe sozioökonomische Bedeutung der Osteoporose in diesen Ländern hin ([Dimai HP et al. 2012](#), [Hadi P et al. 2013](#), [Lippuner K et al. 2012](#)). Eine Kostenanalyse gründet sich auf Einflussgrößen wie Verlust an Arbeitstagen, Kosten für inzidente Frakturen, Kosten aus früheren Frakturen und den Kosten für jegliche Intervention. Für Deutschland werden in der SCOPE-Studie ([Kanis et al. 2021](#)) für diese Faktoren 13, 860 Milliarden Euro pro Jahr berechnet.

[Literaturverzeichnis zu Kapitel 3](#)

4. Risikofaktoren für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen

Einleitung

Im Folgenden werden klinische Risikofaktoren vorgestellt und definiert, die in prospektiven Studien nach Altersadjustierung mit einem signifikant erhöhten relativen Frakturrisiko für vertebrale Frakturen (klinisch und/oder radiographisch) und Schenkelhalsfrakturen verbunden waren, oder mindestens mit eine der folgenden osteoporotischen Frakturlokalisationen: “Major Osteoporotic Fractures” (Oberarmfrakturen, Unterarmfrakturen, klinische Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen), und/oder osteoporotische Gesamtfrakturen. Insgesamt liegen nur partiell Daten über die Interaktionen der hier genannten Risikofaktoren vor, häufig fehlt eine Adjustierung zur Knochendichte (BMD).

Falls sich in der systematischen Recherche keine neuen Evidenzen ergeben haben, wurden die Risikofaktoren aus der Leitlinie 2017 übernommen. Wenn sich neue Evidenzen ergaben, wurden die einzelnen Kapitel überarbeitet. So kann es auch sein, dass einzelne Risikofaktoren weiter hier angeführt werden, auch wenn sich durch neue Evidenz das Frakturrisiko deutlich geringer erwies. Einzelne Risikofaktoren wurden gegenüber 2017 neu in dieser Leitlinie aufgenommen.

Die Risikofaktoren werden inhaltlich gegliedert dargestellt: Alter, Geschlecht, vorausgegangene Frakturen und Krankheitskomplexe. Neu wurden auch Frakturdaten aus Österreich und der Schweiz aufgenommen. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden dabei einheitliche Tabellen verwendet und die Angaben im Begleittext spezifiziert und ergänzt.

Epidemiologisch besonders relevante Risikofaktoren werden in einen für den deutschsprachigen Raum gültigen Risikorechner aufgenommen.

Verwendete Abkürzungen: HR (hazard ratio), NNT (number needed to treat), NNH (number needed to harm), KI (Konfidenzintervall), OR (odds ratio), RCT (randomisierte kontrollierte

Studie), RR (relatives Risiko), MA (Metaanalyse), SR (systematischer Review), a (adjustiert), LoE (Level of Evidence)

4.1 Grundrisikofaktoren Alter und Geschlecht

4.1.1 Lebensalter

Das zunehmende Lebensalter ist ein hoher Risikofaktor für Frakturen, da bei Männern und Frauen das Frakturrisiko mit dem Lebensalter zunimmt ([Kanis J et al. 2001](#), [Kanis J et al. 2005](#), [van der Klift M et al. 2004](#), [EPOS 2002](#), [Siminoski K et al. 2007](#), [Bagger Y et al. 2006](#), [Pluijm S et al. 2009](#), [Nguyen N et al. 2007](#)). Dies wird auch in Kapitel 3 anhand neuer Daten zur stationären Frakturversorgung in Deutschland belegt ([Rupp M et al. 2021](#)): Die Inzidenz der Schenkelhalsfraktur steigt bei den Frauen vom 50. bis 59. LJ von 33,5 um das 54,6-Fache auf 1.828,3 bei den über 90-Jährigen. Um ein Vielfaches höher war der Anstieg bei den perthrochantären Frakturen: Von 14,8 um das 172,3-Fache auf 2.549,9. Diese Inzidenz ist die höchste aller beschriebenen Frakturinzidenzen.

Auch bei den Männern stiegen die Inzidenzen für die Schenkelhalsfraktur deutlich an: Von 29,1 bei den 50- bis 59-Jährigen um das 42,1-Fache auf 1.224. Der Anstieg der perthrochantären Frakturen bei Männern war hoch: Von 23,0 bei den 50- bis 59-Jährigen auf 1.881,7 bei den über 90-Jährigen, was einen Anstieg um das 51,4-Fache bedeutet. Für die verschiedenen Frakturlokalisationen fallen die Altersbeziehungen allerdings unterschiedlich aus ([Fitzgerald G et al. 2012](#), [Rupp M et al. 2021](#)).

Die bisher für Deutschland genannten Daten zur Inzidenz von Hüftfrakturen, die für Männer und Frauen einen Anstieg der Inzidenz zwischen dem 50. und 90. Lebensjahr um das ca. 2- bis 4-Fache pro Dekade zeigen, sind somit überholt ([Icks A et al. 2008](#), [Icks A et al. 2013](#)).

Alle anderen Aussagen der Leitlinie 2017 zum Bezug Lebensalter und Frakturrisiko bleiben bestehen:

Für die österreichische Population stehen detaillierte Langzeitdaten zur Verfügung ([Dimai H et al. 2011](#)). Auch hier zeigt sich (z. B. im Jahr 2008) ein Anstieg der Inzidenz pro Dekade nach dem 50. Lebensjahr um das ca. 2- bis 4-Fache. Die Hüftfrakturinzidenz in der 10. Lebensdekade und darüber hinaus beträgt das ca. 75-Fache (Männer) bzw. 90-Fache

(Frauen), verglichen mit derjenigen der 6. Dekade. Ähnliche Anstiege der Inzidenz von Hüftfrakturen um das 2- bis 4-Fache pro Dekade zeigen sich auch in anderen epidemiologischen Studien ([Kanis J et al. 2000](#), [Sanders K et al. 1999](#), [van der Klift M et al. 2002](#)).

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

Bei den Unterarmfrakturen und den Humerusfrakturen zeigt sich ebenfalls ein Anstieg der Inzidenz mit dem Lebensalter, der pro Dekade aber geringer ausfällt als bei den Wirbelkörper- und den Hüftfrakturen ([Kanis J et al. 2001](#), [Kanis J et al. 2005](#), [van der Klift M et al. 2004](#), [EPOS 2002](#), [Siminoski K et al. 2007](#), [Bagger Y et al. 2006](#), [Pluijm S et al. 2009](#), [Nguyen N et al. 2007](#)). Sowohl für die proximale Humerusfraktur als auch die distale Unterarmfraktur stehen wiederum detaillierte nationale Langzeitdaten aus der österreichischen Population zur Verfügung, wobei hier nicht nur Daten aus den stationären Aufenthalten, sondern auch aus den ambulanten Behandlungen berücksichtigt wurden ([Dimai H et al. 2013](#), [Dimai H et al. 2014](#)). Die Inzidenz von proximalen Humerusfrakturen nimmt ab dem 50. Lebensjahr pro Dekade um etwa das 1,5- bis 3-Fache zu ([Dimai H et al. 2013](#)). Die Inzidenz in der 9. Lebensdekade beträgt das ca. 3-Fache (Männer) bis 6-Fache im Vergleich zur Inzidenz der 5. Lebensdekade. Der altersabhängige Anstieg fällt somit im Vergleich zur Hüftfrakturinzidenz wesentlich weniger dramatisch aus. Die Inzidenz der distalen Unterarmfraktur steigt pro Dekade um das ca. 1,07- bis 2-Fache an (2008), wobei beim männlichen Geschlecht die Inzidenz in der 9. Dekade unterhalb derjenigen der 6. Dekade liegt ([Dimai H et al. 2014](#)).

In der Schweiz beträgt die Inzidenz für Wirbelfrakturen bei postmenopausalen Frauen 486/100.000/Jahr und bei Männern im Alter >50 Jahre 243/100.000/Jahr ([Lippuner K et al. 1997](#), [Lippuner K et al. 2005](#), [Chevalley T et al. 2007](#), [Lippuner K et al. 2012](#), [Svedbom A et al. 2014](#)). In Abhängigkeit vom Alter steigt die Inzidenz bei postmenopausalen Frauen von 121/100.000/Jahr im Alter von 50 Jahren auf 1.537/100.000/Jahr im Alter von 80-85 Jahren. Die Inzidenz für Hüftfrakturen liegt bei Frauen über 50 Jahre bei 621/100.000/Jahr und bei Männern über 50 Jahre bei 232/100.000/Jahr. Die Inzidenz der Hüftfrakturen nimmt ebenfalls mit dem Lebensalter exponentiell zu.

Für die gesamte Gruppe der "Major Osteoporotic Fractures" (Hüftfrakturen,

Wirbelkörperfrakturen, Oberarmfrakturen, Unterarmfrakturen) zeigt sich pro Dekade zwischen dem 50. und 90. Lebensjahr bei Männern und Frauen in etwa eine Verdopplung der Inzidenz ([Kanis J et al. 2001](#), [Kanis J et al. 2005](#), [van der Klift M et al. 2004](#), [EPOS 2002](#), [Siminoski K et al. 2007](#), [Bagger Y et al. 2006](#), [Pluijm S et al. 2009](#), [Nguyen N et al. 2007](#)).

Das Lebensalter als Frakturrisiko ist unabhängig von der Knochendichte und unabhängig von klinischen Risikofaktoren, wie einer Immobilisation oder multiplen Stürzen, die ebenfalls mit dem Alter zunehmen, auch wenn sich der Gradient bei Mitberücksichtigung von Risikofaktoren und Knochendichte abschwächt ([van der Klift M et al. 2002](#), [Albrand G et al. 2003](#), [Dargent-Molina P et al. 1996](#), [Geusens P et al. 2002](#), [Hagino H et al. 2004](#), [Kelsey J et al. 1992](#), [Lee S et al. 2002](#), [Nevitt M et al. 2005](#), [Nguyen T et al. 1996](#), [Vogt M et al. 2002](#), [Young Y et al. 2001](#)). Denkbar ist, dass die Assoziation des Lebensalters mit dem Frakturrisiko über eine Verschlechterung biomechanischer Faktoren der Knochenarchitektur und der Knochenqualität mit dem Alter zustande kommt.

4.1.2 Geschlecht

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

Die belegenden Daten hierfür, die in der Leitlinie 2017 bereits genannt wurden, bleiben unverändert bestehen:

Zu Hüftfrakturen: Das Verhältnis von Hüftfrakturen in Deutschland zwischen Männern und Frauen war 2004 0,90 im Alter von 60-64 Jahren, 0,74 im Alter von 65-69 Jahren, 0,70 im Alter von 70-74 Jahren, 0,47 im Alter von 75-79 Jahren, 0,51 im Alter von 80-85 Jahren, 0,53 im Alter von 86-90 Jahren und 0,56 im Alter von 90 und mehr Jahren ([Icks A et al. 2007](#)).

In Österreich betrug das Verhältnis zwischen Männern und Frauen (2008) 1,05 im Alter von 50-59 Jahren, 1,00 im Alter von 60-69 Jahren, 0,59 im Alter von 70-79 Jahren, 0,63 im Alter von 80-89 Jahren, und 0,86 im Alter über 90 Jahre ([Dimai H et al. 2011](#)).

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

85-90 Jahren und 0,61 im Alter von 90 und mehr Jahren ([Leslie W et al. 2011](#)).

In dem schwedischen Malmö-Frakturregister betrug das Verhältnis von Hüftfrakturen zwischen Männern und Frauen 0,36 im Alter von 60-64 Jahren, 0,64 im Alter von 65-69 Jahren, 0,54 im Alter von 70-74 Jahren, 0,48 im Alter von 75-79 Jahren, 0,70 im Alter von 80-84 Jahren und 0,45 im Alter von 85-89 Jahren ([Kanis J et al. 2000](#)).

Zu Wirbelkörperfrakturen: In der EPOS-Studie hatten die Frauen nach Adjustierung für das Alter ein zweifach erhöhtes Risiko für radiographische vertebrale Frakturen im Vergleich zu den Männern (RR 2,3; 95 % KI 1.5–3.6) ([EPOS 2002](#)). Nach Adjustierung für die Knochendichte an der Wirbelsäule ließ sich dieser Unterschied nicht mehr nachweisen (RR 1.1; 95 % KI 0.6–1.9), obwohl der Unterschied bei einer Adjustierung für die Knochendichte am Femurhals erhalten blieb (RR 1,9; 95 % KI 1.1–3.3) ([EPOS 2002](#)).

In dem schwedischen Malmö-Frakturregister betrug das Verhältnis von klinischen Wirbelkörperfrakturen zwischen Männern und Frauen 0,74 im Alter von 60-64 Jahren, 0,55 im Alter von 65-69 Jahren, 0,64 im Alter von 70-74 Jahren, 0,56 im Alter von 75-79 Jahren, 0,80 im Alter von 80-84 Jahren und 0,73 im Alter von 85-89 Jahren ([Kanis J et al. 2000](#)).

Proximale Humerusfraktur: Für die proximale Humerusfraktur lag das Verhältnis zwischen Männern und Frauen in der österreichischen Bevölkerung im Jahr 2008 bei 0,63 im Alter von 50-59 Jahren, bei 0,47 im Alter von 60-69 Jahren, bei 0,32 im Alter von 70-79 Jahren, und bei 0,39 in der Altersgruppe von 80 Jahren und darüber ([Dimai H et al. 2013](#)).

Die Inzidenz von proximalen Humerusfrakturen war in der Dubbo-Studie 244 pro 100.000 Personenjahre bei den Männern versus 339 pro 100.000 Personenjahre bei den Frauen (HR 0,71) ([Jones G et al. 1994](#)).

In dem schwedischen Malmö-Frakturregister betrug das Verhältnis von proximalen Humerusfrakturen zwischen Männern und Frauen 0,47 im Alter von 60-64 Jahren, 0,26 im Alter von 65-69 Jahren, 0,53 im Alter von 70-74 Jahren, 0,28 im Alter von 75-79 Jahren, 0,40 im Alter von 80-84 Jahren und 0,45 im Alter von 85-89 Jahren ([Kanis J et al. 2000](#)).

Unterarmfraktur: Für die distale Unterarmfraktur fällt der Unterschied zwischen dem männlichen und weiblichen Geschlecht besonders deutlich aus. Das Verhältnis männlich:

weiblich lag im Jahr 2008 bei 0,32 im Alter von 50-59 Jahren, bei 0,21 im Alter von 60-69 Jahren, bei 0,10 im Alter von 70-79 Jahren, und bei 0,12 im Alter von 80 Jahren und darüber (7). Die Inzidenz von distalen Radiusfrakturen war in der Dubbo-Studie 244 pro 100.000 Personenjahre bei den Männern und 617 pro 100.000 Personenjahre bei den Frauen (HR 0,39) ([Jones G et al. 1994](#)).

In dem schwedischen Malmö-Frakturregister betrug das Verhältnis von distalen Unterarmfrakturen zwischen Männern und Frauen 0,25 im Alter von 60-64 Jahren, 0,41 im Alter von 65-69 Jahren, 0,10 im Alter von 70-74 Jahren, 0,17 im Alter von 75-79 Jahren, 0,21 im Alter von 80-84 Jahren und 0,23 im Alter von 85-89 Jahren ([Kanis J et al. 2000](#)).

Periphere/nicht vertebrale/klinische Frakturen: Die Inzidenz von peripheren Frakturen ohne Schenkelhalsfrakturen betrug in der Dubbo Studie 1.615 pro 100.000 Personenjahre bei den Männern versus 2.372 pro 100.000 Personenjahre bei den Frauen (RR 0,68) ([Jones G et al. 1994](#)).

[Cummings et al.](#) haben für Männer und Frauen >65 Jahre die Inzidenzen von nichtvertebralen Frakturen zwischen den männlichen Teilnehmern der MrOs-Studie und den weiblichen Teilnehmern der SOF-Studie verglichen. Während eines 4,4-jährigen Follow-ups hatten 5,9 % der Männer eine nichtvertebrale Fraktur. In einem ähnlichen Zeitraum hatten 14,9 % der Frauen eine nichtvertebrale Fraktur (RR 0,39) (9). In der CaMos-Studie betrug das 10-Jahres-Frakturrisiko für Männer >50 Jahre 7,9 % (95 % KI 6,7–9,4) und bei den Frauen >50 Jahre 15,0 % (95 % KI 13,9-16,1) (Quotient 0,53) ([Leslie W et al. 2011](#)).

In der CaMOS-Studie ließ sich bei einem Modell mit gleicher Verwendung des Referenzkollektivs und der Standardabweichung für Frauen und Männer für die Knochendichte kein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf das Risiko für klinische Frakturen nach Adjustierung für die Knochendichte am proximalen Gesamtfemur und das Lebensalter nachweisen (HR 0,97; 95 % KI 0,78-1,20). Bei Verwendung eines geschlechtsspezifischen Referenzmodells fanden sich deutliche Unterschiede in der adjustierten Frakturrate für Frauen und Männer (HR 0,66; 95 % CI 0,54-0,81) ([Langsetmo L et al. 2010](#)).

Bei dem Vergleich der SOF-Studie mit der MrOS-Studie für Männer und Frauen >65 Jahre hatten die Männer auch nach geschlechtsspezifischer Adjustierung für die T-Scores am

Femur ein niedrigeres Frakturrisiko für nichtvertebrale Frakturen als die Frauen. Das Frakturrisiko der Männer näherte sich erst ab einem Alter von 80 Jahren dem der Frauen an ([Cummings S et al. 2006](#)).

Zusammenfassend sind die Inzidenzen von Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen und klinischen Frakturen gesamt bei Männern niedriger als bei Frauen im gleichen Lebensalter. Nach Adjustierung für den Absolutwert der Knochendichte scheint das Frakturrisiko bei Männern und Frauen aber ähnlich zu sein. Je nach Verwendung eines geschlechtsspezifischen T-Scores oder eines auf ein weibliches Normkollektiv bezogenen T-Scores ist das Risiko bei Männern und Frauen nach Adjustierung für den T-Score bei Männern etwa halb so hoch oder ähnlich wie bei Frauen. Die epidemiologischen Daten sind hier allerdings nicht vollständig konsistent.

4.2 Frakturvorgeschichte

4.2.1 Risikofaktor prävalente Femurfraktur

Risikofaktor prävalente proximale Femurfraktur		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR gesamt	aHR 1,6/2 Jahre (1,0-2,7) (Gehlbach S et al. 2021) aHR 2,5/<5 Jahre (1,9-3,9) (Gunnnes M et al. 1998) für Risikorechner aHR 2,1	aHR 3,5/2 Jahre (Gehlbach S et al. 2021) OR 2,3/<5 Jahre (Gunnnes M et al. 1998) 3,5/3 Jahre (Lee S et al. 2006-2010) RR 3,0/3 Jahre (Ryg J et al. 2009) Für Risikorechner RR 3,1
Evidenzgrad	Nach CGS 2,3,4	
Besonderheit	Indikator für Abnahme des Folgefrakturrisikos mit zunehmendem Alter (Gehlbach S et al. 2021) Wesentlich höheres Folgefrakturrisiko im ersten Jahr nach Fraktur (imminentes Frakturrisiko) (Ryg J et al. 2009)	
Aufnahme Risikorechner	Ja, + imminenter Frakturrisikoerhöhung im 1. Jahr nach Fraktur	
Referenzen:		
<p>Gehlbach, S., Saag, K. G., Adachi, J. D., Hooven, F. H., Flahive, J., Boonen, S., ... & Lindsay, R. (2012). Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i>, 27(3), 645-653. OXFORD LoE 3 (downgraded due to high risk of bias)</p> <p>Lee, S. H., Chen, I. J., Li, Y. H., Chiang, C. Y. F., Chang, C. H., & Hsieh, P. H. (2016). Incidence of second hip fractures and associated mortality in Taiwan: A nationwide population-based study of 95,484 patients during 2006–2010. <i>Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica</i>, 50(4), 437-442. OXFORD LoE 3 (downgraded due to 0 NOS criteria)</p> <p>Ryg, J., Rejnmark, L., Overgaard, S., Brixen, K., & Vestergaard, P. (2009). Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977–2001. <i>Journal of bone and mineral research</i>, 24(7), 1299-1307. OXFORD LoE 2</p> <p>Gunnnes, M., Mellström, D., & Johnell, O. (1998). How well can a previous fracture indicate a new fracture? A questionnaire study of 29, 802 postmenopausal women. <i>Acta Orthopaedica Scandinavica</i>, 69</p>		

Die proximale Femurfraktur ist Frakturrisikofaktor für vertebrale Frakturen und proximale Femurfrakturen.

Die Studien von [Gehlbach et al.](#) und [Gunnnes et al.](#) basierten auf Befragungen, [Gehlbach et al.](#) prospektiv, [Gunnnes et al.](#) retrospektiv, die Studien von [Ryg et al.](#) und [Lee et al.](#) sind Registerstudien.

Das relative Risiko (RR) für eine zweite proximale Femurfraktur nach einer ersten zeigt nach [Gehlbach et al.](#) eine hohe **Altersabhängigkeit**: unter 65 Jahren **RR=34,4**, 65-74 J.: **RR=11,9**, 75-84 J.: **RR=4,7**, ≥ 85 J.: **RR=2,4**. Bei [Hagino et al.](#) wird dies bestätigt: 65-75 J.: 18,6, 75-84 J.: 3,3, 85-94 J.: 1,5, wobei dies Daten für das erste Jahr nach der ersten proximalen Femurfraktur sind und die somit nicht in die obige Liste mit Orientierung am 3-Jahres-Zeitraum aufgenommen wurden. Damit muss ein einzelner Mittelwert des RR mit Vorsicht interpretiert werden. Insbesondere muss bei Literaturangaben für RR das Durchschnittsalter der Studienpopulation in Betracht gezogen werden, da sonst bei Jüngeren eine Überschätzung, bei Älteren eine Unterschätzung des Durchschnittswerts im Alter von 70 erfolgt. Für das Referenzalter von 70 Jahren im Algorithmus des Risikorechners ist das Durchschnittsalter der Teilnehmerinnen und Teilnehmer bei [Gehlbach et al.](#) von 68 Jahren ähnlich und somit ist der Wert von $RR=3,5$ als grobe Näherung akzeptabel; ebenso scheint das Durchschnittsalter bei [Lee et al.](#), das nicht explizit angegeben wird, aufgrund der Daten in Tab. 2 und 3 auch bei etwa 70 Jahren zu liegen, womit das $RR=3,5$ bestätigt würde. Bei [Ryg et al.](#) ist das Durchschnittsalter 77 Jahre, also dürfte das RR im Alter von 70 Jahren höher als der angegebene Wert im Durchschnittsalter von 3,0 liegen. Die Studie von Gunnes sollte weniger Gewicht erhalten, da der Beobachtungszeitraum länger als 3 Jahre war (also niedrigere RR-Werte, s. u.) und auch wegen des Studiendesigns. Somit kann im Risikorechner der Wert von $RR=3,5$ im Referenzalter von 70 Jahren angenommen werden und Risiken in anderen Altersstufen sollten gemäß Altersinteraktionstermen angepasst werden.

Bei inzidenten Wirbelkörperfrakturen wurde bei Gehlbach keine signifikante Altersabhängigkeit gefunden und somit kann der Wert von $RR=2,1$ übernommen werden, wengleich mit deutlich schlechterer Datenlage als für inzidente proximale Schenkelhalsfrakturen.

Insgesamt gibt es wenig gute Daten, die eine Beeinflussung des relativen Risikos für Folgefrakturen durch **BMD** belegen. Da nach einer proximalen Femurfraktur entsprechend der ausgesprochenen Empfehlungen ([s. Kapitel 9.5 "medikamentöse Therapie"](#)) eine Therapie unabhängig vom Ergebnis der Knochendichtemessung empfohlen wird, schränkt dies die Aussagekraft zur Höhe des Folgefrakturrisikos nicht ein.

Die Erhöhung des kurzfristigen Folgefrakturrisikos (**imminentes Frakturrisiko**) für eine Schenkelhalsfraktur ist hervorzuheben und wird auch im Risikorechner berücksichtigt werden, wie auch die in mehreren Studien beschriebene Altersabhängigkeit des Folgefrakturrisikos ([Gehlbach S et al. 2021](#), [Hagino H et al. 2021](#)). Eingeschränkt wird diese Aussage durch die geringe Fallzahl in den jüngeren Altersgruppen.

4.2.2 Risikofaktor vertebrale Fraktur

Risikofaktor prävalente WK-Fraktur – kurzfristige Risikoerhöhung		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR Frauen	<p>Neue WKF im ersten Studienjahr</p> <p>(Wustrack R, et al.) unabhängige Prädiktoren für inz. WKFs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baseline WKF: RR=2,8 (1,9-4,0) - Neue inz. WKF: RR=3,1 (1,9-5,0) <p>Zusatzrisiko für imminente WKF im 1. Jahr:</p> <p>RR=1,8 = 3,1/1,7 (1,7: RR von 2 vs. 1 präv. WKF)</p> <p>(Lindsay R, et al.) RRs bezogen auf präv. BL # & weitere WKF nach WKF im ersten Studienjahr</p> <p>1 präv.# 2,6 (1,4-4,9) & 1 inz.# 4,1 (0,4-38,5)</p> <p>2 präv.# 5,1 (3,1-8,4) & 1 inz.# 9,3 (1,2-71,6)</p> <p>≥2 präv.# 7,3 (4,4-12,3) & 1 inz.# 11,6 (1,5-90,1)</p> <p>Inz. RR vs präv. RR im Mittel = 1,7; nicht mehr als 1 zusätzliche prävalente Fraktur</p> <p>WKF Inz. im 1. Jahr nach neuer Fraktur 19.1 %: 2,9-fach mehr als 6.56 % nach präv. WKF</p> <p>(Roux C et al.) 4 Jahres WKF Risiko bei präv. WKFs; 2J. WKF-Risiko nach neue WKF</p> <p>Grad1 WKF: 1,79 (1,31-2,45) vs. 1,72 (1,14-2,59)</p> <p>≥Grad2 WKF: 2,74 (2,28-3,30) vs. 1,88 (1,34-2,65)</p> <p>kein erhöhtes Risiko für 2 Jahre vs. 4 Jahre</p> <p>Fazit: begrenzte Datenlage; nur vorläufige Werte für imminentes WKF-Risiko im 1. Jahr</p>	<p>Es liegen keine Daten vor.</p> <p>(Toth E et al.) SHF nach WKF:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Jahr: 3,3 % - 2 Jahre: 6,0 % <p>Zusatzfaktor: 3,3 % / 6 % / 2:1,1</p> <p>(Balasubramanian A. et al.) SHF nach WKF:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 Jahr: 3,3 % - 2 Jahre: 6,2 % - 5 Jahre: 12,1 % <p>Zusatzfaktor: 3,3 % / 6,2 % / 2:1,1</p> <p>Fazit: keine belegbare Risikoerhöhung im 1. Jahr</p>
RR Männer	Für Männer liegen keine Daten vor.	Für Männer liegen keine Daten vor.
RR gesamt	Aufgrund der vergleichbaren RR hinsichtlich des längerfristigen Frakturrisikos werden die gleichen RR für Männer und Frauen angenommen.	
Evidenzgrad	3 (CGS)	
Besonderheit	Festlegung im Rahmen der CLAIMS Analysen	
Aufnahme Risikorechner	Ja, auch mit imminenter Frakturrisikoerhöhung im 1. Jahr nach Fraktur	
Referenzen:	<p>Wustrack, R., E. Seeman, C. Bucci-Rechtweg, S. Burch, L. Palermo, and D. M. Black. "Predictors of New and Severe Vertebral Fractures: Results from the HORIZON Pivotal Fracture Trial." Osteoporosis International 23, no. 1 (January 2012): 53–58. OXFORD LoE 3 https://doi.org/10.1007/s00198-011-1664-4.</p>	

Lindsay R et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 2001; 285, 320-323 **OXFORD LoE 3**

[Roux C et al.](#) Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. Roux, C., Fechtenbaum, J., Kolta, S., Briot, K., & Girard, M. (2007). Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporosis international*, 18, 1617-1624. **OXFORD LoE 3**

Risikofaktor prävalente WK-Fraktur – langfristige Risikoerhöhung		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR Frauen	<p>Wirbelkörperfraktur:</p> <p>Risikoabschätzung anhand des Schweregrades der Fraktur nach Genant</p> <p>Johansson et al. 2013</p> <p>WK 1°: RR 2,17 (1,7-2,76)</p> <p>WK 2°: RR 3,4 (2,9-4,2) (fig.1)</p> <p>WK 3°: RR 6,12 (5,00-7,49)</p> <p>Roux C et al. 2007:</p> <p>RR von 1 oder mehreren Grad 1 Frakturen ähnlich mit 1,85 und 1,79</p> <p>Frakturanzahl</p> <p>Black et al. 1999</p> <p>Zusatzinformation: 3 WK, davon mind. eine Grad 2: 3,3-fach höheres RR gegenüber 1 WK, also RR = 6,6</p> <p>Damit folgende RR -Werte gemäß Schweregrad nach Genant und Frakturanzahl:</p> <p>1 oder 2 WK 1°: 2;</p> <p>1 oder 2 WK 2°: 3,4;</p> <p>1 WK 3°: 6,1</p> <p>3 WK, davon mind. 1 Grad 2°: 6,6</p>	<p>Hüftfraktur 2,3 (MA von Haentjens et al. und Klotzbuecher et al.)</p> <p>plus Aufgliederung nach Schweregrad</p> <p>Grad 1 oder 2: RR=2</p> <p>Grad 3: RR=3,4</p> <p>plus Aufgliederung nach Anzahl der WK-Frakturen nach Black 1999:</p> <p>1 baseline WK: 2,02 (1,6-2,57)</p> <p>2 baseline WK: 2,22 (1,6-3,09)</p> <p>3+ baseline WK: 2,78 (2,02-3,81)</p>
RR Männer	<p>Schousboe et a. 2017:</p> <p>WK von Grad 2 und mehr Genant:</p> <p>RR = 4,42 (3,1 – 6,29) sehr ähnlich zu Daten für RR Frauen (s. Text unten).</p>	<p>Begrenzte Daten zeigen hohe Variabilität und keine signifikanten Unterschiede zu Frauen. Siehe Daten für RR Frauen und Text unten.</p>
RR gesamt	<p>Es liegen kaum Daten für das Gesamtrisiko vor. Daher Übernahme der Werte für beide Geschlechter.</p>	<p>Es liegen kaum Daten für das Gesamtrisiko vor. Daher Übernahme der Werte für beide Geschlechter.</p>
Evidenzgrad	OXFORD LoE 2	OXFORD LoE 2, OXFORD LoE 3
Besonderheit	<p>Da die Daten bzgl. der WK-Frakturen für Männer und Frauen ähnlich sind, werden die gleichen RR verwendet</p> <p>Die Beobachtungszeit lag bei Prädiktion von Wirbelkörperfrakturen nahe an dem 3-Jahres-Frakturnisiko-Zeitraum der Leitlinien. Bei der Prädiktion von Hüftfrakturen variiere dieser stark zwischen 3 und über 8 Jahren (MA Haentjens et al.)</p>	
Referenzen WK-Fraktur		

Genant, H. K., C. Y. Wu, C. van Kuijk, and M. C. Nevitt. "Vertebral Fracture Assessment Using a Semiquantitative Technique." *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 8, no. 9 (September 1993): 1137–48. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650080915>.

Johansson, H., Oden, A., McCloskey, E. V., & Kanis, J. A. (2014). Mild morphometric vertebral fractures predict vertebral fractures but not non-vertebral fractures. *Osteoporosis International*, 25, 235-241. **OXFORD LoE 2 (upgraded)**

Schousboe, J. T., Vo, T. N., Langsetmo, L., Taylor, B. C., Cawthon, P. M., Schwartz, A. V., ... & Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. (2017). Association of trabecular bone score (TBS) with incident clinical and radiographic vertebral fractures adjusted for lumbar spine BMD in older men: a prospective cohort study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 32(7), 1554-1558. **OXFORD LoE 2**

Black, Dennis M., Nigel K. Arden, Lisa Palermo, Jim Pearson, and Steven R. Cummings. "Prevalent Vertebral Deformities Predict Hip Fractures and New Vertebral Deformities but Not Wrist Fractures." *Journal of Bone and Mineral Research* 14, no. 5 (May 1, 1999): 821–28. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.5.821>.

Roux, C., J. Fechtenbaum, S. Kolta, K. Briot, and M. Girard. "Mild Prevalent and Incident Vertebral Fractures Are Risk Factors for New Fractures." *Osteoporosis International* 18, no. 12 (October 17, 2007): 1617–24. <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0413-1>. **OXFORD LoE 3**

Black, Dennis M., Lisa Palermo, Michael C. Nevitt, Harry K. Genant, Lisa Christensen, Steven R. Cummings, and for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. "Defining Incident Vertebral Deformity: A Prospective Comparison of Several Approaches." *Journal of Bone and Mineral Research* 14, no. 1 (1999): 90–101. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.1.90>. **OXFORD LoE 2**

Referenzen Hüftfraktur

Schousboe, John T., Tien Vo, Brent C. Taylor, Peggy M. Cawthon, Ann V. Schwartz, Douglas C. Bauer, Eric S. Orwoll, et al. "Prediction of Incident Major Osteoporotic and Hip Fractures by Trabecular Bone Score (TBS) and Prevalent Radiographic Vertebral Fracture in Older Men." *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 31, no. 3 (March 2016): 690–97. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2713>. **OXFORD LoE 2**

Black, Dennis M., Nigel K. Arden, Lisa Palermo, Jim Pearson, and Steven R. Cummings. "Prevalent Vertebral Deformities Predict Hip Fractures and New Vertebral Deformities but Not Wrist Fractures." *Journal of Bone and Mineral Research* 14, no. 5 (May 1, 1999): 821–28. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1999.14.5.821>. **OXFORD LoE 2**

Melton III, L. J., E. J. Atkinson, C. Cooper, W. M. O'Fallon, and B. L. Riggs. "Vertebral Fractures Predict Subsequent Fractures." *Osteoporosis International* 10, no. 3 (September 1, 1999): 214–21. <https://doi.org/10.1007/s001980050218>.

Haentjens, P., Autier, P., Collins, J., Velkeniers, B., Vanderschueren, D., & Boonen, S. (2003). Colles fracture, spine fracture, and subsequent risk of hip fracture in men and women: a meta-analysis. *JBJS*, 85(10), 1936-1943. **OXFORD LoE 2 (Downgraded von 1)**

Klotzbuecher, C. M., Ross, P. D., Landsman, P. B., Abbott III, T. A., & Berger, M. (2000). Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *Journal of bone and mineral research*, 15(4), 721-739. **OXFORD LoE 3 (downgraded von 2)**

Aufnahme Risikorechner	ja
-------------------------------	----

Kurzfristige Risikoerhöhung

Da die Daten bzgl. der Wirbelkörperfrakturen für Männer und Frauen ähnlich sind, werden die gleichen relativen Risiken für beide Geschlechter verwendet. Es liegen in erster Linie 2 Untersuchungen mit Angaben über das **kurzfristige Risiko** für Wirbel- und Schenkelhalsfrakturen nach inzidenter Wirbelfraktur vor. [Wustrack et al. 2012](#) untersuchten

das Risiko für inzidente Wirbelkörperfrakturen in den ersten zwei Jahren nach einer frischen inzidenten Fraktur. Das beobachtete RR von 3,1 (1,9-5,0), unabhängig von einem ähnlich hohen RR von prävalenten Wirbelkörperfrakturen bei Studienstart, ist um den Faktor $3,1/1,7=1,8$ höher, als es der Faktor von zwei prävalenten Wirbelkörperfrakturen gegenüber einer ist ($3,4/2,0$, 3-Jahres-Risiko s.o.) und um den Faktor $3,1/1,8=1,7$ höher, als es der Faktor von drei prävalenten Wirbelkörperfrakturen gegenüber zweien ist ($6,1/3,4$, 3-Jahres-Risiko s.o.). In der Untersuchung von [Lindsay et al. 2001](#) wurde nach der Anzahl der Frakturen unterschieden. Eine Wirbelkörperfraktur in den letzten 12 Monaten erhöhte in der Studie das Risiko auf 4,1-11,6. Berechnet man die Erhöhung des Risikos im Vergleich zum Grundrisiko in dieser Studie unabhängig von dem kurzfristigen Risiko (2,6-7,3), ergibt sich eine Erhöhung des Risikos um den Faktor 1,7 (MW aus $11,6/7,2$; $9,3/5,1$; $4,1/2,6$). Dieser Faktor zur 1-Jahres-Risikoerhöhung ist nicht höher als der Faktor $3,4/2,0=1,7$, um den sich das 3-Jahres-Risiko inzidenter Wirbelkörperfrakturen erhöht, wenn zu Baseline eine zusätzliche prävalente Fraktur vorliegt. In einer anderen Betrachtungsweise beträgt die Wirbelkörperinzidenzrate in dieser Studie im 1. Studienjahr 6,56 %, hingegen mit 19,1 % 2,9-fach mehr im 1. Jahr nach einer neuen inzidenten Fraktur unter den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern. Allerdings wird nicht beschrieben, ob diese massive Erhöhung des Frakturrisikos nicht auch durch andere Risikofaktoren hervorgerufen worden sein könnte, mit denen sich die Gruppe der im 1. Jahr neu Frakturierten von der Gesamtstudiengruppe unterschied.

In Anbetracht der Unsicherheiten über die Größenordnung des imminents Frakturrisikos bei Wirbelkörperfrakturen für weitere Wirbelkörperfrakturen (zwischen 1,0 und 2,9), wird der Faktor aus der [Wustrack et al.](#) Studie von 1,8 vorläufig angenommen.

Das kurzfristige Frakturrisiko wird im Risikorechner mit abgebildet und aktuell im CLAIMS-Datensatz ermittelt.

Risikofaktor Wirbelkörperfraktur für Hüftfrakturen: Hier gibt es nur vorläufige Daten, die aber nicht auf ein nennenswert erhöhtes Zusatzrisiko im 1. Jahr hindeuten. Bei schwedischen Registerdaten berichten [Toth et al.](#) 2020 über Hüftfrakturinzidenzwerte über 2 Jahre von

6 %, die kaum über dem zweifachen Wert im 1. Jahr von 3,3 % liegen. Ähnliches gilt für die Medicare Analyse von [Balasubramanian et al.](#) 2019 mit Inzidenzraten für Hüftfrakturen nach Wirbelkörperfrakturen von 3,3 % (3,2-3,4), 6,2 (6,0-6,4) und 12,1 (11,0-13,2) über 1,2 und 5 Jahre, also Zusatzrisiken von etwa 1,1 im 1. gegenüber dem 2. und 1,4 gegenüber dem 5. Jahr.

Risikoerhöhung 3 Jahre

Risikofaktor Wirbelkörperfraktur für Wirbelkörperfrakturen: Das Risiko einer Folgefraktur nach Wirbelkörperfraktur ist vom Schweregrad (Graduierung nach Genant) und der Anzahl der Vorfaktoren abhängig. Bezüglich der Frakturschwere liegt eine Untersuchung von [Johansson et al.](#) vor, die das Risiko in den Placeboarmen von vier Phase-3-Studien untersucht hat mit einer Nachverfolgungszeit knapp unter 3 Jahren, also passend zur Leitlinie. Die Klassifikation in der o. g. Studie entspricht der nach Genant und somit der in der Leitlinie verwendeten Klassifikation.

Aus der Studie von [Roux et al.](#) kommt der Beleg, dass selbst eine Grad-1-Fraktur nach Genant bereits das Frakturrisiko für weitere Wirbelkörperfrakturen genauso stark erhöht wie 2 oder mehr Grad-1-Frakturen, und zwar um den Faktor 1,8 knapp unterhalb des Werts bei [Johansson et al.](#), unabhängig von der BMD. Voraussetzung ist allerdings, dass degenerative Deformitäten (erkennbar daran, dass die Endplatten mittig keine Höhenminderung aufweisen, sondern nur hin zur Vorderkante) oder andere nicht-osteoporotische Wirbelkörperhöhenminderungen (z. B. Schmorlsche Knoten) nicht als Grad-1-Fraktur gezählt werden dürfen. Liegen also Osteoporose-typische Wirbelkörperfrakturen vor, so erhöht sich das Frakturrisiko um den Faktor 2 (gemittelt aus [Johansson et al.](#) und [Roux et al.](#)) unabhängig von der Anzahl, sofern keine Frakturen von höherem Grad als 1 nach Genant vorliegen.

Bezüglich der Frakturanzahl liegt eine Untersuchung von [Black et al.](#) vor, die allerdings auch eine andere Frakturklassifikation verwendet hat. Die Risiken werden dort zwischen 3,19-10,59 bei einer bzw. mehr als 3 Frakturen angegeben. In Anbetracht der methodischen Unsicherheit wird hier nur die Risikoerhöhung bei zunehmender Anzahl relativ zum Risiko bei 1-Fraktur als anwendbar angesehen. Hier liegt die Risikoerhöhung bei 2- statt 1-Fraktur

beim Faktor 1,7, wenn eine Fraktur von Grad 2 ist (Bewertung nach Genant), dass man bei 1 oder bei 2 Frakturen, von denen eine von Grad 2 ist, auf $RR=3,4$ kommt. Ob eine weitere Erhöhung bei 2 Grad-2-Frakturen erfolgt, ist nicht belegt. Bei 3 Frakturen liegt die Risikoerhöhung gegenüber 1 Fraktur bei 3,3, sofern mindestens eine Grad-2-Fraktur darunter ist. Damit liegt das RR hier bei 6,6.

Grundsätzlich wird der Anwendung des Frakturschweregrads nach Genant, der weltweit auch am verbreitetsten ist, einem bloßen Abzählen der Frakturanzahl der Vorzug gegeben, gerade weil damit auch die Abgrenzung zu nicht osteoporotischen Frakturen vonnöten ist. Dies wird auch im Risikorechner entsprechend umgesetzt, auch hier gilt die Entscheidung der Frakturschwere genauer als ein Vorgehen nach der reinen Anzahl.

Bei einer Adjustierung mit dem BMD ändern sich die relativen Risiken kaum ([Johanssen et al.](#), [Roux et al.](#)).

Daten für Männer liegen nur sehr begrenzt vor, bewegen sich jedoch in vergleichbaren Höhen wie der bei den Frauen (O'Neill 2002). So liegt das von [Schousboe et al.](#) 2017 berichtete $RR=4,42$ für Männer mit Wirbelkörperfrakturen vom Genant Grad 2 oder mehr sehr nahe an dem entsprechenden Wert von $RR=4,23$ (3,58-5,00), der von [Johanssen et al.](#) für Frauen berichtet wird. Die weiteren vorliegenden Untersuchungen bestätigen das Risiko, lassen aber vielfach eine genauere Angabe der Risiken nicht zu. Aus diesem Grunde werden die bei Frauen gefundenen Frakturrisikogradienten auf Männer übertragen.

Risikofaktor Wirbelkörperfraktur für Hüftfrakturen: Es liegen die Ergebnisse von 2 Metaanalysen ([Haentjens et al.](#), [Klotzbuecher et al. 2000](#)) und 2 weiteren Einzelstudien ([Black D, Arden M et al. 1999 für Frauen](#) und [Schousboe et al. 2016 für Männer](#)) vor. Die Risikoerhöhung liegt in den verschiedenen Studien ähnlich: Haentjens kommt in einer MA auf sehr ähnliche Ergebnisse für Prädiktion über morphometrische bzw. klinische Frakturen (2,32 (1,93-2,78) bzw. 2,07 (1,71-2,51)), die auch von Klotzbücher et al. in den gepoolten Daten mit einem Wert von 2,3 (2,0-2,8) bestätigt werden. [Black et al.](#) 1995 kommen für eine moderate WKF auf einen Wert von etwa 2 und für schwere WKF auf 3,4 (2,32-4,98) mit einem

mittleren Wert von 2,8 (95 % CI 2,3, 3,4), wobei aufgrund der speziellen Frakturdefinition von [Black et al.](#) keine direkten Rückschlüsse auf Zusammenhänge mit den Genant Schweregraden gezogen werden können. Auch für die Frakturanzahl und das Hüftfrakturrisiko gibt es einen Anstieg von 2,02 (1,60-2,57) über 2,22 (1,6-3,09) bis zu 2,78 (2,02-3,81) für 1, 2 oder 3 prävalente Wirbelkörperfrakturen. Die Daten für Männer und Frauen unterscheiden sich nach [Haentjens et al.](#) nicht signifikant. Die Datenlage ist hier aber begrenzt und die Variabilität zwischen der Studie von [Schouesboe et al.](#) 2016 mit RR=1,92 (1,49-2,48), wobei nur Grad 2 und 3 als Risikofaktoren gewertet wurden, und der von [Melton et al.](#) 1999 (in Metaanalyse von [Haentjens et al.](#) enthalten) mit einem standardized incidence ratio von 4,2 (3,2-5,3) für Männer gegenüber 2,7 (2,4-3,0) für Frauen recht erheblich. Daher werden bis auf Weiteres für Frauen und Männer die gleichen Risikogradienten verwendet. Gepoolte Daten werden für den RR nicht verwendet, die vorliegenden Daten bestätigen allerdings die genannten Risikofaktoren.

4.2.2 Proximale Humerusfraktur

Risikofaktor Proximale Humerusfraktur		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR Frauen	1,3 (0,8, 2) NS (Gehlbach et al.) 10,2-1,8, 60-80 Jahre Mittelwert 6 (Johnell et al.)	aHR 1,5 (0,9, 2,5) NS (Gehlbach et al.) 18-1,5, 60-80 Jahre Mittelwert 9 (Johnell et al.)
RR Männer	6,4-1,4 60-80 Jahre Mittelwert 3,9 (Johnell et al.)	
Gesamt	1,7	
Evidenzgrad	3	3
Besonderheit	Frakturrisikoerhöhung im ersten Jahr am stärksten, Abnahme des Frakturrisikos mit dem Alter, höheres Frakturrisiko bei Männern	
Aufnahme Risikorechner	ja	
Referenzen: Gehlbach, S., Saag, K. G., Adachi, J. D., Hooven, F. H., Flahive, J., Boonen, S., ... & Lindsay, R. (2012). Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> , 27(3), 645-653. OXFORD LoE 3 (downgraded) Johnell, O., Kanis, J. A., Odén, A., Sernbo, I. et al. & Jönsson, B. (2004). Fracture risk following an osteoporotic fracture. <i>Osteoporosis international</i> , 15, 175-179. OXFORD LoE 3		

Die Humerusfraktur erhöht das Risiko für vertebrale Frakturen und Schenkelhalsfrakturen. Die Daten für die Höhe des Risikogradienten sind in wenigen Studien alleine für die proximale Humerusfraktur als Frakturrisikofaktor untersucht worden ([Johnell O et al 2004](#), [Gehlbach S et al 2012](#), [Klotzbuecher C et al. 2000](#)), jedoch als Bestandteil der Major Osteoporotic

Fractures (MOF), zu denen die Humerusfraktur zählt, mehrfach ([Center J et al. 2007](#), [Kanis J et al. 2004](#)). Da jede Fraktur nach der Menopause eine Abklärung des Frakturrisikos bedingen sollte und die Humerusfraktur auch bei Männern das Frakturrisiko deutlich für vertebrale Frakturen und Schenkelhalsfrakturen erhöht, wird die Humerusfraktur als Frakturrisikofaktor in den Risikorechner aufgenommen. Hierbei wird aber der Risikogradient verwendet, der einen moderaten Mittelwert der verschiedenen Risikogradienten darstellt. Für Humerusfrakturen reichen die Daten noch nicht aus, um einen Faktor für das imminente Frakturrisiko hinzuzunehmen ([Johnell O et al 2004](#), [Clinton J et al. 2009](#)).

4.2.3 Risikofaktor Beckenfraktur

Risikofaktor Beckenfraktur		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR Frauen	0,9 (0,4, 1,7) NS (Gehlbach S et al. 2012)	2,6 (1,4-4,8) (Gehlbach S et al. 2012)
RR Männer	Keine Daten	Daten von Frauen übernehmen
RR gesamt	RR=2*	
Evidenzgrad		3
Besonderheit	*Frakturrisiko wurde für 2 Jahre bestimmt, deswegen für 3-Jahresvorhersage Reduktion des Risikogradienten auf 2	
Aufnahme Risikorechner	ja	
Referenzen: Gehlbach, S., Saag, K. G., Adachi, J. D., Hooven, F. H., Flahive, J., Boonen, S., ... & Lindsay, R. (2012). Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> , 27(3), 645-653. OXFORD LoE 3 (downgraded von 2)		

Eine Beckenfraktur erhöht das Frakturrisiko für Schenkelhalsfrakturen, die begrenzten vorliegenden Daten zeigen keine signifikante Risikoerhöhung für Wirbelfrakturen. Aufgrund der klinischen Relevanz der Fraktur, der Höhe des Risikogradienten, des Wissens um das Folgefrakturrisiko nach vorheriger Fraktur ([Center J et al. 2007](#), [Kanis J et al. 2004](#)) und der Zunahme dieser Frakturart in den vergangenen 10 Jahren um 39 % ([Rupp M et al. 2021](#)) sowie der Zunahme des Frakturrisikos für Beckenfrakturen mit dem Alter ([Fitzgerald G et al. 2012](#)), wird die Fraktur in den Risikorechner nach Überprüfung im CLAIMS-Datensatz aufgenommen.

4.2.4 Risikofaktor Unterarmfraktur

Risikofaktor Unterarmfraktur		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR Frauen	1,5 (1,3-1,7) adj. (Crandall C et al. 2015) 1,4 (1,0-1,9) (Gehlbach S et al. 2012) Mittelwert RR=1,4	1,5 (1,3-1,7) (Haentjens P et al. 2003) 1,4 (1,3-1,6) adj (Johnson N et al. 2017) 1,0 (0,7-1,5) (Gehlbach S et al. 2012, in Johnson eingeschlossen) Mittelwert RR=1,4
RR Männer	Keine Daten für Männer, es werden die RRs der Frauen übernommen: RR=1,4	3,3 (2,1-5,1) (Haentjens P et al. 2003) 2,1 (0,9-4,9) (Johnson N et al. 2017) RR=2,1
RR gesamt	RR=1,4	RR=1,8 (1,4-2,4)
Evidenzgrad	3	2
Besonderheit		
Aufnahme Risikorechner	ja	
Referenzen: <p>P. Haentjens, P. Autier, J. Collins, B. Velkeniers, D. Vanderschueren, S. Boonen, Colles fracture, spine fracture, and subsequent risk of hip fracture in men and women. A meta-analysis, J Bone Joint Surg Am 85- A (10) (2003) 1936-43. OXFORD LoE 2 (downgraded)</p> <p>N.A. Johnson, E.R. Stirling, P. Divall, J.R. Thompson, A.S. Ullah, J.J. Dias, Risk of hip fracture following a wrist fracture-A meta-analysis, Injury 48(2) (2017) 399-405. OXFORD LoE 2.</p> <p>CJ Crandall, KM Hovey, J.A. Cauley, C.A. Andrews, J.R. Curtis, J. Wactawski-Wende, N.C. Wright, W. Li, M.S. LeBoff, Wrist Fracture and Risk of Subsequent Fracture: Findings from the Women's Health Initiative Study, J Bone Miner Res 30(11) (2015) 2086-95.WHI-Study Daten, adjustiert in Model 1 für age, race, BMI OXFORD LoE 3 (downgraded)</p> <p>Gehlbach, S., Saag, K. G., Adachi, J. D., Hooven, F. H., Flahive, J., Boonen, S., ... & Lindsay, R. (2012). Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. Journal of Bone and Mineral Research, 27(3), 645-653. OXFORD LoE 3 (downgraded)</p>		

Unter den Frakturen, neben Schenkelhalsfrakturen und Wirbelfrakturen, ist als Prädiktor für Folgefrakturen die Unterarmfraktur hervorzuheben, auch, weil sie zu den Major Osteoporotic Fractures (MOF) gezählt wird, insbesondere aber, weil sie in jüngerem Alter auftritt und ein wichtiger Indikator für eine vorliegende Osteoporose sein kann. Daten zu Unterarmfrakturen als Frakturrisikofaktor sind in mehreren Studien zu finden, hierunter zwei Metaanalysen ([Haentjens P et al. 2003](#) und [Johnson N et al. 2017](#)), die den Zeitraum zwischen 1982 und 2017 abdecken und auf deren Daten der Beleg für die Frakturrisikoerhöhung nach Unterarmfraktur übernommen wurde. Die Begrifflichkeit „Unterarmfraktur“ wurde gewählt, weil sie am besten die verschiedenen Definitionen der Unterarmfrakturen der eingeschlossenen Arbeiten subsummiert (colles fracture, distal radius, wrist fracture). Es liegen für Alter, Knochendichte und in der WHI-Studie ([Crandall et al.](#)) auch für den Body-Mass-Index adjustierte Risikogradienten vor, die in der Tabelle subsummiert sind. Das Risiko für Schenkelhalsfrakturen ist für Männer deutlich höher als für Frauen. Die MA von Johnson für Prädiktion von Hüftfrakturen umfasst alle Studien, die auch in der älteren MA von Haentjens eingeschlossen worden waren. Ferner wurde eine Analyse der eingeschlossenen Studien nach der Newcastle-Ottawa-Scale durchgeführt. Insofern erscheinen die Qualität und der Umfang der Studie von Johnson so viel besser, dass eine Berücksichtigung von Haentjens irreführend erscheint. Damit würden die Ergebnisse der MA von Johnson übernommen (s.o.).

Für Unterarmfrakturen reichen die Daten noch nicht, um einen Faktor für das imminente Frakturrisiko hinzuzunehmen. Versicherungsdaten aus Thailand ([Chen C et al. 2013](#)) reichen nicht aus, um einen zusätzlichen Faktor hierfür zu definieren.

4.2.5 Risikofaktor Non Vert Non Hip Fraktur

Risikofaktor Non Vert Non Hip Fraktur (ausgenommen Frakturen der Finger, Zehen und Schädelknochen)		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR Frauen	0,9 ns to 2,2 (Gehlbach S et al. 2012)	RR = 1,7 (1,3-2,2) (Schousboe J et al. 2006) 0,4 ns to 2,2 (Gehlbach S et al. 2012)
RR Männer	Keine Daten für Männer	Keine Daten für Männer
RR gesamt		
Evidenzgrad	2	2
Besonderheit		
Aufnahme Risikorechner	Nein, Risikoindikator zur Abklärung eines erhöht liegenden Frakturrisikos	
Referenzen:		
<p>Gehlbach, S., Saag, K. G., Adachi, J. D., Hooven, F. H., Flahive, J., Boonen, S., ... & Lindsay, R. (2012). Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i>, 27(3), 645-653. OXFORD LoE 3 (downgraded)</p> <p>Schousboe, John T, Howard A Fink, Li-Yung Lui, Brent C Taylor, and Kristine E Ensrud. "Association Between Prior Non-Spine Non-Hip Fractures or Prevalent Radiographic Vertebral Deformities Known to Be at Least 10 Years Old and Incident Hip Fracture." <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> 21, no. 10 (July 17, 2006): 1557–64. https://doi.org/10.1359/jbmr.060711. OXFORD LoE 2</p>		

Die Gruppe der Non Vert Non Hip Frakturen (ausgenommen Frakturen der Finger, Zehen und Schädelknochen) erhöht das Risiko für vertebrale und proximale Femurfrakturen. Jede Fraktur sollte zu einer Abklärung des Frakturrisikos bei postmenopausalen Frauen bzw. ab dem Alter von 50 führen.

Eine Aufnahme in den Risikorechner als Gesamtgruppe erfolgt jedoch nicht, da es nur wenige veröffentlichte Studiendaten zum Risiko dieser Frakturgruppe für proximale Femurfrakturen und Wirbelkörperfrakturen gibt. Viel häufiger gibt es Daten über non-spine-Frakturen, aber deren RR wird erheblich durch proximale Femurfrakturen getragen und kann somit nicht für

non-spine-non-hip verwendet werden: Hat ein Patient oder eine Patientin eine proximale Femurfraktur, ist diese durch den klinischen Risikofaktor „proximale Femurfraktur“ erfasst und darf nicht zusätzlich unter Non Vert Non Hip -Fraktur aufgeführt werden. Ohne Vorliegen einer proximalen Femurfraktur würde das RR der Gruppe Non Vert Frakturen das wahre RR dieser Non Vert Non Hip -Fraktur aufgrund des Beitrags der proximalen Femurfrakturen überschätzen. Alle einzelnen Frakturarten dieser Gesamtgruppe in die Berechnungen im Risikorechner aufzunehmen, würde aufgrund der begrenzten Datenlage und des Aufwands, diese alle abzufragen, problematisch sein. Die Aufnahme als Risikoindikator ohne spezifisches RR wird der Bedeutung dieser Risikofaktorgruppe aber gerecht.

Ein weiterer Grund, diese Gruppe nicht in den Risikorechner aufzunehmen, ist, dass die Quantifizierung des RR aufgrund der Inhomogenität dieser Frakturgruppe problematisch ist. Die Gesamtgruppe hat für Frauen nach der Studie von Schousboe ein relatives Frakturrisiko von etwa 1,7, weitere Studien, die gepoolte Werte für Non Vert Non Hip für inzidente Wirbelkörper oder proximale Schenkelhalsfrakturen berichteten, wurden nicht gefunden. In der GLOW-Studie wurden von [Gehlbach et al.](#) die RRs der einzelnen non-hip-non-spine-Frakturen aufgeführt und dies zeigt deutlich die Inhomogenität: Der Bereich der RRs umfasst die oben aufgeführten Werte und diese waren unter 7 Non Vert Non Hip -Frakturtypen bei 5 Frakturtypen nicht signifikant und nur bei jeweils zwei Frakturarten signifikant: RR=2,3 für Rippenfrakturen und RR=1,4 für Handgelenksfrakturen für Wirbelkörperfrakturinzidenz und RR= 2,6 für Beckenfrakturen und RR=2,2 für „upper leg“-Frakturen. Handgelenksfrakturen, unter Unterarmfrakturen subsummiert, und Beckenfrakturen sind als separate Frakturarten in den Risikorechner aufgenommen worden, die übrigen Non Vert Non Hip nicht.

4.3 Risikofaktoren aus der Endokrinologie

4.3.1 Diabetes mellitus Typ 1

Risikofaktor: Diabetes Typ 1		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR F/M	1,4 (95 % CI 0,9-2,2; P= 0,196)	5,8 (3,7-9,1) 5,3 (3,4-8,3) 3,8 (2,1-7,0) 4,9 (3,1-8,0)
Evidenzgrad	2	1
Besonderheit	Das Hüftfrakturrisiko ist in der jüngeren Population höher. Diabetes ist mit Frakturen im Bereich Knie, distaler Radius und proximaler Humerus assoziiert (RR=1,5, 95 % CI 1,1-1,8; P<0,05). Keine BMD-Adjustierung	
Referenz	Fan, Y., et al., Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. Osteoporos Int, 2016. 27(1): p. 219-28. OXFORD LoE 1 Bai, J., et al., Diabetes mellitus and risk of low-energy fracture: a meta-analysis. Aging Clin Exp Res, 2020. 32(11): p. 2173-2186. OXFORD LoE 1 Vilaca, T.; Schini, M.; Harnan, S.; Sutton, A.; Poku, E.; Allen, I. E.; Cummings, S. R.; Eastell, R.; 2020 The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis update. Bone, 2020. 137: p. 115457. OXFORD LoE 1 Shah, V.N., C.S. Shah, and J.K. Snell-Bergeon, Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. Diabet Med, 2015. 32(9): p. 1134-42. OXFORD LoE 2	
Aufnahme Risikorechner	ja	

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 1 erhöht das Frakturrisiko für Schenkelhalsfrakturen und Wirbelfrakturen. Dies wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Metaanalysen belegt ([Fan et al.](#), [Shah et al.](#), [Bai et al.](#), [Vilaca et al.](#)). Hinsichtlich der Frakturrisikoerhöhung für Wirbelfrakturen zeigt allein die MA von [Shah et al.](#) ein RR für Wirbelfrakturen durch zwei eingeschlossene Studien ([Vestergaard et al.](#), [Zhukouskaja V et al. 2013](#)) in der MA ohne Adjustierung für BMD.

Aus den Metaanalysen ergibt sich kein Anhalt für einen Unterschied in der Risikoerhöhung bei Männern und Frauen, sodass ein Gesamt-RR für beide Geschlechter genannt wird, der nicht für BMD adjustiert ist. Die bewerteten und berücksichtigten Metaanalysen zu Typ-1-Diabetes leiden alle unter dem gleichen Problem der Heterogenität: Einerseits umfassen sie eine Reihe von gut konzipierten Inception-Kohortenstudien, die im Allgemeinen sehr hohe Risikoquoten aufweisen, aber eine extrem geringe absolute Anzahl von Hüftfrakturen aufweisen, meist unter 10 in jeder Studie. Bei älteren Studien liegen die RRs teilweise sogar

über 10, was jedoch möglicherweise nicht repräsentativ für die heutige verbesserte Behandlung dieser Patientinnen und Patienten ist. Neuere Inception-Kohortenstudien zeigen RRs von 6,4 (WHI-Studie [Janghorbani M et al. 2007](#) und 7,1 ([Hamilton E et al. 2017](#)). Registerstudien hingegen haben eine größere Anzahl von registrierten Hüftfrakturen von bis zu 200, aber drastisch unterschiedliche Ergebnisse auf RR, Diskrepanzen können zum Teil auf eine Fehlklassifizierung von Diabetes Typ 1 gegenüber Typ 2 und Unterschiede in der Definition der Krankheitstypen zurückzuführen sein.

[Vilaca et al.](#) berichteten über einen signifikanten Einfluss des Alters der Probanden auf das Frakturrisiko. Für Probanden unter 65 Jahren lag das RR bei 5,2, wohingegen es bei 2,5 für Probanden über 65 Jahre lag. Es ist aber die einzige Studie, die dies belegt. Äquivalent zu der Evidenz bei Diabetes mellitus Typ 2 fand die MA von [Fan et al.](#) für Diabetes Typ 1 keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Veröffentlichungsjahres (4 Studien, die vor 2006 und 3, die nach 2005 veröffentlicht wurden, $p=0,61$) oder der Nachbeobachtungszeit (3 Studien <10 Jahren und 2 >10 Jahren, $p=0,66$). Die Krankheitsdauer wurde in keiner der 3 MAs berücksichtigt.

4.3.2 Diabetes mellitus Typ 2

Risikofaktor: Diabetes Typ 2		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur (BMD adjustiert) nein
RR gesamt	1,4 (n.s.) Typ 1 und Typ 2	1,4 Mittelwert
Evidenzgrad	1	1
Besonderheit	Die Dauer der Erkrankung und die Verwendung von Insulin waren mit einem höheren Hüftfrakturrisiko assoziiert: Erkrankungsdauer >10 Jahre RR 2,4 Insulintherapie: RR 1,8. Liegen Daten zu aBMD vor	
Aufnahme Risikorechner	ja	
Referenz		
<p>Bai, J.; Gao, Q.; Wang, C.; Dai, J.: Diabetes mellitus and risk of low-energy fracture: a meta-analysis. 2020. OXFORD LoE 1</p> <p>Vilaca, T.; Schini, M.; Harnan, S.; Sutton, A.; Poku, E.; Allen, I. E.; Cummings, S. R.; Eastell, R.: The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis update. 2020. OXFORD LoE 1</p> <p>Dytfeld, J.; Michalak, M.: Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies 2017. OXFORD LoE 2</p> <p>Moayeri, A.; Mohamadpour, M.; Mousavi, S. F.; Shirzadpour, E.; Mohamadpour, S.; Amraei, M.: Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. OXFORD LoE 2</p>		

Die diagnostische Beurteilung des Frakturrisikos bei Diabetes ist komplex. Es gibt eine Reihe von Einflussfaktoren, hierunter Knochenqualität, Sturzrisiko, Krankheitsdauer, Krankheitsschwere und Diabetesmedikation, und nicht für alle Einflussfaktoren liegen ausreichend Daten vor, u. a. hinsichtlich Adjustierung für BMD in den beurteilten Metaanalysen. Darüber hinaus variiert das Frakturrisiko an verschiedenen Skelettsegmenten stark. Es gibt kein konsistentes Muster der Geschlechterabhängigkeit, weshalb die Aussagen und Schätzungen der RR nicht nach Geschlecht aufgeschlüsselt sind. Für Wirbelfrakturen sind die Daten sehr begrenzt und nicht signifikant, für Hüftfrakturen liegen Daten aus mehreren Metaanalysen vor. Hierbei muss hervorgehoben werden, dass nicht alle MAs zwischen Typ 1 und Typ 2 unterschieden. Unter den berücksichtigten MAs ergab sich für Diabetes mellitus

Typ 2 ein RR von 1,4 im Mittelwert für Hüftfrakturen.

Bei Diabetes mellitus Typ 2 liegt eine Abhängigkeit des Frakturrisikos von der Krankheitsdauer vor: Das Frakturrisiko steigt mit längerer Krankheitsdauer an. Die MA von [Vilaca T et al. 2020](#) berichtet von einer Zunahme um den Faktor 1,8 für eine Krankheitsdauer von >10 Jahren auf ein RR von 2,4 versus <10 Jahren. Die Frakturrisikoerhöhung wird auch von [Nicodemus K et al. 2001](#) bei einer Krankheitsdauer ≥ 13 Jahre und von [Schwartz A 2001 et al.](#) für Patientinnen und Patienten mit einer T2DM-Dauer von >14 Jahren beobachtet; aus diesem Grunde wird der Diabetes mellitus Typ 2 mit einer Krankheitsdauer >10 Jahren in der Frakturrisikoerhöhung anders bewertet, hierfür wird ein RR für Hüftfrakturen von 2,4 verwendet.

Der risikoe erhöhende Einfluss der Insulintherapie muss zusätzlich berücksichtigt werden, wie [Vilaca T et al. 2020](#) (LoE 1) und [Zhang Y et al. 2019](#) (LoE2), wobei nicht unterschieden werden kann, ob diese Risikozunahme insulinbedingt ist oder den schwereren Krankheitszustand widerspiegelt. Die RR für Hüftfrakturen unter Insulintherapie beträgt $RR=1,8$. Eine unzureichende Glukosekontrolle wurde nur in wenigen Studien in Bezug auf das Hüftfrakturrisiko untersucht. Für Hüftfrakturen wurde in der Rotterdamer Studie ([Oei L et al. 2013](#)) kein signifikanter Unterschied gefunden.

Daten zum **metabolischen Syndrom** bleiben unverändert zur Leitlinienversion 2017: Ein systematischer Review von [Yang et al.](#) mit angeschlossener Metaanalyse von 5 prospektiven Kohortenstudien mit 48.637 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (Alter 46,7-74,4 Jahre, 2 Studien schlossen nur Männer ein) (zweitgrößte Studie mit 16.078 und eine Studie mit 762 Männern)) liegt vor. Der Zusammenhang eines metabolischen Syndroms und Frakturen zeigt eine inverse Relation mit einem RR von 0,76, (95 % KI 0,59-0,97, $P=0,026$; moderate Heterogenität der Studien ($P=0,064$, $I^2 = 63,8\%$)). Die Subgruppenanalyse bezüglich der Geschlechter ergab einen protektiven Effekt des metabolischen Syndroms bei den Männern ($RR\ 0,66$, 95 % KI 0,51-0,86, $P=0,002$) nicht aber bei den Frauen ($RR\ 0,96$, 95 % KI 0,60-1,54, $P=0,866$), der Test auf einen Interaktionseffekt zeigt jedoch, dass die Unterschiede in beiden Subgruppen nicht statistisch signifikant waren ($Z=-1,34$, $p=0,179$). Es zeigte sich keine Heterogenität der Studien in der männlichen Subgruppe ($P=0,235$, $I^2=27,90\%$) aber eine substantielle Heterogenität der Studien in der weiblichen Subgruppe ($P=0,002$, $I^2=83,4\%$) ([Yang L et al. 2016](#)).

4.3.3 Primärer Hyperparathyreoidismus

Risikofaktor: Hyperparathyreoidismus		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur (BMD adjustiert), nein
RR	OR 3,2; 95% CI, 2,5, 4,0,	OR 1,4; 95 % CI, 1,0-2,0
Evidenzgrad	1	1
Besonderheit	Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen bis OR 8 erhöht	
Aufnahme Risikorechner	Ja	
Referenz: Khosla, S., Melton III, L. J., Wermers, R. A., Crowson, C. S., O'Fallon, W. M., & Riggs, B. L. (1999). Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> , 14(10), 1700-1707. OXFORD LoE 1		

Ein primärer Hyperparathyreoidismus ist bei Männern und Frauen mit einem erhöhten Frakturrisiko, insbesondere für Wirbelfrakturen, verbunden ([Khosla S et al. 1999](#), [Espallargues M et al. 2001](#), [Khosla S et al. 2002](#), [De Geronimo S et al. 2006](#), [Di Monaco M et al. 2004](#)). In einer aktuellen Metaanalyse von 12 Studien mit einer Anzahl von 5.233 Betroffenen mit primärem Hyperparathyreoidismus werden diese Daten bestätigt: Das Frakturrisiko war signifikant erhöht (OR 2,01; 95 % CI, 1,61-2,50; I2 46 %, (fünf Studien)), vor allem am Unterarm (OR 2,36; 95 % CI, 1,64-3,38; I2 0 %, vier Studien) und für Wirbelkörperfrakturen (OR 3,00; 95 % CI, 1,41-6,37, I2 88 %, neun Studien). Das Risiko wurde noch höher eingeschätzt bei Restriktion auf gesunde Kontrollen (OR 5,76; 95 % CI, 3,86-8,60; I2 29 %, 6 Studien), auf Studien mit mildem primärem Hyperparathyreoidismus (OR 4,22; 95 % CI, 2,20-8,12; I2 57 %, 4 Studien) oder auf Studien mit postmenopausalen Frauen (OR 8,07; 95 % CI, 4,79-13,59; I2 0 %, 3 Studien) ([Ejlsmark-Svensson et al.](#)).

Das Frakturrisiko war in einigen Studien nach einer operativen Sanierung auch geringer als ohne Operation und es wurde postoperativ eine Zunahme der Knochendichte beobachtet ([Vignali E et al. 2009](#), [Vestergaard P et al. 2000](#), [Vestergaard P et al. 2003](#), [Vestergaard P et al. 2003](#), [Vestergaard P et al. 2004](#)). Diese Zunahme wird möglicherweise durch eine gleichzeitige Bisphosphonat-Gabe negativ beeinflusst. Das Risiko ist vermutlich unabhängig von der Knochendichte. Interaktionen mit anderen Risikofaktoren sind aber ungenügend untersucht.

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

4.3.4 Cushing-Syndrom und subklinischer Hyperkortisolismus

Die Daten zum Frakturrisikofaktor Cushing-Syndrom und subklinischer Hyperkortisolismus haben sich im Vergleich zur letzten Leitlinienfassung 2017 nicht verändert:

Ein Cushing-Syndrom erhöht bei Frauen und Männern das Frakturrisiko, vermutlich teilweise von der Knochendichte unabhängig ([Vestergaard P et al. 2002](#), [Chiodini I et al. 2008](#), [Dekkers OM1 et al. 20013](#), [Apaydin, T., & Yavuz, D. G. et al. 2021](#)). Daten zur Erhöhung des vertebrealen oder Schenkelhalsfrakturrisikos liegen nicht in ausreichendem Maße vor. Das Risiko ist vermutlich nach einer operativen Sanierung reversibel ([Van Houten, P. et al. 2021](#)). Auch ein subklinischer Hyperkortisolismus, z. B. bei einem Nebennierenadenom, ist mit einem erhöhtem Frakturrisiko verbunden ([Apaydin, T., & Yavuz, D. G. et al. 2021](#), [Van Houten, P. et al. 2021](#), [Tauchmanova, L et al. 2006](#), [Colao A. Bone et al. 2006](#), [Tauchmanovà L, et al. 2007](#)). Für Einzelheiten zur Diagnostik und Therapie wird auf die besonderen Empfehlungen der endokrinologischen Fachgesellschaften verwiesen.

Es erfolgt keine Aufnahme in den Risikorechner.

4.3.5 Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz

Die Datenlage zum Frakturrisikofaktor Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz hat sich im Vergleich zur letzten Leitlinienfassung 2017 nicht verändert:

Bei erwachsenen Männern und Frauen ist ein Wachstumshormonmangel im Rahmen einer Hypophyseninsuffizienz, unabhängig von der übrigen Substitutionstherapie, anderen klinischen Risikofaktoren und der Knochendichte, mit einem erhöhten Risiko für Frakturen verbunden ([Johannsson G, et al. 1998](#), [Wüster C. et al. 2000](#), [Wüster C et al. 1991](#), [Rosen T et al. 1997](#), [Wüster C et al. 2001](#), [Mazziotti G et al. 2006](#) , [Vestergaard Peter et al. 2002](#), [Högler W et al. 2010](#), [Mazziotti G, et al. 2008](#)). Eine frühzeitige Wachstumshormonsubstitution vermindert dieses Risiko ([Daojun et al.](#)), das Risiko scheint unter Substitution teilweise reversibel. Ein Wachstumshormonmangel bei Patientinnen und Patienten mit einer Hypophyseninsuffizienz ist als Frakturrisikofaktor zu werten.

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

Es erfolgt keine Aufnahme des Risikofaktors in den Risikorechner.

4.3.6 Männlicher Hypogonadismus, hormonablative Therapie beim Mann

Die Datenlage zum Frakturrisikofaktor männlicher Hypogonadismus/hormonablative Therapie beim Mann hat sich im Vergleich zur letzten Leitlinienfassung 2017 nicht verändert: Eine hormonablative Therapie und ein Hypogonadismus beim Mann mit einer reproduzierbaren Serum-Testosteron-Konzentration <200 ng/ml sind mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden ([Shahinian et al. 2005](#), [Paller CJ et al. 2009](#), [Mellström et al. 2006](#), [Fink HA et al. 2006](#), [Kuchuk NO et al. 2007](#), [Meier C et al. 2008](#), [Lauretani F et al. 2006](#), [Orwoll E et al. 2006](#)), das auch nach Adjustierung für andere Risikofaktoren und Knochendichte bestehen bleibt. Diese Risikoerhöhung bezieht sich auf osteoporotische Frakturen und nicht spezifisch auf vertebrale Frakturen oder Schenkelhalsfrakturen: RR im Mittel 1,6 (95 % KI 1,3-2,0) wohingegen Daten aus MrOs den Zusammenhang zwischen erniedrigt liegenden Testosteronwerten und vertebralen Frakturen zeigen: OR 2,00; 95 % CI, 1,34-2,86 ([Shahinian et al. 2005](#), [Mellström et al. 2006](#)). Eine Reversibilität des erhöhten Frakturrisikos nach Beendigung der hormonablativen Therapie oder nach Einleitung einer Substitution ist anzunehmen, aber in Bezug auf Frakturen nicht explizit belegt ([Serpa Neto A et al. 2010](#), [Lau Y et al. 2009](#), [Melton L et al. 2011](#), [Thomas-John M et al. 2009](#), [Tracz M et al. 2006](#)). Es wird auf die Leitlinien der behandelnden Fachgesellschaften verwiesen, eine Aufnahme in den Risikorechner erfolgt nicht.

4.3.7 Subklinische und manifeste Hyperthyreose

Risikofaktor: Hyperthyreose, subklinische Hyperthyreose		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur (BMD adjustiert)
RR Frauen TSH < 0,5 mIU/L	HR=1,2, CI 0,6, 2,2 ns	Kein Geschlechtsunterschied
RR Männer TSH < 0,5 mIU/l	(HR=3,6, CI 1,8, 7,4, geringe Anzahl an Frakturen n=7)	
RR gesamt TSH <0,5 mIU/l	HR=1,5, CI 0,9, 2,5, ns	
TSH <0,45 mIU/L	Keine Daten	HR=1,4, CI 1,1, 1,6
TSH <0,1 mIU/l	Keine Daten	HR=1,6, CI 1,2, 2,1
Evidenzgrad	1-2	1-2
Besonderheit	Die Daten basieren auf der Studie von Blum 2015, da in der Studie von Aubert keine Auswertung <0,1 mIU/L. Hyperthyreose bei Blum basiert auf Daten mit TSH-Werten auf Basis einer endogenen subklinischen Hyperthyreose, jedoch trifft dies auch bei L-Thyroxin-Substitution zu, wie im Diskussionspart des Papers hervorgehoben	
Aufnahme Risikorechner	Ja, wegen der hohen Inzidenz, auf jeden Fall bei <0,1	
Referenz:		
Aubert, C. E., Floriani, C., Bauer, D. C., Da Costa, B. R., Segna, D., Blum, M. R., ... & Thyroid Studies Collaboration. (2017). Thyroid function tests in the reference range and fracture: individual participant analysis of prospective cohorts. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 102(8), 2719-2728. OXFORD LoE 1		
Blum, M. R. et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. Jama. 313. 2055- 65. 2015 OXFORD LoE 2		

Eine manifeste Hyperthyreose erhöht das Risiko für periphere Frakturen und Wirbelkörperfrakturen ([Vestergaard P et al. 2003](#)). Für eine subklinische, endogene Hyperthyreose zeigt ein systematischer Review und Metaanalyse von 5 prospektiven Kohortenstudien mit über 300.000 Patientinnen und Patienten, sowohl Frauen als auch

Männer mittleren Alters über 60 Jahre, mittleres "Follow-up" zwischen 4,5 und 13 Jahre, ein signifikant erhöhtes relatives Risiko für Frakturen (RR 1,3, 95 % KI 1,1-1,4; Heterogenität der Studien $p=0,169$, $I^2=37,9\%$). Als TSH-Grenzwert war 0,40-0,55 mIU/ml für die subklinische Hyperthyreose definiert. Eine Subgruppenanalyse zeigt ein höheres Risiko für Patientinnen und Patienten mit einer endogenen als für Patientinnen und Patienten mit einer medikamenteninduzierten subklinischen Hyperthyreose ([Yan Z et al. 2016](#)).

Eine weitere Metaanalyse von 13 prospektiven Kohortenstudien schlüsselt die Frakturen auch nach Lokalisation auf. Hier wird eine subklinische Hyperthyreose definiert mit einem TSH-Wert $<0,45$ mIU/l und normalen peripheren Schilddrüsenhormonwerten. Es zeigt sich ein signifikantes Ergebnis bei den Hüftfrakturen (HR 1,4, 95 % KI 1,1-1,6) und ist signifikant sowohl bei Männern als auch Frauen. Noch deutlicher wird das Ergebnis bei einem TSH-Wert $<0,10$ mIU/l (HR 1,6, 95 % KI 1,2-2,1). Sind die HR für Wirbelkörperfrakturen und jegliche Frakturlokalisation in der Gruppe $<0,45$ nicht signifikant, so zeigt sich ein signifikantes Ergebnis in der Gruppe mit $<0,10$ mIU/l TSH (HR 1,5 (95 % KI 0,9-2,5) und HR 3,6 (95 % KI 1,9-6,8) bzw. HR 1,3 (95 % KI 1,1-1,5) und HR 2,0 (95 % KI 1,4-2,8) ([Blum M et al. 2015](#)).

Die neueste Metaanalyse analysiert das Frakturrisiko von 13 prospektiven Kohortenstudien mit 61.959 Teilnehmerinnen und Teilnehmern im Vergleich zu einer alters- und geschlechtsadjustierten Referenzgruppe mit relativ hohen TSH-Werten (TSH 3,50 bis 4,49 mIU/L) und findet ein erhöhtes Hüftfrakturrisiko. Dabei findet sich in der Gruppe mit einem TSH-Wert von TSH 0.45 bis 0.99 mIU/L eine HR von 1,3 (95 % KI 1,1-1,5) und auch noch ein signifikant erhöhtes Risiko von HR 1,2 (95 % KI 1,0-1,4) für die Gruppe mit TSH-Werten von 1,0 bis 1,5 mIU/L. Die Auswertung von fünf Studien mit Wirbelkörperfrakturen zeigte keine signifikant erhöhten Frakturrisiken (gesamt: 129/17.711; HR (95 % CI) 1,1 (0,9–1,3). Männer: 67/9.032; HR 1,0 (0,8-1,3); Frauen 62/8.679, HR 1,1 (0,8-1,5). ([Aubert C et al. 2017](#)).

Eine Reversibilität des erhöhten Frakturrisikos nach Therapie einer endogenen subklinischen Hyperthyreose bzw. Anpassung der L-Thyroxin-Medikation ist nicht explizit gezeigt, aber anzunehmen. Eine additive Einbeziehung in die Frakturprognose wird dann empfohlen, wenn der niedrige TSH-Wert nicht korrigiert werden kann und eine persistierende Erniedrigung vorliegt.

4.4 Risikofaktoren aus der Rheumatologie

Risikofaktor: Spondylitis ankylosans/axiale Spondyloarthritis		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
OR	2,0 (1,5-2,5)	1,2 (0,7-1,9) n.s.
Evidenzgrad	4	4
Besonderheit	WK Fraktur sowohl morphometrisch als auch klinisch; Hüft Fraktur nur 2 Studien	
Aufnahme Risikorechner	Ja, für Wirbelkörper	
Referenz: Pray C, Feroz NI, Nigil Haroon N. Bone Mineral Density and Fracture Risk in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis. Calcif Tissue Int. 2017 Aug;101(2):182-192. OXFORD LoE 4		

4.4.1 Spondylitis ankylosans

Eine Spondylitis ankylosans (AS) ist mit einem Risiko für Wirbelkörperfrakturen assoziiert, nicht jedoch mit einem für Hüftfrakturen. In der Leitlinie 2017 wurde ein höheres RR für Wirbelkörperfrakturen ausgewiesen, dieses stammt aus einer fallkontrollierten Studie ([Vosse D et al. 2009](#)), die nun in die neuerdings vorliegende Metaanalyse ([Pray C et al. 2017](#)) eingeflossen ist. AS-Patientinnen und Patienten mit Frakturen haben eine niedrigere Knochendichte an der Hüfte und am Unterarm als Patientinnen und Patienten ohne Frakturen ([Pray C et al. 2017](#)). Hauptsächlichste Risikofaktoren für vertebrale Frakturen sind männliches Geschlecht, Dauer der Erkrankung, stärkere radiologische Ausprägung, begleitende chron. entzündliche Darmerkrankungen sowie niedrige Knochendichte an der Hüfte ([Pray C et al. 2017](#)). Ob moderne Therapieformen, wie Biologika oder JAK-Inhibitoren, das Frakturrisiko senken können, ist noch nicht belegt.

Da dieses Risiko auch jüngere Patientinnen und Patienten betrifft, sollte eine Osteoporose-Diagnostik auch vor dem 50. Lebensjahr Frauen und Männern angeboten werden ([van der Weijden M et al. 2012](#)).

Empfehlung	
Bei vorliegender Spondylitis ankylosans sollte eine Basisdiagnostik der Osteoporose auch Frauen und Männern <50 Jahre angeboten werden.	Empfehlungsgrad B
	4
	Konsensstärke 18/18 Starker Konsens

4.4.2 Zöliakie

Hierzu gab es keine neuen Studiendaten, somit bleiben die Aussagen zur Zöliakie unverändert zu 2017:

Ein systematischer Review von 16 Fall-Kontroll-Studien und Querschnittsstudien sowie eine Metaanalyse von 14 Studien (Alter der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zwischen 13 und 86 Jahren, die meisten Teilnehmer weiblich mit 52 %-100 %) zeigt in allen Fall-, Kontroll- und Querschnittsstudien ein RR für alle Frakturen von 1,9 (95 % KI 1,3-2,8) in der Zöliakie-Gruppe. In der Metaanalyse aller prospektiven Studien bestand das RR 1,3 (95 % KI 1,1-1,5, Heterogenität $I^2=55,1\%$ = substanzuell) für alle Frakturen; die Hüftfrakturen waren in der Metaanalyse aller prospektiven Studien mit einem RR von 1,7 (95 % KI 1,1-2,6, Heterogenität $I^2=64,1\%$ = substanzuell) erhöht, die peripheren Frakturen mit einem RR 2,1, (95 % KI 1,4-3,1) erhöht ([Heikkilä K, et al. 2015](#)).

Die Evidenz für ein Antikörperscreening ist nicht ausreichend begründet.

Die Zöliakie wird nicht als Risikofaktor in den Risikorechner eingehen, aber als Risikoindikator bei der Indikationsstellung für eine Osteoporose-Basisdiagnostik berücksichtigt.

4.4.3 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Risikofaktor: Morbus Crohn und Colitis ulcerosa		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR M. Crohn	1,6 (1,2-2,1)	0,8 (0,3-2,5) ns
RR Colitis ulcerosa	1,3 (1,0-1,7)	1,6 (0,4-5,9) ns
Evidenzgrad	OXFORD 1	OXFORD 1
Besonderheit	Junges Durchschnittsalter der Patientinnen und Patienten mit 33-49 Jahren	
Referenz	Szafors P 2018 ¹	
Aufnahme Risikorechner	Nein	
Referenz: Szafors P , Che H, Barnetche T, Morel J, Gaujoux-Viala C, Combe B, Lukas C. Risk of fracture and low bone mineral density in adults with inflammatory bowel diseases. A systematic literature review with meta-analysis. Osteoporos Int. 2018 Nov;29(11):2389-2397. Evidenzgrad OXFORD 1		

Der **Morbus Crohn** erhöht das Risiko für Wirbelkörperfrakturen und ist kein sicherer Risikofaktor für Schenkelhalsfrakturen. Da diese Risiken bei jüngeren Patientinnen und Patienten, die diese Leitlinie nicht betrifft, erhoben wurden (Durchschnittsalter 33 bis 49 Jahre), ist in Einzelfallentscheidung eine Osteoporose-Diagnostik vor dem 50. Lebensjahr Männern und Frauen empfohlen.

Die **Colitis ulcerosa** erhöht gleichfalls das Risiko für Wirbelkörperfrakturen und ist kein sicherer Risikofaktor für Hüftfrakturen.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind gehäuft mit einem Vitamin D-Mangel assoziiert ([siehe Kapitel 5.1.11](#) und Labor). Dies kann neben der chronisch erhöhten systemischen entzündlichen Aktivität ein Grund für das erhöhte Frakturrisiko sein.

Empfehlung	
Bei Patientinnen und Patienten mit einer Colitis ulcerosa oder einem Morbus Crohn kann im Einzelfall eine Osteoporose-Diagnostik bei Frauen und Männern <50 Jahren angeboten werden.	Empfehlungsgrad 0
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens

4.4.4 Systemischer Lupus Erythematoses

Risikofaktor: Systemischer Lupus erythematoses (falls nicht anders angegeben adjustierte Werte)		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR gesamt	3,0 (1,7-5,2) unadj.	1,7 (1,4-2,0)
RR Frauen		1,9 (1,3-2,6)
RR Männer		1,9 (1,5-2,4)
Evidenzgrad	2 SIGN	2 SIGN
Besonderheit		
Aufnahme Risikorechner	nein	
Referenz:		
Wang X, Yan S, Liu C, Xu Y, Wan L, Wang Y, Gao W, Meng S, Liu Y, Liu R, Xu D. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2016 Apr;27(4):1413-1423. Evidenzgrad 2- SIGN		

Der SLE erhöht eigenständig das Risiko für Osteoporose-bedingte Frakturen dar ([Wang X et al. 2016](#)). Aufgrund der geringen Prävalenz dieser Erkrankung und der Tatsache, dass betroffene Patientinnen und Patienten in aller Regel in osteologisch kompetenter Behandlung stehen, wird von einer Aufnahme dieser Indikation in den allgemeinen Risikorechner abgesehen. Sie wäre dort über eine niedrige Knochendichte oder eine Steroidtherapie aber zumindest in Teilaspekten erfasst. Eine ärztliche Gesamtbewertung der osteologischen Situation ist grundsätzlich erforderlich. Da dieses Risiko auch jüngere Patientinnen und Patienten betrifft, ist als Einzelfallentscheidung schon eine Diagnostik vor dem 50. Lebensjahr bei der Frau und beim Mann durchzuführen.

Empfehlung	
Patientinnen und Patienten mit einem Lupus erythematoses kann eine Osteoporose-Diagnostik bei Frauen und Männern <50 Jahren angeboten werden.	Empfehlungsgrad 0
	Evidenzgrad 2
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens

4.4.5 Rheumatoide Arthritis

Risikofaktor: Rheumatoide Arthritis		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR	2,9 (2,3-3,8)	2,4 (1,8-3,2)
Evidenzgrad	2	2
Besonderheit	Alle Frakturen: Frauen RR 2,0 (1,6-2,5), Männer 1,9 (1,5-2,4)	
Besonderheit	Höheres Risiko auch bei: höherem Alter, hohem DAS28, niedrigem BMI, Glucocorticoid- und csDMARD-Verschreibung	
Aufnahme Risikorechner	Ja	
Referenz:		
Liu Y, Jiang J, Mo M, Sun X, Yu K. Incidence and risk factors for vertebral fracture in rheumatoid arthritis: an update meta-analysis. Clin Rheumatol. 2022 Jan 10. doi: 10.1007/s10067-021-06046-2. OXFORD Evidenzgrad 2		

Eine rheumatoide Arthritis (RA) ist bei Frauen und Männern ein von der Knochendichte, einer Glucocorticoid-Therapie und anderen Risikofaktoren unabhängiger Risikofaktor für Frakturen. In der Leitlinie 2017 wurde in allen 3 Frakturkategorien ein geringeres RR ausgewiesen, diese stammten jeweils aus Kohortenstudien ([van Staa T et al. 2006](#), [Dennison E et al. 2012](#), [KimS et al. 2010](#)), die nun bis auf [Dennison E et al. 2012](#) in der neuerdings vorliegenden Metaanalyse von Xue AL et al. ([Xue A et al. 2017](#)), bestehend aus Studien, die zwischen 1993 und 2014 publiziert wurden, eingeflossen sind. Das hohe vertebrale Frakturrisiko wird durch Studien, die zwischen 2006 und 2021 erschienen sind, in einer rezenten Metaanalyse von Liu et al. ([Liu Y et al. 2022](#)) bestätigt. Es besteht ein Zusammenhang zwischen Aktivität und Dauer der Erkrankung sowie Grad der Gelenkerstörung und dem Auftreten von Frakturen ([van Staa T et al. 2006](#), [Furuya T et al. 2007](#), [Başkan B et al. 2007](#)). Weiter ist auch ein besonders negativer Effekt durch eine begleitende Glucocorticoid-Therapie mit über 5 mg Prednisolonäquivalent täglich hervorzuheben ([van Staa T et al. 2006](#), [Ghazi M et al. 2012](#)), dies wird im Risikorechner berücksichtigt. Inwieweit heute gängige Therapiekonzepte ([Smolen J et al. 2020](#)) sowie auch moderne Therapeutika, und dadurch weniger Gebrauch von Kortison oder anderen Begleitmedikamenten, in der Behandlung der RA sich in niedrigeren Frakturzahlen

niederschlagen werden, ist bis heute nicht gesichert, auch wenn es dazu ermutigende Studien gibt ([Abtahi S et al. 2022](#), [Shao F et al. 2021](#)). Viele RA Patientinnen und Patienten, und vor allem die, denen diese Leitlinie gewidmet ist, benötigen aber noch immer Begleitmedikationen wie Kortison, Opiode, Antidepressiva etc., die das Fraktur- und auch Sturzrisiko erhöhen können ([Ozen G et al. 2019](#)), und fließen wahrscheinlich auch in das angegebene Frakturrisiko ein. Es wird somit die Zukunft zeigen, ob durch die modernen Therapiekonzepte und Therapeutika für die RA und dadurch raschere Krankheitskontrolle ein niedrigeres RR für Frakturen angenommen werden kann. Es scheint aber sicher, dass eine gute Kontrolle der Krankheitsaktivität das Risiko von vertebralem Frakturen senkt ([Başkan B et al. 2007](#)).

4.5 Risikofaktoren aus der Neurologie/Geriatrie

4.5.1 Schlaganfall

Risikofaktor: Schlaganfall		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR Gesamt		2,01 (1,7-2,5)
RR Kaukasier Gesamt		2,4 (1,8-3,1)
Evidenzgrad		2 (CGS)
Besonderheit	Risikoerhöhung nur bei kaukasischer, nicht bei asiatischer Abstammung Frakturrisikoerhöhung deutlich bei <71-Jährigen Imminentes Frakturrisiko in der jüngeren Altersgruppe	
Aufnahme Risikorechner	Ja	
Referenz: Luan L, Li R, Wang Z, Hou X, Gu W, Wang X, Yan S, Xu D. Stroke increases the risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2016 Nov;27(11):3149-3154. Evidenzgrad 2 (CGS)		

Ein apoplektischer Insult ist mit einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen verbunden, die in die Metaanalyse eingeflossenen Studien wurden jedoch nicht für Stürze adjustiert. Das Alter der Apoplex-Betroffenen lag mit über 75 Jahren in dem Altersbereich, in dem die höchste Inzidenzrate für Apoplexe gegeben ist. Die Frakturrisikoerhöhung liegt aber besonders deutlich erhöht bei den Jüngeren, den unter 71-Jährigen, wie [Pouwels et al. 2009](#) zeigt (RR OR, 5,12; 95 % CI, 3,00-8,75). In dieser jüngeren Gruppe war das Risiko einer Hüft-/Femurfraktur innerhalb eines Jahres nach dem Schlaganfall sogar um das 23-Fache erhöht (bereinigte OR, 23,17; 95 % CI, 4,93-108,79; 12 Fälle und 2 Kontrollen, deskriptiv). Ein Apoplex geht mit Sehstörungen, kognitiven Beeinträchtigungen, eingeschränkter Mobilität, Unsicherheit, einem erhöhten Risiko zu Fallen, und auch neurogen bedingten Veränderungen im Knochen einher – Faktoren, die das hier angegebene doppelt so hohe Risiko für Hüftfrakturen mit beeinflussen.

4.5.2 Multiple Sklerose

Risikofaktor: Multiple Sklerose		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
Frauen	1,4 (1,2-1,8)	3,2 (2,8-3,6)
Männer	OXFORD 3	OXFORD 3
Evidenzgrad		Oxford 3 (MA Kohortenstudien), NOS kann selber anhand Angaben gemacht werden 3-1-3, keine Abwertung?
Besonderheit	Signifikanz nur für Frauen Teilweise Adjustierung für GC, Stürze, Anxiolytika, Antidepressiva, Antiepileptika	
Aufnahme Risikorechner	nur für Frauen	
Referenz:		
Dong, G., Zhang, N., Wu, Z., Liu, Y., & Wang, L. (2015). Multiple sclerosis increases fracture risk: a meta-analysis. <i>BioMed Research International</i> , 2015. OXFORD LoE 3		

Die Multiple Sklerose ist mit einem erhöhten Frakturrisiko, das auch in Verbindung mit den erniedrigt liegenden BMD-Werten gebracht wird, assoziiert. Der Risikogradient für Frakturen der Hüfte ist als stark zu werten. Signifikante Daten zur Frakturrisikoerhöhung liegen aus der Metaanalyse nur für Frauen vor, sicher auch der Tatsache geschuldet, dass im Verhältnis doppelt so viele Frauen wie Männer an MS erkranken. Auch unter Berücksichtigung von zusätzlichen, das Frakturrisiko beeinflussenden Risikofaktoren (Medikationen, Sturzereignis), bleibt das Frakturrisiko signifikant erhöht. Einschränkend muss gesagt werden, dass in die Betrachtung des Frakturrisikos auch die der Schwere der Erkrankung MS gehört, für die in dieser Metaanalyse nicht adjustiert wurde. Die Daten aus der Metaanalyse sind auch durch Ergebnisse der GLOW-Studie bestätigt, bei der das Risiko für Major Osteoporotic Fracture bestimmt wurde, dass durch MS signifikant erhöht lag (2,0 (1,5-2,8)) ([Dennison E et al. 2012](#)).

4.5.3 Morbus Parkinson

Risikofaktor: M. Parkinson		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
HR Frauen		3,1 (2,5-3,9) ¹ 2,0 (1,8-2,4) ²
HR Männer		2,6 (2,2-3,1) ¹ 3,0 (2,4-3,8) ²
RR Männer und Frauen		3,1, (2,5-3,9) ¹
Evidenzgrad		1
Besonderheit	Zunahme des Frakturrisikos bei >10 Jahre Krankheitsdauer, abgebildet durch Sturzrisiko-Assessment	
Aufnahme Risikorechner	Ja	
Referenz:		
Hosseinzadeh, A., Khalili, M., Sedighi, B., Iranpour, S., & Haghdoost, A. A. (2018). Parkinson's disease and risk of hip fracture: systematic review and meta-analysis. <i>Acta Neurologica Belgica</i> , 118(2), 201-210. OXFORD LoE 1		
Hippisley-Cox, J., & Coupland, C. (2012). Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. <i>Bmj</i> , 344. OXFORD LoE 2		

Ein Morbus Parkinson ist mit einem Frakturrisiko verbunden. Die Hüftfraktur ist mit 50 % die häufigste Fraktur bei Parkinsonpatientinnen und -patienten und kann mit einem erhöhten Sturzrisiko in Verbindung stehen ([William D et al. 2006](#)). In einem systematischen Review und anschließender Metaanalyse zeigt sich, dass Parkinsonpatientinnen und -patienten ein erhöhtes Risiko für Osteoporose haben (OR 2,61, 95 % KI 1,69-4,03), wobei bei Frauen das Risiko doppelt so hoch erscheint. Gegenüber gesunden Kontrollen haben Parkinsonpatientinnen und -patienten eine signifikant verminderte Knochendichte sowohl an der Hüfte als auch der LWS. Insgesamt liegt für alle Frakturen eine erhöhte OR von 2,28; 95 % KI 1,83-2,83([Torsney K et al. 2014](#)) vor.

4.5.4 Antiepileptika bei Epilepsie

Risikofaktor: Antiepileptika bei Epilepsie		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
HR Frauen		1,5 (1,2-1,9) ¹ 1,6 (1,5-1,8) ²
HR Männer		1,5 (1,1-2,1) ¹ 2,5 (2,2-2,8) ²
RR Männer und Frauen	6,2 (2,5-15,5) aus 3/6 Studien ³	RR 5,3 (3,2-8,8) ³
Evidenzgrad		2-3
Besonderheit	Leberenzym induzierende Antiepileptika	
Aufnahme Risikorechner	Ja (bei Anwendung bei der Epilepsie)	
Referenz		
Nicholas JM, Ridsdale L, Richardson MP, Grieve AP, Gulliford MC. Fracture risk with use of liver enzyme inducing antiepileptic drugs in people with active epilepsy: cohort study using the general practice research database. <i>Seizure</i> . 2013 Jan;22(1):37-42. Evidenzlevel OXFORD 3		
Hippisley-Cox, Julia, and Carol Coupland. "Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study." <i>Bmj</i> 344 (2012). Evidenzlevel OXFORD 2		
Vestergaard, P. (2005). Epilepsy, osteoporosis and fracture risk—a meta-analysis. <i>Acta Neurologica Scandinavica</i> , 112(5), 277-286. OXFORDLoE3		

Daten zur Frakturrisikoerhöhung durch das Vorliegen einer Epilepsie sind nicht ohne die gleichzeitige Beachtung der verschriebenen Antiepileptika möglich.

Das Risiko ist nur gering mit der Knochendichteerniedrigung assoziiert ([Vestergaard 2005](#)). Inwieweit das Frakturrisiko durch Krampfanfälle erklärbar ist und welche Interaktionen mit anderen Risikofaktoren bestehen, ist allerdings unzureichend untersucht. Aufgrund dieser prognostischen Unsicherheiten ist Epilepsie/Antiepileptika in einem Risikofaktor zu werten, wie auch im Q Fracture Score ([Hippisley-Cox J 2012](#)). Es gibt zudem keine Beschreibungen eines erhöhten Frakturrisikos durch die Einnahme von Antikonvulsiva außerhalb der Indikation einer Epilepsie, sodass der Risikofaktor „Antiepileptika“ auf Personen mit einer Epilepsie begrenzt sein sollte.

4.5.5 Alzheimer-/Demenz-Erkrankung

Risikofaktor: Morbus Alzheimer/Demenz		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR Gesamt		2,5 (2,3-2,8)
Evidenzgrad		3 (CGS)
Besonderheit		
Aufnahme Risikorechner	Ja	
Referenz: Liang Y, Wang L. Alzheimer's Disease is an Important Risk Factor of Fractures: a Meta-analysis of Cohort Studies. Mol Neurobiol. 2017 Jul;54(5):3230-3235. Evidenz OXFORD 2		

Die Ergebnisse dieser Metaanalyse stehen im Einklang mit früheren Studien, die zeigen, dass Menschen mit einer Demenzerkrankung unabhängig von Alter, Geschlecht oder Krankheitsdauer ein höheres Risiko für Hüftfrakturen haben als die Allgemeinbevölkerung. Menschen mit Alzheimer haben zudem eine schlechtere Prognose nach einer Hüftfraktur als andere Bevölkerungsgruppen. Der Zusammenhang zwischen Demenz und Stürzen ist belegt und das erhöhte Sturzrisiko lässt sich durch Gang- und Gleichgewichtsstörungen, eine gestörte neuromuskuläre Regulation, Sehstörungen, posturale Hypotonie, Depressionen, einen niedrigen Body-Mass-Index oder die Einnahme von Psychopharmaka erklären, die alle bei Menschen mit Alzheimer häufiger vorkommen ([Tolppanen A et al. 2013](#)). Bekannt ist, dass eine reduzierte Knochendichte in deutlichem Zusammenhang mit kognitiven Beeinträchtigungen steht. Verminderte körperliche Aktivität, Fragilität und Sarkopenie und möglicherweise ein deutlich verringerter Leptinspiegel führen ([Holden K et al. 2009](#), [Lieb W et al. 2009](#)) direkt oder indirekt zu Knochenverlust bei älteren Patientinnen und Patienten mit Demenz. Dieses Phänomen wird durch die häufig veränderten Essgewohnheiten mit deutlich zu geringer Kalorienaufnahme noch unterstützt. Die Metaanalyse von [Liang et al. 2017](#) mit Ergebnissen von 6 Kohortenstudien (137.986 Teilnehmerinnen und Teilnehmer) zeigt ein zweifach erhöhtes Risiko für Frakturen (RR = 2,18, 95 % KI 1,64-2,90), sowie in 5 Studien ein 2,5-faches Risiko für Hüftfrakturen (RR = 2,52, 95 % KI 2,26-2,81, P <0,001; I² = 25,2 %) ([Liang Y et al. 2017](#)).

4.5.6 Antidepressiva und Depression

Risikofaktor: Depression		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
HR Gesamt		1,2 (1,1-1,3)
Evidenzgrad		2
Besonderheit	Adjustierung zu BMD führt zu einem nicht signifikanten Risikofaktor (1,05, KI 0,9-1,3)	
Aufnahme Risikorechner	Ja, bei Einnahme von Antidepressiva	
Referenz		
Shi TT, Min M, Zhang Y, Sun CY, Liang MM, Sun YH. Depression and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Osteoporos Int. 2019 Jun;30(6):1157-1165. Evidenzgrad OXFORD 2		
Risikofaktor: Antidepressiva (AD)		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR alle AD Gesamt		1,8 (1,5-2,1)
RR tricycl. AD Gesamt		1,7 (1,4-2,0)
RR second gen. AD Gesamt		1,9 (1,4-2,8)
Evidenzgrad		4
Besonderheit	Daten aus Subanalyse	
Referenz		
Oderda LH, Young JR, Asche CV, Pepper GA. Psychotropic-related hip fractures: meta-analysis of first-generation and second-generation antidepressant and antipsychotic drugs. Ann Pharmacother. 2012 Jul-Aug;46(7-8):917-28. Evidenzgrad 4 (CGS)		
RR alle AD Gesamt	1,4 (1,2-1,6)	1,5 (1,4-1,6)
Referenz		
Rabenda V, Nicolet D, Beaudart C, Bruyère O, Reginster JY. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis, Osteoporos Int. 2013; Jan;24(1):121-37. doi: 10.1007/s00198-012-2015-9. Epub 2012 May 26. Evidenzgrad OXFORD 3		
Evidenzgrad	Rabenda Oxford 3, Oderda OXFORD 4	
Aufnahme Risikorechner	Ja	

Patientinnen und Patienten mit Depression zeigen ein erhöhtes Hüftfrakturrisiko gegenüber Patientinnen und Patienten ohne Depression (HR = 1,21, 95 % CI 1,1-1,31), insbesondere bei männlichen Patienten ([Shi T et al. 2019](#)). Dabei scheint die Depression zum einen direkte Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel, zum anderen aber auch eine vermehrte Sturzneigung zu provozieren, bedingt durch Veränderungen von Gangverhalten, Gleichgewicht und Koordination. Werden die Daten in Subgruppen auf Antidepressiva adjustiert, bleibt eine HR von 1,12 (1,01-1,25) bestehen, adjustiert auf die Knochendichte eine HR von 1,05 (0,88-1,26), und ist somit für Letztere nicht mehr signifikant.

Bezüglich des Frakturrisikos unter Antidepressiva kommt erschwerend hinzu, *dass* Antidepressiva nicht leicht von der behandelten Krankheit, der Depression, in der Risikobeurteilung hinsichtlich Frakturen *zu trennen sind*. Eine Behandlung mit Antidepressiva ist sowohl mit einem höheren Sturzrisiko als auch bei SSRI-Präparaten mit einer direkten Wirkung auf den Knochenstoffwechsel verbunden ([Rabenda V et al. 2013](#)). Zusammen ergeben sie ein Risiko sowohl für Wirbelkörper-, Hüftfrakturen als auch Frakturen allgemein. In einer Metaanalyse von 34 Fall-Kontroll- bzw. Kohortenstudien über das Verhältnis von Antidepressiva (SSRI und trizyklische Antidepressiva) und Frakturen mit über 1,2 Millionen eingeschlossenen Individuen zeigte sich ein erhöhtes relatives Risiko für nicht vertebrale Frakturen, vertebrale Frakturen und Hüftfrakturen (RR 1,42, 95 % KI 1,34-1,51, RR 1,38, 95 % KI 1,19-1,61 bzw. RR 1,47, 95 % KI 1,36-1,58) ([Rabenda V et al. 2013](#)). Vor allem Antidepressiva der 2. Generation inkl. SSRI scheinen mit einem höheren Frakturrisiko belastet als ältere trizyklische ([Oderda L et al. 2012](#)). Ein gleiches Ergebnis ergab sich bei Adjustierung für Depression und Knochendichte. In 2 Studien bei Frauen zeigte sich auch keine Verminderung der Knochendichte unter SSRI-Einnahme ([Wu Q et al. 2012](#)). Während es eine Dosiswirkungsbeziehung für SSRIs gibt, scheint die Wirkung nicht über die gesamte Klasse von Medikamenten hinweg homogen zu sein und kann mit der spezifischen Wirksamkeit der SSRIs auf die Knochenzellen zusammenhängen. Der Anstieg des Risikos ist am Anfang der Behandlung am ausgeprägtesten mit dem Höhepunkt bei Trizyklika nach einem Monat Therapie, SSRIs nach 8 Monaten. Das behandlungsbedingt erhöhte Risiko nimmt 1 Jahr nach Absetzen gegenüber dem Ausgangswert wieder ab ([Rizzoli R et al. 2012](#)).

Risikofaktor: Schizophrenie		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
HR Frauen		
HR Männer		
RR Männer und Frauen		IRR 1,5 (1,0-2,1)
Evidenzgrad		OXFORD 2+
Besonderheit	Abhängigkeit von Anzahl verschriebener Antipsychotika	
Aufnahme Risikorechner	Nein	
Referenz: Stubbs B, Gaughran F, Mitchell AJ, De Hert M, Farmer R, Soundy A, Rosenbaum S, Vancampfort D. Schizophrenia and the risk of fractures: a systematic review and comparative meta-analysis. Gen Hosp Psychiatry. 2015 Mar-Apr;37(2):126-33. Evidenzgrad 2b		

Patientinnen und Patienten mit einer Schizophrenie haben ein erhöhtes Frakturrisiko. Ein systematischer Review von 8 Studien (48.384 Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie und 3.945.783 Kontrollen) sowie eine Metaanalyse von 5 Studien (32.593 Patientinnen und Patienten mit Schizophrenie und 138.186 Kontrollen, Alter zwischen 49,9 und 75,2 Jahren, 41 %-100 % weiblich) zeigen eine Frakturrate von 5,54/1.000 Personenjahre (95 % KI 4,92-5,57) bei den schizophrenen Patientinnen und Patienten und 3,48 (95 % KI 3,39-3,64) in der Kontrollgruppe, was eine Inzidenzrate IRR von 1,72 (95 % KI 1,24-2,39) ergibt ([Stubbs B et al. 2015](#)). Die vorhandene Datenlage in der Literatur erlaubt aber nicht genau genug, einzelne RRs für Hüft- oder vertebrale Frakturen zu definieren, weswegen die Schizophrenie nicht in den Risikorechner aufgenommen wird. Zusätzlich ist eine Nebenwirkung vieler Psychopharmaka eine Verminderung der Knochendichte, bedingt durch die im Rahmen der antipsychotischen Therapie ausgelöste Hyperprolaktinämie. Ob die Schizophrenie alleine einen Frakturrisikofaktor darstellt oder die Antipsychotika-Therapie an sich, wird diskutiert ([Tsai K et al. 2014](#)).

4.5.8 Chronische Hyponatriämie

Risikofaktor: Hyponatriämie		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR gesamt	--	2,0 (1,4-2,8)
Evidenzgrad		3
Besonderheit	1. Hyponatriämie erhöht das Risiko für Stürze. 2. Unterschiedliche Risikoerhöhungen im stationären (MH-OR = 2,4 [2,0; 3,0]; P <0,0001) und ambulanten Bereich (MH-OR = 1,7 [1,2;2,4]; P = 0,07). 3. Risikoerhöhung bereits ab einem Na von 135 mmol/l (MH-OR = 1,3 [1,2;1,3])	
Aufnahme Risikorechner	Ja*, **	
Referenz: Corona, Giovanni, et al. "Hyponatremia, falls and bone fractures: A systematic review and meta-analysis." Clinical endocrinology 89.4 (2018): 505-513. OXFORD LoE 3		

**bei gleichzeitigem Vorliegen des Risikofaktors Sturz: Keine zusätzliche Berücksichtigung des Risikofaktors Sturz bei fehlender Adjustierung zur Hyponatriämie*

*** dokumentierte chronische Hyponatriämie, solange bestehend*

Die Metaanalyse aus 2018 analysiert Daten aus 15 Studien und zeigt, dass eine dokumentierte chronische Hyponatriämie ab einem Serum-Na-Wert von 135 mmol/l mit einem erhöhtem Sturzrisiko assoziiert ist und mit einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen. Das mit chronischer Hyponatriämie verbundene Sturzrisiko war bei hospitalisierten Personen höher als bei nicht hospitalisierten. Die spezifischen Mechanismen, durch die die chronische Hyponatriämie zu Stürzen führen kann, sind nicht vollständig geklärt. Allerdings sind mehrere Faktoren, die mit einer chronischen Hyponatriämie einhergehen, als mögliche Risikofaktoren für Stürze angesehen, unter ihnen die Einnahme von Diuretika (am häufigsten) oder Antidepressiva sowie Hypothyreose und Störungen des zentralen Nervensystems als häufigste Erkrankungen ([Rittenhouse K et al. 2015](#)). Die chronische Hyponatriämie stellt möglicherweise die Verbindung zwischen diesen Faktoren und dem erhöhten Sturzrisiko her.

Diese Metaanalyse umfasst auch die bisher zitierten Daten aus klinischen Einzelstudien, die

belegen, dass eine chronische Hyponatriämie bei Frauen und Männern ein Risikofaktor für eine Osteoporose ([Kinsella S et al. 2010](#)) und ein Risikofaktor für Frakturen ist ([Kinsella S et al. 2010](#), [Hoorn E et al. 2011](#)).

Risikofaktor: Sturz		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
Frauen	OR 1,6 (1,1, 2,1) Nevitt MC et al. 2005	HR 1,7 Fitzgerald G et al. 2012 HR 1,5 (1,4, 1,7) Hippisley-Cox J et al. 2012
Männer		HR 1,7 (1,4, 2,0) Hippisley-Cox J et al. 2012 HR 1,6 (1,3, 2,1) Harvey NC et al. 2018
Evidenzgrad	Oxford 2	Männer Oxford 2, Frauen Oxford 2-3
Besonderheit	Erst ab dem zweiten Sturz innerhalb von 12 Monaten Hüftfrakturrisikoerhöhung (Fitzgerald G et al. 2012) MrOS-Studie mittleres Alter 74 Jahre +/- 8 Jahre (Harvey NC et al. 2018) Imminente Frakturrisikoerhöhung im Jahr nach >1 Sturz	
Referenzen:		
<p>Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res. 2005; Jan;20(1):131-40. Evidenzgrad 1b Oxford</p> <p>FitzGerald, G., Boonen, S., Compston, J. E., Pfeilschifter, J., LaCroix, A. Z., Hosmer Jr, D. W., ... & GLOW Investigators. (2012). Differing risk profiles for individual fracture sites: evidence from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). Journal of bone and mineral research, 27(9), 1907-1915. OXFORD LoE 3</p> <p>Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. BMJ. 2012; May 22; 344: e3427. doi: 10.1136/bmj.e3427. Evidenzgrad 1a Oxford</p> <p>Harvey, N. C., Odén, A., Orwoll, E., Lapidus, J., Kwok, T., Karlsson, M. K., ... & Johansson, H. (2018). Falls predict fractures independently of FRAX probability: a meta-analysis of the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. Journal of Bone and Mineral Research, 33(3), 510-516. OXFORD LoE 2</p>		
Aufnahme Risikorechner	Ja*	

**Klinische Risikofaktoren wie Immobilisation oder Medikationen, die das Sturzrisiko erhöhen, müssen hinsichtlich ihrer Adjustierung zu Stürzen betrachtet werden. Im Risikorechner Anpassung hinsichtlich Berechnung des Frakturrisikos*

Stürze erhöhen unabhängig vom Alter und der zugrundeliegenden Knochendichte das Frakturrisiko. Situationen, die Stürze begünstigen (s. Kapitel Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe) und Parameter, die auf eine beeinträchtigte Muskelleistung hinweisen, sind in der Diagnostik zu berücksichtigen und therapeutisch soweit möglich zu beeinflussen.

In der Dubbo-Studie konnten, neben der Assoziation zwischen Sturz- und Frakturrisiko, Haltungsinstabilität und verminderte Kraft der Oberschenkelmuskulatur in der Vorgeschichte als signifikante Prädiktoren für spätere osteoporotische Frakturen festgemacht werden, dies unabhängig vom Frakturstatus, von der Ausgangs-BMD und dem Alter der Frauen und Männer, bei denen keine Knochendichteminderung i. S. einer Osteoporose vorlag. Gehgeschwindigkeit und Balance tragen ebenfalls zum Sturzrisiko bei und auch die Art des Sturzes bestimmt die Art der Fraktur: Das Risiko einer Hüftfraktur wird durch einen Sturz auf die Seite oder gerade nach unten erhöht (Odds Ratio 3,3; 95 % Konfidenzintervall 2,0 bis 5,6) ([Nevitt MC et al. 1993](#)).

Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Stürzen und erhöhter Frakturgefährdung bleibt offensichtlich, aber banal ist er nicht. In den vergangenen Jahren wurden erhebliche Anstrengungen unternommen, das Phänomen von Stürzen älterer Menschen zu durchdringen. Es wurden Maßnahmen identifiziert, die als Risikoprädiktoren ein erhöhtes Sturzrisiko abschätzen können, und es wurden zahlreiche Interventionen entwickelt und untersucht, ein erhöhtes Sturzrisiko zu reduzieren. Für eine eingehende Darstellung des Kenntnisstands zu Prognostik und zu Interventionen zur Prävention von Stürzen wird auf den HTA-Report des DIMDI und auf die NICE-Leitlinie verwiesen ([Balzer K et al. 2012](#), [NCG 2013](#)). Die Anamnese multipler Stürze in der Vorgeschichte erhöht unabhängig von Knochendichte, Alter und Frakturstatus das Risiko für Hüftfrakturen bei postmenopausalen Frauen und älteren Männern mäßig (RR unadjustiert und adjustiert für alle Frakturen ca. 2,6-fach) ([Albrand G et al. 2003](#), [Dargent-Molina P et al. 1996](#), [Geusens P et al. 2002](#), [Hagino H et al. 2004](#), [Kelsey JL et al. 1992](#), [Lee S et al. 2002](#), [Nevitt MC et al. 2005](#), [Nguyen T et al. 1996](#), [Nguyen T et al. 2001](#), [Vogt M et al. 2002](#), [Young Y et al. 2001](#), [Hippisley-Cox J et al. 2012](#), [Edwards M et al. 2013](#), [Frost M et al. 2012](#), [Nguyen N et al. 2007](#)). Dies gilt für Stürze ohne externe Einwirkung, die mindestens einmal in den letzten 12 Monaten vor der Anamneseerhebung aufgetreten sind. Risikogradienten für Beobachtungszeiträume des Risikofaktors Sturz <12 Monate sind aus den Studien nicht ablesbar. Ab dem Lebensalter von 70 Jahren ist jährlich eine Sturzanamnese zur Feststellung des Sturzrisikos empfohlen, z. B. im Rahmen eines „Geriatrischen Assessments“ ([s. Kapitel Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe](#)).

4.5.10 Immobilität, definiert als angewiesen sein auf eine Gehhilfe

Risikofaktor: Immobilität		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR Frauen	1,6 (1,2-2,2)	1,9 (1,4-2,6)
RR Männer		
RR gesamt		
Evidenzgrad	2	3
Besonderheit	Variierende Definitionen, Alter ab 70 Jahre	
Aufnahme Risikorechner	Ja*, **	
Referenz: Pluijm, S. M., Koes, B., de Laet, C., Van Schoor, N. M., Kuchuk, N. O., Rivadeneira, F., ... & Steyerberg, E. W. (2009). A simple risk score for the assessment of absolute fracture risk in general practice based on two longitudinal studies. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> , 24(5), 768-774. OXFORD LoE 3 Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. <i>J Bone Miner Res</i> . 2005; Jan;20(1):131-40. OXFORD LoE 2		

***Definition Immobilität: angewiesen sein auf eine Gehhilfe**

**** Sturzrisiko nicht getrennt berücksichtigen, bei gleichzeitigem Vorliegen des Risikofaktors Frailty, diesen statt Immobilität aufgrund der Höhe des Risikos berücksichtigen**

Die Definition von Immobilität ist nicht normiert. In der Definition „Benutzung einer Gehhilfe“ erhöht Immobilität das Risiko für Hüftfrakturen ([Pluijm S et al 2009](#)). Spazierengehen für mehr als vier Stunden pro Woche senkt das Hüftfrakturrisiko, sozusagen als „Gegenprobe“ ([Feskanich D et al. 2002](#)), in der Definition „weniger als 1 Std. pro Tag Haushaltsarbeit oder <1 Wohnblock pro Tag Gehen“ erhöht Immobilität das Risiko für vertebrale Frakturen, das erste Frakturereignis eingeschlossen ([Nevitt M et al. 2005](#)). Weitere Studien geben andere Definitionen für Immobilität an ([Kärkkäinen M et al. 2008](#) und [Jokinen H et al. 2010](#)), sodass dieser Risikofaktor individuell abzuschätzen ist. Immobilität ist ein wichtiger Risikofaktor in der Gesamtschau von Sturzrisiko und Gebrechlichkeit und in diesem Kontext ein unabhängiger Risikofaktor. Hervorzuheben ist, dass die in den Studien untersuchten Patientenkollektive älter als 70 Jahre waren.

4.5.11 Frailty-Syndrom (Gebrechlichkeit)

Risikofaktor: Frailty		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
Frauen		Frail 1,8 (1,6-2,0) Prefrail 1,3 (1,2-1,5)
Männer		Keine eigenen Daten
Evidenzgrad		CGS Oxford 1
Besonderheit	Alter ab 65 Jahren	
Referenz		
Chen, Kuo-Wei, Shu-Fang Chang, and Pei-Ling Lin. "Frailty as a predictor of future fracture in older adults: A systematic review and meta-analysis." <i>Worldviews on Evidence-Based Nursing</i> 14.4 (2017): 282-293. OXFORD 1		
Aufnahme Risikorechner	Nein	

Frailty (Gebrechlichkeit) ist ein kritisches geriatrisches Syndrom. Es setzt sich aus mehreren Risiken zusammen (unfreiwilliger Gewichtsverlust, objektivierbare Muskelschwäche wie z. B. Handkraft, subjektive Erschöpfung (mental, emotional, psychisch), Immobilität, Gangunsicherheit, Sturzneigung, herabgesetzte körperliche Aktivität (hinsichtlich basaler und/oder instrumenteller Alltagsaktivitäten), dies im Sinne einer Defizitakkumulation. Die Definition von Frailty variiert.

In der Metaanalyse von [Chen et al. 2017](#) erhöht Frailty das Risiko für Hüftfrakturen. Zudem belegt die Studie ein unterschiedliches Ausmaß der Frakturrisikoerhöhung für Patientinnen und Patienten mit Frailty-Syndrom (RR 1,77 (1,57-2,0) oder Prefrail-Syndrom (RR 1,21-1,47) vs. ohne Frailty-Syndrom, und zwischen Frailty- und Prefrail-Patientinnen und -Patienten (RR 1,32 (1,19-1,47), dies bei Adjustierung zu multiplen Covarianten inklusive Stürzen in einem Teil der eingeschlossenen Studien der Metaanalyse. Der Frailty-Status erhöht das Frakturrisiko für Hüften und andere Frakturen, was nach Auftreten einer Fraktur für die weitere Versorgung zu beachten ist. Eine Aufnahme in den Risikorechner erfolgt aufgrund der variierenden Definitionen nicht, eine Abbildung des Sturzrisikos ist durch andere Risikofaktoren im Rechner, u. a. des Timed up and Go Test und Sturzes, gewährleistet.

4.5.12 Timed up and Go Test (TUG)

Risikofaktor: Timed Up and Go Test >12 Sek.		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
Frauen und Männer		SHR 2,9 (1,6-5,2) 3,0 [1,6-5,4]
Evidenzgrad		Oxford 2
Besonderheit	Age 75-80, BMD adjustiert 1,9 [1,0-3,7], adjustiert für FRAX Risikofaktoren	
Aufnahme Risikorechner	Ja	
Referenz Larsson, B. A., Johansson, L., Johansson, H., Axelsson, K. F., Harvey, N., Vandenput, L., ... & Lorentzon, M. (2021). The timed up and go test predicts fracture risk in older women independently of clinical risk factors and bone mineral density. <i>Osteoporosis international</i> , 32(1), 75-84. OXFORD LoE 2 Zhu, K., Devine, A., Lewis, J. R., Dhaliwal, S. S., & Prince, R. L. (2011). "Timed up and go test and bone mineral density measurement for fracture prediction. <i>Archives of internal medicine</i> , 171(18), 1655-1661. OXFORD LoE 3		

Der Timed Up and Go Test ist ein messbarer Frakturrisikofaktor in der Bestimmung des Hüftfrakturrisikos. Zwei Studien belegen den Zusammenhang zwischen einer gemessenen Zeit >12 Sek. und einem erhöht liegenden Hüftfrakturrisiko ([Larsson B et al. 2021](#), [Zhu K et al. 2011](#)) sowie folgerichtiger Weise auch erhöht liegendem Risiko für non-vertebrale Frakturen und Major Osteoporotic Fractures (MOF). Deswegen wird ein TUG-Ergebnis >12 Sek. als Frakturrisikofaktor für Hüftfrakturen gewertet. Diese Risikoerhöhung bleibt signifikant nach Adjustierung zu allen im FRAX-Rechner eingeschlossenen klinischen Risikofaktoren als auch Adjustierung für Femurhals-Knochendichte. Diese Daten wurden in einem Kollektiv von Frauen >75 Jahre erhoben.

4.6 Allgemeine Risikofaktoren und Erkrankungen

4.6.1 BMI, Untergewicht, Gewichtsabnahme und Anorexia nervosa

Risikofaktor: BMI							
	WK-Fraktur			Hüftfraktur			
RR Frauen und Männer		BMI	Age-adj. RR	Age&BMD-adj. RR			
		≤15	1,4	1 (no conclusive evidence)	≤15	3,4 (=1,5 ³)	1,5
		>15 to <18,5	1,3	1 (no conclusive evidence)	>15 to <18,5	2,25 (=1,5 ²)	1,5
		18,5 to 22	1,2	1 (no conclusive evidence)	18,5 to 22	1,5	1
		>22 to <40	1	1 (no conclusive evidence)	>22 to <40	1	1
		≥40	0,6	1 (no conclusive evidence)	≥40	0,67 (=1/1,5)	1
Evidenzgrad	Kaze A D et al 2018 , LoE 1			De Laet C et al. 2002 und Johansson H et al. 2014 , LoE 1			
Besonderheit	Kontinuierlicher Risikofaktor nach Höhe des BMI für Hüftfrakturen Für vertebrale Frakturen nur für Frauen						
Referenz	De Laet, C et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int. 16. 1330-8. 2005 Johansson, Helena et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. J. Bone Miner. Res. 29. 223-33. 2014 Kaze, A D et al. A meta-analysis of the association between body mass index and risk of vertebral fracture. Osteoporos Int. 29. 31-39. 2018						
Aufnahme Risikorechner	Ja						

Die Frakturrisikoerhöhung in Abhängigkeit vom vorliegenden Body-Mass-Index (BMI) wurde in zwei Metaanalysen für Hüftfrakturen von [de Laet et al. 2005](#) (LoE1) ([Lv QB et al.2015](#)) und von [Johansson et al. 2014](#) (LoE 1) (2) und für Wirbelfrakturen von [Kaze et al. 2018](#) (LoE1) ([Solmi M et al. 2016](#)) analysiert.

Für Hüftfrakturen werden die Ergebnisse von [Johansson et al.](#) verwendet, da die Anzahl der eingeschlossenen Studien wesentlich größer ist und fast alle Studien der älteren Metaanalyse in [de Laet et al.](#) enthalten sind. Da [Johansson et al.](#) nur Frauen analysierten und [de Laet et al.](#) feststellten, dass in den von ihnen ausgewerteten Studien keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet wurden, werden die weibliche Daten von Johansson sowohl für Männer als auch für Frauen verwendet. Die RRs werden relativ zu einem Standard-BMI von 25 kg/m² berechnet. Dies ist nahe genug am durchschnittlichen BMI der Deutschen (bei Frauen liegt der durchschnittliche BMI über 50 bei etwa 26-27 kg/m² und bei Männern bei 27-28 kg/m²), um als Referenz herangezogen werden zu können.

Für das Risiko einer Hüftfraktur kann der BMI als kontinuierlicher Risikoprädiktor auf der Grundlage der Metaanalyse von [Johansson et al.](#) dargestellt werden

Die folgende Tabelle zeigt eine Annäherung für RRs in Potenzschritten von RR = 1,5 (1,5 entspricht einem DXA-Schritt mit 0,5 T-Score, wie er in früheren Richtlinien häufig verwendet wurde). So beträgt die RR für Probandinnen und Probanden, die untergewichtig sind (BMI <18,5), aber immer noch über BMI = 15 liegen, 1,5² = 2,25. Für BMI-Werte unter 15 wird sowohl für altersbereinigte als auch für alters- und BMD-angepasste RRs derselbe RR wie für BMI=15 verwendet. In ähnlicher Weise wird für BMI-Werte über 40 der gleiche RR wie für BMI = 40 sowohl für altersbereinigte als auch für alters- und BMD-angepasste RRs verwendet.

Für das Risiko von Wirbelkörperfrakturen wird der BMI auch als kontinuierliche Variable modelliert, die Ergebnisse werden als sRR = RR pro 1 SD-Änderung des BMI dargestellt. Aus den von [Kaze et al. 2018](#) vorgelegten Daten ist ein altersbereinigtes sRR von 0,85 pro SD für Frauen (Korrektur des falschen Wertes aus der Studie von [Nevitt et al. 2005](#) abzuleiten: [Kaze et al.](#) ignorierten, dass die von [Nevitt et al.](#) angegebenen Ergebnisse für eine Veränderung von -1SD und nicht von +1SD berichtet wurden; daher sollte der RR aus dieser Studie, der in der MA von Kaze et al. verwendet werden soll, 0,88 betragen statt 1,13). Für Männer wird ein sRR = 0,85 pro SD verwendet, die von Kaze et al. berichtet wurden, d.h. den gleichen Gradienten wie für Frauen.

Das Ausmaß der SD des BMI kann auf 5 kg/m^2 geschätzt werden (basierend auf den beiden großen Studien, die in die Metaanalyse einbezogen wurden, seien Kaze et al. mit einem SD von 5,7 bis 5,8 in GLOW, veröffentlicht von [Compston J et al. 2014](#) und etwa $4,3 \text{ kg/m}^2$ in der Studie von [Holmberg H et al. 2006](#). So sind für die altersbereinigte $sRR=0,85$ die RR-Ergebnisse für die Wirbelfraktur für die verschiedenen BMI-Gruppen in der folgenden Tabelle angegeben.

Der von Kaze vorgestellte alters- und BMD-bereinigte sRR von 1,28 pro SD (d. h. ein niedriger BMI ist schützend, sobald das Risiko um die BMD bereinigt ist) kann nicht als solide angesehen werden, da es nur eine Studie von [Tanaka S et al. 2013](#) aus Japan gibt, die diesem Ergebnis zugrunde liegt, während die andere Studie große Konfidenzintervalle aufweist, die sich auf $RR=1$ konzentrieren. Darüber hinaus schlossen Kaze et al. keine Ergebnisse aus der von [van der Klift M et al. 2004](#) veröffentlichten Rotterdam-Studie ein, die ein nicht signifikantes, aber zahlenmäßig steigendes Risiko für Wirbelfrakturen mit abnehmendem BMI, bereinigt um die aBMD der Wirbelsäule, zeigte. Daher gibt es keine schlüssigen Beweise dafür, dass der BMI ein Risikofaktor für Wirbelfrakturen nach Anpassung an eine BMD ist.

Unverändert in der Evidenz bleiben die Aussagen zu **Gewichtsabnahme und Anorexia nervosa**:

Eine Metaanalyse von 8 prospektiven Kohortenstudien untersuchte die Auswirkung einer Gewichtsabnahme oder -zunahme auf das Frakturrisiko. Studien zur Gewichtsreduktion schlossen 80.768 Teilnehmerinnen und Teilnehmer ein. Das Alter der Patientinnen und Patienten war zwischen 37 und 104 Jahren. In 4 Studien waren nur Frauen eingeschlossen, in der größten Studie waren 39.089 Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit 19.938 Frauen und 19.151 Männern, die zweitgrößte Studie behandelte 33.834 Frauen. Resultate: Gewichtsabnahme: 8 Studien. Statistisch signifikante Zunahme von Hüftfrakturen ($RR 1,84$ (95 KI 1,45-2,33)) mit signifikanter Heterogenität ($I^2 = 67,4 \%$, $P = 0,001$). Möglicherweise spielt es eine Rolle, ob der Ausgangs-BMI kleiner oder größer $25,9 \text{ kg/m}^2$ ist: Falls der Ausgangs-BMI $<25,9 \text{ kg/m}^2$ ist, besteht kein erhöhtes Risiko, egal ob der Gewichtsverlust gewollt oder ungewollt ist. Bei einem BMI $>25,9 \text{ kg/m}^2$ scheint ein gewollter und auch ungewollter Gewichtsverlust das Risiko zu erhöhen. Für die Gewichtszunahme zeigt sich in 8 Studien eine statistisch signifikante Abnahme für Hüftfrakturen mit $RR 0,73$ (95 KI 0,61-0,89;

keine signifikante Heterogenität ($I^2 = 0,0 \%$, $P = 0,636$) ([Lv et al.](#)).

Eine Metaanalyse von 57 Querschnittsstudien zu Patientinnen und Patienten mit Essstörungen mit 4.361 von insgesamt 6.485 Patientinnen und Patienten mit Anorexia nervosa bei einem mittleren Alter von $21,5 \pm 8,1$ Jahren, einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von $28,5 \pm 27,2$ Monaten und einem mittleren BMI von $17,1 \pm 10,8 \text{ kg/m}^2$ sowie 1.520 Patientinnen und Patienten mit einer Bulimie (mittleres Alter $23,5 \pm 5,5$ Jahre, Krankheitsdauer $60,1 \pm 60,2$ Monate, mittlerer BMI $22,4 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$) und 964 eingeschlossene Patientinnen und Patienten mit einer nicht näher spezifizierten Essstörung (mittleres Alter $24,6 \pm 11,8$ Jahre, Krankheitsdauer 143 ± 72 Monate, mittlerer BMI $21,0 \pm 3,2 \text{ kg/m}^2$) untersuchte die Knochendichte und das RR für eine Fraktur gegenüber einem gesunden Kontrollkollektiv (mittleres Alter 22,5 Jahre, mittlerer BMI von $22,2 \pm 5,7 \text{ kg/m}^2$). Die Anorexia nervosa-Patientinnen und -Patienten hatten eine signifikant niedrigere Knochendichte an der LWS, verglichen mit gesunden Kontrollen (standardisierte mittlere Differenz der Knochendichte (SMD) 1,51, 95 % KI 1,75-1,27, 42 Studien), Hüfte gesamt (SMD = 1,56, 95 % KI 1,84-1,28, 23 Studien), Hüfte intertrochantär (SMD 1,80, 95 % KI 2,46-1,14, 7 Studien), Hüfte trochantär (SMD = 1,05, 95 % KI 1,44-0,66, 7 Studien), und Hüfte Region Hals (SMD = 0,98, 95 % KI 1,12-0,77, 20 Studien). Die Ergebnisse blieben auch nach Adjustierung entsprechend dem BMI bestehen. Es wurden keine Unterschiede der Knochendichte gefunden in der Bulimie- und anderweitigen Essstörungsgruppe gegenüber den gesunden Kontrollen. Die Anorexia nervosa war assoziiert mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Osteoporose (OR 12,59, 95 % KI 3,30-47,9, $P < 0,001$, 4 Studien) und die Anorexia nervosa war assoziiert mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Frakturen (OR 1,84, 95 % KI 1,17-2,89, $I^2 = 56 \%$, 6 Studien) ([Solmi et al.](#)).

4.6.2 Chirurgische Menopause /verfrüht eingetretene Menopause

Unmittelbar nach einer chirurgisch induzierten Menopause finden sich erhöhte Raten von Hüftfrakturen ([Melton L et al. 1996](#)): Mit einem Risikofaktor für Wirbelkörperfrakturen von 2,3 (95 % CI: 0,8-4,9) bei OP im Alter von 35-44 J sowie 1,8 (95 % CI 0,9-3,4) bei OP mit 45-49 J werden die Gruppen mit altersgematchten Kontrollen verglichen. Langfristig ist das Risiko aber nicht erhöht: Hazard ratio 0,85 (95 % CI 0,70-1,04) für Hüftfrakturen, langfristig umfasst altersgematchte Frauen nach natürlich eingetretener Menopause im Vergleich zu Frauen gleichen Alters mit verfrüht eingetretener Menopause. ([Metaanalyse von Fakkert I et al. 2017](#)). Daher wird keine Aufnahme in den Risikorechner empfohlen und auf eine tabellarische Darstellung verzichtet.

Bei frühzeitig eingetretener Menopause wird auf die S3-Leitlinie Peri- und Postmenopause – Diagnostik und Interventionen (AWMF Leitlinie Registernummer 015-062) verwiesen.

4.6.3 Alkohol und alkoholische Lebererkrankung

Risikofaktor: Alkoholkonsum >50 g/d oder alkoholische Leberzirrhose		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR Frauen	2,0	1,6
RR Männer		1,8
RR gesamt		1,7 (BMD adj)
Evidenzgrad	3	2
Besonderheit	Ab 50g Alkohol/Tag Definition: 1 Drink entspricht 12,5 g Äthanol; 1 Unit Alkohol enthält 8 g Äthanol, und 1 ml Alkohol sind 0,8 g Äthanol (Zhang 2015). 1 Unit Alkohol entspricht somit: 0,3 l Bier, 0.125 l Wein, 0,03 l Schnaps.	
Aufnahme Risikorechner	Ja, mit Faktor 2,0	
Referenz: Liang, J., Meng, W. D., Yang, J. M., Li, S. L., Zhong, M. N., Hou, X. X., ... & Bao, M. (2018). The association between liver cirrhosis and fracture risk: A systematic review and meta-analysis. <i>Clinical endocrinology</i> , 89(4), 408-413. OXFORD 3 Zhang, X., Yu, Z., Yu, M., & Qu, X. (2015). Alcohol consumption and hip fracture risk. <i>Osteoporosis international</i> , 26(2), 531-542. OXFORD 2		

Ein hoher Alkoholkonsum (>50 g/d) sowie eine alkoholische Leberzirrhose sind Risikofaktoren für Frakturen, nicht dagegen ein geringer oder moderater Alkoholkonsum. In einer Metaanalyse von [Zhang et al.](#) 2018 belief sich das relative Risiko für Hüftfrakturen bei Alkoholkonsum >50 g/d auf 1,71 (95 % CI 1,41-2,01). Kanis beschreibt folgende signifikant erhöhten RRs bei Männern: 3 units per day (UPD): 1,91 (95 % CI 1,21-3,03), 4 UPD: 2,84 (95 % CI 1,21-6,84), Frauen 3 UPD: 1,33 (95 % CI 1,01-1,75), 4 UPD: 1,72 (95 % CI 1,08-2,73). Mit BMD-Adjustierung sind die Zahlen um ca. eine Dezimalstelle höher. Berg 2008 fand ein RR von 1,39 (95 % CI 1,08-1,79) ab mehr als 2 UPD vs. Abstinenten. Zu vertebraalen Frakturen ist die Datenlage generell unzureichend.

[Liang et al.](#) 2018 fanden bei Männern und Frauen mit manifester Leberzirrhose eine Odds ratio für Hüftfrakturen von 2,11 (95 % CI, 1,34-3,32) und für alle Frakturen von 1,94 (95 % CI, 1,59-2,37). Für Frauen fanden sie bei Wirbelkörperfrakturen eine OR von 2,00 (95 % CI, 1,50-2,67). Hier handelte es sich überwiegend um alkoholisch bedingte Leberzirrhosen. Bei primär

biliärer Zirrhose fand sich eine Risikoerhöhung für alle Frakturen auf 1,86 (95 % CI 1,54-2,24) bei beiden Geschlechtern ([Fan J. et al. 2017](#)).

Bei Alkoholkonsum und alkoholischer Leberzirrhose wirken verschiedene Faktoren im Sinne einer erhöhten Frakturneigung: die metabolischen Auswirkungen als auch die erhöhte Sturzneigung bei Trunkenheit.

Eine Metaanalyse von Wijarnpreecha-2018 fand bei Männern und Frauen mit Hepatitis C eine Risikoerhöhung für alle Frakturen von 1,53 (95 % CI 1,09-2,14). Allerdings ist diese nicht alkoholisch bedingte Lebererkrankung inzwischen heilbar und ggf. als reversibler Risikofaktor nach Ausheilung zu werten.

4.6.4 Proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter

Risikofaktor: Proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
Frauen	2,2*	1,4
Männer		2,0
Gesamt	Nicht signifikant	1,75 bis 75 Jahre
Evidenzgrad	1	1
Besonderheit	Bei über 75-Jährigen kaum noch relevant, bezüglich Hüftfrakturen besteht BMD Adjustierung. *Angabe von Nevitt, nur bei väterlicher Hüftfraktur	
Aufnahme Risikorechner	Ja	
Referenz: Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols HA, Reeve J, Silman AJ, Tenenhouse A. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. Bone. 2004; Nov;35(5):1029-37. Evidenzgrad 2 CGS (inception cohort) upgrade auf 1 wegen high impact Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. J Bone Miner Res. 2005; Jan;20(1):131-40. Evidenzgrad 2 CGS		

Die Anamnese einer proximalen Femurfraktur bei Vater oder Mutter ist bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ein von Alter und Geschlecht teilweise unabhängiger Risikofaktor für Hüftfrakturen (RR ca. 1,75 bis zum Alter von 75 Jahren, danach unter 1,5) und osteoporotische Frakturen (RR ca. 1,3, dann abnehmend auf unter 1,2 bei über 75-Jährigen) ([Kanis J et al. 2004](#)). BMD beeinflusst dieses Risiko nur unwesentlich. Bezogen auf Wirbelkörperfrakturen fand sich keine signifikante Beziehung. Cummings 1995 beschreibt bei Frauen ein RR von 1,8 für Hüftfrakturen bei mütterlicher Hüftfraktur und multivariater Adjustierung. Nevitt beobachtetet eine reduzierte Rate von vertebralen Frakturen bei Frauen (RR 0,10, 95 % CI 0,01-0,71), wenn die Mutter eine Handgelenksfraktur erlitten hatte, und eine erhöhte bei positiver Anamnese bezüglich väterlicher Hüftfraktur (RR 2,17, 95 % CI 0,99-4,78). In der multivariaten Analyse von Hippisley-Cox war die

Familienanamnese kein zusätzlicher signifikanter Einflussfaktor für Hüftfrakturen bei Frauen, bei Männern war das RR 3,43 (95 % CI 1,51-7,78), bei Wirbelkörperfrakturen fehlen dazu spezifische Angaben.

Eine positive Anamnese für Hüftfrakturen bei einem Elternteil ist die prognostisch verlässlichste Angabe des genetischen Risikos für osteoporotische Frakturen ([Cummings S et al. 1995](#), [Kanis J et al. 2004](#), [Nevitt M et al. 2005](#), [HippisleyCox J 2012](#), [Fitzgerald G et al. 2012](#)).

4.6.5 Verminderte Handgriffstärke

Die Datenlage zum Frakturrisikofaktor verminderte Handgriffstärke hat sich im Vergleich zur letzten Leitlinienfassung 2017 nicht verändert:

Eine verminderte Handgriffstärke wurde als Frakturrisikofaktor eruiert. Die Konsistenz der Definition und die Unabhängigkeit von anderen ähnlichen Risikofaktoren ist aber nicht eindeutig geklärt ([Cheung C et al. 2012](#), [Albrand G et al. 2003](#), [Kärkkäinen M et al. 2008](#)), sodass dieser Risikofaktor nicht in die Vorhersage von Frakturen einbezogen wird.

4.6.6 Homozystein, Folsäure und Vitamin B12-Mangel

Die Datenlage hat sich im Vergleich zur letzten Leitlinienfassung 2017 nicht verändert:

Eine hohe Homozystein-Serumkonzentration hat sich in epidemiologischen Studien bei Männern und Frauen als Risikofaktor für osteoporotische Frakturen erwiesen (RR 2-3) ([Sato Y et al. Mar 2005](#), [Sato Y et al. Nov 2005](#), [van Meurs J et al. 2004](#), [Morris M et al. 2005](#), [McLean R et al. 2008](#), [Dhonushe-Rutten R et al. 2005](#), [Gjesdal C et al. 2007](#), [McLean R et al. 2004](#), [Ravaglia G et al. 2005](#), [Gerdhem P et al. 2007](#), [Perier M et al. 2007](#), [Rejnmark L et al. 2008](#), [Leboff M et al. 2009](#), [Yang J et al. 2012](#)). In einigen Studien war auch eine reduzierte Serumkonzentration bzw. Zufuhr von Folsäure und Vitamin B12 als wesentliche diätetisch beeinflussbare Determinanten der Homozystein-Konzentration mit der Frakturrate assoziiert. Eine Kausalität ist insgesamt unklar. Größere Interventionsstudien zur Beeinflussung der Frakturrate durch eine Absenkung von Homozystein liegen nicht vor. Auch bleiben die Interaktionen mit anderen Risikofaktoren unklar. Insgesamt ist die Studienlage zu unklar, um Messungen von Homozystein, Folsäure oder Vitamin B12 zu empfehlen und diesem Risikofaktor über diätetische Empfehlungen hinaus eine additive prognostische Relevanz oder eine therapeutische Relevanz zuzuschreiben.

Es erfolgt keine Aufnahme in den Risikorechner.

4.6.7 Aortenkalzifikation

Risikofaktor: Aortenkalzifizierung (höchste vs. Niedrigste Kategorie)		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR gesamt	1,5	1,6
Evidenzgrad	2	2
Besonderheit	Frauen und Männer, für alle Frakturen BMD adjustiert: 1,8	
Aufnahme Risikorechner	Nein, da schwierig erfassbar, benötigt standardisierte Röntgenuntersuchung	
Referenz: Wei, D., Zheng, G., Gao, Y., Guo, J., & Zhang, T. (2018). Abdominal aortic calcification and the risk of bone fractures: a meta-analysis of prospective cohort studies. <i>Journal of bone and mineral metabolism</i> , 36, 439-446. OXFORD LoE 2		

In der höchsten versus der geringsten Kategorie der Aortenkalzifizierung fand sich nach Adjustierung für Alter und Geschlecht in einer Metaanalyse ein relatives Risiko von 1,45 (95 % CI 0,81-2,58) für Wirbelkörperfrakturen bei Frauen und Männern, für Hüftfrakturen bei beiden Geschlechtern von 1,64 (95 % CI 1,22-2,20) und für jegliche Frakturen von 1,64 (95 % CI 1,30-2,07). Nach Adjustierung für BMD steigt dieser letzte Wert auf 1,76 (Wei 2018). Es erfolgt keine Aufnahme in den Risikorechner aufgrund der bisher nicht vorhandenen standardisierten Röntgenuntersuchung zur Erfassung des Risikofaktors.

4.6.8 Rauchen und chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)

Risikofaktor Rauchen		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR Frauen		1,5
RR Männer		1,47*
RR gesamt	1,5	1,5
Evidenzgrad	3	2
Besonderheit	Gemittelter Wert über verschiedene Studien der Stufe 2 bei Hüftfrakturen angegeben. RR für WK-Frakturen bei Vestergaard 1,76. Geringeres Risiko bei ehemaligen Rauchern oder <15 Zig/d. *2 von 14 Studien haben für BMD adjustiert	
Aufnahme Risikorechner	Ja, für aktuelles Rauchen >10 Zig/d	
Referenzen: Wu, Z. J., Zhao, P., Liu, B., & Yuan, Z. C. (2016). Effect of cigarette smoking on risk of hip fracture in men: a meta-analysis of 14 prospective cohort studies. PLoS one, 11(12), e0168990. LoE 2 CGS 2 Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. J Intern Med. 2003; Dec;254(6):572-83. Evidenzgrad 1a Oxford Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. BMJ. 2012 May 22; 34: e342. Evidenzgrad 1a Oxford jetzt 2 nach CGS Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2005; Feb;16(2):155-62. Evidenzgrad 1a Oxford 2. Beurteilung CGS: 2		

Rauchen erhöht bei Frauen und Männern das Risiko für Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen und periphere Frakturen (RR unadjustiert und adjustiert ca. 1,2-1,8) ([Kanis J et al. 2005](#), [Law MR et al. 1997](#), [Nevitt MC et al. 2005](#), [Vestergaard P et al. 2003](#), [Pluijm S et al. 2009](#), [Taes Y et al. 2010](#), [Jutberger H et al. 2010](#), [Hippisley-Cox J et al. 2012](#), [Huang S et al. 2016](#), [Reyes C et al. 2014](#)). In der methodisch besten Studie beschreiben [Wu et al.](#) in einer Metaanalyse eine Risikoerhöhung von Hüftfrakturen bei Männern von 1,7. Hier wurde für das Alter adjustiert, teilweise auch für Knochendichte und Diabetes sowie Alkoholgebrauch. Hippisley Cox beschreibt für Hüftfrakturen bei starken Raucherinnen eine HR von 1,62 (95 % CI 1,49-1,76) und bei Rauchern 1,64 (95 % CI 1,46-1,84), eine statistisch signifikante Assoziation mit Hüftfrakturen für aktuelle Raucher gegenüber Nichtrauchern (RR 1,30; 95 %

KI 1,16-1,45). Bei Wirbelkörperfrakturen lag das relative Risiko der Raucher bei ca. 1,5. Die Anzahl der gerauchten Zigaretten dürfte eine Rolle spielen (RR für eine Hüftfraktur ist nicht signifikant erhöht mit 1,11; 95 % KI 0,89-1,33) bei weniger als 15 Zigaretten pro Tag, jedoch signifikant erhöht bei mehr als 15 Zigaretten/Tag (RR 1,26; 95 % KI 1,02-1,51). In drei Studien, die das RR für Frakturen bei Frauen, die derzeit rauchen, gegenüber Nichtraucherinnen untersuchten, zeigt sich bei den derzeitigen Raucherinnen ein signifikant höheres Risiko für eine Hüftfraktur (RR 1,54; 95 % KI 1,20-1,87). Es zeigt sich kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für ehemalige Raucherinnen gegenüber Nichtraucherinnen (RR 1,02; 95 % KI 0,93-1,11) und ehemaligen Raucherinnen gegenüber derzeitigen Raucherinnen bis 9 Jahre, ab dem 10. Jahr wird das Risiko geringer (Rauchen aufgehört <5 Jahre RR 1,01; 95 % KI 0,76-1,26; Ende seit 5-9 Jahren RR 1,10; 95 % KI 0,60-1,60 und Rauchen beendet für 10 Jahre RR 0,70; 95 % KI 0,50-0,90) ([Shen GS et al. 2015](#)).

Risikofaktor COPD		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR Frauen		1,3-1,6
RR Männer	1,67-4,4	1,1-1,4
RR gesamt		
Evidenzgrad	3	3
Besonderheit	Das vertebrale Frakturrisiko ist bei einem niedrigen BMI ab 21 deutlich erhöht (OR 11, KI 1,3-90,7). Keine additive Risikobeeinflussung von COPD und Rauchen	
Aufnahme Risikorechner	Ja für COPD <u>wenn kein aktuelles</u> Rauchen >10 Zig/d	
Referenzen: Huang, S. W., Wang, W. T., Chou, L. C., Chen, H. C., Liou, T. H., & Lin, H. W. (2016). Chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of hip fracture: a nationwide population-based cohort study. <i>Scientific Reports</i> , 6(1), 1-7.2016 CGS: 3 Reyes, C., Estrada, P., Nogués, X., Orozco, P., Cooper, C., Díez-Pérez, A., ... & Prieto-Alhambra, D. (2014). The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture risk in elderly men: a population-based cohort study. <i>Osteoporosis international</i> , 25(6), 1751-1758. CGS 3		

Die COPD ist bei Frauen und Männern ebenfalls ein Risikofaktor für Hüftfrakturen und osteoporotische Frakturen (relatives adjustiertes Risiko 1,3-1,6 für Frauen, 1,1-1,4 für Männer) ([Hippisley-Cox J et al. 2012](#), [Nuti R et al. 2009](#), [Fountoulis G et al. 2012](#), [Lehouck A et al. 2011](#), [Jørgensen N et al. 2008](#), [Dennison E et al. 2012](#), [Graat-Verboom L et al. 2012](#), [Majumdar S et al. 2010](#), [Lapi F et al. 2012](#)). Daten der MrOS-Studie zeigen zudem, dass die COPD bei Männern ein Risikofaktor für vertebrale Frakturen ist (adjustiertes RR 1,67-4,4) ([Dam T et al. 2010](#)). Als besonderer Risikofaktor für vertebrale Frakturen erscheint in diesem Zusammenhang ein niedriger BMI (medianer BMI 21 und COPD: OR für vertebrale Frakturen 11,0 (95 % KI 1,3-90,7) ([Majumdar S et al. 2010](#)). In einer Metaanalyse von 13 fallkontrollierten Studien war das Risiko für eine weitere Schenkelhalsfraktur nach stattgehabter Schenkelhalsfraktur höher bei bestehender Lungenerkrankung (OR 2,58; 95 % KI 1,22-5,47) ([Liu S et al. 2015](#)).

Die Interaktionen mit anderen hier beschriebenen Risikofaktoren und inhalativen Glucocorticoiden sind unzureichend geklärt, sodass für die Prognose des Frakturrisikos eine additive Beeinflussung des Frakturrisikos durch eine COPD bei gleichzeitigem Rauchen nicht erfolgt, bei Nichtrauchern ist die COPD als Risikofaktor zu berücksichtigen.

4.6.9 Andere Erkrankungen

4.6.9.1 Herzinsuffizienz

Risikofaktor: Herzinsuffizienz		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR Frauen	2,1 (1,3-3,7) (Mazziotti)	1,4 (95 % CI 1,0-2,3)
RR Männer		1,6 (95 % CI 0,9-2,7)
RR Gesamt		Mittelwert 1,5 (Carbone)
Evidenzgrad	Oxford 4	Oxford 2
Besonderheit	Herzinsuffizienz über ICD Codierung	auch Echokardiographie
Aufnahme Risikorechner	Ja	
Referenz:		
G Mazziotti 1 ,M Baracca,M Doga, T Porcelli, P P Vescovi, A Giustina. Prevalence of thoracic vertebral fractures in hospitalized elderly patients with heart failure. Eur J Endocrinol. 2012 Dec;167(6):865-72. doi: 10.1530/EJE-12-0566. Epub 2012 Sep 11. Evidenzgrad 1b Oxford/Neu OXFORD LoE 4		
Carbone L, Buzková P, Fink HA, Lee JS, Chen Z, Ahmed A, Parashar S, Robbins JR. Hip fractures and heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. Eur Heart J. 2010; Jan;31(1):77-84. doi: 10.1093/eurheartj/ehp483. Epub 2009 Nov 4. Evidenzgrad OXFORD 2		

Eine Herzinsuffizienz war in 6 Studien mit einem erhöhten Frakturrisiko für alle Frakturen und in einer Studie (relatives Risiko 4,4) für proximale Femurfrakturen ([Sennerby U et al. 2009](#), [van Diepen S et al. 2008](#), [Majumdar S et al. 2012](#), [Carbone L et al. 2010](#), [Liu S et al. 2015](#), [Mazziotti G et al. 2012](#)) verbunden. In den meisten Studien erfolgte die Definition einer Herzinsuffizienz über die ICD-Codierung. In einer Studie zur Inzidenz von Hüftfrakturen ([Carbone L et al. 2010](#)) lagen auch echokardiographische Auswertungen (systolische Herzinsuffizienz EF <40 %, diastolische Herzinsuffizienz EF >40 %) zugrunde. In einer Metaanalyse von 13 fallkontrollierten Studien war das Risiko für eine weitere Schenkelhalsfraktur nach stattgehabter Schenkelhalsfraktur bei einer kardialen Erkrankung höher (OR 1,33; 95 % KI 1,00-1,78) ([Liu S et al. 2015](#)). Unter Berücksichtigung und Gewichtung der Qualität dieser Studien wird die Herzinsuffizienz in den Risikorechner aufgenommen.

Ob die Herzinsuffizienz vorwiegend über gemeinsame Risikofaktoren (u. a. Immobilität, Vitamin D-Mangel, Rauchen, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz) zur Osteoporose führt, oder ob und in welchem Ausmaß spezifische pathophysiologische Faktoren der Herzinsuffizienz (z. B. Aktivierung des RAAS [Renin-Angiotensin-Aldosteron-System], erhöhter oxidativer Stress) eine Rolle spielen, ist derzeit noch Gegenstand der wissenschaftlichen Forschung.

4.6.9.2 Niereninsuffizienz

Risikofaktor: Niereninsuffizienz		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR gesamt		
GFR 30-64 ml/min	OR 1,3 (1,1-1,6) (Dukas)	OR 1,6 (1,2–2,1) (Dukas)
Nur für Männer GFR 15-29 ml/min		RR 3,0 (1,6-4,9) (Dooley)
Evidenzgrad	4 (Dukas L et al.)	3-4
Besonderheit	Dukas L et al. 2005 auch Daten zur Radiusfraktur, Kim S et al. 2016 auch Daten zu Dialysepatientinnen und -patienten. Zunehmendes Frakturrisiko mit abnehmender GFR	
Aufnahme Risikorechner	Ja	
Referenz:		
<p>Fried LF, Folkerts K, Smeta B, Bowrin KD, Mernagh P, Millier A, Kovesdy CP. Targeted literature review of the burden of illness in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. Am J Manag Care. 2021 May;27(8 Suppl):S168-S177. doi: 10.37765/ajmc.2021.88660. PMID: 34019359. Evidenzgrad 1b Oxford</p> <p>Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. Am J Kidney Dis. 2008 Jan;51(1):38-44. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.08.019. PMID: 18155531. Evidenzgrad 1b Oxford/neue Bewertung OXFORD 3</p> <p>Dukas L, Schacht E, Stähelin HB, Dukas L, et al. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. Osteoporos Int. 2005 Dec;16(12):1683-90. doi: 10.1007/s00198-005-1903-7. Epub 2005 Jun 3. Evidenzgrad 1b Oxford, neue Bewertung LoE</p> <p>Robertson L, Black C, Fluck N, Gordon S, Hollick R, Nguyen H, Prescott G, Marks A. Among Hip fracture incidence and mortality in chronic kidney disease: the GLOMMS-II record linkage cohort study. BMJ Open. 2018 Apr 12;8(4):e020312. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020312. Evidenzgrad 1b Oxford</p> <p>Kim SM, Long J, Montez-Rath M, Leonard M, Chertow GM. Hip Fracture in Patients With Non-Dialysis-Requiring Chronic Kidney Disease. J Bone Miner Res. 2016 Oct;31(10):1803-1809. doi: 10.1002/jbmr.2862. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27145189. Evidenzgrad 1b Oxford</p>		

Eine Niereninsuffizienz (CKD) mit einer Einschränkung der GFR kleiner als 65 ml/min/KOF (CKD 3a: GFR 59-45 ml/min/KOF) war in mehreren Studien Risikofaktor für Stürze und alle Frakturen ([Fried L et al. 2021](#), [Dooley A et al. 2008](#), [Ensrud K et al. 2014](#), [Dukas L et al. 2005](#), [Robertson L et al. 2018](#)). In einer Registerstudie aus Schottland ([Robertson L et al. 2018](#)) konnte bei 39.630 Menschen eine Zunahme des Hüftfrakturrisiko mit zunehmender

Niereninsuffizienz nachgewiesen werden (CKD 3a: RR 1,4, CKD 3b [GFR 44-30]: RR 1,7, CKD 4 [GFR: 29-15]: RR 1,7). In dieser Studie ([Robertson L et al. 2018](#)) war die Mortalität nach Hüftfraktur bei Patientinnen und Patienten im CKD Stadium 4 signifikant erhöht. Die Assoziation der Nierenfunktion zum Hüftfrakturrisiko war in einer Studie durch die Adjustierung für die Faktoren Steroidtherapie, Rauchen, orale Calcium-Einnahme, Diuretikatherapie und Calcitrioleinnahme nicht verändert ([Dooley A et al. 2008](#)). Dialysepatientinnen und -patienten weisen das höchste Frakturrisiko auf ([Kim S et al. 2016](#)). An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die vorliegende Leitlinie nicht für Patientinnen und Patienten mit CKD Stadium 5 bzw. Dialysepatientinnen und -patienten gilt. Zur Diagnostik und Behandlung von Knochenerkrankungen bei diesen Patientinnen und Patienten wird auf die KDIGO-Leitlinie verwiesen.

Unter Berücksichtigung und Gewichtung der Qualität dieser Studien ist die Niereninsuffizienz in den CKD Stadien 3a und 3b und im CKD Stadium 4 als Risikofaktor in die Risikovorhersage von Frakturen einzubeziehen.

4.6.9.3 B-II-Magenresektion oder Gastrektomie, bariatrische Operation

Risikofaktor: Bariatrische Operation		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR Frauen	3,3	
RR Männer		
RR gesamt	1,5 (95 % CI 0,9-2,3)	2,1 (95 % CI 0,9-4,6)
Evidenzgrad	2	2
Besonderheit	Unadjustiert höhere Risiken, rein restriktive Verfahren mit geringerem Risiko gegenüber solchen mit Malabsorption	
Aufnahme Risikorechner	Nein, da im Wesentlichen jüngere Altersgruppen erfasst wurden	
Referenz:		
Zhang, Q., Chen, Y., Li, J., Chen, D., Cheng, Z., Xu, S., ... & Wang, Q. (2018). A meta-analysis of the effects of bariatric surgery on fracture risk. <i>Obesity Reviews</i> , 19(5), 728-736. OXFORD Level of Evidence 2		

Eine B-II-Magenresektion oder Gastrektomie erhöhen bei Frauen und Männern in mehreren, aber nicht allen, Kohortenstudien das Frakturrisiko (relatives unadjustiertes Risiko 3) ([Kanis J et al. 1999](#), [Nevitt M et al. 2005](#), [Lim J et al. 2007](#), [Melton LJ 3rd et al. 1999](#)). Nach Adjustierung für die Knochendichte lässt sich allerdings kein erhöhtes Risiko mehr nachweisen ([Espallargues M et al. 2018](#)). Dabei können verschiedene Einflussfaktoren wirksam werden, wie verringerte Calciumresorption sowie die erhebliche Gewichtsabnahme.

Eine Metaanalyse zu bariatrischen Operationen beschreibt bei durchschnittlich 32 bis 48 Jahre alten Männern und Frauen ein nach Alter und Geschlecht adjustiertes relatives Risiko für Wirbelkörperfrakturen von 1,45 (95 % CI 0,91-2,31), für Hüftfrakturen von 2,06 (95 % CI 0,93-4,56) und für jegliche Frakturen von 1,29 (95 % CI 1,18-1,42). Rein restriktive Verfahren ergeben eher geringere Risikoerhöhung als solche mit auch malabsorptiver Komponente. Bei länger zurückliegender OP (5 Jahre versus 2 Jahre) erhöht sich das Risiko weiter ([Zhang Q et](#)

[al. 2018](#)). In einer neuen Kohortenstudie mit geringem Verzerrungsrisiko zu bariatrischen Operationen wurden Frauen und Männer (77,8 % Frauen) mit einem durchschnittlichen BMI von 45 kg/m² betrachtet. Innerhalb von 5 Jahren nach der Operation wurde altersadjustiert eine erhöhte Frakturinzidenz gefunden. Für die Osteoporose-typischen Frakturen betrug diese 2,70 (1,31-5,57) für jegliche Fraktur 1,57 (1,25-198) und für periphere Frakturen 0,92 (0,60-1,42). Das Durchschnittsalter dieser Patientinnen und Patienten lag bei 40,7 ± 10,7 Jahren. ([Robinson D et al. 2021](#)). Da dieses Risiko insbesondere jüngere Patientinnen und Patienten betrifft, ist eine Diagnostik als Einzelfallentscheidung schon bei prämenopausalen Frauen und vor dem 50. Lebensjahre beim Mann gerechtfertigt.

Empfehlung	
Bei Patientinnen und Patienten mit geplanter bariatrischer Operation kann eine Osteoporose-Diagnostik bei prämenopausalen Frauen und Männern <50 Jahren angeboten werden.	Empfehlungsgrad 0
	Evidenzgrad 2
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens

4.6.9.4 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Risikofaktor: MGUS		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur (BMD adjustiert)
RR	2,30	n. a.
Evidenzgrad	CGS: Evidenzlevel 3 (MA of cross sectional and longitudinal studies) LoE 2++: High-quality systematic reviews of case-control or cohort studies	
Besonderheit	MGUS ist häufig bei Osteoporose-Patientinnen und -Patienten, keine Daten zu BMD Adjustierung	
Aufnahme Risikorechner	Ja	
Referenz		
Veronese, N., Luchini, C., Solmi, M., Sergi, G., Manzato, E., & Stubbs, B. (2018). Monoclonal gammopathy of undetermined significance and bone health outcomes: a systematic review and exploratory meta-analysis. <i>Journal of bone and mineral metabolism</i> , 36(1), 128-132.		

Die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz ist ein Frakturrisikofaktor für vertebrale Frakturen. Die vorliegende Evidenz ist jedoch nicht für Knochendichtedaten adjustiert. Die Evidenzgrundlage ist vielfältig:

Eine longitudinale Studie, die auf einer Bevölkerungsuntersuchung beruhte, bei der die MGUS-Patientinnen und -Patienten mit den nicht-MGUS-Patientinnen und -patienten verglichen werden ([Bida J et al. 2009](#)), wobei die MGUS-Gruppe einen höheren Männeranteil hat und älter ist (ohne Angabe der Signifikanz), zeigte, dass bei Patientinnen und Patienten mit Progress Hüft- und Wirbelkörperfrakturen signifikant häufiger sind (RR 1,5 bzw. 1,9). Die beiden anderen longitudinalen Studien sind alters- und geschlechtsgematchte Fall-Kontroll-Studien. In der schwedischen Studie ([Kristinsson S et al. 2010](#)) zeigt sich nach 10 Jahren ein erhöhtes Risiko für alle, Hüft („leg fracture“)- und Wirbelkörperfrakturen (HR 1,61, 2,37, 1,40). Auch hier wurden die Patientinnen und Patienten mit Progress ab dem Progresszeitpunkt ausgeschlossen. In der dänischen Studie ([Gregersen H et al. 2006](#)) wurde eine Krankenhausdatenbank verwendet, sodass ambulante Daten nicht und ambulante Notaufnahmedaten nur in den letzten Jahren der Studie erfasst wurden. Die Frakturraten waren so gering (187 Frakturen bei 1.535 Patientinnen und Patienten mit 6,3 Jahren follow-

up), dass ein gemeinsamer Endpunkt gewählt wurde (Wirbelkörper/Femur/distaler Radius: 16/155/41). Der niedrige Anteil an Wirbelkörperfrakturen ist bei dieser Studie auffällig. Nur 3 % der Frakturpatientinnen und -patienten entwickelten im weiteren Verlauf einen hämatologischen Progress. Das Risiko war mit HR 1,40 erhöht. Nach der Metaanalyse wurde noch eine longitudinale Bevölkerungsstudie publiziert ([Thorsteinsdottir S et al. 2017](#)), bei der die Reykjavik-Kohorte untersucht wurde. Auch hier unterschied sich die MGUS-Gruppe von der Rest-Gruppe durch einen höheren Männeranteil und höheres Alter. Die Gesamtfrakturnrate war bei MGUS nicht signifikant erhöht, nur die Subgruppe der Männer hatte ein signifikant höheres Risiko (HR 1,46). Das Auftreten von Frakturen bei MGUS war nicht mit Progress oder Krankheitsschwere assoziiert, jedoch mit niedriger Knochendichte.

Eine kleine Querschnittsstudie (MGUS 20, Controls 100) zeigt signifikant niedrigere T-Scores bei MGUS ([Dizdar O. 2008](#)). Eine zweite, etwas größere Querschnittsstudie (MGUS 50, Controls 100) zeigt signifikant niedrigere DXA-BMD am Gesamtfemur, LWS und Femurhals im Trend niedriger, aber nicht signifikant ([Chng W et al. 2011](#)). Eine dritte Querschnittsstudie (Pepe 2006) zeigt eine signifikant höhere Prävalenz von vertebralem Frakturen bei MGUS-Patientinnen und -Patienten (34/65) im Vergleich zu gematchten Kontrollen (31/130).

4.6.9.5 HIV

Risikofaktor: HIV		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR gesamt	2,3 (95 % CI 1,4-3,9)	
Evidenzgrad	3	
Besonderheit	Jüngeres Kollektiv, Krankheit gut kontrollierbar	
Aufnahme Risikorechner	Nein, da im Wesentlichen jüngere Altersgruppen erfasst	
Referenz:		
Ilha, T. A., Comim, F. V., Copes, R. M., Compston, J. E., & Premaor, M. O. (2018). HIV and vertebral fractures: a systematic review and metanalysis. <i>Scientific reports</i> , 8(1), 1-9. OXFORD 2		

Die Datenlage zu HIV-Erkrankten und Einfluss der spezifischen medikamentösen Therapie ist unsicher. Insbesondere sind jüngere Menschen in den Studien erfasst worden und angesichts der inzwischen weitgehend erreichbaren Langzeitremission sind die älteren Daten nicht mehr verwertbar - [Ilha et al.](#) ermitteln in ihrer Metaanalyse mit einem weitgehend jüngeren Kollektiv von Männern und Frauen eine Odds ratio von 2,3 (95 % CI 1,4-3,9) für Wirbelkörperfrakturen, wobei das Risiko nach 2 Jahren geringer zu werden scheint.

Da dieses Risiko insbesondere jüngere Patientinnen und Patienten betrifft, ist eine Diagnostik als Einzelfallentscheidung schon bei prämenopausalen Frauen und vor dem 50. Lebensjahre beim Mann gerechtfertigt.

Empfehlung	
Patientinnen und Patienten mit einer HIV-Erkrankung kann eine Osteoporose-Diagnostik bei prämenopausalen Frauen und Männern < 50 Jahren angeboten werden.	Empfehlungsgrad
	0
	Evidenzgrad
	2
	Konsensstärke
	19/19
	Starker Konsens

4.6.9.6 Arterielle Hypertonie

Risikofaktor: Arterielle Hypertonie		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR Gesamt	1,4	1,5
Evidenzgrad	2	2
Besonderheit	Nach Adjustierung für BMD etwas geminderter Frakturrisikofaktor	
Aufnahme Risikorechner	Nein	
Referenz:		
Li, C. , Zeng, Y., Tao, L., Liu, S., Ni, Z., Huang, Q., & Wang, Q. (2017). Meta-analysis of hypertension and osteoporotic fracture risk in women and men. <i>Osteoporosis International</i> , 28(8), 2309-2318. OXFORD Evidenzgrad 2		

In einer Metaanalyse von Li 2017 erhöhte das Vorliegen einer Hypertonie das Frakturrisiko um den Faktor 1,42 (95 % CI 1,04-1,93) für Wirbelkörperfrakturen, 1,45 (95 % CI 1,34-1,57) für Hüftfrakturen bei Männern und Frauen sowie 1,52 (95 % CI 1,30-1,79) für alle Frakturen von Frauen und 1,35 (95 % CI 1,26-1,44) von Männern. Bei Adjustierung für die BMD belief sich dieses Risiko für beide Geschlechter auf 1,32 (95 % CI 1,23-1,41). Die arterielle Hypertonie muss im Zusammenhang mit anderen Risikofaktoren gesehen werden. Hierzu zählen der Zusammenhang zur Schleifendiuretika-Einnahme, Kochsalzzufuhr und Hyperparathyreoidismus sowie dem Sturzrisiko bei älteren Patientinnen und Patienten – Faktoren, für die die Metaanalyse nicht korrigiert wurde, sodass die Frakturrisikoerhöhung durch die arterielle Hypertonie nicht unabhängig von diesen Faktoren bewertet werden kann. Aus diesem Grunde erfolgte mit dieser Leitlinienaktualisierung keine Aufnahme der arteriellen Hypertonie in den Risikorechner.

4.7 Risikofaktor Medikation

4.7.1 Glucocorticoide

4.7.1.1 Systemische Glucocorticoide

Risikofaktor: systemische Glucocorticoide 1 generell und Altersabhängigkeit		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR neutral		2,3 (1,6-3,2)
RR Frauen		2,1 (1,4-3,1)
RR Männer		2,6 (0,9-7,5)
Evidenzgrad		OXFORD 1
Besonderheit	Altersabhängigkeit (RR zwischen 2,1 und 4,4) – in Jahren (y) Alter 50 y RR 4,4 (1,3-15,5) Alter 55 y RR 4,2 (1,5-11,5) Alter 60 y RR 3,7 (1,7-8,2) Alter 65 y RR 3,0 (1,6-5,7) Alter 70 y RR 2,4 (1,4-4,4) Alter 75 y RR 2,2 (1,4-3,6) Alter 80 y RR 2,1 (1,4-3,3) Alter 85 y RR 2,5 (1,6-3,9)	
Aufnahme Risikorechner	Ja	
Referenz:		
Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. J Bone Miner Res. 2004 Jun;19(6):893-9. Evidenzgrad 1		

Risikofaktor: systemische Glucocorticoide 2 – Tagesdosis-Abhängigkeit		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR alle Dosen	2,6 (2,3-2,9)	1,6 (1,4-1,8)
Bis 2.5 mg Predisolonäquivalent (PÄ)/Tag	1,6 (1,2-2,0)	1,0 (0,8-1,2) ns
2.5mg - 7.5mg PÄ/Tag	2,6 (2,2-3,1)	1,8 (1,6-2,0)
>7.5mg PÄ/Tag	5,2 (4,3-6,3)	2,3 (1,9-2,7)
Evidenzgrad	3	3
Besonderheit		
Referenz	Van Staa 2000 ²	
Aufnahme Risikorechner	Ja	
Referenz	Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. J Bone Miner Res. 2000; 15:993–1000. Evidenzgrad 3	

Das Ausmaß des Frakturrisikos ist bei einer systemischen Glucocorticoid-Therapie abhängig von der Glucocorticoid-Dosis und Dauer der Anwendung ([Kanis J et al. 2004](#), [Van Staa T et al. 2000](#)). Das Frakturrisiko steigt rasch nach Beginn der Glucocorticoid-Therapie an, vor allem wenn Dosen >7,5 mg täglich angewendet werden, und ist im Verlauf von einem Jahr nach Absetzen der Glucocorticoide zumindest teilweise reversibel ([Van Staa T et al. 2000](#)). Ebenso sind ältere Patientinnen und Patienten stärker betroffen als jüngere ([Van Staa T et al. 2000](#)). Die relative Frakturrisikoerhöhung ist aber insbesondere bei jüngeren erhöht ([Kanis J et al. 2004](#)).

Die Frage, ob eine mehr als 12 Monate zurückliegende Einnahme von Glucocorticoiden, die mehr als 3 Monate durchgeführt wurde, einen nachhaltigen negativen Einfluss auf das Frakturrisiko hat, ist nicht eindeutig geklärt.

Ob eine Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden im Rahmen eines Hypokortisolismus, wie z. B. beim Morbus Addison auch bei korrekter Dosierung, zu einem erhöhten Frakturrisiko führt, ist, anders als in den früheren Auflagen dieser Leitlinie, nicht mehr eindeutig beantwortbar ([Björnsdottir S et al. 2011](#), [Li L et al. 2021](#)). Deswegen kann auch bei diesen Patientinnen und Patienten, postmenopausalen Frauen und Männern ab 50 Jahren, eine Osteoporose-Abklärung erfolgen.

Im Rahmen einer Therapie einer rheumatoiden Arthritis scheint eine niedrigdosierte orale Glucocorticoid-Therapie (2,5 mg-5,0 mg Prednisolonäquivalent pro Tag) nicht mit einem zusätzlich erhöhten Frakturrisiko einherzugehen. Das diagnoseimminente Risiko bleibt davon unberührt ([Ghazi M et al. 2012](#)) und es gilt auch hier der Grundsatz einer jeden Glucocorticoid-Therapie: So wenig wie möglich, so kurz wie notwendig.

4.7.1.2 Inhalative und topische Glucocorticoide

Eine inhalative Glucocorticoid-Therapie bei COPD zeigt bei zwei gleichwertig durchgeführten Metaanalysen ein nicht einheitliches Bild bezüglich einer Erhöhung der allgemeinen Frakturrate. Sie ist von nicht signifikant erhöht (RR allgemein 1,09 (0,89-1,33) ([Drummond M et al. 2008](#)) bis gerade signifikant erhöht (1,27 (1,01-1,58) ([Loke Y et al. 2011](#))) und als maximal schwacher Risikofaktor in einer Metaanalyse ausgewiesen ([Loke Y et al. 2011](#)). In der Metaanalyse von [Drummond et al.](#) ist keine Dosisabhängigkeit zu erkennen ([Drummond M et al. 2008](#)).

Eine inhalative Glucocorticoid-Therapie bei Asthma bronchiale scheint keinen negativen Effekt auf das Frakturrisiko zu haben (RR allgemein Fx 1,09 (0,45-2,62) ([Loke Y et al. 2015](#))). Topisch dermatologisch angewendete Glucocorticoide können bei hohen kumulativen Dosen zu einem erhöhten Frakturrisiko führen ([Egeberg A et al. 2021](#)).

Topisch angewendete Glucocorticoide (ob inhalativ oder dermatologisch angewendet) wurden bei insgesamt geringem Risiko und fehlender Aufschlüsselung in Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen nicht in den Risikorechner aufgenommen.

4.7.2 Protonenpumpenhemmer

Risikofaktor: Protonenpumpeninhibitoren		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR Neutral ¹		1,3 (1,2-1,4)
RR Neutral ²		1,2 (1,1-1,3)
Evidenzgrad		3
RR Neutral ³	1,5 (1,3-1,7)	1,2 (1,1-1,3)
Evidenzgrad	4	4
Besonderheit	Postmenopausale Frauen und Hüftfrakturrisiko: 1,4 (1,0-1,8) ³	
Aufnahme Risikorechner	ja	
Referenz: Hussain S, Siddiqui AN, Habib A, Hussain MS, Najmi AK. Proton pump inhibitors' use and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int. 2018 Nov;38(11):1999-2014. Evidenzgrad 3 Poly TN, Islam MM, Yang HC, Wu CC, Li YJ. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):103-114. Evidenzgrad 3 Cai D, Feng W, Jiang Q. Acid-suppressive medications and risk of fracture: an updated meta-analysis. Int J Clin Exp Med. 2015 Jun 15;8(6):8893-904. Evidenzgrad 4		

Die Einnahme von PPI erhöht das Risiko für Wirbelkörper- und für Hüftfrakturen ([Hussain S et al. 2018](#), [Poly TN et al. 2019](#), [Cai D et al. 2015](#)). Gegenüber der Leitlinie 2017 liegen neue Metaanalysen für das Hüftfrakturrisiko vor (Hussain et. al. und Poly et al.). Das RR für Frakturen ist unabhängig von der Dauer der Einnahme (<1 Jahr gegenüber >3 Jahren), aber abhängig von der täglich eingenommen Dosis ([Poly TN et al. 2019](#), [Cai D et al. 2015](#)), mit steigendem Risiko, je höher die eingenommene tägliche Dosis ist. Möglicherweise ist das RR für Frakturen auch abhängig von der eingenommenen Substanz. In einer Subanalyse zeigten nämlich Pantoprazol, Esomeprazol und Lansoprazol keinen signifikanten Effekt zumindest auf das Hüftfrakturrisiko ([Poly TN et al. 2019](#)). H2-Blocker scheinen kein, oder wenn nur ein geringer Risikofaktor für Hüftfrakturen (Subgruppenanalyse Kohortenstudien RR 1,13 (1,02-1,25)) und kein Risikofaktor für Wirbelkörperfrakturen zu sein ([Poly TN et al. 2019](#), [Cai D et al. 2015](#)).

4.7.3 Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Sturzrisiko einhergehen

Sedativa

Risikofaktor: Benzodiazepine (BZ), Z-Drugs		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
Benzodiazepine Gesamt		1,3 (1,1-1,5)
Short term BZ Gesamt		2,4 (1,9-3,1)
Medium term BZ Gesamt		1,5 (1,2-1,9)
Longterm BZ Gesamt		1,2 (1,1-1,3)
Mixed Term BZ Gesamt		1,5 (1,4-1,7)
Gesamt Z-Drugs Gesamt		1,2 (1,1-1,4)
Short term Z-Drugs Gesamt		2,4 (1,7-3,3)
Mixed term Z-Drugs Gesamt		1,8 (1,6-2,0)
Evidenzgrad		3 (CGS)
Besonderheit	Eine kürzere Einnahmedauer <14 Tage ist mit einem höheren Frakturrisiko verbunden als eine längere Einnahme von BZ und Z-Drugs, Dosisabhängigkeit Alter ab 65 Jahren	
Referenz		
Donnelly, K., Bracchi, R., Hewitt, J., Routledge, P. A., & Carter, B. (2017). Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. PloS one, 12(4), e0174730. OXFORD 3		
Park, S. M., Ryu, J., Lee, D. R., Shin, D., Yun, J. M., & Lee, J. (2016). Zolpidem use and risk of fractures: a systematic review and meta-analysis. Osteoporosis International, 27(10), 2935-2944. OXFORD 3		
Xing, D., Ma, X. L., Ma, J. X., Wang, J., Yang, Y., & Chen, Y. (2014). Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. Osteoporosis international, 25(1), 105-120. OXFORD 3		
Aufnahme Risikorechner	Nein, es erfolgt aber ein Warnhinweis zur kurzzeitigen Erhöhung des Frakturrisikos	

Die Einnahme von Sedativa ist ein Risiko für Frakturen. Das hier angeführte Gesamtrisiko wird für die Benzodiazepine bestätigt durch eine Metaanalyse von Xing D et al. ([Xing D et al. 2014](#)), das für die Z-Drugs in einer Metaanalyse von Park S et al. für die Hüftfraktur sogar höher bewertet (RR 2,06 (1,40-3,04)) ([Park S et al. 2016](#)). Ein Bezug zu einem erhöhten Sturzrisiko liegt auf der Hand, jedoch wurde in den bewerteten Studien die Sturzanamnese nicht miterfasst, sodass zu dem Zusammenhang Medikation und Sturz keine evidenzbasierten Angaben gemacht werden können. Das erhöhte Frakturrisiko in den ersten Wochen der Medikationseinnahme weist aber darauf hin: Es besteht ein Zusammenhang zwischen Dauer der Benzodiazepin- oder Z-Drug-Einnahme und Hüftfrakturrisiko. Am

höchsten ist das Risiko am Beginn der Therapie (Kurzzeiteinnahme (1-14 Tage)), gefolgt von den Patientinnen und Patienten, die diese Medikamente schon länger einnehmen (Medium term 15-30 Tage, Longterm- >30 Tage, Mixed Term ist eine Kombination aus Medium- und Longterm-Einnehmern) ([Donnelly K et al. 2017](#)). Es besteht eine Dosisabhängigkeit ([Vestergaard P et al. 2008](#)). Auch Schlaflosigkeit selbst führt zu vermehrten Stürzen ([Avidan A et al. 2005](#)). Ob Benzodiazepine und Z-Drugs als Risikofaktor in den Risikorechner aufgenommen werden sollen oder nicht, wurde mehrmals diskutiert. Eine ähnliche Abnahme des RR kann bei den Z-Drugs gesehen werden, auch wenn hier erneut Daten für die Langzeiteinnahme fehlen. Deswegen sollte die Verschreibung dieser Medikamente bei frakturgefährdeten Patientinnen und Patienten vor Beginn der Therapie einer besonderen Prüfung unterzogen werden. Ein adäquates Sturzassessment sollte in weiterer Folge bei fortbestehender Sturzneigung erfolgen und ggf. eine DXA-Messung durchgeführt werden. Ebenso sind auch Interaktionen mit anderen Medikamenten zu beachten, die mit einem erhöhtem Sturzrisiko in Verbindung gebracht werden ([Ensrud K et al. 2003](#), [Berry S et al. 2013](#), [Zint K et al. 2010](#), [Wagner A et al. 2004](#)). Bei frakturgefährdeten Patientinnen und Patienten vermindert eine regelmäßig verabreichte spezifische Osteoporose-Therapie das RR für Frakturen ([Perreault S et al. 2008](#)).

Da das RR für eine Hüftfraktur vor allem bei den Patientinnen und Patienten in den ersten 30 Tagen der Einnahme besteht, mit Fortdauer der Therapie aber deutlich abnimmt und Belege für ein erhöhtes Frakturrisikos >12 Monate nicht vorliegen, werden die Benzodiazepine im Risikorechner mit einem Warnhinweis zur kurzfristigen Erhöhung des Frakturrisikos versehen, jedoch nicht in die Kalkulation des 3-Jahres-Frakturrisikos aufgenommen.

4.7.4 Aromatasehemmer

Risikofaktor: Aromatasehemmer			
	WK-Fraktur	Hüftfraktur	Osteoporotische Frakturen
RR Frauen			1,4
Evidenzgrad			2
Besonderheit	In den Studien sind nur alle Frakturen berichtet, bei verlängerter Therapie RR 1,6. Mögliche Verzerrung durch Vergleich mit Tamoxifen in mehreren Studien		
Aufnahme Risikorechner	nein		
Referenz:			
Goldvaser, H., Barnes, T. A., Šeruga, B., Cescon, D. W., Ocaña, A., Ribnikar, D., & Amir, E. (2018). Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>JNCI: Journal of the National Cancer Institute</i> , 110(1), 31-39.			
Tseng OL. , Spinelli J. , Gotay C. Et al. Aromatase inhibitors are associated with a higher fracture risk than tamoxifen: asystematic review and meta-analysis. <i>Ther Adv Musculoskel Dis</i> 2018, Vol. 10(4) 71–90 Evidenzlevel Laut CGS 5-eher 2			
Qian, X., Li, Z., Ruan, G., Tu, C., & Ding, W. (2020). Efficacy and toxicity of extended aromatase inhibitors after adjuvant aromatase inhibitors-containing therapy for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. <i>Breast cancer research and treatment</i> , 179(2), 275-285.			

Eine Therapie mit Aromatasehemmern (AI) erhöht bei postmenopausalen Frauen das Frakturrisiko. Während ältere Zulassungsstudien ([Colemen R et al. 2007](#), [Goss P et al. 2013](#), [Becker T et al. 2012](#), [Vestergaard P et al. 2008](#)) ein relatives Risiko von 2 bis 6 angeben, ermittelt die Metaanalyse von [Tseng et al. 2018](#) eine odds ratio von 1,35 (95 % Konfidenzintervall 1,21-1,51) für alle Frakturen, was einer NNH hinsichtlich Frakturen von 72 entsprach, bzw. im Vergleich zu Tamoxifen mit einem RR von 1,17 (95 % Konfidenzintervall 1,07-1,28) erhöht lag. In einer Metaanalyse von [Goldvaser et al.](#) zeigte sich eine ähnliche Risikosteigerung für Frakturen unter AI von 1,34 (95 % Konfidenzintervall 1,16-1,55). Nach Absetzen wurde kein erhöhtes Risiko mehr beobachtet ([Tseng O et al. 2018](#)), wobei in den Analysen der Einsatz von Antiresoptiva nicht berücksichtigt wurde. Die Metaanalyse von

Quian ([Quian X et al. 2020](#)) beziffert das relative Risiko für alle Frakturen bei verlängerter Behandlung auf 1,59. In keiner dieser Analysen finden sich differenzierte Angaben zu unterschiedlichen Frakturlokalisationen. Alle anderen in den Evidenztabelle genannten Studien zu diesem Thema wiesen geringere Evidenzlevel und keine wesentlichen Zusatzinformationen auf.

Die Interaktionen mit den anderen Risikofaktoren bezüglich des Frakturrisikos sind nur ungenügend untersucht. Für die Abschätzung des absoluten Frakturrisikos wird eine weitgehende Unabhängigkeit von den anderen Risiken angenommen.

Aus diesem Grunde sollte mit Beginn einer Aromatasehemmer-Therapie eine Basisdiagnostik bei Frauen, auch vor dem 70. Lebensjahr, empfohlen werden. An dieser Stelle wird auf die AWMF S-III Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) zum Mammakarzinom verwiesen, in der festgehalten wird: „Patientinnen mit einem erhöhten Anamnese- oder Krebstherapiebasierten Risiko für einen Knochenverlust sollten zu Beginn der Therapie eine Knochendichtemessung durchführen lassen. Abhängig vom Ergebnis und weiteren Risikofaktoren sollte die Knochendichtemessung in regelmäßigen Abständen wiederholt werden“.

Empfehlung	
Frauen mit Brustkrebs sollte mit Beginn einer Aromatasehemmer-Therapie eine osteologische Basisdiagnostik empfohlen werden	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad 2
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens

4.7.5 Therapie mit Thiazolidindionen (Glitazonen)

Die Datenlage zum Frakturrisikofaktor Glitazontherapie hat sich im Vergleich zur letzten Leitlinienfassung 2017 nicht verändert:

Eine Therapie mit Glitazonen ist ein Risikofaktor für Frakturen bei Frauen (relatives unadjustiertes Frakturrisiko 2.2) ([Kahn S et al. 2006](#), [Nissen S et al. 2008](#), [Loke Y et al. 2009](#), [Bilik D et al. 2010](#)). Die Interaktionen mit anderen Frakturrisiken sind unzureichend bekannt.

Es ist auch unbekannt, ob das Risiko durch eine Osteoporose-Therapie beeinflussbar ist. Eine Reversibilität des erhöhten Frakturrisikos nach Beendigung der Glitazontherapie oder nach Einleitung einer Substitution ist anzunehmen, aber nicht explizit gezeigt.

Es erfolgt keine Aufnahme des Risikofaktors in den Risikorechner.

4.7.6 Antipsychotika

Risikofaktor: Antipsychotika		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR gesamt		1.5 (1.4 - 1.7)
Evidenzgrad		3
Besonderheit	Die 1. Generation der Antipsychotika ist mit einem höheren Frakturrisiko verbunden als die der 2. Generation Dosisabhängigkeit	
Aufnahme Risikorechner	Nein, abgedeckt durch Sturzrisikoassessment	
Referenz: Papola, Davide, et al. "Antipsychotic drug exposure and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies." International clinical psychopharmacology 33.4 (2018): 181-196. OXFORD 3		

Der Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antipsychotika und einem erhöhten Frakturrisiko ist extensiv untersucht worden. Es gibt Hinweise aus Einzelstudien der Metaanalyse, dass bei Initiierung der Antipsychotika-Therapie das Frakturrisiko akzentuiert erhöht liegt ([Pratt N. et al. 2011](#), [Rigler S. K. et al. 2013](#)). Dies muss im Zusammenhang mit den häufig gesehenen Nebenwirkungen der Antipsychotikagabe, wie sedierende Wirkung, extrapyramidale Symptome und orthostatische Hypotonie, gesehen werden.

4.7.7 Opioide

Risikofaktor: Opioide		
	WK-Fraktur	Hüftfraktur
RR gesamt		2.00, (1.8–2.2)
Evidenzgrad		2
Besonderheit	Dosisabhängigkeit: Ab 50 mg/Tag Frakturrisikoerhöhung	
Aufnahme Risikorechner	Ja	
Referenz		
Teng Z, Zhu Y, Wu F, Zhang X, Zhang C, Wang S, Zhang L. Opioids contribute to fracture risk: a meta-analysis of 8 cohort studies. PLoS One 2015 Jun 1;10(6): e0128232. OXFORD 2		

Daten zum Frakturrisiko, das mit der Einnahme von Opioiden assoziiert ist, sind so heterogen wie die verschiedenen Dosierungen der Opioide und die zugrundeliegenden Frakturrisikofaktorenprofile in den untersuchten Kollektiven der zitierten Studien der Metaanalyse. Höhere Dosierungen von Opioiden mit einer Dosierung von mindestens 50 mg/Tag erhöhen das Frakturrisiko. Es ist naheliegend, die Assoziation zum Sturzrisiko herzustellen, aber eine Adjustierung zu Stürzen fehlt in den in der Metaanalyse eingeschlossenen Kohortenstudien.

[Literaturverzeichnis zu Kapitel 4](#)

5. Spezifische messtechnische Einzelrisikofaktoren

Die Anwendung messtechnischer Verfahren erfordert die Benutzung standardisierter Protokolle zur Bildgebung, zur Bildanalyse und zur Dokumentation des Befundes. Im Allgemeinen werden standardisierte Protokolle von den Herstellern vorgegeben und in den Handbüchern/Gebrauchsanweisungen der jeweiligen Geräte dokumentiert. Weitere Details finden sich ggf. in den folgenden Abschnitten.

5.1 DXA-Knochendichtemessung - LWS und Hüfte

5.1.1 Bestimmung des Frakturrisikos

Das relative Frakturrisiko einer BMD-Messung mit DXA für verschiedene Frakturorte ist in mehreren Metanalysen und epidemiologischen Studien bestimmt worden. Die folgende Tabelle fasst diese Daten zusammen. Die Zahlen sind altersadjustierte relativen Risiken (RR) oder Hazard Ratios (HR) pro SD-Abnahme mit dazugehörigen Konfidenzintervallen

BMD Messort / Frakturort	Geschlecht t	Hüfte		Wirbelkörper	
		RR/HR	SD	RR/HR	SD
Marshall (1) - Metaanalyse					
Hip	W	2.6	2.0 - 3.5	1.8	1.1 - 2.7
LWS	W	1.6	1.2 - 2.2	2.3	1.9 - 2.8
Johnell (2)- Metaanalyse					
Neck	M	2.4	1.9 - 2.1		
Neck	W	2	1.9 - 2.2		
Neck	M+W	2.1	1.9 - 2.2		
Newitt (4) SOF					
Neck	W			1.5	1.3 - 1.6
LWS	W			1.9	1.6 - 2.3

Cummings (5) MrOs/SOF					
Total Hip	M	3.2	2.4 - 4.1		
Neck	M	3.7	2.7 - 5.1		
LWS	M	1.5	1.2 - 2.0		
Total Hip	F	2.1	1.8 - 2.4		
Neck	F	2.5	2.1 - 3.0		
LWS	F	1.4	1.2 - 1.6		
v.d. Kleift (6) Rotterdam					
Neck	M			1.8	1.3 – 2.6
LWS	M			2.6	1.8 – 3.7
Neck	F			1.9	1.5 – 2.5
LWS	F			2.1	1.7 – 4.7

Die Metaanalyse prospektiver Kohortenstudien von [Marshall et al.](#) umfasste eine Beobachtungszeit von 90.000 Personen-Jahren bei einem mittleren Alter von 71 Jahren ([Marshall D et al. 1996](#)). Die Metaanalyse von Johnell et al. umfasste 9891 Männer und 29.082 Frauen von 12 prospektiven Kohortenstudien mit 168.366 Personenjahren Beobachtungszeit und einem mittleren Alter von 65 Jahren ([Johnell O et al. 2005](#)). Die Analyse von [Newitt et al.](#) umfasste 5822 Frauen aus der SOF Studie (mittleres Alter 72 Jahre) mit einer mittleren Beobachtungszeit von 3.7 Jahren ([Cummings et al. 2006](#)). Die Studie von [Cummings et al.](#) basierte auf Daten zweier prospektiver Kohortenstudien und umfasste 5384 Männer aus der MrOs und 7871 Frauen aus der SOF Studie mit einem mittleren Alter von jeweils 73 Jahren und mit einer mittleren Beobachtungszeit von jeweils 4.4 Jahren ([v.d. Klift et al. 2007](#)). Die Analyse der prospektiven Kohortenstudie aus Rotterdam von [van der Klift et al.](#) umfasste 1377 Männer (mittleres Alter 65 Jahre) und 1624 Frauen (mittleres Alter 66 Jahre) mit einer mittleren Beobachtungszeit von 6.3 Jahren ([Kanis et al. 2007](#)).

Die Assoziation von Hüftfrakturrisiko und Knochendichte nimmt mit dem Alter ab. Im Alter

von 50 Jahren beträgt das relative Hüftfrakturrisiko 3.68 (2.61–5.19) pro BMD SD Abnahme einer DXA Untersuchung am Femurhals. Im Alter von 70 Jahren sinkt dieser Wert auf 2.78 (2.39–3.23) und im Alter von 90 Jahren auf 1.70 (1.50–1.93) ([Kanis et al. 2007](#)). In einer prospektiven dänischen Studie von über 8000 Frauen blieb das Wirbelkörperfrakturrisiko dagegen im Altersbereich von <55 Jahren (RR = 2.1 (1.3–3.3) pro BMD SD Abnahme einer DXA-Untersuchung an der LWS bis 75 Jahre (RR = 2.0 (1.5–2.6) konstant ([Bagger Y et al. 2006](#)).

Die Frakturvorhersage einer einmaligen DXA-Knochendichtemessung bleibt für einen langen Zeitraum gültig, wird aber mit zunehmendem zeitlichem Abstand schwächer. In der SOF Studie betrug das relative Hüftfrakturrisiko in den ersten 5 Jahren nach einer DXA-Messung am Femurhals pro BMD SD Abnahme 2.6 (2.2-3.0) und nach 20 - 25 Jahren 1.8 (1.4-2.4) ([Black MD et al. 2017](#)).

Empfehlungen zur Anwendung der DXA und LWS und Hüfte als Teil der Basisdiagnostik finden sich in [Kapitel 8](#).

Nach Empfehlungen der Internationalen Gesellschaft für klinische Densitometrie (ISCD 2019) sind in der Diagnostik DXA Messungen an der LWS L1-4 (unter Ausschluss nicht auswertbarer Wirbel, wobei ein T-Score zur diagnostischen Klassifizierung nicht auf Basis eines einzelnen Wirbels erfolgen soll) und an beiden Hüften empfohlen. Der niedrigste T-Score der zwei oder drei Messungen sei zur diagnostischen Klassifizierung zu verwenden. Die Datenlage zur Verwendung des T-Score Mittelwertes aus dem Ergebnis beider Hüftmessungen sei nicht ausreichend.

Empfehlung	
Eine Knochendichtemessung mittels DXA an der LWS und am proximalen Femur beidseits (Schenkelhals und Gesamtfemur) soll Teil der Basisdiagnostik bei erhöhtem Osteoporose- und Frakturrisiko sowie bei prinzipieller Bereitschaft zur spezifischen Therapie sein.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1

	Konsensstärke Starker Konsens 18/18
Belegende Evidenz: Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ. 1996 May 18;312(7041):1254-9. Evidenzgrad 1 Oxford	

5.1.2 Veränderungen der Knochendichte als Frakturrisikofaktor

Die auf 38 placebokontrollierten Multizenterstudien basierende Metaregression (FNIH Bone Quality Project) von Bouxsein et al. ([Bouxsein et al. 2019](#)), hat gezeigt, dass eine Knochendichtezunahme im Verlauf einer spezifischen Therapie mit einer Reduktion des Frakturrisikos assoziiert ist. In den Multicenterstudien wurde die Effektivität von 19 verschiedenen Substanzen untersucht.

Eine Knochendichtezunahme war signifikant assoziiert mit einer Reduktion von Wirbelkörperfrakturen (Total Hip BMD: $r2 = 0.56$; Neck BMD: $r2 = 0.54$; LWS BMD: $r2 = 0.63$) und von Hüftfrakturen (Total Hip BMD: $r2 = 0.48$; Neck BMD: $r2 = 0.42$). Die Assoziation zwischen einer Knochendichtezunahme an der LWS und der Reduktion von Hüftfrakturen war nicht signifikant. Unter einer Knochendichtezunahme am Femur von 2% (6%) ergäbe sich daraus eine Reduktion von Wirbelkörperfrakturen von 28% (66%) und eine Reduktion von Hüftfrakturen von 16% (40%) ([Bouxsein et al. 2019](#)).

In mehreren epidemiologischen Studien war das Ausmaß des Knochendichteverlusts im Verlauf ein Risikofaktor für Frakturen unabhängig von der Ausgangsknochendichte. In den Studien, in denen für die abschließende Knochendichtemessung adjustiert wurde, kam es aber zu einer deutlichen Abschwächung dieses Risikofaktors ([Fujiwara S et al. 2003](#), [Naves M et al. 2005](#), [Berger C et al. 2009](#), [Cawthon PM et al. 2012](#), [Ahmed LA et al. 2010](#), [Nguyen TV et al. 2005](#)).

Im Falle der individuellen Patientin/des individuellen Patienten können Veränderungen der Knochendichte nur dann zur Interpretation benutzt werden, wenn die prozentuale Veränderung größer ist als der sogenannte Least Significant Change (LSC) ([Glüer et al. 1999](#)).

Der LSC berechnet sich wie folgt:

$$\text{LSC [\%]} = 2,7 \times \%CV$$

%CV ist der Variationskoeffizient in Prozent, der die Präzision des Messverfahrens angibt. Die Präzision des Messverfahrens ist in Personen über 50 Jahre schlechter als in der jungen Normalbevölkerung. Konkrete Werte des LSC finden sich im Kapitel Diagnostik.

Empfehlungen zur Verlaufskontrolle unter Therapie mit Hilfe einer DXA-Knochendichtemessung an LWS und Hüfte finden sich im Kapitel Präparate.

Empfehlungen zur Verlaufskontrolle ohne Therapie mit Hilfe einer DXA-Knochendichtemessung an LWS und Hüfte finden sich im Kapitel Diagnostik.

5.2 Trabecular Bone Score

Der Trabecular Bone Score (TBS) ist ein quantitativer Textur-Index, mit dem die Inhomogenität der Intensitätswerte von DXA-Bildern der LWS analysiert und parametrisiert wird. TBS ist keine direkte Messung der Knochenmikroarchitektur, korreliert aber in in-vitro Studien mit Parametern wie Anzahl der Trabekel (Tb.N) und Trabekelabstand (Tb.Sp), die die dreidimensionale Trabekelarchitektur charakterisieren. TBS ist ein zusätzlicher Parameter, der optional aus der Analyse von DXA-Scans der LWS bestimmt werden kann. In 7 prospektiven Studien mit insgesamt mehr als 50.000 Männern und Frauen wurden Risikogradienten für Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen und "Major Fractures" zwischen 1.2 und 1.6 gefunden ([Harvey NC et al. 2015](#), [Silva BC et al. 2015](#)). Nach Adjustierung auf BMD verringerten sich die Risikogradienten um etwa 0.2, blieben aber signifikant ([Silva BC et al. 2015](#)). In einer Metaanalyse ([McCloskey EV et al. 2016](#)) betrug der mittlere Risikogradient für Männer und Frauen im Alter zwischen 50 und 90 Jahren für Hüftfrakturen 1.4 (1.3-1.6) und für "Major Fractures" 1.4 (1.3- 1.5). Der Risikogradient verringerte sich aber mit dem Alter; so nahm der Risikogradient für Hüftfrakturen von 1.51 im Alter von 50 Jahren auf 1.31 im Alter von 90 Jahren ab.

Der TBS kann optional als Risikofaktor in die Bestimmung des 3-Jahresfrakturrisiko einbezogen werden. Basierend auf den Daten der Metaanalyse ([Silva BC et al. 2015](#)) ist eine Anhebung der Therapieschwelle um +0.5 pro 1.75 Standardabweichungen Abweichung vom alters- und geschlechtsangepassten Normalwert (Z-Score) des TBS gerechtfertigt. Hierfür sollte der TBS Z-Score und nicht nur der absolute Messwert aus den DXA-Befundberichten ersichtlich sein.

Empfehlung	
Es kann erwogen werden, dass der Trabecular Bone Score (TBS) Teil der Untersuchung bei erhöhtem Osteoporose- und Frakturrisiko ist.	Empfehlungsgrad 0
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke Starker Konsens 17/17
Belegende Evidenz:	
Harvey NC, Gluer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, Kendler D, Lamy O, Laslop A, Camargos BM, Reginster JY, Rizzoli R, and Kanis JA. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. Bone 2015; 78216-24. Evidenzgrad 1b Oxford	

Empfehlung	
Wenn das Ergebnis eines Trabecular Bone Score (TBS) vorliegt, soll es bei der Bestimmung des Frakturrisikos berücksichtigt werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke Starker Konsens 17/17
Belegende Evidenz:	
Silva BC, Broy SB, Boutroy S, Schousboe JT, Shepherd JA, and Leslie WD. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. J Clin Densitom 2015; 18(3)309-30. Evidenzgrad 1b Oxford	
McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown J, Chapurlat R, Elders PJ, Fujita Y, Gluer CC, Goltzman D, Iki M, Karlsson M, Kindmark A, Kotowicz M, Kurumatani N, Kwok T, Lamy O, Leung J, Lippuner K, Ljunggren O, Lorentzon M, Mellstrom D, Merlijn T, Oei L, Ohlsson C, Pasco JA, Rivadeneira F, Rosengren B, Sornay-Rendu E, Szulc P, Tamaki J, and Kanis JA. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. J Bone Miner Res 2016; 31(5)940-8. Evidenzgrad 1a Oxford	

5.3 Weitere densitometrische Verfahren

Empfehlung	
Wenn das Ergebnis einer DXA-Knochendichtemessung keine ausreichende ärztliche Entscheidungsgrundlage liefert, kann ein alternatives Messverfahren zur Frakturrisikoabschätzung erwogen werden.	Empfehlungsgrad 0
	Evidenzgrad 2 s. Einzelempfehlungen zu QCT und CTXA
	Konsensstärke Starker Konsens 18/18

Sofern für ein Verfahren der standardisierte Frakturrisikogradient sRR für Wirbelkörper- bzw. Hüftfrakturen bekannt ist, kann auf Basis der in Kapitel 5.5 beschriebenen Tabellen eine Interpretation von messtechnischen Befunden und des damit verbundenen relativen Frakturrisikos erfolgen (s.auch Kapitel Diagnostik). Dazu ist für die jeweilige Messung die Angabe des Z-Scores erforderlich.

5.3.1 QCT für Wirbelsäule und Hüfte

Für die QCT der Wirbelsäule und Hüfte werden klinische Ganzkörper CT Geräte benutzt. Der Einsatz der QCT zur Frakturrisikovorhersage und zur Kontrolle der Knochendichte unter Therapie ist Thema mehrerer Reviews sowie der Leitlinien der ISCD ([Engelke K et al. 2015](#), [Engelke K et al. 2008](#), [Johannesdottir 2018](#)). Einige aber nicht alle Hersteller von CT-Geräten bieten analog zur DXA standardisierte CT Aufnahme- und Auswertprotokolle an, die für eine Bestimmung der Knochendichte strikt befolgt werden müssen.

Wie im Kapitel Diagnostik dargestellt, soll in der klinischen Routine das DXA-Verfahren eingesetzt werden.

5.3.2 QCT der Wirbelkörper zur Vorhersage von Wirbelkörperfrakturen

QCT-Messungen an den Wirbelkörpern könnten bezüglich einer vertebrealen Frakturrisikovorhersage der DXA-Methode überlegen sein ([Wang X et al. 2012](#)). In einer Fall-Kohortenanalyse von 306 Männern der MrOS Studie variierte der Risikogradient allerdings abhängig von der Adjustierungsmethode erheblich (zwischen 5.7 und 9.9 pro Standardabweichung), während er für DXA-Messungen an den Wirbelkörpern recht konstant um 3.2 bis 3.4 lag. Dieser DXA-Wert ist allerdings erheblich höher als typische Literaturwerte von 1.9. QCT-Frakturrisikovorhersagedaten mit anderen Risikogradienten (1.8 für Frauen bzw. 1.5 für Männer) wurden ohne direkten Vergleich mit DXA in einer weiteren Studie berichtet ([Kopperdahl DL1 et al. 2013](#)). Es fehlen somit konsistente prospektive Studien und vor allem standardisierte Referenzdaten, die für eine Routineanwendung der Methode erforderlich wären. Ein stark erniedrigter BMD-Wert (trabekulär L1-3 < 80 mg/ml) aus einer bereits vorliegenden QCT-Messung soll aber bei der Abschätzung des Frakturrisikos berücksichtigt werden ([Felsenberg D et al. 1999](#)). Für die Routineanwendung in der Osteoporosediagnostik soll die DXA-Messung verwendet werden.

Empfehlung	
Wenn das Ergebnis einer QCT vorliegt, soll ein stark erniedrigter absoluter Wert (trabekulär < 80 mg/ml, mindestens zwei auswertbare Wirbelkörper im Bereich BWK 12 – LWK 4) bei der Beurteilung des Frakturrisikos einbezogen werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 2
	Konsensstärke Starker Konsens 18/18
Belegende Evidenz	
Engelke K, Adams JE, Armbrrecht G, Augat P, Bogado CE, Bouxsein ML, Felsenberg D, Ito M, Prevrhal S, Hans DB, Lewiecki EM. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. J Clin Densitom. 2008; Jan-Mar;11(1):123-62. doi: 10.1016/j.jocd.2007.12.010. Evidenzgrad 2a Oxford	

5.3.3 QCT und CTXA am proximalen Femur zur Vorhersage von Hüftfrakturen

Für QCT-Messungen am proximalen Femur gibt es Daten zur Hüftfrakturrisikoabschätzung ([Black DM et al. 2008](#), [Johannesdottir F et al. 2011](#)) bei Männern und Frauen aus zwei retrospektiven Fall-Kohorten-Analysen mit Risikogradienten von 3.6 (95 KI: 2.3- 5.4) für ältere Männer ([Black DM et al. 2008](#)) und 1.9 (95 KI: 1.4-2.6) ([Johannesdottir F et al. 2011](#)) für postmenopausale Frauen. In der Analyse der MrOs Studie ([Black DM et al. 2008](#)) wies allerdings auch die DXA-Messung einen sehr hohen Risikogradienten von 4.1 (95 KI: 2.7- 6.4) auf. In der Ages-Reykjavik Studie ([Johannesdottir F et al. 2011](#)) war der Risikogradient für DXA der Hüfte 1.6 (95 KI: 1.4- 2.5) ebenfalls vergleichbar mit dem für QCT. Es ist davon auszugehen, dass der QCT-Risikogradient aus der Messung an der Hüfte für das Risiko von Hüftfrakturen vergleichbar mit dem entsprechenden Risikogradienten der DXA ist, der nach den meisten prospektiven Studien bei ungefähr 2.6 liegt. Das wird durch Empfehlungen der "International Society on Clinical Densitometry (ISCD)" ([Engelke K et al. 2015](#)) bestätigt, die nach Auswertung weiterer Querschnittsstudien zusammenfasst, dass mit der QCT-Messung der trabekulären BMD das Hüftfrakturrisiko genauso gut bestimmt werden kann, wie mit der DXA-Messung am Gesamtfemur. Risikogradienten für integrale und kortikale BMD-Messungen mit QCT an der Hüfte waren etwas geringer.

Aus QCT-Messungen an der Hüfte können mit Hilfe des sogenannten "CTXA (Computed Tomography X-Ray Absorptiometry)" Verfahrens projektive Bilder berechnet werden. Bei entsprechender Normierung ([Khoo BC et al. 2009](#)) können daraus DXA-äquivalente Knochenflächendichtewerte von Femurhals und Gesamtfemur und daraus abgeleitete T-Scores ermittelt werden. Mit der CTXA-Software von Mindways® können bei Verwendung von "NHANES III" als Referenzdaten damit T-Scores berechnet werden, wobei die entsprechenden DXA T-Scores mit einem Root Mean Square (RMS) Fehler von 0.4 T-Scores für den Femurhals und 0.36 T-Scores für Gesamtfemur korrelieren ([Khoo BC et al. 2009](#), [Pickhardt PJ et al. 2015](#)). Damit können also bei vorliegenden CTXA-Ergebnissen die DXA Hüft T-Scores im Rahmen dieses Restfehlers abgeschätzt werden. CTXA BMD Ergebnisse des Schenkelhalses können im FRAX-Risikorechner alternativ zu DXA BMD Ergebnisse des Schenkelhalses verwendet werden ([Brett 2015](#)).

Die Strahlenexposition von QCT-Aufnahmen an der Hüfte ist allerdings mit 2,5-3 mSv ([Engelke K et al. 2015](#)) deutlich höher als bei der DXA-Messung ([Damilakis J et al. 2010](#)). Da ein Mehrwert von CTXA gegenüber DXA bisher nicht nachgewiesen wurde, kann die Durchführung einer QCT-Messung an der Hüfte spezifisch zum Zwecke der Erstellung einer CTXA-Analyse anstelle einer DXA-Aufnahme nicht empfohlen werden.

Wurde andererseits eine QCT-Messung unabhängig von einer Indikation für eine Osteoporosediagnostik durchgeführt, z.B. im Rahmen einer Kolonographie oder eines Abdomen CT, so könnten dabei gewonnene CTXA-Werte im oben angegebenen Sinne interpretiert werden.

Ob die Verwendung von Kontrastmitteln die CTXA-Ergebnisse beeinflusst, kann nicht beurteilt werden, da entsprechende Studien bisher nur Ergebnisse für QCT-Variablen, nicht aber für CTXA, liefern.

Empfehlung angeglichen an QCT	
<p>Wenn das Ergebnis einer CTXA-Untersuchung vorliegt, soll der CTXA T-Score analog einem DXA Total Femur T-Score bei der Bestimmung des Frakturrisikos einbezogen werden.</p>	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 2
	Konsensstärke Starker Konsens 18/18
<p>Belegende Evidenzen:</p> <p>Khoo BC, Brown K, Cann C, Zhu K, Henzell S, Low V, Gustafsson S, Price RI, Prince L. Comparison of QCT-derived and DXA-derived areal bone mineral density and T scores. Osteoporos Int. 2009; Sep;20(9):1539-45. doi: 10.1007/s00198-008-0820-y. Epub 2008 Dec 24. Evidenzgrad 2b für Vergleich DXA versus CTXA</p> <p>Pickhardt PJ, Bodeen G, Brett A, Brown JK, Binkley N. Comparison of femoral neck BMD evaluation obtained using Lunar DXA and QCT with asynchronous calibration from CT colonography. J Clin Densitom. 2015; 18(1):5-12. Evidenzgrad 2b für Vergleich DXA versus CTXA</p>	

5.3.4 Verlaufskontrollen mit QCT

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass unter medikamentöser Osteoporose-Therapie die Veränderung der Knochendichte an LWS und Hüfte mit QCT genauso gut oder sensitiver als mit DXA bestimmt werden kann ([Engelke K et al. 2015](#), [Engelke K et al. 2008](#)). Aufgrund der besseren Standardisierung soll in der klinischen Routine allerdings das DXA-Verfahren benutzt werden.

5.3.5 Opportunistic Screening

Im Osteoporose-Bereich beschreibt Opportunistic Screening ein Konglomerat von Methoden, um CT-Datensätze aus der klinischen Routine sowohl zur automatischen Detektion von Wirbelkörperfrakturen als auch zur Frakturrisikoabschätzung zu nutzen ([Engelke 2015](#)). Da in diesen CT-Aufnahmen, anders als bei der klassischen QCT, kein Kalibrierphantom benutzt wird, werden entweder unkalibrierte Hounsfield-Einheiten direkt zur Abschätzung des Frakturrisikos benutzt ([Gausden 2017](#)) oder BMD wird mit alternativen Kalibriermethoden berechnet. Diese Verfahren sind aber wegen fehlender Validierung und Standardisierung bisher nicht für die klinische Anwendung geeignet.

Periphere Messungen an Radius und Tibia können mit dezidierten CT-Scannern (pQCT: peripheral QCT) durchgeführt werden. Für periphere Messungen am Radius sind auch die meisten DXA-Geräte geeignet, sofern diese mit einer entsprechenden Software ausgestattet sind. Zusätzlich erlauben hochauflösende pQCT-Spezialgeräte (HR-pQCT: High Resolution peripheral QCT) die Quantifizierung von Parametern der trabekulären und kortikalen Struktur an distalem Radius und Tibia.

5.3.6 pQCT

Wie schon in der Langfassung der DVO-Leitlinien zur Osteoporose 2014 und 2017 beschrieben, erlaubt die pQCT als Einzelschichtmessung am distalen Radius eine Frakturrisikovorhersage am proximalen Femur. Die aus vier Querschnittsstudien gemittelte Odds Ratio für die Messung der Knochendichte der Spongiosa beträgt 1,9 ([Augat P et al.](#)

[1998](#), [Formica CA et al. 1998](#), [Majumdar S et al. 1999](#), [Clowes JA et al. 2005](#)). Für nicht-vertebrale Frakturen gibt es eine prospektive Studie. Bei Männern konnte deren Inzidenz mit 18 von 21 angebotenen Variablen mit Risikogradienten zwischen 1,4 und 2,2 pro Standardabweichung gezeigt werden, im Vergleich zu einem Wert von 2,3 für DXA am Schenkelhals. Der beste Index an Radius (33 % Messort) und Tibia (4 % Messort) war der Strength-Strain-Index mit Risikogradienten von 2,2 bzw. 2,0 ([Sheu Y et al. 2011](#)). Zur vertebraalen Frakturrisikovorhersage ist die Einzelschicht pQCT nicht geeignet.

5.3.7 Hochauflösende p-QCT (HR-pQCT)

Für HR-pQCT (XtremeCT der ersten Generation) wurde in einer prospektiven, multizentrischen Kohortenstudie ([Samelson et al. 2019](#)) das inzidente Frakturrisiko untersucht. In einem mittleren Zeitraum von 4,6 Jahren kam es bei insgesamt 7.254 Studienteilnehmerinnen und -teilnehmern zu 765 Frakturen von Radius, Wirbelkörper, Hüfte, Humerus und anderen Lokalisationen. Nach Adjustierung auf Alter, Geschlecht, Körpergröße und Kohorte zeigten Parameter der Knochendichte, der Knochenstruktur und auch die der kortikalen Morphologie eine signifikante Vorhersagekraft für inzidente Frakturen, allerdings wurde nicht nach Frakturtyp differenziert. Hazard Ratios waren mit bis zu 1,75 pro SD-Änderung für Knochendichteparameter und Parameter der kortikalen Architektur am höchsten. Die übrigen Parameter erzielten HRs zwischen 1,12 und 1,58. Nach Adjustierung auf DXA BMD des ultradistalen Radius blieben nur Tb.BMD (HR = 1,26 (95 KI: 1,09-1,46)) und Tb.N (HR = 1,18 (95 KI: 1,04-1,33)) als signifikante Prädiktoren inzidenter Frakturen übrig.

In einer weiteren aktuellen systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse wurde die Vorhersagekraft von HR-pQCT-Parametern für Fragilitätsfrakturen und separat für MOF untersucht ([Cheung 2021](#)). Separate Risikogradienten für Wirbelkörper und Hüftfrakturen wurden nicht berichtet. Für MOF RR per SD waren u.a.: trabekuläre BMD Radius: RR = 2,24, 95 % CI = 1,95-2,57, kortikale BMD Radius oder Tibia: RR = 1,65, 95 % CI = 1,46-1,86, kortikale Dicke Radius: RR = 1,77, 95 % CI = 1,55-2,00, Tb.N Radius: RR = 1,77, 95 % CI = 1,55-2,00.

Für das HR-pQCT Verfahren liegen Daten zu spezifischen Risikogradienten für Wirbelkörper

und Hüftfrakturen nur aus wenigen Querschnittsstudien vor. In einer schwedischen Registerstudie von Johansson ([Johansson 2018](#)) mit 1.027 Frauen, davon 277 mit prävalenter Wirbelkörperfraktur, waren Strukturparameter (BV/TV, Tb.N und kortikale Fläche) nur mit starker Fraktur (Genant Grad 3) signifikant assoziiert. ORs für Strukturparameter ($<1,6$) waren niedriger als für BMD ($<1,8$). In einer kleineren Studie von Melton ([Melton LJ 3rd 2007](#)) war bis auf BV/TV kein Strukturparameter signifikant mit Wirbelkörperdeformitäten assoziiert.

In einer chinesischen Studie von Sundh ([Sundh D et al. 2020](#)) mit 407 Frauen, davon 41 mit prävalenter Hüftfraktur, waren kortikale Dichte und Porosität unabhängig mit dem Risiko für Hüftfrakturen assoziiert. Alters- und DXA Schenkelhals BMD adjustierte Odds Ratios waren: kortikale Porosität: 2,61 (95 % CI 1,77-3,85) und kortikale BMD OR=2,08 (95 % CI 1,36-3,18) des ultradistalen sowie kortikale Porosität des distalen Radius -1,57 (95 % CI 1,12-2,20). Altersadjustierte Odds Ratios für DXA total hip waren 3,53 (95 % CI 2,07-6,02) und für Schenkelhals 2,66 (95 % CI 1,58-4,48).

Trotz der vielversprechenden Ergebnisse für die HR-pQCT ist neben der geringen Anzahl der verfügbaren Geräte (weniger als 100 weltweit) der Mangel an Referenzdaten anzumerken. Weiterhin ist insbesondere das Fehlen einer Kreuzkalibrierung der Geräte erster und zweiter Generation problematisch. In diesem Zusammenhang sei auf die kürzlich veröffentlichten Guidelines zur Standardisierung der HR-pQCT in Bezug auf Durchführung, Terminologie und Befunderstellung hingewiesen ([Whittier DE et al. 2020](#)). Zusammenfassend kann keine abschließende Empfehlung über die Wertigkeit der Mikrostrukturparameter zur Prädiktion von Wirbelkörper- oder Hüftfrakturen gegeben werden. Weitere prospektive Studien, Standardisierung und Referenzdaten sind für einen klinischen Routineeinsatz erforderlich.

Mit modernen klinischen Ganzkörper-CT-Geräten können hochauflösende Untersuchungen auch an der Wirbelsäule gemacht werden (HR-QCT). Für HR-QCT der Wirbelsäule wurde in einer Querschnittsanalyse zur Frakturdiskriminierung eine der QCT und DXA mindestens ebenbürtige Diskriminierung von vertebrealen Frakturen gezeigt ([Graeff C et al. 2013](#)).

5.3.8 DXA des Unterarms

Das relative Frakturrisiko einer BMD-Messung mit DXA am Unterarm ist in der Metanalyse von Marshall ([Marshall D et al. 1996](#)) und der SOF-Studie ([Newit 2005](#)) bestimmt worden. Die folgende Tabelle fasst diese Daten zusammen. Die Zahlen sind altersadjustierte relative Risiken (RR) oder Hazard Ratios (HR) pro SD-Abnahme mit dazugehörigen Konfidenzintervallen.

BMD Messort / Frakturort	Geschlecht	Hüfte		Wirbelkörper	
		RR/HR	SD	RR/HR	SD
Marshall (1) - Metaanalyse					
Radius Distal	W	1,8	1,4-2,2	1,7	1,4-2,1
Radius Proximal	W	2,1	1,6-2,7	2,2	1,7-2,6
Newitt (2) SOF					
Radius Distal	W			1,5	1,3-1,8

Die Definitionen der Auswerteregionen, distaler und proximaler Radius, unterscheiden sich zwischen den Herstellern und die Referenzdaten sind ebenfalls nicht standardisiert.

Die Vorhersage des Hüftfrakturrisikos einer einmaligen Knochendichtemessung am Radius bleibt für einen langen Zeitraum gültig, wird aber, wie eine DXA-Messung am Femurhals, mit zunehmendem zeitlichem Abstand schwächer. In einer kleineren dänischen Studie von Døpke betrug das relative Hüftfrakturrisiko 15 Jahre nach einer SPA-Messung am distalen Radius, einer Methode, die allerdings nicht mehr verwendet wird, pro BMD SD Abnahme 1,7 (ns) und nach 25 Jahren 1,5 (1,0-2,3). Das relative Wirbelkörperfrakturrisiko betrug 1,5 (ns) nach 5, 1,7 (1,1-2,7) nach 15 und 1,6 (1,1-2,3) nach 25 Jahren ([Døpke 1997](#)).

In drei unterschiedlichen klinischen Situationen wird in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Internationalen Gesellschaft für klinische Densitometrie eine DXA-Messung am Unterarm empfohlen ([Bilezikian JP et al. 2009](#), [Shuhart CR et al. 2019](#)):

1. wenn Hüfte und Wirbelsäule nicht messbar oder auswertbar sind,
2. bei primärem Hyperparathyreoidismus und
3. bei extrem übergewichtigen Patientinnen und Patienten, bei denen das Gewicht über der

zugelassenen Gewichtsbelastung des DXA-Gerätes liegt.

Der Primäre Hyperparathyreoidismus führt zu einer niedrigen kortikalen Knochendichte, die insbesondere mittels DXA am distalen Unterarm bestimmt werden kann. Die Knochendichteminderung am Unterarm ist zur Beurteilung des Ausmaßes der Skelettbeteiligung und Operationsnotwendigkeit bei den Patientinnen und Patienten, die allein aufgrund der Knochendichte die Voraussetzungen für eine Operation erfüllen, wichtig.

Zur Berechnung des Frakturrisikos kann der T-Score der Unterarmmessung nicht verwendet werden. Aufgrund der geringen Sensitivität sind Verlaufskontrollen mit DXA am Unterarm insbesondere unter medikamentöser Therapie nicht zu empfehlen.

5.4 Quantitative Ultraschallverfahren

Quantitative Ultraschall (QUS) Verfahren erlauben eine Abschätzung des Frakturrisikos. Ähnlich der DXA-Knochendichte sind QUS-Variablen kontinuierlich skaliert und ihr Zusammenhang mit dem Frakturrisiko ist exponentiell. ([Glüer CC et al. 2004](#), [Gonnelli S et al. 2004](#), [Miller PD et al. 2002](#), [Martin F et al. 2006](#), [Moayyeri A et al. 2009](#), [Chan MY et al. 2012](#), [Dobnig H et al. 2007](#)) Es gibt unterschiedliche QUS-Verfahren und -Variablen, die die Frakturrisikovorhersage unterschiedlich gut gestatten und die unterschiedlich gut untersucht sind. In einer Metaanalyse aus 18 Studien mit 55.164 Frauen und 5 Studien mit 13.742 Männern fand sich ein Frakturrisikogradient (relatives Frakturrisiko pro Standardabweichung) für BUA von 1,4 (95 % KI 1,25-1,57) für alle Frakturen, 1,69 (95 % KI 1,43-2,00) für Hüftfrakturen und 1,8 (95 % KI 1,42-2,28) für vertebrale Frakturen. Der Risikogradient von SOS war 1,46 (95 % KI 1,33-1,60) für alle Frakturen, 1,96 (95 % KI 1,64-2,34) für Hüftfrakturen und 2,6 (95 % KI 1,81-3,73) für vertebrale Frakturen. Die Frakturprädiktion war bei älteren Männern und Frauen ähnlich ([Moayyeri A et al. 2012](#)).

Diese Daten wurden in einer neueren Metanalyse aus 9 prospektiven Studien mit 46.124 Männern und Frauen (davon 31 % Männer) bestätigt. Frakturrisikogradienten (Hazard Ratio pro Standardabweichung) für BUA waren 1,45 (95 % KI 1,40-1,51) für osteoporotische Frakturen, 1,69 (95 % KI 1,56-1,82) für Hüftfrakturen und 1,40 (95 % KI 1,26-1,55) für vertebrale Frakturen. Frakturrisikogradienten (Hazard Ratio pro Standardabweichung) für SOS waren 1,42 (95 % KI 1,36-1,47) für osteoporotische Frakturen. 1,60 (95 % KI 1,48-1,72) für Hüftfrakturen und 1,41 (95 % KI 1,31-1,51) für vertebrale Frakturen. Es gab keinen Unterschied in der Frakturprädiktion bei Männern und Frauen über den Altersbereich von 20 bis 100 Jahre ([McCloskey EV et al. 2015](#)).

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

Aufgrund besserer Standardisierung und insbesondere höherer Risikogradienten für Femurfrakturen soll in der Routineanwendung das DXA-Verfahren verwendet werden.

Empfehlung	
<p>Wenn das Ergebnis einer QUS-Messung an der Ferse vorliegt, so soll dieses in die Frakturrisikoberechnung einfließen.</p>	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke Starker Konsens 17/17
<p>Belegende Evidenz:</p> <p>Gluer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, Timm W, Blenk T, Armbrecht G, Stewart A, Clowes J, Thomasius FE, Kolta S. Association of Five Quantitative Ultrasound Devices and Bone Densitometry With Osteoporotic Vertebral Fractures in a Population-Based Sample: The OPUS Study. J Bone Miner Res. 2004 May;19(5):782-93. Evidenzgrad 1b Oxford</p>	

5.5 Frakturrisikobestimmung mit alternativen Verfahren: QCT, CTXA, pQCT und Ultraschall

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

Da die Vorhersage des 10-Jahres-Frakturrisikos verlassen wird, wird die Tabelle nach exakter Berechnung der korrespondierenden Werte zum 3-Jahres-Frakturrisiko ersetzt werden. Im Übergang wird die alte Fassung der Tabelle belassen werden, um eine Umrechnung zu ermöglichen.

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

Die Tabelle B gilt nur für Frauen, da für Männer nur sehr begrenzte Daten vorliegen.

Beispiel 1: Frau 65 Jahre, QCT der LWS, trabekulär BMD Z-score: -1,3

1. sRRs aus Tabelle A für 3D QCT LWS trabekuläre BMD ermitteln
 - a. Femur Fraktur: sRR = 1,2
 - b. WK Fraktur: sRR = 3,6 (Mittelwert aus 3,2 und 3,6)
2. sRR Mittelwert für Femur und Wirbelkörperfraktur aus Tabelle C
 - a. Alter = 65 Jahre: relativer Anteil des Femurfrakturrisikos: 0,23
 - b. \rightarrow sRR = $0,23 \cdot 1,2 + 0,78 \cdot 3,6 = 3,1$
3. T score Schwelle für 20 % 10-Jahres-Frakturrisiko aus Tabelle B bestimmen
 - a. für Alter 65 Jahre und sRR = 3,1 $\rightarrow Z \approx -0,8$
4. Fazit:
 - a. mit einem Z-score von -1,3 einer trabekulären BMD-Messung an der LWS liegt das gemittelte Femur- und Wirbelkörperfrakturrisiko einer 65-jährigen Frau über 20 %.
 - b. Für $Z = -0,8$ läge das Risiko für diese Person und Messung bereits bei 20 %

Beispiel 2: Frau 70 Jahre, 3D QCT Gesamt Femur, integrale BMD Z-score: -2,0

1. sRRs aus Tabelle A für 3D QCT Gesamt Femur integrale BMD ermitteln
 - a. Femurfraktur: sRR = 22 (Mittelwert aus 4 Studien)
 - b. WK Fraktur: sRR = 1 (wird konservativ auf 1 gesetzt, da keine Daten zu sRR vorhanden sind)
2. sRR Mittelwert für Femur- und Wirbelkörperfraktur aus Tabelle C
 - a. Alter = 70 Jahre: relativer Anteil des Femurfrakturrisikos: 0,29

b. $\rightarrow sRR = 0,29 \cdot 2,2 + 0,71 \cdot 1,0 = 1,3$

3. T score Schwelle für 20 % 10-Jahres-Frakturrisiko aus Tabelle B bestimmt

a. für Alter 80 Jahre und $sRR = 1,3 \rightarrow Z = 0,4$

4. Fazit:

a. Die Messung mit 3D QCT am proximalen Femur ist in diesem Alter wenig sinnvoll, insbesondere da das assoziierte Wirbelkörperfrakturrisiko nicht bekannt ist.

b. Für $Z = 0,4$, also bereits bei einem BMD-Wert oberhalb dem der altersgleichen Normalbevölkerung, läge das Risiko für diese Person und Messung bereits bei 20 %.

Beispiel 3: Frau 55 Jahre, pQCT Einschichtverfahren, ultradistaler Radius trabekuläre BMD Z-score: -1,5

1. sRRs aus Tabelle A für 3D QCT Gesamt Femur integrale BMD ermitteln

a. Femurfraktur: $sRR = 1,4$ (Mittelwert aus 3 Studien)

b. WK Fraktur: $sRR = 1,9$ (Mittelwert aus 4 Studien)

2. sRR Mittelwert für Femur und Wirbelkörperfraktur aus Tabelle C

a. Alter = 55 Jahre: relativer Anteil des Femurfrakturrisikos: 0,12

b. $\rightarrow sRR = 0,12 \cdot 1,4 + 0,9 \cdot 1,9 = 1,9$

3. T score Schwelle für 20 % 10-Jahres-Frakturrisiko aus Tabelle B bestimmt

a. für Alter 55 Jahre und $sRR = 1,9 \rightarrow Z = -2,4$

4. Fazit:

a. Erst bei einem T-score von -2,4 würde das Frakturrisiko mit dieser Messung größer als 20 % sein

Tabelle A: standardisierte altersadjustierte Risikogradienten (sRR) für DXA, pQCT und QCT. Relative Risikogradienten, Hazard Ratios und Odds Ratios aus der angegebenen Literatur wurden für vertebrale Frakturen auf DXA der LWS und für Frakturen des proximalen Femurs auf DXA der LWS normiert (Details sind in 26 beschrieben).

Methode	Messort	Parameter	Klinische WKF	WKF	Proximale Femurfrakturen
DXA	Gesamt femur	BMDa	60Jahre: 1,4 (1,3-1,5) (Johnell O et al. 2005)* 70 Jahre: 1,5 (1,4-1,6) (Johnell O et al. 2005)* 80Jahre: 1,7 (1,6-1,8) (Johnell O et al. 2005)* 1,6 (1,4-1,7) (Cummings SR et al. 2022)*	1,9 (1,8-2,1) (Cummings SR et al. 2022)*	60Jahre: 3,1 (2,4-3,9) (Johnell O et al. 2005)* 70Jahre: 2,8 (2,4-3,2) (Johnell O et al. 2005)* 80Jahre: 2,3 (2,1-2,5) (Johnell O et al. 2005)* 2,4 (2,2-2,6) (Cummings SR et al. 2022)*
	LWS	PA BMDa L1-L4	1,5 (1,4-1,7) (Cummings SR et al. 2022)*	1,9 (1,8-2,0) (Cummings SR et al. 2022)*	1,5 (1,3-1,7) (Cummings SR et al. 2022)*
Einschicht pQCT	ultradistaler Radius 4% site	integrale BMD		1,1 ns (Formica CA et al. 1998) 1,3 ns (Grampp S et al. 1997) 1,7 (Clowes JA et al. 2005)	2,6 (Formica CA et al. 1998) 1,1 ns (Augat P et a. 1998) 1,6 (Clowes JA et al. 2005)
		trabekuläre BMD		1,2 ns (Formica CA et al. 1998) 1,3 ns (Grampp S et al. 1997) 1,5 (Clowes JA et al. 2005)	2,4 (Formica CA et al. 1998) 1,5 (Augat P et a. 1998) 1,9 (Majumdar S et al. 1999) 1,7 (Clowes JA et al. 2005)

		kortikale BMD		1,2 ns (Grampp S et al. 1997) 1,4 (Clowes JA et al. 2005)	1,5 (Clowes JA et al. 2005)
		kortikale Fläche		1,9 (Grampp S et al. 1995)	
	Radius Diaphyse	kortikale BMD		1,3 (Clowes JA et al. 2005)	1,3 (Clowes JA et al. 2005)
Mehrschicht pQCT	distaler Radius	integrale BMD		1,5 (Tsurusaki K et al.2000)	
		trabekuläre BMD		1,6 (Tsurusaki K et al.2000)	
	Radius Metaphyse	relative kortikale Fläche		2,0 (Tsurusaki K et al.2000)	
	Radius Diaphyse	integrale BMD		1,8 (Tsurusaki K et al.2000)	
hr-pQCT	ultradistaler Radius	BV/TV		ns3 (Melton LJ 3rd et al. 2007) ns ¹⁵ (Johansson et al. 2018)	
		Tb.N	1.4 ¹⁶ (Langsetmo et al. 2018)	ns2 (Sornay-Rendu E et al. 2009) ns ³ (Melton LJ	

				3rd et al. 2007 ns ¹⁵ (Johansson et al. 2018) 1.8 ¹⁶ (Szulc et al. 2018)	
		Tb.Sp		ns ² (Sornay-Rendu E et al. 2009) ns ³ (Sornay-Rendu E et al. 2009) n ¹⁵ (Johansson et al. 2018) 1.4 ¹⁶ (Szulc et al. 2018)	
		Tb.Th	1.3 ¹⁶ (Langsetmo et al. 2018) ns ¹⁶ (Szulc et al. 2018)	ns ³ (Melton LJ 3rd et al. 2007) ns ¹⁵ (Johansson et al. 2018) ns ¹⁶ (Szulc et al. 2018)	
		Cort. Th	1.4 ¹⁶ (Langsetmo et al. 2018)	ns ¹⁶ (Szulc et al. 2018)	
	ultradistale Tibia	BV/TV		n ₅ ¹⁵ (Johansson et al. 2018)	

		Tb.N	ns ¹⁶ (Langsetmo et al. 2018)	ns ² (Sornay-Rendu E et al. 2009) ns ¹⁵ (Johansson et al. 2018) ns ¹⁶ (Szulc et al. 2018)	
		Tb.Sp		ns ² (Sornay-Rendu E et al. 2009) ns ¹⁵ (Johansson et al. 2018) ns ¹⁶ (Szulc et al. 2018)	
		Tb.Th	ns ¹⁶ (Langsetmo et al. 2018)	ns ¹⁵ (Johansson et al. 2018) ns ¹⁶ (Szulc et al. 2018)	
		Cort.Th	1.3 ¹⁶ (Langsetmo et al. 2018)	ns ¹⁶ (Szulc et al. 2018)	
Einschicht QCT	LWS	trabekuläre BMD	1,5 (Bergot C et al. 2001)	2,3 (Ross PD et al. 1993) * 6,9 ¹ (Yu W et al. 1995) 2,0 (Tsurusaki K	

				et al.2000 2,2 (Bergot C et al. 2001) 2,9 (Guglielmi G et al. 1999) 2,9 (Grampp S et al. 1997) 3,4 (Duboeuf F et al. 1995)	
3D QCT	LWS	trabekuläre BMD	3,7 ¹³ (Chalhub et al. 2016) *	3,23 (Melton LJ 3rd et al. 2007) 3,8 (Imai K et al. 2009) 2,6 ¹¹ (Allaire et al. 2019)	1,2 (Lang T et al. 1998) 1,8 ¹³ (Chalhub et al. 2016) *
		integrale BMD	1,8 ⁵ (Wang X et al. 2012)*	4,13 (Melton LJ 3rd et al. 2007) 4,0 ¹¹ (Allaire et al. 2019)	1,5 (Lang T et al. 1998)
		kortikale BMD			1,3 (Lang T et al. 1998)
		kortikale Fläche		ns3 (Melton LJ 3rd et al. 2007)	
		endokortikale Fläche		ns3 (Melton LJ	

				3rd et al. 2007)	
		kortikale Dicke		ns ^{3,4} (Melton LJ 3rd et al. 2007)	
Gesamt-Femur		integrale BMD			2,3 ⁸ (Cheng X et al. 2007) 2,0 ⁷ (Yang L et al. 2014) 2,0 ⁹ (Yang L et al. 2012) 2,5 ¹⁰ (Museyko O 2016)
		trabekuläre BMD			2,6 ⁸ (Cheng X et al. 2007) 2,2 ⁷ (Yang L et al. 2014) 2,5 ⁹ (Yang L et al. 2012)
		kortikale BMD			1,6 ⁸ (Cheng X et al. 2007) 1,9 ⁷ (Yang L et al. 2014) 1,7 ⁹ (Yang L et al. 2012)
Schenkelhals		integrale BMD			2,3 ⁶ (Black DM et al. 2008) * 1,5/2,3 ¹⁴ (Kopperdahl et al. 2014) *
		trabekuläre BMD	1,7 ¹² (Chalhub et al. 2016) *		1,7 ⁶ (Black DM et al. 2008) * 1,7 ¹² (Chalhub et al. 2016) *
		kortikale BMD	1,3 ¹² (Chalhub et al. 2016) *		ns ⁶ (Black DM et al. 2008) * 1,6 ¹² (Chalhub et al. 2016) *

* prospektive Studien.

¹ hoher OR-Wert für QCT (3,67) und sehr niedriger für PA-DXA (1,54).

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

³ OR für DXA LWS nicht signifikant

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

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

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

⁷ hoher HR Wert für PA-DXA (4,8)

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

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

¹⁰ DXA OR (3,0) aus (25)

¹¹ DXA Daten wurden von QCT simuliert

¹² Gleiche Studie wie (21), aber unterschiedliche Analyse

¹³ Gleiche Studie wie (21), aber unterschiedliche Analyse, hoher HR Wert für PA-DXA (3,7)

¹⁴ 1,5 für Männer, OR Wert für DXA (3,7); 2,3 für Frauen, OR Wert für DXA (2,7)

¹⁵ Values are given for one vertebral fractures. OR for several parameters were significant for 2 or more vertebral fractures

¹⁶ after adjustment for DXA total hip BMD

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

Alter \ sRR	1.2	1.3	1.4	1.5	1.6	1.7	1.8	1.9	2.0	2.2	2.4	2.6	2.8	3.0
50	-10.0	-7.0	-5.5	-4.7	-4.1	-3.7	-3.4	-3.1	-3.0	-2.7	-2.5	-2.4	-2.3	-2.2
51	-9.5	-6.6	-5.2	-4.4	-3.9	-3.5	-3.2	-3.0	-2.8	-2.6	-2.4	-2.3	-2.2	-2.1
52	-8.9	-6.3	-4.9	-4.2	-3.7	-3.3	-3.0	-2.8	-2.7	-2.4	-2.3	-2.2	-2.1	-2.0
53	-8.4	-5.9	-4.7	-3.9	-3.4	-3.1	-2.9	-2.7	-2.5	-2.3	-2.2	-2.1	-2.0	-1.9
54	-7.8	-5.5	-4.4	-3.7	-3.2	-2.9	-2.7	-2.5	-2.4	-2.2	-2.1	-2.0	-1.9	-1.8
55	-7.3	-5.1	-4.1	-3.4	-3.0	-2.7	-2.5	-2.4	-2.2	-2.1	-1.9	-1.9	-1.8	-1.7
56	-6.7	-4.8	-3.8	-3.2	-2.8	-2.6	-2.4	-2.2	-2.1	-1.9	-1.8	-1.7	-1.7	-1.7
57	-6.2	-4.4	-3.5	-2.9	-2.6	-2.4	-2.2	-2.1	-2.0	-1.8	-1.7	-1.6	-1.6	-1.6
58	-5.6	-4.0	-3.2	-2.7	-2.4	-2.2	-2.0	-1.9	-1.8	-1.7	-1.6	-1.5	-1.5	-1.5
59	-5.1	-3.6	-2.9	-2.5	-2.2	-2.0	-1.8	-1.7	-1.7	-1.6	-1.5	-1.4	-1.4	-1.4
60	-4.5	-3.2	-2.6	-2.2	-2.0	-1.8	-1.7	-1.6	-1.5	-1.4	-1.4	-1.3	-1.3	-1.3
61	-4.0	-2.8	-2.3	-2.0	-1.8	-1.6	-1.5	-1.4	-1.4	-1.3	-1.3	-1.2	-1.2	-1.2
62	-3.5	-2.5	-2.0	-1.7	-1.5	-1.4	-1.3	-1.3	-1.2	-1.2	-1.1	-1.1	-1.1	-1.1
63	-2.9	-2.1	-1.7	-1.5	-1.3	-1.2	-1.2	-1.1	-1.1	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0	-1.0
64	-2.4	-1.7	-1.4	-1.2	-1.1	-1.1	-1.0	-1.0	-0.9	-0.9	-0.9	-0.9	-0.9	-0.9
65	-1.8	-1.4	-1.1	-1.0	-0.9	-0.9	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8	-0.8
66	-1.3	-1.0	-0.8	-0.8	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.7	-0.8

67	-0.8	-0.6	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	-0.7
68	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3	-0.3	-0.4	-0.4	-0.4	-0.4	-0.5	-0.5	-0.5	-0.6
69	0.2	0.1	0.0	-0.1	-0.1	-0.2	-0.2	-0.2	-0.3	-0.3	-0.4	-0.4	-0.5	-0.5
70	0.7	0.4	0.3	0.2	0.1	0.0	0.0	-0.1	-0.1	-0.2	-0.3	-0.3	-0.4	-0.4
71	1.2	0.8	0.6	0.4	0.3	0.2	0.1	0.1	0.0	-0.1	-0.2	-0.2	-0.3	-0.3
72	1.7	1.1	0.8	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1	0.0	-0.1	-0.1	-0.2	-0.2
73	2.2	1.5	1.1	0.8	0.7	0.5	0.4	0.3	0.3	0.1	0.0	0.0	-0.1	-0.2
74	2.7	1.8	1.3	1.0	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.2	0.1	0.0	0.0	-0.1
75	3.1	2.1	1.6	1.2	1.0	0.8	0.7	0.6	0.5	0.3	0.2	0.1	0.1	0.0
76	3.5	2.4	1.8	1.4	1.2	1.0	0.8	0.7	0.6	0.4	0.3	0.2	0.1	0.1
77	3.9	2.7	2.0	1.6	1.3	1.1	1.0	0.8	0.7	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1
78	4.3	2.9	2.2	1.8	1.5	1.3	1.1	0.9	0.8	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2
79	4.7	3.2	2.4	2.0	1.6	1.4	1.2	1.0	0.9	0.7	0.6	0.4	0.3	0.2
80	5.0	3.4	2.6	2.1	1.8	1.5	1.3	1.1	1.0	0.8	0.6	0.5	0.4	0.3
81	5.4	3.7	2.8	2.2	1.9	1.6	1.4	1.2	1.1	0.9	0.7	0.6	0.5	0.4
82	5.7	3.9	2.9	2.4	2.0	1.7	1.5	1.3	1.2	0.9	0.8	0.6	0.5	0.4
83	5.9	4.1	3.1	2.5	2.1	1.8	1.6	1.4	1.2	1.0	0.8	0.7	0.6	0.5
84	6.2	4.2	3.2	2.6	2.2	1.9	1.7	1.5	1.3	1.1	0.9	0.7	0.6	0.5
85	6.4	4.4	3.4	2.7	2.3	2.0	1.7	1.5	1.4	1.1	0.9	0.8	0.6	0.5
86	6.6	4.5	3.4	2.8	2.4	2.0	1.8	1.6	1.4	1.1	1.0	0.8	0.7	0.6
87	6.7	4.6	3.5	2.9	2.4	2.1	1.8	1.6	1.4	1.2	1.0	0.8	0.7	0.6
88	6.9	4.7	3.6	2.9	2.5	2.1	1.9	1.7	1.5	1.2	1.0	0.9	0.7	0.6
89	7.1	4.8	3.7	3.0	2.5	2.2	1.9	1.7	1.5	1.3	1.1	0.9	0.8	0.6
90	7.2	4.9	3.8	3.1	2.6	2.2	2.0	1.8	1.6	1.3	1.1	0.9	0.8	0.7

Tabelle C: Relativer Anteil des Wirbelkörper- und des Hüftfrakturrisikos am Gesamtfakturrisiko

Alter	Gewichtung des Frakturrisikos	
	Wirbelkörperfrakturen	Proximale Femurfrakturen
50	1,00	0,00
55	0,90	0,12
60	0,80	0,20
65	0,78	0,23
70	0,75	0,25
75	0,71	0,29
80	0,67	0,33
85	0,58	0,42
90	0,50	0,50

5.6 Biochemische Knochenumbauparameter

5.6.1 Knochenumbauparameter als Frakturrisikofaktor

Erhöhte biochemische Parameter des Knochenabbaus im Blut und/oder im Urin haben sich bei Frauen in Studien als ein unabhängiger Risikofaktor für Frakturen erwiesen ([Sornay-Rendu E et al. 2005](#), [Szulc P et al. 1996](#), [Vergnaud P et al. 1997](#), [Schafer A et al. 2010](#), [Gerdhem P et al. 2004](#), [Gluer MG et al. 2005](#), [Robbins JA et al. 2005](#), [Dobing H et al. 2007](#), [Tamaki J et al. 2012](#), [van Daele PLA et al. 1996](#), [Melton LJ 3rd et al. 2003](#), [Garnero O et al. 2000](#), [Meier C et al. 2005](#), [Johansson et al. 2014](#), [Elbers 2021](#)).

Eine 2014 publizierte Metaanalyse zu sechs Studien bezüglich der Serum-Parameter-Prokollagen Typ I N Propeptid (S-P1NP) und C-terminales Crosslink Telopeptid (S-CTX) zeigt eine moderate aber signifikante Assoziation zwischen den genannten Knochenumbauparametern und dem Frakturrisiko bei Männern und Frauen. Die Hazard Ratio pro Standardabweichung Anstieg in S-P1NP betrug 1,23 (95 % KI 1,09-1,39) für Männer und Frauen, ohne Adjustierung für Knochendichte, für S-CTX lag der Risikogradient bei 1,18 (95 % KI 1,05-1,34) ohne Adjustierung für Knochendichte, für perthrochantäre Femurfrakturen lag der Risikogradient bei 1,23 (95 % KI 1,04-1,47). Die mangelnde Standardisierung dieser Parameter unter klinischen Alltagsbedingungen und die weiterhin fehlende Evaluation im Kontext mit anderen Risikofaktoren sowie die fehlende nachgewiesene Unabhängigkeit der Knochenumbauparameter von der Knochendichte und das Unwissen zur Altersabhängigkeit der gemessenen Parameter lässt generelle Empfehlungen für den Einsatz in der Routinediagnostik nicht zu. Erhöhte Umbauparameter mit Messwerten im 4. Quartil können in Einzelfallentscheidung bei Männern und Frauen als mäßiger unabhängiger Risikofaktor in die Frakturvorhersage einbezogen werden, wobei Interaktionen mit einigen anderen Risikofaktoren unklar sind.

5.6.2 Knochenbauparameter in der Verlaufskontrolle einer spezifischen Osteoporose-Therapie

Eine Metaregression (FNIH Bone Quality Project) mit Daten von 28.000 Teilnehmerinnen und Teilnehmern aus Multicenterstudien zur Effektivität von Bisphosphonat- und Selektive Östrogen Rezeptor Modulatoren (SERM)-Therapie ([Douglas C et al. 2018](#)) hat gezeigt, dass eine kurzzeitige Reduktion von ALP ($r^2 = 0,82$ [$p < 0,001$] und PINP ($r^2 = 0,75$ [$p < 0,011$]) mit der Reduktion von Wirbelkörperfrakturen assoziiert ist. Assoziationen mit der Reduktion von nicht vertebrealen oder Hüftfrakturen waren nicht signifikant.

Es wird zusätzlich auf das Kapitel Präparate 9.5.4. verwiesen. Darin ist festgehalten, dass für orale und intravenöse Bisphosphonate sowie Raloxifen in einer gepoolten Meta-Regression von Daten auf individueller Ebene aus 14 Studien gezeigt werden konnte, dass mit der Kontrolle von Knochenbauparametern 3-12 Monate nach Therapiebeginn das Ausmaß der Frakturdektion hinsichtlich vertebrealer Frakturen vorhergesagt werden kann. Dies galt insbesondere für die Bestimmung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BAP, Ostase) und von Prokollagen P 1 N Propeptid (P1NP).

Elbers et al. ([Elbers et al. 2021](#)) haben in einem Review über Veränderungen von Knochenmineraldichte und Knochenumsatzmarkern ein Jahr nach Absetzen einer spezifischen Therapie (Bisphosphonate, Teriparatid, Denosumab und Romosozumab) gezeigt, dass zwar der Anstieg der Knochenbauparameter je nach Marker und Medikament sehr unterschiedlich war (+ 10 bis + 1.000 %), aber 1 Jahr nach Absetzen der Therapie die Parameter nicht auf den Ausgangswert zurückkehrten mit einem außergewöhnlich starken Anstieg über den Ausgangswert (>250 %) nach Absetzen von Denosumab ([Elbers](#)).

Empfehlungen zur Verlaufskontrolle mithilfe von Knochenbauparametern finden sich im Kapitel Präparate.

Empfehlung:	
Knochenumbauparameter sollen nicht routinemäßig Teil der Basisdiagnostik bei Osteoporose sein.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 2
	Konsensstärke Starker Konsens 17/17
Belegende Evidenz:	
Schafer AL, Vittinghoff E, Ramachandran R, Mahmoudi N, Bauer DC. Laboratory reproducibility of biochemical markers of bone turnover in clinical practice. Osteoporos Int. 2010; Mar;21(3):439-45. doi: 10.1007/s00198-009-0974-2. Epub 2009 Jun 9. Evidenzgrad 2b Oxford	

Empfehlung	
Liegen Ergebnisse erhöhter Knochenumbauparameter vor, so können diese bei der Bestimmung des Frakturrisikos einbezogen werden.	Empfehlungsgrad 0
	Evidenzgrad 2
	Konsensstärke Starker Konsens 17/17
Belegende Evidenz:	
Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, Pettersson K, Vaananen HK, Akesson K, Obrant KJ. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. J Bone Miner Res 2004; Mar;19(3):386-93. Evidenzgrad 2b Oxford	

5.7 Genetische Untersuchungen

Genetische Untersuchungen sind als unabhängiger Risikofaktor für Frakturen nicht ausreichend evaluiert ([Tran BN et al. 2011](#)).

Empfehlung	
In der Routineanwendung sollen genetische Untersuchungen nicht zur Bestimmung des Wirbelkörper- oder Hüftfrakturrisikos eingesetzt werden	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad Expertenkonsens
	Konsensstärke Starker Konsens 17/17

[Literaturverzeichnis zu Kapitel 5](#)

6. Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe

Unter genereller Osteoporose- und Frakturprophylaxe sind allgemeine Maßnahmen zu verstehen, durch deren Umsetzung im Rahmen der Primärprävention eine Verbesserung der Knochenstabilität und/oder eine Reduktion von Frakturen erreichbar oder wahrscheinlich sind. Sie bilden im Bereich der Sekundär- und Tertiärprophylaxe die Basistherapie.

Fragilitätsfrakturen entstehen im Rahmen eines komplexen Zusammentreffens vieler Faktoren, von denen ein messbarer die Knochendichte ist. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von nicht- skelettalen Faktoren, wie z. B. die Sturzgefahr, die zum Frakturrisiko beitragen. Da BMD nur eine Komponente des Frakturrisikos darstellt, sollte eine genaue Bewertung des Frakturrisikos idealerweise auch andere leicht zu messende Indizes des Frakturrisikos berücksichtigen, die zusätzlich zur Knochenmasse weitere Informationen liefern. Insbesondere bei peripheren Frakturen bei älteren Patientinnen und Patienten kommen zum Risikofaktor „erniedrigte Knochendichte“ ganz wesentlich die Risikofaktoren für Stürze hinzu ([Kanis Ja et al. 2007](#), [Cummings SR et al. 1995](#)). Fast alle peripheren Frakturen entstehen im Zusammenhang mit Stürzen ([Rapp K et al. 2019](#)). Stürze haben ein breites Ursachenspektrum, weshalb es auch nicht leicht ist, sie zu verhindern. Dies gelingt theoretisch mit einer einzelnen Maßnahme weniger gut, deren Wirksamkeit in Studien fast unvermeidlich gering ausfallen wird. Methodisch adäquate Studien sind schwierig und kaum finanzierbar. Daher sollte versucht werden, an möglichst vielen Risikofaktoren gleichzeitig zu arbeiten ([Kannus P et al. 2005](#), [Tricco AC et al. 2017](#)).

6.1. Muskelkraft, Koordination und Stürze

Verringerte Muskelkraft/-leistung, verursacht durch Muskelschwund (Sarkopenie), sowie ungenügende Gangkoordination sind entscheidende Faktoren für die Wahrscheinlichkeit von Stürzen und die Art, wie man fällt ([Hong W et al. 2015](#), [James EG et al. 2017](#)). Beides tritt oft im Zusammenhang mit zunehmender Gebrechlichkeit auf bzw. ist, zusammen mit einer großen Zahl anderer biologischer Abbauprozesse und Krankheiten, Teil ihrer Definition ([Vetrano DL et al. 2019](#)). Es ist vor allem körperliche Inaktivität, die zum Abbau der

Muskulatur führt. Neben Gebrechlichkeit und Schmerzen gehört auch die Sturzangst nach vorangegangenen Stürzen zu den Ursachen von Stürzen ([Yeung S et al. 2019](#)). Gangkoordination kann durch Verlust von Muskelkraft, aber auch durch Schmerzen, neurologische Ausfälle oder anderweitige Funktionsverluste von Gliedmaßen z. B. nach Schlaganfällen verschlechtert werden. Es gibt nicht nur Nachweise dafür, dass klinische Indikatoren für verringerte Muskelkraft Stürze und Frakturen vorhersagen ([Zhou et al. 2021](#)), sondern auch, dass körperliches Training die Sturz- und Frakturgefahr verringern kann ([Giné-Garriga M et al. 2014](#); [Bao W et al. 2020](#), [Varahra et al. 2018](#), [Papalia GF et al.2020](#), [Halvarsson et al. 2015](#), [Gianoudis J et al. 2014](#)). Die Möglichkeiten eines solchen Trainings sind vielfältig. Wichtig ist die Regelmäßigkeit des Trainings. Auch das Tanzen hat einen nachweislich günstigen Effekt auf Balance und Stürze ([Mattle M et al.2020](#), [Franco MR et al. 2020](#)).

Empfehlung	
<p>Regelmäßige, an den funktionellen Status angepasste körperliche Aktivität sollte gefördert werden mit dem Ziel, Muskelkraft, Gleichgewichtssinn, Reaktionsgeschwindigkeit und Koordination zu verbessern.</p> <p>Immobilisierung sollte vermieden werden.</p>	<p>Grad der Empfehlung</p> <p>B</p>
	<p>Güte der Evidenz:</p> <p>1</p>
	<p>Konsensstärke</p> <p>16/16</p> <p>Starker Konsens</p>
<p>Belegende Evidenz:</p> <p>Zhao, R. et al. Exercise interventions and prevention of fall-related fractures in older people: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Epidemiol. 46. 149-161. 2017, OXFORD 1</p>	

Die größte Vorhersagekraft für kommende Stürze haben Stürze in der Vergangenheit ([Kannus P et al. 2005](#), [Guirguis-Blake JM et al. 2018](#)).

Empfehlung	
<p>Ab dem 70. Lebensjahr sollte jährlich eine Sturzanamnese erfolgen und, wenn Stürze vorhanden, deren Ursachen eruiert werden.</p> <p>Nach Stürzen oder sturzbedingten Fragilitätsfrakturen gilt dies unabhängig vom Alter.</p>	<p>Grad der Empfehlung</p> <p>B</p>
	<p>Güte der Evidenz</p> <p>Expertenkonsens</p>
	<p>Konsensstärke</p> <p>17/17</p> <p>Starker Konsens</p>

Es gibt verschiedene messbare Parameter zur Erfassung der Gebrechlichkeit und der Abschätzung der Sturz- bzw. Frakturgefahr. Dazu gehören der Timed up and Go - Test (Zeitdauer für das Aufstehen und Hinsetzen nach Absolvierung einer 3 m-Gehstrecke), der One-leg-stand Test (Einbein-Stand-Test) und der Chair-Rise-Test (wiederholter Stuhlaufsteh-Test) ([de Vries NM et al. 2011](#), [Zhu K et al. 2011](#), [Schoene D et al. 2013](#), [Beauchet O et al. 2011](#)). Alle haben eine gewisse prädiktive Kraft für Stürze und Frakturen. Die Studienlage ist jedoch, oft auch kontextabhängig (z. B. primär oder nach Hüftfraktur und - Operation), heterogen und es hat sich als schwierig erwiesen, klare Grenzwerte für alle Tests festzulegen, ab denen man von einer erhöhten Sturz- und Frakturgefahr ausgehen kann ([Barry E et al. 2014](#), [Kristensen MT et al. 2007](#), [Soto-Varela A et al. 2020](#), [Larsson B et al. 2021](#), [Mousa SM et al. 2016](#)). Für die Abnahme der Dauer des Einbeinstandes scheint das Verhältnis zwischen der damit erfassten Zunahme der Gebrechlichkeit und der Sturz- und Frakturgefahr linear. Der Einbein-Stand-Test liefert dabei zusätzliche wichtige Informationen zur Frakturrisikoabschätzung durch Instrumente wie FRAX ([Lundin H et al. 2014](#), [Lundin H et al. 2017](#), [Kojima G et al. 2015](#)). Hinsichtlich der Durchführung und Bewertung des Timed up and Go - Test wird auf das Kapitel Basisdiagnostik (Kapitel 8.2.) verwiesen.

Empfehlung	
<p>Ab dem 70. Lebensjahr sollte bei positiver Sturzanamnese eine Abschätzung des Sturzrisikos z. B. mit Hilfe des Timed up and Go-Tests oder des Chair-Rising-Tests in Kombination mit dem Tandemstand durchgeführt werden.</p>	<p>Grad der Empfehlung</p> <p>B</p>
	<p>Güte der Evidenz</p> <p>3</p>
	<p>Konsensstärke</p> <p>16/16</p> <p>Starker Konsens</p>
<p>Belegende Evidenz:</p> <p>Zhu K, Devine A, Lewis JR, Dhaliwal SS, Prince RL. 'Timed up and go' test and bone mineral density measurement for fracture prediction. Arch Intern Med. 2011; 171(18):1655-1661. OXFORD 1b</p>	

Empfehlung	
<p>Bei funktionellen Einschränkungen, u. a. im Timed up and Go-Test, sollten Maßnahmen im Sinne eines Programms zur Verbesserung der Muskelkraft und Gangkoordination (z.B. Physiotherapie, Funktionsgymnastik) oder eine entsprechende geriatrische Rehabilitationsmaßnahme angeboten werden.</p>	<p>Grad der Empfehlung</p> <p>B</p>
	<p>Güte der Evidenz</p> <p>Expertenkonsens</p>
	<p>Konsensstärke</p> <p>18/18</p> <p>Starker Konsens</p>

6.2 Ernährung und Lebensstil

Ernährung und Lebensstil haben Einfluss auf das Auftreten von Fragilitätsfrakturen. Zu den etablierten Risikofaktoren für Fragilitätsfrakturen zählen das Rauchen, Alkoholkonsum und ein geringes Körpergewicht. Die protektive Wirkung eines höheren BMI scheint aus verschiedenen Faktoren zusammengesetzt zu sein und gilt nicht für alle Frakturarten gleich ([Turcotte AF et al. 2021](#)). Neben dem BMI alleine ist auch eine vorangegangene Abnahme des BMI, z. B. durch eine Sarkopenie, für Frakturen relevant ([Zheng R et al. 2021](#)). Untergewicht (Body-Mass-Index $<20 \text{ kg/m}^2$) sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Eine Gewichtsabnahme im Alter sollte nur kontrolliert unter Muskeltraining erfolgen. Calcium und Vitamin D sollten als Nahrungsbestandteile in ausreichender Menge zur Verfügung stehen ([Iuliano S et al. 2021](#), [Cummings RG et al. 1997](#), [Ensrud KE et al. 2000](#)). Über einen bestehenden Mangel hinaus haben sie bestenfalls geringe Auswirkungen auf Frakturraten ([Bolland MJ et al. 2015](#), [Yao P et al. 2019](#)). Aufgrund der hohen Prävalenz suboptimaler Vitamin D-Versorgung kann jedoch die Einnahme von 800-1.000 IE Vitamin D/Tag ohne weitere Kontrollen empfohlen werden. Studien haben gezeigt, dass eine eiweißarme Ernährung das Frakturrisiko erhöhen kann ([Langsetmo L et al. 2015](#)). Eine ausreichend eiweißhaltige Ernährung scheint zur Abnahme des Frakturrisikos zu führen ([Groendendijk I et al. 2019](#)). Es wird mit Bezug auf das Thema Proteinzufuhr und Ernährung in der Geriatrie auf die S3-Leitlinie Klinische Ernährung in der Geriatrie verwiesen (Registernummer 073-019). Zur Abschätzung der Proteinzufuhr werden folgende Kalkulatoren empfohlen: <https://www.promiss-vu.eu/de/> und <https://proteinscreener.nl>.

Empfehlung		
Vgl.	<p>1. Die Zufuhr einer ausreichenden Menge an Calcium und Vitamin D soll sichergestellt werden.</p> <p>a. Hierbei soll eine Zufuhr von 1.000 mg/Tag von Calcium empfohlen werden.</p> <p>b. Vitamin-D soll in einer Mindestmenge von 800 IE/Tag mit der Ernährung oder vor dem 70. Lebensjahr durch Sonnenlichtexposition zugeführt werden.</p> <p>2. Supplemente sollten eingenommen werden, wenn durch Ernährung und Sonnenlichtexposition keine ausreichende Menge erreicht werden kann.</p>	<p>Grad der Empfehlung</p> <p>1 A/ 2 B</p>
		<p>Güte der Evidenz</p> <p>1</p>
		<p>Konsensstärke</p> <p>18/18</p> <p>Starker Konsens</p>
<p>Belegende Evidenz:</p> <p>Cumming RG, Cummings SR, Nevitt MC, Scott J, Ensrud KE, Vogt TM, Fox K. Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures. Am J Epidemiol. 1997; May 15;145(10):926-34. Evidenzgrad 1b Oxford</p> <p>Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, Cummings SR, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Ann Intern Med. 2000; 132:345-353. Evidenzgrad 1b Oxford</p>		

hierzu auch Kapitel 10.2. Basistherapie

Empfehlung	
Menschen mit erhöhtem Frakturrisiko sollte ab dem Alter von 65 Jahren eine eiweißreiche Ernährung mit einer täglichen Aufnahme von mindestens 1,0 g Eiweiß/kg Körpergewicht/Tag empfohlen werden.	<p>Grad der Empfehlung</p> <p>B</p>
	<p>Güte der Evidenz</p> <p>2</p>
	<p>Konsensstärke</p> <p>20/20</p> <p>Starker Konsens</p>
<p>Belegende Evidenz:</p> <p>Groenendijk I, den Boeft L, van Loon LJC de Groot LCPGM. High Versus low Dietary Protein Intake and Bone Health in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. Computational and Structural Biotechnology Journal 2019; 7: 1101–1112</p>	

6.3. Sturz- bzw. Osteoporose-fördernde Medikamente

Medikamente, die das Frakturrisiko erhöhen, sollten zu einer Abklärung des Frakturrisikos führen. Hierzu zählen Glucocorticoide, Protonenpumpeninhibitoren, SSRI-Antidepressiva, Thiazolidinedione, Anticonvulsa, Medroxyprogesteronacetat, Aromataseinhibitoren, Antiandrogene Therapeutika, Heparin, Calcineurininhibitoren sowie einige Chemotherapeutika ([Panday K et al. 2014](#), [Allport J et al. 2008](#), [Weng MY et al. 2007](#)) ([s. Kapitel 5](#)). Ist eine Dosisanpassung möglich, so ist diese unter der Abwägung von Nutzen und Risiken hinsichtlich Grunderkrankung und Frakturrisiko anzustreben.

Die Liste der sturzfördernden Medikamente ist ebenfalls zu beachten. Auch wenn die negativen Wirkungen der einzelnen Medikamente oft gering sein mögen, fallen sie spätestens in ihrer Summe ins Gewicht ([Emeny RT et al. 2019](#), [Hartikainen S et al. 2007](#), [Donnelly K et al. 2017](#), [Andersen CU et al. 2020](#), [Treves N et al. 2018](#), [Daoust R et al. 2018](#), [Lim LS et al. 2009](#), [Berry SD et al. 2012](#), [de Jong MR et al. 2013](#), [Park H et al. 2015](#), [Ziere G et al. 2005](#), [Randolph AC et al. 2019](#), [Montero-Odasso M et al. 2019](#)). Eine Überprüfung und Revision des Medikamentenplans bei gefährdeten Patientinnen und Patienten kann Stürze und Frakturen verringern ([Ming Y et al. 2021](#), [Cummings et al. 1995](#)).

Empfehlung	
Medikamente, die eine Osteoporose und/oder Stürze begünstigen können, sollen bei allen betroffenen Personen bezüglich ihres individuellen Nutzen-Risiko-Verhältnisses regelmäßig überprüft werden.	Grad der Empfehlung A
	Güte der Evidenz 1
	Konsensstärke 20/20 Starker Konsens
Belegende Evidenz: Ming Y, Zecevic AA, Hunter SW, Miao W, Tirona RG. Medication Review in Preventing Older Adults' Fall-Related Injury: a Systematic Review & Meta-Analysis. Can Geriatrics J 2021; 24(3):237-250	

* Das gilt insbesondere für: Antikonvulsiva, Medikation bei M. Parkinson, Antidepressiva, sedierende, Orthostase auslösende Medikamente, Glitazone, Opiode, Protonenpumpeninhibitoren, Schilddrüsenhormone, Schleifendiuretika und Glucocorticoide (siehe Kapitel 10.5.)

6.3.1. Hüftprotektoren

Hüftprotektoren können das Risiko für hüftnahe Frakturen bei Bewohnern von Altenpflegeeinrichtungen reduzieren, ohne das Sturzrisiko zu erhöhen ([Santesso M et al. 2014](#)). Schlechte Akzeptanz und Adhärenz schränken die Effektivität dieser Maßnahme ein und führen möglicherweise zu nur geringen Effektstärken in den Studien ([Park H et al. 2015](#), [Ziere G et al. 2005](#)).

Diese Empfehlung ist nicht auf institutionalisierte Patientinnen und Patienten beschränkt. Wichtig ist der passende Protektor.

Empfehlung	
Alten Menschen mit erhöhtem Sturzrisiko, insbesondere in institutioneller Pflege, sollte das Tragen passender Protektoren empfohlen werden.	Grad der Empfehlung B
	Güte der Evidenz 1
	Konsensstärke 19/0/0 (19) Starker Konsens
Belegende Evidenz: Santesso N, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 31;(3):CD001255. doi: 10.1002/14651858.CD001255.pub5 Evidenzgrad 1++ SIGN	

6.3.2. Sehkraft und Stolperfallen

Es gibt gute Evidenz dafür, dass verminderte Sehkraft mit der Sturzwahrscheinlichkeit assoziiert ist ([Salonen L et al. 2012](#), [Dhital A et al. 2010](#)). Hierbei spielen Visus, Umgebung

und Lichtverhältnisse eine Rolle. An allen drei Punkten ließe sich ansetzen, um Fragilitätsfrakturen zu reduzieren ([Blaylock et al. 2017](#), [Cummings SR et al. 1995](#), [Salonen L et al. 2012](#), [Dhital A et al. 2010](#)). Die Studienlage zur Frage, ob eine Verbesserung der Sehkraft zur Verminderung von Stürzen und Frakturen führt, scheint bislang ungenügend untersucht ([Zhang XY et al. 2015](#), [Blaylock SE et al. 2017](#), [E JY et al. 2020](#), [Tricco AC et al. 2017](#)). Dennoch haben einzelne Maßnahme, wie z. B. Kataraktoperationen, eine Wirksamkeit gezeigt ([Tseng VL et al. 2012](#)).

Empfehlung	
Bei alten Menschen mit positiver Sturzanamnese sollte die Sehkraft geprüft und verbessert werden.	Grad der Empfehlung B
	Güte der Evidenz 2
	Konsensstärke 18/18 Starker Konsens
Belegende Evidenz: Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM et al. for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk Factors for Hip Fracture in White Women. N Engl J Med 1995; 332:767-773. OXFORD 2	

Empfehlung	
Bei geriatrischen Patientinnen und Patienten mit auffälliger Sturzanamnese sollte einmalig jährlich ein Hausbesuch durch geschultes Personal erfolgen, um hinsichtlich Umgebungsanpassung und Sturzrisiken zu beraten (z. B. ausreichende Lichtverhältnisse, Stolperfallen).	Grad der Empfehlung B
	Güte der Evidenz siehe DEGAM-LL geriatr. Assessment-Grad der Evidenz
	Konsensstärke 19/19 Starker Konsens

6.3.3. Nykturie, Inkontinenz und Schlafstörungen

Hinsichtlich dieser ebenfalls mit dem Sturzrisiko assoziierten Symptome und Krankheitsbilder wird zur weitergehenden Abklärung auf das geriatrische Basis-Assessment verwiesen sowie die S2e Leitlinie zur Harninkontinenz bei geriatrischen Patientinnen und Patienten (S2e-Leitlinie Harninkontinenz bei geriatrischen Patienten, Diagnostik und Therapie AWMF-Registernummer 084-001).

7. Konstellationen, bei denen der DVO bei Erwachsenen eine Basisdiagnostik empfiehlt

7.1 Empfehlung zur Basisdiagnostik

Angelehnt an die vorherigen Leitlinienversionen, wird eine Basisdiagnostik bei Frauen nach Eintritt der Menopause und bei Männern ab dem Alter von 50 Jahren in Abhängigkeit vom individuell vorliegenden Frakturrisikofaktorenprofil empfohlen. Diese Empfehlung ist an die SIGN-Empfehlungen adaptiert (SIGN revised Version Jan 202: 2.1 und 3.0-3.6), die besagt, dass ab dem Alter von 50 Jahren bei Auftreten verschiedenster Risikofaktoren eine Basisdiagnostik empfohlen werden sollte (SIGN). Ab diesem Alter ist es sinnvoll zu eruieren, ob Risikofaktoren für ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegen. Im Kontext des Deutschen Gesundheitssystems bietet sich hierfür die Gesundheitsuntersuchung nach § 25 SGB V an sowie das geriatrische Assessment und bei Bekanntwerden von Risikofaktoren für Osteoporose-typische Frakturen oder wenn Personen bezüglich ihres Frakturrisikos eine Beratung wünschen.

Im Alter von 70 Jahren ist dann das Frakturrisiko bei Frauen so hoch (im DVO-Modell sind es durchschnittlich 3 %/3 Jahre für klinische Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen), dass eine Knochendichtemessung indiziert ist, sofern daraus spezifische therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden sollen. Dies kann faktisch nur umgesetzt werden, wenn es in Deutschland flächendeckend ein genügendes vertragsärztliches Angebot für diese Untersuchung gibt.

Bei Hinweisen auf eine sekundäre Osteoporose oder auffälligen Werten der Knochendichtemessung bzw. nach vorausgegangener Fraktur ist die weitere Basisdiagnostik mit Laboruntersuchung ([siehe Abschnitt 9.5.](#)) und ggf. bildgebender Diagnostik ([9.6.](#)) indiziert.

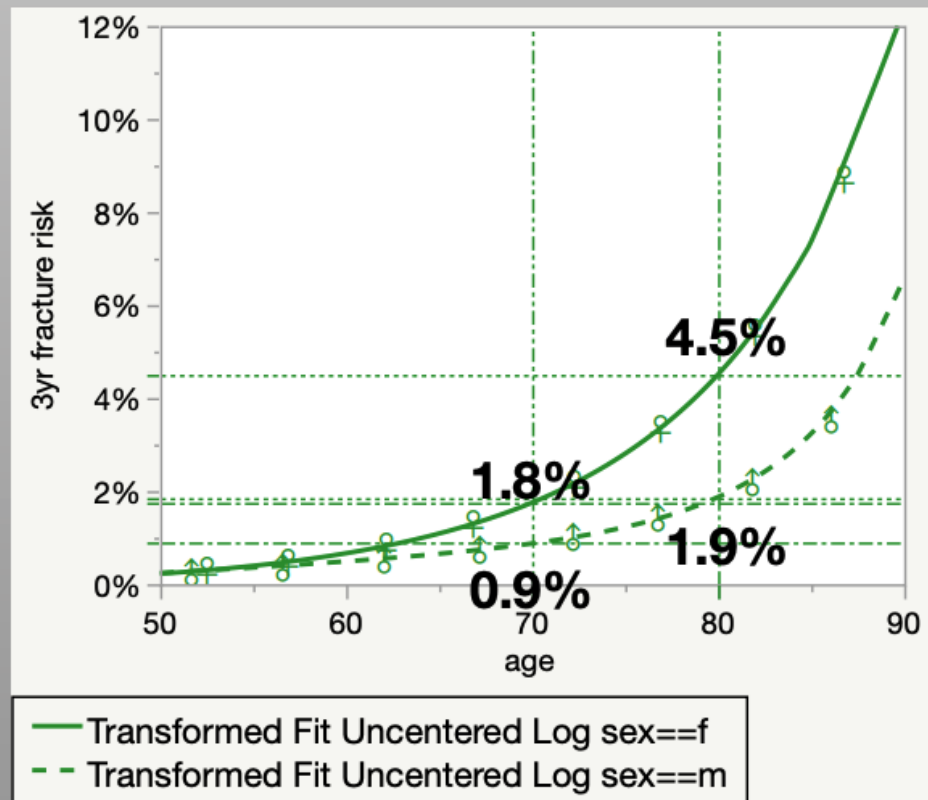
Eine spezifische Frakturrisikoschwelle zur Basisdiagnostik wird nicht aufrechterhalten. Aufgrund des geringen altersassoziierten Frakturrisikos in jüngeren Jahren und des eingeschränkten vertragsärztlichen Angebotes für Knochendichtemessungen sind

insbesondere in der jungen Patientengruppe (50-60 Jahre) die als ärztlich relevant erachteten Risikofaktoren in der Indikationsstellung zur Osteoporose-Diagnostik zu beachten, um analog zu den bisherigen Empfehlungen ein Risikoadaptiertes Case Finding durchzuführen. In dieser Beurteilung sind, neben den nach Prävalenz und Risikohöhe priorisierten Risikofaktoren, das Alter der Patientinnen und Patienten sowie die klinische Gesamtsituation zu berücksichtigen.

Die jährliche Inzidenz von klinischen Wirbelkörper- oder hüftnahen Frakturen liegt bei Männern und Frauen bei durchschnittlich ca. 100/100.000 Personen. Bei einer zusätzlichen 3-fachen Erhöhung des Frakturrisikos aufgrund vorliegender Risikofaktorkonstellation(en) treten diese Frakturen in ca. 1 %/3 Jahren in dieser Altersgruppe neu auf.

Zur besseren Darstellung des absoluten Frakturrisikos für Hüft- und Wirbelkörperfrakturen in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht folgende Grafik, an der das absolute Frakturrisiko für ein gegebenes Alter für Männer und Frauen in einer Population ohne vorliegende Frakturrisikofaktoren abgelesen werden kann ([Glüer C et al. 2023](#)).

no kRF Population



Hinsichtlich der empfohlenen Osteoporose-Basisdiagnostik wird auf das Kapitel 8 verwiesen. Die Basisdiagnostik umfasst mehrere Untersuchungen, die je nach Ausgangs- und Untersuchungsbefund gestuft durchzuführen sind.

Empfehlung	
Eine Basisdiagnostik der Osteoporose sollte bei Vorliegen einer ärztlich als relevant erachteten Frakturrisikokonstellation bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem Alter von 50 Jahren empfohlen werden	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad Expertenkonsens
	Konsensstärke 19/19 Starker Konsens
Leitlinienadaptation: SIGN (SIGN revised Version Jan 202: 2.1 und 3.0-3.6), analog zur Leitlinienempfehlung 2017	

Diese Empfehlung erfolgt i. S. einer Case Finding Strategie und unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht sowie vorliegender Risikofaktoren, die in einer systematischen Recherche zu Risikofaktoren für vertebrale Frakturen und Schenkelhalsfrakturen und unter Berücksichtigung der SIGN-Empfehlungen zur Diagnostik der Osteoporose untersucht wurden. Bei insgesamt 103 Risikofaktorenkandidatinnen und -kandidaten in erster Recherche erfolgte eine Priorisierung der Risikofaktoren nach Prävalenz und Risikogradienten. Die priorisierten ersten 32 Risikofaktoren werden in der ersten Version des Risikorechners berücksichtigt werden, sie wurden in einem Krankenkassendatensatz überprüft hinsichtlich Prävalenz und Frakturprädiktion, sodass neben dem Risikogradienten aus der Literatur, Risikogradienten im Krankenkassendatensatz in die Festlegung des Risikogradienten mit einfließen. Neben diesen 32 Risikofaktoren fließen Risikofaktoren in das Case Finding ein, die bereits in der letzten Version der Leitlinie Anwendung fanden und zur Indikationsstellung einer Basisdiagnostik dienen, nähere Ausführungen Kapitel Risikofaktoren, jedoch nicht unter die 32 priorisierten Risikofaktoren fallen. Auch sie begründen die Indikation zur Basisdiagnostik. Diese Faktoren können als Frakturrisikoindikatoren angewendet werden, d. h. bei Vorliegen sollte eine Basisdiagnostik angedacht werden, sie fließen aber nicht in die (elektronische) Risikoberechnung ein.

Es ist anzumerken, dass Männer die Risikostufe später erreichen, wobei der Unterschied in Jahren nach derzeitigen Daten ca. 5 Jahre beträgt. Aus pragmatischen Gründen und im Wissen insbesondere der starken Unterdiagnostik der Osteoporose soll vorerst nicht weiter geschlechtsspezifisch differenziert werden, mit Vorliegen des Risikorechners ist eine Präzisierung vorgesehen.

Es werden auch nicht alle Risikofaktoren, die im Kapitel Frakturrisikofaktoren näher beschrieben sind, in der Beurteilung des Frakturrisikos im Risikorechner berücksichtigt, dies wegen nicht ausreichender Studiendaten zum Beleg der Erhöhung des Frakturrisikos postmenopausal oder für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen. Viele Studien belegen aber ein erhöht liegendes Frakturrisiko für „osteoporotische Frakturen“ oder „generell Frakturen“, bzw. eine Frakturrisikoerhöhung in jüngeren Alterskollektiven und/oder die Pathophysiologie der Erkrankung erklärt den negativen Effekt auf den Knochenstoffwechsel. Somit kann in den verschiedenen Risikokonstellationen, die auch im Kapitel

Frakturrisikofaktoren hervorgehoben sind, eine Osteoporose-Basisdiagnostik vor dem Alter von 50 Jahren angeboten werden. Diese Konstellationen sind in der untenstehenden Tabelle mit einem Asterix (*) hervorgehoben.

Empfehlung	
In Abhängigkeit vom individuell vorliegenden Risikofaktorenprofil sollte eine Basisdiagnostik der Osteoporose auch Frauen und Männern <50 Jahre angeboten werden.	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad 2 analog zu Risikofaktorenbewertung
	Konsensstärke 17 /17 Starker Konsens

7.2. Risikofaktoren und Risikoindikatoren zur Indikationsstellung für eine Osteoporose-Basisdiagnostik

Zusammenfassende Tabelle der Risikofaktoren, die zur Indikationsstellung für eine Basisdiagnostik berücksichtigt werden sollen * auch vor dem Alter von 50 Jahren	Angabe zu relativem Risiko für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen,
Frakturvorgeschichte	
Hüftfraktur im letzten Jahr	4,1
Hüftfraktur, Zeitabstand > 12 Monate	2,5
Wirbelkörperfraktur im letzten Jahr	2,9
Wirbelkörperfraktur (en), Zeitabstand > 12 Monate:	

Anzahl = 1	2,0
Anzahl = 2	2,9
Anzahl >=3, mindestens eine Grad 2	5,0
Nur Grad 1 Genant	2,0
Auch und max. Grad 2 Genant	2,9
Auch Grad 3	5,0
Humerusfraktur	1,7
Beckenfraktur	1,7
Unterarmfraktur	1,6
Jede Fraktur postmenopausal und beim Mann ab 60 Jahren mit Ausnahme von Finger-, Zehen- und Schädelfrakturen	Risikoindikator für Basisdiagnostik
Risikofaktoren aus der Endokrinologie	
Diabetes mellitus Typ 1	2,5
Diabetes mellitus Typ 2	
Seit 5-10 Jahren	1,1
Seit > 10 Jahren	1,6
Primärer Hyperparathyreoidismus	2,2
Cushing-Syndrom und subklinischer Hyperkortisolismus	
Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz	Risikoindikatoren für Basisdiagnostik
Männlicher Hypogonadismus durch Hormonablative Therapie	
männlicher Hypogonadismus anderer Ursache	
TSH Suppression	
0,1 - 0,45 mU/l	1,2
<0,1 mU/l	1,2
Risikofaktoren aus der Rheumatologie	
Spondylitis ankylosans/axiale Spondyloarthritis*	1,6
Zöliakie	
Morbus Crohn*	Risikoindikatoren für

Colitis ulcerosa*	Basisdiagnostik
Systemischer Lupus erythematodes*	
Rheumatoide Arthritis	2,7
Risikofaktoren aus der Neurologie/Geriatrie-Sturzrisiko assoziiert	
Schlaganfall	1,6
Multiple Sklerose	2,1
M. Parkinson	1,7
Epilepsie und Antikonvulsiva	1,2
Demenz/ M. Alzheimer	1,6
Depression/Antidepressiva	1,3
Chronische Hyponatriämie	1,4
Sturz in den vergangenen 12 Monaten	1,6
>1 Sturz in den vergangenen 12 Monaten (1-Jahres RR)	2,0
Timed Up and Go Test > 12 Sek.	1,8
Allgemeine Risikofaktoren	
Body Mass Index BMI	
<= 15 kg/m ²	2,2
15-18,5 kg/m ²	1,7
18,5-< 20 kg/m ²	1,3
Alkoholkonsum >50 g/Tag	1,9
Rauchen aktuell oder	1,5
COPD	1,3
Herzinsuffizienz, chronisch	1,5
Niereninsuffizienz ab CKD 3a,3b,4	1,6
BII Magenresektion oder Gastrektomie	Risikoindikator für Basisdiagnostik
Bariatrische Operation*	
Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)	2,0

HIV*	Risikoindikator für Basisdiagnostik
Vater oder Mutter mit Hüftbruch	1,3
Medikationen	
Protonenpumpenhemmer > 3 Monate	1,4
Opioide	1,4
Aromatasehemmer mit Beginn der Therapie*	Risikoindikator für Basisdiagnostik
Orale Glucocorticoide	
Dosis < 2,5 mg Prednisolonäquivalent/Tag > 3 Monate	1,4
Dosis 2,5-7,5 mg Prednisolonäquivalent/Tag > 3 Monate	2,3
Dosis >7.5 mg Prednisolonäquivalent/Tag > 3 Monate	4,0
Dosis > 7,5 mg Prednisolonäquivalent/Tag begonnen oder erhöht im letzten Jahr	4,9

*** die Risikoindikatoren dienen zusätzlich zu den Risikofaktoren als Indikatoren für eine möglicherweise notwendige Osteoporose-Basisdiagnostik. Sie werden in der Risikokalkulation nicht berücksichtigt.**

Die Empfehlungen beziehen sich auf Risiken, die aktuell bestehen oder vor weniger als 12-24 Monaten beendet wurden. Für viele dieser Risiken wird in den verfügbaren Studien eine zumindest partielle Reversibilität des Frakturrisikos nahegelegt (siehe dazu die einzelnen Unterkapitel im Kapitel Risikofaktoren).

Bei klinischen oder anamnestischen Hinweisen auf ein erhöhtes Sturzrisiko, insbesondere bei Einnahme von sturz-begünstigenden Medikamenten, sollte anhand von Sturz- oder Orthostasetests sowie Fragen nach Sedierung oder Schwindel eruiert werden, ob – ggf. nach Therapieumstellung oder anderen Interventionen wie Visusverbesserung oder Verbesserung des Wohnumfeldes – ein erhöhtes Sturzrisiko fortbesteht.

Für alle in Gruppen sortierten Risikofaktoren soll bei gleichzeitigem Vorliegen mehrerer Risikofaktoren nur der stärkste Risikofaktor berücksichtigt werden. Dies geschieht, um eine Überschätzung des Frakturrisikos bei nicht vollständig bekannten Interaktionen zwischen

verschiedenen Risikofaktoren einer Gruppe zu umgehen. Aus der Gruppe der Sturzrisiko-assoziierten Risikofaktoren ist das messbare Ergebnis des Timed up and Go Tests ab dem Alter von 70 Jahren zu berücksichtigen.

Ein weiterer zusätzlicher Risikofaktor kann aus einer anderen Gruppe von Risikofaktoren mit in Betracht gezogen werden, aber nicht mehr als zwei der in den Listen genannten Risikofaktoren. Dies betrifft alle Risikofaktorkonstellationen.

7.3. Empfehlung bei inzidenter Fraktur/imminentem Frakturrisiko

Inzidente Frakturen gehen mit einer deutlichen, bei vertebrealen Frakturen und Schenkelhalsfrakturen belegt imminenten Frakturrisikoerhöhung einher, für Humerusfrakturen und Beckenfrakturen weisen erste Daten daraufhin ([s. Kapitel Risikofaktoren](#)). Des Weiteren zählen mehrere Sturzereignisse innerhalb eines Jahres zu den Risikofaktoren, die das Hüftfrakturrisiko imminent erhöhen, sowie eine innerhalb der letzten 12 Monate eingeleitete Glucocorticoid-Therapie in Dosierungen >5 mg/Tag >3 Monate.

Definition imminentes Frakturrisiko:

Sehr hohes Risiko für eine unmittelbar bevorstehende Fraktur, bedingt durch einen plötzlich aufgetretenen, sehr starken Frakturrisikofaktor, der eine kurzfristige, deutliche Frakturrisikoerhöhung bewirkt.

Je höher das Frakturrisiko ist, desto dringlicher und vorrangiger ist die Indikationsstellung für eine weitergehende Diagnostik bzw. Therapieeinleitung. Zahlreiche Beobachtungsstudien zeigen konsistent, dass bei einer Osteoporose-typischen Fraktur bei Personen ab 50 Jahren das Risiko, weitere Frakturen zu erleiden, stark erhöht ist, in etwa zusätzlich verdoppelt, und es in den folgenden 12 Monaten am größten ist ([s. Kapitel Risikofaktoren-Fraktur](#)). Aus diesem Grund ist eine rasche Basisdiagnostik allgemein anerkannter Standard.

Die Versorgungssituation der frakturierten postmenopausalen Patientinnen und Patienten ab 50 Jahren könnte evtl. verbessert werden, wenn bei chirurgisch versorgten Frakturen der Hinweis auf eine notwendige Überprüfung des Frakturgeschehens mit der Frage nach osteoporotischer Genese bereits im Entlassungsbrief der chirurgischen Erstversorger

festgehalten würde.

Aus den Ausführungen ergibt sich folgende Empfehlung:

Empfehlung	
Bei allen Frakturen ab einem Alter von 50 Jahren soll eine Abschätzung des Frakturrisikos zeitnah erfolgen. Das gilt gleichermaßen für postmenopausale Frauen unter 50. Bei Hinweisen auf eine Fragilitätsfraktur soll eine Basisdiagnostik zeitnah erfolgen.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad: 2++
	Konsensstärke 16/16 Starker Konsens
Leitlinienadaptation: SIGN Kapitel 3.2.4: Gehlbach, S., Saag, K. G., Adachi, J. D., Hooven, F. H., Flahive, J., Boonen, S., ... & Lindsay, R. (2012). Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i> , 27(3), 645-653. OXFORD 2, keine Angabe zu HRT unverändert zu DVO Leitlinie 2017	

7.4. Empfehlung zur Basisdiagnostik bei Frauen und Männern ab dem 70. Lebensjahr

Unverändert bleibt die generelle Empfehlung zur Basisdiagnostik bei Frauen und Männern ab dem 70. Lebensjahr aufgrund des ab diesem Alter erhöhten Frakturrisiko, soweit zukünftige geplante therapeutische Maßnahmen dies rechtfertigen.

Empfehlung	
Ab dem 70. Lebensjahr sollte eine Osteoporose-Diagnostik angeboten werden.	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad 2
	Konsensstärke 16 /16 Starker Konsens
Leitlinienadaptation: SIGN (Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, Clarke S, Fong-Soe-Khioe R, Fordham R, et al. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. Lancet 2018;391(10122):741-7, OXFORD LoE 2 (betreffend-hip fracture)	

Wie in Kapitel Allgemeine Osteoporose- und Frakturprophylaxe ausgeführt, ist die Sturzneigung ein wichtiger Risikofaktor für Osteoporose-typische Frakturen im höheren Alter. Da die Sturzhäufigkeit ab dem Alter von 70 Jahren deutlich ansteigt, sollte dies zuverlässig erfasst werden (s. Kapitel 6.3. in Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe).

Empfehlung	
Ab einem Lebensalter von 70 Jahren sollte regelmäßig eine Sturzanamnese zur Feststellung des Sturzrisikos erhoben werden, z. B. im Rahmen eines „Geriatrischen Assessments“.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad: 2++
	Konsensstärke 17 /17 Starker Konsens
Leitlinienadaptation: SIGN (NHS Quality Improvement Scotland. Prevention and management of falls. NHS Quality Improvement Scotland; 2010) unverändert zu DVO Leitlinie 2017	

Empfehlung	
Ein auffälliger Timed up and Go - Test (TUG) soll als Frakturrisikofaktor in die Frakturrisikoberechnung ab einem Alter von 70 Jahren einfließen.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad: 2
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens
Belegende Evidenz: Larsson, B. A. et al. (2021). The timed up and go test predicts fracture risk in older women independently of clinical risk factors and bone mineral density. Osteoporosis international, 32(1), 75-84. OXFORD LoE 2	

7.5 Zusätzliche Indikationen für eine Basisdiagnostik

Es gibt zudem viele seltene Krankheitsbilder, die mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen können und bei denen eine Osteoporose-Basisdiagnostik ebenfalls indiziert sein kann. Auch Fragilitätsfrakturen bei jüngeren Erwachsenen bedürfen einer Einzelfallentscheidung. Von diesen seltenen Krankheitsbildern abgesehen, wird unter Abwägung von Nutzen, Schaden und Kosten außerhalb der oben aufgeführten Risikoprofile keine Basisdiagnostik empfohlen. Eine Osteoporose-Basisdiagnostik kann auch bei erniedrigten Messwerten einer quantitativen Ultraschalluntersuchung oder einer QCT-Untersuchung indiziert sein. Einzelheiten hierzu sind in den Kapiteln messtechnische Risikofaktoren zu finden.

In Bezug auf Kinder, Jugendliche, prämenopausale Frauen, Männer bis zum 50. Lebensjahr und Männer und Frauen mit einer sekundären Osteoporose wird auf die Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften verwiesen, in deren inhaltlichen Bereich die besonderen Formen der Osteoporose bei diesen Personengruppen fallen.

7.6. Vergleich von Risikomodellen

Das Risikomodell des DVO ist eines unter verschiedenen vorhandenen Modellen zur Bestimmung des Frakturrisikos. Die verschiedenen Risikovorhersagemodelle unterscheiden sich in dem Endpunkt der Frakturvorhersage, sprich dem Fraktarendpunkt, den eingeschlossenen Risikofaktoren in das Risikomodell sowie der Zielpopulation, für das das Vorhersagemodell validiert ist.

Die Aussagekraft der verfügbaren Risikovorhersagemodelle in Bezug auf das „therapierbare Risiko“ wird dadurch eingeschränkt, dass die unter Kapitel 4 genannten Einzelrisiken nur teilweise in post hoc-Analysen von Therapiestudien bezüglich Interaktionen der Einzelfaktoren oder, wie z. B. für FRAX, in Bezug auf Interaktionen der Höhe des Gesamtfakturrisikos, mit der Therapieeffektivität geprüft wurden. Die Abschätzung der Höhe des Gesamtfakturrisikos ist somit in Bezug auf die therapeutische Effizienz mit Unsicherheiten verbunden.

7.6.1. Q-Fracture Risiko Score

Im Vergleich wurde der Q-Fracture - Risk - Score in den Metaanalysen von Nayak 2014 und Marques 2015 von allen Scores am besten und qualitativ hochwertig evaluiert (ROC 0,80). Es liegen dazu allerdings ausschließlich Daten aus Großbritannien (UK) vor ([Nayak S et al. 2014](#), [Marques A et al. 2015](#)).

Folgende Risikofaktoren sind im Q-Fracture-Risk-Score enthalten: Alter, Geschlecht, Rauchen (Nichtraucher, Ex-Raucher, <10, 10-19, >20 Zig/Tag), Alkohol (<1, 1-2, 3-6, 7-9, >9 Units/Tag), Diabetes (Typ 1, 2), Familienanamnese (Vater, Mutter), Heimbewohner (ja, nein), Z. n. Radius-, Wirbelkörper-, Hüft- oder Schulterfraktur. Erhöhte Sturzneigung, Demenz, Krebserkrankung, Asthma oder COPD, Kardiovaskuläre Erkrankungen (KHK, Apoplex, TIA), chron. Lebererkrankung, chronische Niereninsuffizienz (Grad 4 und 5), Morbus Parkinson, Rheumatoide Arthritis oder SLE, Malabsorption (im Besonderen M. Crohn, Colitis ulcerosa, Zöliakie, Steatorrhoe oder blind loop Syndrom), endokrinologische Erkrankungen

(Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Cushing Syndrom), Epilepsie oder Antiepileptika, Antidepressiva, Glucocorticoide, postmenopausale Hormontherapie, Body-Mass-Index.

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

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

7.6.2. FRAX

FRAX ist ein Rechentool, das von einer WHO-Arbeitsgruppe erarbeitet wurde und das auf der Grundlage klinischer Risikofaktoren und optional der DXA-Knochendichte am Schenkelhals sowie des Trabeculare Bone Scores TBS das länderspezifische 10-Jahres-Frakturrisiko für hüftnahe Frakturen und sogenannte "Major osteoporotic Fractures"(MOF) (hüftnahe Frakturen, klinische Wirbelkörperfrakturen, Humerusfrakturen und Unterarmfrakturen) abschätzt. Es kam 2008 auf den Markt ([Kanis et al. 2022](#)), zum Zeitpunkt der Einführung von FRAX waren Modelle für acht Nationen erhältlich, heute sind es insgesamt 71 Modelle für 66 Länder in 35 Sprachen ([Kanis J et al. 2014](#)). Die FRAX-Kalkulationen für Deutschland, Österreich und die Schweiz verwenden jeweils länderspezifische Inzidenzen von hüftnahen Frakturen und Mortalitätsdaten, Daten zum Verhältnis von hüftnahen Frakturen zu anderen Frakturen aus einem schwedischen Frakturregister und länderübergreifende, aus einer Datenbasis von 12 prospektiv weltweit durchgeführten epidemiologischen Studien zu den

Interaktionen verschiedener klinischer Risikofaktoren. FRAX berücksichtigt von den in Kapitel 4 aufgeführten klinischen Risikofaktoren nur diejenigen Risikofaktoren, die in den für die Datenbasis von FRAX zugrundeliegenden Kohorten systematisch erfasst wurden, hierbei handelt es sich um die Risikofaktoren frühere Fragilitätsfrakturen, elterliche Hüftfrakturen, Rauchen, systemische Glucocorticoidtherapie, übermäßiger Alkoholkonsum, rheumatoide Arthritis und „andere Ursachen der sekundären Osteoporose“ (Letztere subsumiert in einer Frage). Ein angekündigtes Update mit Erweiterung der Risikofaktoren ist bislang nicht umgesetzt worden ([Vandenput L et al. 2022](#)). Prävalente Wirbelkörperfrakturen finden als Risikofaktoren keine differenzierte Bewertung, sondern werden zusammen mit anderen Frakturen unter Vorfrakturen subsumiert. Die Knochendichtemessung bezieht sich ausschließlich auf Messungen am Femurhals. Damit ergeben sich z. B. im Vergleich zu dem DVO-Risikomodell zum Teil unterschiedliche Graduierungen des Risikoprofils. Um einige, durch die fehlende Erfassung von Risiken in den für die Modellentwicklung untersuchten Kohorten bestehende Einschränkungen zu mindern, sind in den letzten Jahren z. B. für die differenziertere Einbeziehung der Dosis der Glucocorticoide oder für größere Abweichungen der DXA-Messung zwischen der LWS und dem Femur Konstrukte entwickelt worden, um Risikofaktoren, die bisher nur unvollständig abgebildet wurden, durch zusätzliche Modellannahmen besser abzubilden ([Kanis J et al. 2011](#), [Leslie W et al. 2011](#), [Leslie W et al. 2010](#)).

Eine Besonderheit von FRAX ist die Einbeziehung der länderspezifischen Mortalität. Personen mit einer hohen 10-Jahres-Mortalität können deshalb ein moderates 10-Jahres-Frakturrisiko haben, auch wenn die 2-Jahres- oder 5-Jahres-Frakturrate hoch ist. Im vorgesehenen Update von FRAX ist auch hierfür eine Anpassung vorgesehen ([Kanis J et al. 2020](#)).

FRAX ist inzwischen in vielen epidemiologischen Studien außerhalb der ursprünglichen Validierungskohorten in Bezug auf die Frakturvorhersage bei Frauen ([Leslie W et al. 2010](#), [Ettinger B et al. 2013](#), [Azagra R et al. 2012](#), [Byberg L et al. 2012](#), [Chen P et al. 2009](#), [Hillier T et al. 2011](#), [Sambrook P et al. 2011](#), [Sandhu S et al. 2010](#), [Rubin K et al. 2013](#), [Donaldson M et al. 2009](#), [Pluskiewicz W et al. 2010](#), [Fraser L et al. 2011](#), [Sornay-Rendu E et al. 2010](#), [Tamaki J et al. 2011](#), [Bow C et al. 2011](#), [Leslie W et al. 2012](#), [Bolland M et al. 2011](#), [Adler R et al. 2010](#), [Cheung E et al. 2012](#), [Leslie W et al. 2012](#), [Kanis J et al. 2013](#)) und Männern ([Leslie W et al.](#)

[2011](#), [Ettinger B et al. 2013](#), [Byberg L et al. 2012](#), [Chen P et al. 2009](#), [Sandhu S et al. 2010](#), [Fraser L et al. 2011](#), [Bow C et al. 2011](#)) validiert. Die AUCs liegen bei postmenopausalen Frauen für "Major Fractures" zwischen 0,62 und 0,78 und für Hüftfrakturen zwischen 0,64 und 0,88. FRAX ist auch bezüglich einer Interaktion mit der therapeutischen Effizienz für die meisten Osteoporose-Pharmaka untersucht worden, liefert hier aber für die am häufigsten verschriebenen Medikamente uneinheitliche Ergebnisse, aus denen nicht abgeleitet werden kann, dass FRAX gegenüber DXA-basierten Verfahren eine bessere Abschätzung der therapeutischen Effizienz liefert ([Donaldson M et al. 2009](#), [Kanis J et al. 2011](#), [McCloskey E et al. 2012](#), [Kanis J et al. 2010](#), [Kanis J et al. 2009](#)). Daten einer Metaanalyse von 2017 zeigten, dass bei Verwendung der 10-Jahres-Interventionsschwellenwerte von 20 % für MOF und 3 % für HF die Identifizierung von Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 10 Jahren keine MOF oder Hüftfraktur erlitten, besser war als die Identifizierung der später frakturierten Patientinnen und Patienten ([Jiang X et al. 2017](#)).

7.6.3. DVO-Risikomodell 2006-2017

Der DVO hat ein Modell zur Vorhersage von Frakturen entwickelt, das Alter, Geschlecht, DXA-Messung und klinische Risikofaktoren einbezieht und als primären Zielparameter die Vorhersage von Wirbelkörperfrakturen (klinisch und radiologisch) und Hüftfrakturen hat. Zur Abschätzung des absoluten Risikos wurde auf Frakturdaten aus der Schweiz und der Niederlande ("Rotterdam-Studie"), auf die Daten der "European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)", an der auch deutsche Zentren beteiligt waren, sowie in einigen Aspekten auf Daten aus den USA zurückgegriffen. Eine Validierung in Bezug auf die Verwendbarkeit für Entscheidungen zur medikamentösen Therapie wurde 2012 anhand der Daten der "FREEDOM- Studie" durchgeführt ([Hadjj P et al. 2013](#)).

7.7. DVO Risikomodell 2023: Der Fraktur Risikorechner

Die bislang gültige Leitlinie Osteoporose des DVO basiert, wie bereits ausgeführt, seit 2006 auf einem Risikomodell, dem die Schenkelhalsfrakturen und die Wirbelkörperfrakturen als Zielgröße zugrunde liegen. Die zugrundeliegenden Daten stammten aus den D-A-CH Mitgliedsländern des DVO und waren insgesamt begrenzt, insbesondere für Männer. Grund genug, das Modell zu überarbeiten und gleichzeitig an der Entwicklung eines Risikorechners zu arbeiten. Dieser soll die Diagnostik, die auf multiplen Risikofaktoren basiert, erleichtern. Mit der Möglichkeit, rechnerunterstützte Risikomodellierungen durchzuführen, wurde der Frakturprädictions-Algorithmus weiterentwickelt.

Referenzdaten neues Risikomodell

Die Risikoabschätzung basiert auf deutschen Referenzdaten.

Anhand von Krankenkassendaten (CLAIMS Daten von 607.153 Patientinnen und Patienten, hiervon 353.175 Frauen und 253.978 Männer, im Alter von 50-100 Jahren) wurde die Inzidenz von codierten dokumentierten Wirbelfrakturen und Schenkelhalsfrakturen analysiert.

Codierungen für vertebrale Frakturen	Thoracal: S22.02, S22.03, S22.04, S22.05, S22.06 Lumbal: S32.01,S32.02,S32.03,S32.04,S32.05
Codierungen für Schenkelhalsfrakturen	72.0, 72.1, 72.1, S72.2, S72.0x außer S72.08, M 80.x5*

Neben der Inzidenz der Wirbelfrakturen (hierunter sind dokumentierte, codierte Wirbelfrakturen zusammengefasst) und Schenkelhalsfrakturen wurden Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen als Prädiktoren für weitere Frakturen ausgewertet, für diese Analyse wurden Codierungen für vertebrale Frakturen ergänzt (M8008, M8058, M8088, M8098, S220, S2200, S320, S3200).

Somit ändert sich die Grundlage zur Berechnung des vertebralen Frakturrisikos, die sich nun auf codierte vertebrale Frakturen bezieht, bei denen die Unterscheidung klinisch/radiologisch nicht direkt am Code erkennbar ist. Des Weiteren ist anzunehmen, dass da, wo rein radiologisch manifestierte Wirbelkörperfrakturen nicht systematisch erfasst wurden, die Anzahl der vertebralen Frakturen insgesamt eher unterschätzt wird.

Multiplikatives Modell basierend auf Cox Proportional Hazards

Die Modellierung des Frakturrisikos erfolgt über ein multiplikatives Modell: An das Grundfrakturrisiko von Personen ohne klinische Risikofaktoren wird das relative Risiko der bei Patientinnen- und Patienten-individuell vorliegenden klinischen Risikofaktoren (relative Risiken der zwei stärksten klinischen Risikofaktoren) berücksichtigt bzw. Knochendichtemessungsergebnisse multipliziert. Hierbei werden Interaktionen mit Alter und zwischen Paaren von klinischen Risikofaktoren mit modelliert, soweit aus den Krankenkassendaten ableitbar. Die Interaktion von Risikofaktoren wurde innerhalb des Krankenkassendatensatzes analysiert. Bei den allermeisten solcher Risikofaktorpaaren multipliziert sich das relative Risiko (RR) der beiden Einzelfaktoren zum Kombinations-RR. Dabei gibt es eine Untermenge von etwa 10-15 % Kombinationen, bei denen die Gesamtwirkung der beiden Risikofaktoren deutlich geringer ausfällt, als es einer direkten Multiplikation der beiden relativen Einzelrisiken entspräche. Dies wird bei entsprechender Kombination im Risikorechner berücksichtigt und mit abgebildet. Um eine Überschätzung des Frakturrisikos in der Übergangszeit zu vermeiden, bleibt die Zahl der zu multiplizierenden Risikofaktoren auf zwei reduziert, die zudem aus zwei verschiedenen Gruppen von Risikofaktoren stammen müssen (s. auch Kapitel Indikation für eine medikamentöse Therapie).

Risikofaktoren

Die Risikofaktoren, die im Kapitel Risikofaktoren und Basisdiagnostik eingeschlossen sind, und die in die CLAIMS Datenanalyse hinsichtlich Frakturprädiktion eingeschlossen wurden, unterlagen (wie insgesamt alle untersuchten Risikofaktoren) einer umfassenden systematischen Literatur-Recherche nach standardisierten Evidenzkriterien (2011 Oxford Center of Evidence Based Medicine Levels of Evidence, primär Metaanalysen, s. auch Leitlinienreport und Report zum Risikorechner), ergänzt durch in Experten-Handsearch gefundene Literatur, der erneut eine systematische Recherche zugrunde lag. Insgesamt wurden über 2267 Literaturstellen durchgearbeitet, aus denen sich 101 Kandidaten für relevante Risikofaktoren ergaben. Aus diesen wurden die prädiktivsten und ausreichend prävalenten, also die für die Praxis relevantesten klinischen Risikofaktoren ausgewählt. Die

Anzahl an klinischen Risikofaktoren, die so priorisiert in das Risikomodell primär eingeschlossen wurden, beträgt 32 + Alter, insgesamt 33 ([s. Kapitel 8.3.](#) und [Kapitel 4](#)).

Konstanten im Vergleich zum bisherigen Risikomodell

Konstant bleibt der Endpunkt Hüft- und Wirbelkörperfraktur in der Frakturvorhersage, da diese das höchste Mortalitätsrisiko, die höchsten Einbußen an Lebensqualität und die höchsten Kosten pro Fraktur verursachen.

Konstant bleibt, dass zwischen Graden prävalenter Wirbelkörperfrakturen und nicht-vertebraler Frakturen unterschieden wird, was eine individuellere Risikokategorisierung (als beispielsweise beim FRAX) ermöglicht.

Konstant bleibt der Bezug auf die Knochendichteergebnisse mehrerer Messorte, insgesamt basiert das Frakturrisiko auf der DXA-Messung am Gesamtfemur aufgrund des verbundenen Risikogradienten, der stärker als bei den Messorten Femurhals und Lendenwirbelsäule ist, mit einer Option zu Adjustierungen, falls die DXA-Messung an der Wirbelsäule im T-Score stark vom T-Score Total Hip abweicht. Gleichzeitig leitet dieser Punkt zu den Änderungen über.

Änderungen im Risikomodell und ihre Begründungen

Verrechnung der drei Messorte über Anpassung des Gesamthüft T-Scores.

Bisher wurde in den DVO-Leitlinien der Wert des niedrigsten T-Scores für die Therapieindikation zugrunde gelegt. Dieser liefert aber nicht die stärkste Frakturrisikovorhersage. Zum einen entspricht der niedrigste T-Score nicht immer dem größten Risiko, zum zweiten liefert weder der niedrigste T-Score noch der höchste unter den an den drei Messorten beobachteten Frakturrisikowerten die korrekteste Frakturrisikovorhersage. Vielmehr lässt sich die beste Risikoabschätzung aus einer Kombination der zwei oder drei Risikowerte ermitteln. Hierfür kann ein Ansatz verwendet werden, der von Bill Leslie entwickelt wurde ([Leslie W et al 2011](#)), bei dem vom areal BMD Messergebnis an der Gesamthüfte ausgegangen wird und dessen T-Score angepasst wird, je nachdem, wie weit die T-Scores an den anderen Messorten abweichen. Für diesen angepassten Gesamtfemur T-Score, kann dann das RR der Knochendichte für SHF oder WKF

errechnet werden. Eine Verrechnung soll zusätzlich für den Trabecular Bone Score (TBS) Wert erfolgen. Für den Risikorechner werden deutsche Referenzdaten für die Knochendichtedaten verwendet werden ([Paggiosi M et al. 2011](#), [Lehmann R et al. 1995](#)).

Vorhersagezeitraum von 3 Jahren

Der Vorhersagezeitraum wird von 10 Jahren auf 3 Jahre reduziert. Aus ärztlicher und Sicht der Patientinnen und Patienten ist dies ein Zeitraum, der durch die randomisierten prospektiven Therapiestudien von nahezu allen zugelassenen medikamentösen Therapien abgebildet wird, der zeitlich wesentlich besser eingeschätzt und für die Patientinnen und Patienten abgebildet werden kann, was zum besseren Verständnis der Therapieentscheidung beitragen kann. Hierbei ist zu beachten, dass die prozentuale Veränderung der Frakturrisikowerte unter Therapie sich von Frakturort zu Frakturort und Anzahl der Frakturen unterscheidet, was im Kapitel medikamentöse Therapie abgebildet ist.

Bei einem Vorhersagezeitraum von 3 Jahren spielt auch das Thema der Mortalität als „konkurrierendes Risiko“ zum Frakturereignis keine problematische Rolle. Bei 10 Jahren hingegen ist es für ältere Patientinnen und Patienten bei Einbeziehung der Mortalität zusätzlich erschwert, die Therapieindikationsbedingungen zu erfüllen, was z. B. bei FRAX der Fall ist.

Imminentes Frakturrisiko im 1. Jahr

Einige Risikofaktoren führen zeitlich begrenzt zu einer übersteigerten drohenden Gefahr für das Auftreten einer erneuten Fraktur, was in mehreren Publikationen der letzten Jahre gezeigt wurde und im Kapitel Risikofaktoren an entsprechender Stelle hervorgehoben wird sowie im Risikorechner abgebildet wird. Diese plötzlich neu auftretende Risikofaktorkonstellation wird als imminentes Frakturrisiko bezeichnet (imminent (engl.) = unmittelbar bedrohlich bevorstehend). Die Berücksichtigung des imminent erhöht liegenden Frakturrisikos soll dazu führen, dass durch gezielte Maßnahmen das Folgefrakturrisiko effizient gesenkt wird (s. Kapitel medikamentöse Therapie). Faktoren des imminentes Frakturrisikos sind: Hüftfraktur und vertebrale Fraktur in den direkt zurückliegenden 12 Monaten, eine neu begonnene und fortgeführte Glucocorticoidtherapie ≥ 5 mg/d in den

vergangenen 12 Monaten und zwei oder mehr Sturzereignisse in den vergangenen 12 Monaten. Die Risikofaktoren werden explizit in der Tabelle genannt und können so auch in Tabellenform berücksichtigt werden.

Grundlagen der Risikoberechnung im Risikorechner

Das Ergebnis der Knochendichte und – soweit vorhanden – bis zu zwei klinischen Risikofaktoren (inkl. möglicher Erhöhung durch Faktoren des imminenten Frakturrisikos) werden neben Alter und Geschlecht in die Berechnung des Frakturrisikos einbezogen. Dabei werden vom Risikorechner automatisch die zwei stärksten Risikofaktoren, also diejenigen mit dem höchsten relativen Risiko, berücksichtigt, falls mehr als zwei Risikofaktoren eingegeben werden. Alle weiteren vorliegenden klinischen Risikofaktoren sollen durch den Risikorechner aufgelistet werden, sodass sich ein Gesamtbild des vorliegenden Risikofaktorenprofils ergibt, das bei der therapeutischen Entscheidung i. S. von begründeten Einzelfallentscheidungen berücksichtigt werden kann.

Der Risikorechner selber liefert nur Informationen zum Frakturrisiko. Das Ergebnis wird nicht mit einer Diagnose oder einer Therapieempfehlung verbunden sein. Diese leitet sich, basierend auf dem ermittelten Frakturrisiko-Niveau, aus den Empfehlungen der Leitlinien ab. Es soll auf der Oberfläche des Risikorechners hierzu Links zu Informationen der Leitlinie geben, sodass Kontext-bezogene Informationen leicht einzusehen sind. Bevor der Risikorechner verfügbar ist, müssen die zwei stärksten Risikofaktoren anhand der Tabellen bestimmt werden.

Risikokalkulationen sind nur bei einem Alter zwischen 50 und 90 Jahren möglich.

Risikorechner: Risikoschwellen-Therapieindikation

Neue, an den geänderten 3-Jahres Zeitraum und aktuelle deutsche Referenzdaten angepasste Therapieindikationsschwellen sind definiert worden. Sie beziehen sich auf das dreijährige Risiko für Schenkelhalsfrakturen und Wirbelkörperfrakturen (s. Kapitel medikamentöse Therapie hinsichtlich Therapieoptionen und Therapieindikation für Einzelheiten).

In der Allgemeinbevölkerung beträgt im Alter von 70 Jahren die Inzidenz für vertebrale und

Schenkelhalsfrakturen, die anhand des Krankenkassendatensatzes analysiert wurde, für Frauen 3 %, für Männer 1,6 %, im Alter von 80 Jahren für Frauen 7,1 % und für Männer 3,7 %. Nach Ausschluss aller Risikofaktoren der Leitlinie (supergesunde Population), liegt die Inzidenz für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen für Frauen bei 1,7 %, bei Männern bei 0,9 % im Alter von 70 Jahren, respektive 4,4 % und 1,8 % im Alter von 80 Jahren.

Diese Inzidenzzahlen sind Basis der Berechnungen zu Therapieschwellen, an sie wird das relative Risiko der beiden stärksten Risikofaktoren heranzumultipliziert. Mithilfe des neuen DVO- Algorithmus, der 33 analysierten Risikofaktoren sowie im Vergleich zum FRAX- Risikomodell und dessen Interventionsschwellen wurden die Therapieschwellen abgeleitet.

Zwischen 3- und 5%igem Frakturrisiko/3 Jahre für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen wird ein „Behandlungskorridor“ für Patientinnen und Patienten mit irreversiblen und/oder starken Risikofaktoren oder sehr hohem Frakturrisiko für eine bevorstehende Fraktur („imminentes Frakturrisiko“) eröffnet, der eine Therapie bereits bei niedrigeren Schwellenwerten zur frühzeitigen Therapieeinleitung ermöglicht.

Bei 5 % /3-Jahresfrakturrisiko soll eine Therapie empfohlen werden, eine Schwelle, die sich an der Therapieschwelle der Leitlinie 2017 ausrichtet. Im Durchschnitt wird sie im Alter von 76 Jahren bei Frauen erreicht (Vergleich „Treppen“ Therapieindikationsschema DVO 2017).

Doppelt so hoch liegt die Indikation zur osteoanabolen Therapieempfehlung, osteoanabol FIRST einschließend, eine Schwelle, die sich an internationalen Empfehlungen zur Einleitung einer osteoanabolen Therapie sowie Ergebnissen klinischer Studien orientiert ([Curtis E et al. 2022](#)).

Die folgende Tabelle stellt die konsentierten Empfehlungen ([Kapitel medikamentöse Therapie](#)) in einer Übersicht dar:

3-Jahres Frakturrisiko	Empfehlung zur Therapie
ab 3 %	Eine spezifische medikamentöse Therapie sollte ab einem 3- Jahres Frakturrisiko zwischen 3 % und 5 % für Schenkelhalsfrakturen und Wirbelkörperfrakturen in Betracht gezogen werden, wenn starke oder irreversible Risikofaktoren oder ein sehr hohes Risiko einer unmittelbar bevorstehenden Fraktur („ <i>imminent fracture risk</i> “) vorliegen.
ab 5 %	soll eine Therapie empfohlen werden
ab 10 %	Soll eine osteoanabole Therapie empfohlen werden, ggf. auch als Ersttherapie (Kapitel Therapie Hinweis).

Sondervotum der DEGAM zu 10 % Therapieschwelle: Eine osteoanabole Therapie sollte empfohlen werden (s. Kapitel medikamentöse Therapie)

Implementierung des Risikorechners

Nach der Zertifizierung des Risikorechners erfolgt für die Präzisierung dieser Einschätzung eine Akutaktualisierung.

Der Risikorechner kann nach Zertifizierung entweder auf einem Desktop-Rechner durch Aufruf über einen der Standard-Browser oder als Web-App auf dem Mobiltelefon genutzt werden. Er soll Osteologinnen und Osteologen kostenfrei zur Verfügung stehen.

Aufgrund des Zeitverzugs zwischen Abschluss der Programmierung des Risikorechners und seiner Zertifizierung wird für die Übergangszeit eine neue Tabelle angeboten, anhand derer man das Frakturrisiko und die Therapiebedürftigkeit näherungsweise abschätzen kann. Näherungsweise deshalb, weil es für eine exakte Abschätzung des Frakturrisikos mehrerer unterschiedlicher Tabellen bedürfte (Männer versus Frauen, jeweils eine für jeden Knochendichtemessort usw.), was nicht praktikabel ist.

Papierversion Risikorechner als Übergang bis zur Zertifizierung

Die Papierversion des Risikorechners verwendet die Ergebnisse der DXA Knochendichtemessung an der Gesamthüfte als BMD Messort. Zwei separate Tabellen, eine für Männer und eine für Frauen, führen in Abhängigkeit von Alter und aBMD Wert an der Gesamthüfte den Faktorwert auf, der durch vorliegende klinische Risikofaktoren mindestens

erreicht werden muss, um die jeweilige Therapieindikationsschwelle von 3 %, 5 % oder 10 % zu erreichen (s. Tabelle Kapitel 9). Für diese Bestimmung ist die Tabelle der Risikofaktoren (33 mit Risikofaktor Alter) vorgesehen, aus der das RR für die jeweiligen Risikofaktoren ablesbar ist (s. Tabelle). Das RR bildet einen (gewichteten) Mittelwert aus den RRs für SHF und WKF ab.

Diese Übergangsversion ist suboptimal und dennoch der bisherigen Tabelle zur Therapieindikationsbestimmung auch aufgrund der besseren Abbildung des Frakturrisikos für Männer vorzuziehen. Die alte DVO-Tabelle sollte nur in Ausnahmefällen, wenn z. B. eine Versorgungskontinuität nicht anderes gesichert werden kann, weiter genutzt werden. Die Papiertabellen sollen generell entfallen, sobald der Risikorechner eingesetzt werden darf.

Das Modell wird in Bezug auf die Vorhersagekraft von Frakturen und Abschätzbarkeit seiner therapeutischen Effizienz aktuell mit vorhandenen Modellen verglichen und validiert.

7.8. Bewertung

Aus den genannten Punkten unter 7.6.-7.7. ergeben sich folgende begründende Punkte für die dann folgenden Empfehlungen:

Das neue DVO-Modell ist dem alten sowie anderen verfügbaren Risikorechnern aufgrund

- der hervorragenden Referenzdatenlage, insbesondere für Männer,
- der systematischen Aufarbeitung der Literatur für alle in das Risikomodell eingeschlossenen Risikofaktoren sowie
- deren Überprüfung hinsichtlich Prävalenz und Frakturprädiktion in einem großen Krankenkassendatensatz einer deutschen Referenzpopulation,
- der durchgeführten Analyse zu Interaktionen von Risikofaktoren,
- der Beachtung des imminents Frakturrisikos,
- dem Nichteinbeziehen der Mortalität aufgrund des Prädiktionszeitraumes von 3 Jahren somit der intensiven zugrundeliegenden Datenanalyse vorzuziehen.

Die parallel zum Zertifizierungsprozess vorgesehene Validierung soll dies überprüfen. Die praktikableren Schwellenwerte, die sich auf einen 3-Jahreszeitraum beziehen, der im shared decision making mit den Patientinnen und Patienten einfacher vermittelbar ist und durch Einbezug des 1-Jahres-Frakturrisikos als imminentes Frakturrisiko therapeutisch wichtige Konsequenzen im Sinne einer besseren Patientenversorgung umfasst, sind klinisch aufgrund der mangelhaften Versorgungssituation der Osteoporose-Patientinnen und -Patienten in Deutschland ([McCloskey E et al. 2021](#)) i. S. einer besseren Versorgung zu favorisieren.

Es gibt zudem keine direkte Evidenz für definierte Diagnoseschwellen und deren differentielle Auswirkung auf weitere Frakturen und das Befinden der Patientinnen und Patienten, sodass die begründeten Therapieschwellen verwendet werden können.

Empfehlung	
Für die Abschätzung des Frakturrisikos sollte das neue DVO-Risikomodell verwendet werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad Expertenkonsens
	Konsensstärke 19/19 Starker Konsens

Empfehlung	
Das Frakturrisiko soll für 3 Jahre bestimmt werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad Expertenkonsens
	Konsensstärke 17 / 17 Starker Konsens

[Literaturverzeichnis zu Kapitel 7](#)

8. Basisdiagnostik

Die empfohlene Basisdiagnostik ist im Vergleich zu der letzten Leitlinienversion unverändert.

Sie besteht weiterhin aus

1. Anamnese mit Erfassung von Fraktur- Risikofaktoren,
2. klinischer Befunderhebung,
3. einer DXA- Knochendichtemessung,
4. einem Basislabor sowie
5. ggf. einer bildgebenden Diagnostik bei klinischen Hinweisen auf osteoporotische Wirbelkörperfrakturen.

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

Empfehlung	
Die empfohlene Basisdiagnostik bei V. a. das Vorliegen einer behandlungsbedürftigen Osteoporose soll in der Regel die <ol style="list-style-type: none">1. Anamnese mit Erfassung von Frakturrisikofaktoren,2. DXA Knochendichtemessung,3. klinische Befunderhebung,4. Basislabor und5. ggf. bildgebende Diagnostik bei klinischen Hinweisen auf osteoporotische Wirbelkörperfrakturen umfassen	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1 1 und 2 Expertenkonsens 3, 4, 5
	Konsensstärke 19 von 19 Starker Konsens
Belegende Evidenz für 1 und 2: Viswanathan Meera et al. "Screening to prevent osteoporotic fractures: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force." <i>Jama</i> 319.24 (2018): 2532-2551. Evidenzgrad OXFORD 1	

8.1 Anamnese

Ziel der Anamnese ist bei allen Patientinnen und Patienten, für die die Indikation zur weitergehenden Diagnostik gestellt wurde, das Risikoprofil für Fragilitätsfrakturen durch gezielte Abfrage der Frakturrisikofaktoren zu erstellen. In besonderem Maße sollen Hinweise auf bereits stattgehabte Osteoporose-assoziierte Frakturen, wie Wirbelkörperfrakturen, berücksichtigt werden. Bei bestehenden Schmerzen ist die Differenzialdiagnostik der Schmerzursache gleichfalls Ziel der Anamnese. Die symptombezogene Anamnese zu Entstehung, Zeitdauer der Symptomatik und zur Tag-/Nacht-/Funktionsabhängigkeit der Beschwerden ist zusätzlich zu erheben. Besonders ist bereits in der Anamnese auf das Vorhandensein einer sekundären Osteoporose oder eines malignen Krankheitsgeschehens i. S. der Differenzialdiagnostik zu achten. Des Weiteren ist eine kurze Ernährungsanamnese empfohlen, insbesondere hinsichtlich Ernährungsform (omnivor, vegetarisch, vegan), unter Beachtung der Frakturrisiko-erhöhenden Mangelzustände von Calcium, Vitamin K2, Vitamin B12 und Folsäure. Hierzu gehören auch die Kalorien- und Eiweißzufuhr (s. auch Kapitel 6 Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe), Frage nach Verzehr von Obst und Gemüse, Ausschluss bzw. Beratung zu ungesunder Ernährung sowie Frage nach Aufnahme von Mikro- und Makronährstoffen ([Burckhardt P 2018](#)). Die Sonnenexpositionszeit bei <70-Jährigen ist aufgrund der Bedeutung für eine ausreichende Vitamin D-Versorgung in den Monaten April bis September zu erfragen. Für eine ausreichende Vitamin-D-Synthese genügt es, Gesicht, Hände und Arme unbedeckt und ohne Sonnenschutz zwei- bis dreimal pro Woche der Hälfte der minimalen sonnenbrandwirksamen UV-Dosis (0,5 MED) auszusetzen, also der Hälfte der Zeit, in der man sonst ungeschützt einen Sonnenbrand bekommen würde ([Deutsche Krebsgesellschaft, S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs 2022](#)).

Im Hinblick auf eine geplante medikamentöse Therapie bei vorliegender Osteoporose sind patientenspezifische Befunde in Bezug auf den Zulassungsstatus, Kontraindikationen und spezifische Risiken einer geplanten Therapie zu beachten.

Empfehlung	
<p>Patientenspezifische Befunde der Basisdiagnostik sollen bei gestellter Indikation zur spezifischen Therapie hinsichtlich Zulassungsstatus, Kontraindikationen und spezifischen Risiken einer geplanten Therapie berücksichtigt werden</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>
	<p>Evidenzgrad</p> <p>Expertenkonsens</p>
	<p>Konsensstärke</p> <p>19 von 19</p> <p>Starker Konsens</p>

8.2 Klinik der Osteoporose und Klinischer Befund

8.2.1 Klinik der Osteoporose

Die Klinik der Osteoporose ist durch Frakturen und ihre Folgen geprägt. Klinische Symptome der Osteoporose, die Frakturen vorausgehen, sind in Bezug auf eine kausale Beziehung nicht sicher belegt ([Wilson S et al. 2012](#)). Osteoporose-assoziierte Frakturen führen bei Frauen und Männern zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität, wobei hüftnahe Frakturen besonders schwer wiegen ([Borgström F et al. 2006](#), [Cockerill W et al. 2004](#), [Lips P et al. 2005](#), [Fechtenbaum J et al. 2005](#)). Die Einschränkungen der Lebensqualität sind im ersten Jahr nach der Fraktur am stärksten ausgeprägt, wobei hüftnahe Frakturen besonders folgenreich sind. Folgen der Frakturen sind akute und chronische Schmerzen, funktionelle Einschränkungen ([Peasgood T et al. 2009](#), [Edwards BJ et al. 2010](#), [Morin S et al. 2012](#), [Hiligsmann M et al. 2008](#), [Silverman S et al. 2012](#)) und eine Zunahme von Refluxbeschwerden bei Wirbelkörperfrakturen ([Miyakoshi N et al. 2009](#)).

Osteoporose-assoziierte periphere Frakturen und Wirbelkörperfrakturen sind bei Frauen und Männern mit einer erhöhten Mortalität verbunden ([Ismail AA et al. 1998](#), [Kanis JA et al. 2004](#), [Kado D et al. 2003](#), [Johnell O et al. 2004](#), [Haentjens P et al. 2010](#), [Melton LJ 3rd et al. 2012](#), [Abrahamsen B et al. 2009](#), [Ioannidis G et al. 2009](#)). Der Mortalitätsanstieg ist im ersten Jahr nach der Fraktur am höchsten. Eine Abnahme der Körpergröße um mehr als 2,5 cm ab dem 25. Lebensjahr ist als indirekter Hinweis für Osteoporose-assoziierte WKF zu werten ([Kantor S et al. 2004](#), [Berecki-Gisolf J et al. 2010](#)).

Hervorzuheben ist, dass eine niedrige Knochendichte mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist. Die Kausalität ist nicht ausreichend geklärt ([Marcovitz PA et al. 2005](#), [Tanko LB et al. 2005](#), [Sennerby U et al. 2009](#), [Shen C et al. 2012](#), [Jensky N et al. 2011](#)).

8.2.2 Klinische Befunderhebung

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

muskuläre Funktion zu beachten, Gangunsicherheiten und Dysfunktionen.

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

Ein besonderes Augenmerk ist auf die neurologische Untersuchung zu richten, um eine spinale Kompressionssymptomatik zu beurteilen.

Sturzrisikoabklärung

Um die neuromuskuläre und koordinative Situation mit entsprechenden Hinweisen für ein erhöhtes Sturzrisiko abzuklären, bieten sich bei Patientinnen und Patienten mit klinischen oder anamnestischen Anhaltspunkten für eine Einschränkung von Muskelkraft oder Koordination und insbesondere nach bereits eingetretenen Sturzereignissen sowie generell im Rahmen des geriatrischen Assessments einfach durchzuführende Untersuchungen wie der „Timed up and Go“ oder „Chair rise“ Test (Evidenzgrad 2 in Bezug auf Sturzprädiktion) an. Letzterer sollte mit der Überprüfung des Tandemstandes kombiniert werden. Der Timed up and Go - Test stellt zudem bei ambulanten Frauen >70 Jahren einen unabhängigen Prädiktor für Hüft- und vertebrale Frakturen dar (s. auch Kapitel 7.1.). Dies gilt auch in dem Kollektiv von Frauen mit normaler Knochendichte ([Ganz DA et al. 2007](#), [Zhu K et al. 2011](#), [Lee J et al. 2013](#), [Schoene D et al. 2013](#), [Beauchet O et al. 2011](#)).

Durchführung des „Timed Up and Go -Test“

Ausrüstung: Stuhl (mit Armlehne), Streckenmarkierung (auf dem Fußboden) 3,0 m, Stoppuhr.

Durchführung: Die Versuchsperson sitzt aufrecht auf einem Stuhl mit Armlehne.

Die Aufforderung ist: „Stehen Sie bitte aus diesem Stuhl auf, gehen Sie bis zu dieser Markierung (3 Meter), drehen Sie sich um und setzen Sie sich wieder genauso hin (üblicherweise im Alltag

verwendete Gehhilfen dürfen benutzt werden). Ich werde die Zeit messen, die Sie dafür brauchen.“

Auswertung:

Messung ≤ 10 Sek.	Keine Mobilitätsstörung anzunehmen
Messung > 11 bis 29 Sek.	Interpretation nur in der Zusammenschau mit anderen Parametern möglich
Messung ≥ 30 Sek.	Mobilitätsstörung und Sturzgefährdung anzunehmen
Messung >12 Sek.	Unabhängiger Sturzrisikofaktor für Hüftfrakturen

Durchführung des „Chair-rise-Test“

Dieser Test prüft vor allem die Kraft der unteren Extremität.

Ausrüstung: Stuhl (ohne Armlehne), Stoppuhr.

Durchführung: Die Versuchsperson sitzt aufrecht auf einem Stuhl ohne Armlehne.

Die Aufforderung ist: „Stehen Sie bitte fünfmal hintereinander so schnell Sie können ganz auf, die Beine sollen gestreckt sein. Sie sollen die Arme nicht zu Hilfe nehmen!“ (Wenn aus Sicherheitsgründen vertretbar: „Bitte kreuzen Sie die Arme vor der Brust“) „Ich werde die Zeit messen, die Sie dafür brauchen.“

Auswertung:

≤10 Sek.	Keine kraftbedingte Gangunsicherheit anzunehmen
>10 Sek.	Gangunsicherheit (hauptsächlich wegen Muskelschwäche) anzunehmen, Hinweis auf erhöhtes Sturzrisiko

Durchführung des „Tandemstand-Test“

Ausrüstung: Evtl. gerade Linie (auf dem Fußboden) 0,5 m, Stoppuhr.

Durchführung: Die Versuchsperson steht aufrecht.

Die Aufforderung ist: „Setzen Sie beide Füße genau hintereinander auf eine (gedachte) Linie, die Ferse des vorderen Fußes genau vor die Fußspitze des hinteren. Fühlen Sie sich dabei unsicher, so suchen Sie bitte stabilen seitlichen Halt z. B. in einer Zimmerecke oder an einem Tisch. Ich werde die Zeit messen, wie lange Sie so stehen können.“

Auswertung:

Messung ≥ 10 Sek.	Keine Gleichgewichtsstörung anzunehmen
Messung < 10 Sek.	Gleichgewichtsstörung und Sturzgefährdung anzunehmen

Ggf. sollte sich ein umfangreicheres geriatrisches Assessment anschließen.

8.3 Knochendichtemessung (Osteodensiometrie)

8.3.1 Aufgaben der Knochendichtemessung

Aufgaben der Knochendichtemessung sind:

1. primär die Überprüfung, ob eine Osteoporose nach der operationalen Definition der WHO vorliegt (T-Score < -2,5) (siehe Kapitel 2)
2. die Erfassung des Ausmaßes der Knochendichteeinminderung zur Optimierung der Abschätzung des individuellen absoluten Frakturrisikos (siehe Kapitel 5) und der damit verbundenen Empfehlungen der therapeutischen Maßnahmen (siehe Kapitel 9.4)

8.3.2 Messverfahren

Das empfohlene Standardverfahren zur Knochendichtemessung ist die Osteodensitometrie mittels der „Dual-X-Ray-Absorptiometrie“ (DXA) an der Lendenwirbelsäule und beidseits am proximalen Femur (siehe Kapitel 5.1).

An der Lendenwirbelsäule wird der mittlere T-Score der auswertbaren Wirbelkörper von L1-L4 ermittelt. Es müssen mindestens 2 Wirbelkörper beurteilbar sein ([Engelke K et al. 2015](#)). Für die in dieser Leitlinie gegebenen Empfehlungen zur Prognose und Einleitung einer medikamentösen Therapie werden geschlechtsspezifische Normkollektive der Knochendichte zugrunde gelegt.

Beeinträchtigungen der Auswertung bestehen z. B. bei Spondylophyten, vertebrealen Frakturen, degenerativen Veränderungen > Grad 2 nach Kellgren, signifikanten Skoliosen und Torsionsskoliosen sowie einer ausgeprägten Gefäßsklerose.

Am proximalen Femur sind beidseits der T-Score der Gesamtfemurregion („Total Hip“) und der T-Score am Schenkelhals für die Risikobeurteilung und die Beurteilung der therapeutischen Effizienz am besten geeignet.

Als Referenz für den proximalen Gesamtfemur und den Femurhals sollten nach den Empfehlungen der ISCD von den Herstellern die T-Scores der NHANES III-Datenbasis zugrunde gelegt werden. Die Verwendung mittlerer T-Scores bei einer bilateralen DXA-Messung an der Hüfte ist unzureichend untersucht. Der minimale T-Score im Bereich „Total Femur“ und Femurhals ist bei Befundung zu nennen. In Bezug auf die Wirbelsäule wird von der ISCD (International Society of Clinical Densitometry) die Verwendung spezifischer Daten der Hersteller der Geräte empfohlen. Im Unterschied zur ISCD empfiehlt der DVO die Benutzung geschlechtsspezifischer T-Werte, d. h. für Männer ist die Benutzung von Referenzdaten junger Männer empfohlen.

8.3.4 Quantitativer Ultraschall- (US), QCT-Messungen und Trabecular Bone Score (TBS)

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

Einzige Ausnahme ist das QCT-basierte CTXA-Verfahren, mit dem DXA äquivalente T-Scores an der Hüfte bestimmt werden können ([siehe Kapitel 5](#)) ([Engelke K et al. 2015](#)).

3. QCT der Lendenwirbelsäule und der Hüfte sind zur Frakturrisikoabschätzung von Frakturen am jeweiligen Messort genauso gut, aber nicht besser als DXA geeignet ([Engelke K et al. 2015](#)). Neuere Untersuchungen zu Ultraschall liegen nicht vor. TBS ist mit vertebrealen und Hüftfrakturen in postmenopausalen Frauen und mit Hüftfrakturen bei Männern älter als 50 Jahre assoziiert ([Silva BC et al. 2015](#), [McCloskey E et al. 2016](#)).

Die optionale Integration von QCT, QUS und TBS zur Bestimmung des Frakturrisikos wird in Kapitel Spezifische messtechnische Einzelfrakturrisikofaktoren (siehe Kapitel 6.3) erläutert.

4. Die Knochendichtemessung mit DXA und mit Einschränkung auch QCT erlaubt Aussagen zu medikamentösen Behandlungseffekten. Dies ist für Ultraschall und TBS nicht oder nicht ausreichend untersucht worden.

5. Vor Beginn einer medikamentösen Therapie soll die Knochendichte mit der DXA-Methode bestimmt werden. Ausnahmen bestehen bei bereits bekanntem hohem Frakturrisiko z. B. aufgrund entsprechender vorhandener Risikofaktoren oder einer bereits vorliegenden QUS- oder QCT-Messung, die ein hohes Frakturrisiko indiziert. Um eine unnötige doppelte Diagnostik zu vermeiden, ist daher als Regelfall die DXA-Messung empfohlen.

Es gilt, wie unter Kapitel 6.3. empfohlen, dass, wenn die Ergebnisse einer DXA-Knochendichtemessung keine ausreichende ärztliche Entscheidungsgrundlage liefern, ein alternatives Messverfahren zur Frakturrisikoabschätzung erwogen werden kann.

6. In folgender Ausnahmesituation kann eine quantitative Ultraschallmessung als Erstdiagnostik sinnvoll sein: Als Bestandteil des Risiko-Assessments bei bestimmten Untergruppen von Hochrisikopatientinnen und -patienten, bei denen nur unter erschwerten Bedingungen eine DXA-Messung durchgeführt werden kann, als Vortest vor einer DXA-Untersuchung im Falle eines hohen Gesamtrisikos.

Wenn mit der DXA-Methode eine Messung weder an mindestens einer Hüfte noch an der LWS möglich oder verwertbar ist, kann eine QCT-Messung primär infrage kommen.

8.4 Erfassung von Wirbelkörperfrakturen

Empfohlen wird eine bildgebende Diagnostik der Wirbelsäule bei:

1. akuten, neu aufgetretenen, starken und/oder unverändert über Tage anhaltenden umschriebenen Rückenschmerzen, die frakturverdächtig sind
2. chronischen Rückenschmerzen, die bisher nicht abgeklärt wurden
3. einem auffälligen klinischen Befund an der Wirbelsäule (Gunnes M et al. 1996 , Kaptoge S et al. 2004 , Roux C et al. 2007 , Abe K et al. 2008 , Tobias JH et al. 2006 , Middleton ET et al. 2009 , Xu W et al. 2011 , Green AD et al. 2004 , Olszynski WP et al. 2022) mit <ol style="list-style-type: none">Größenverlust um ≥ 5 cm seit dem 25. LebensjahrGrößenverlust um > 2 cm bei Verlaufsuntersuchungenhohem Lebensalterniedrigen Knochendichtewertenmehreren Vorfrakturen

Die Erfassung von Wirbelkörperfrakturen ist essenziell, da die Bestimmung des Risikos für Wirbelfrakturen im DVO Algorithmus Zielparame-ter in der Berechnung des Frakturrisikos ist, Wirbelkörperfrakturen das Frakturrisiko nachhaltig erhöhen (s. Kapitel Risikofaktor Wirbelkörperfraktur), das Wissen um prävalente Wirbelfrakturen wichtig in der Risikobestimmung ist und das Frakturrisiko nach klinischer wie klinisch inapparenter Wirbelkörperfraktur im selben Ausmaß erhöht liegt.

Adäquat sind entweder Röntgenaufnahmen der BWS und LWS oder eine andere Bildgebung, die hinreichend über das mit Wirbelkörperfrakturen verbundene erhöhte Risiko für zukünftige Frakturen Auskunft gibt. Bei entsprechender Erfahrung ist dies auch bei einem vertebra- len Fraktur Assessment mittels DXA (VFA) gegeben ([Hospers IC et al. 2009](#), [Jager OL et al. 2010](#), [McCloskey E et al. 2008](#), [ISCD 2013](#)).

Empfehlung	
Die Erfassung von Wirbelkörperfrakturen soll entsprechend der klinischen Beschwerdesymptomatik und des Untersuchungsbefundes im Rahmen der Basisdiagnostik mit einer verfügbaren adäquaten radiologischen Methodik erfolgen.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad Expertenkonsens
	Konsensstärke 19 von 19 Starker Konsens

DXA-VFA (vertebrale Fraktur Analyse)

Die Übereinstimmung in der Beurteilung prävalenter Wirbelfrakturen unter Verwendung des semiquantitativen Ansatzes nach Genant zwischen DXA-VFA und Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule ist gut (κ : 0,74-0,96) ([Diacinti D et al. 2012](#), [Domiciano DS et al. 2013](#)). Die konventionelle Röntgenaufnahme der Wirbelsäule bleibt nach wie vor der (Gold-)Standard, mit dem DXA-VFA-Bilder in Studien zur Validität und Reproduzierbarkeit der VFA verglichen werden ([Bazzocchi A et al. 2012](#), [Fuerst T et al. 2009](#), [Rea JA et al. 2000](#), [Schousboe JT et al. 2006](#), [Vokes TJ et al. 2003](#)). Im Vergleich zu konventionellen Röntgenaufnahmen hat die DXA-VFA mehrere Vorteile, darunter geringere Kosten, wesentlich geringere Strahlenbelastung, weniger Schräglage ([Adams JE et al. 2010](#)) und größere Bequemlichkeit für die Patientinnen und Patienten, da zur gleichen Zeit die BMD-Messungen durchgeführt werden können. Die effektive Strahlendosis liegt für eine Kombination von digitalen lateralen Röntgenbildern der Lenden- und Brustwirbelsäule bei 0,5 Millisievert (mSv) ([Schegerer A et al. 2019](#)), bei einer VFA liegt diese Berichten zufolge zwischen 0,002 und 0,05 mSv, und somit verglichen mit 0,01 mSv für eine DXA mit Fächerstrahl ([Blake GM et al. 2006](#)) und <0,001 mSv für eine DXA mit Bleistiftstrahl ([Lewis M et al. 1994](#)), in ähnlich niedriger Größenordnung. Zu den Einschränkungen der DXA-VFA gehören eine geringere Bildauflösung, was zu einer geringeren Anzahl sichtbarer Wirbel führt, insbesondere im Bereich der Brustwirbelsäule zwischen T4 und T6 ([Damiano J et al. 2006](#)), und eine geringere Fähigkeit, Frakturen milder Ausprägung (Genant Grad 1) zu erkennen.

Die Internationale Gesellschaft für klinische Densitometrie (ISCD) hat in ihren offiziellen Stellungnahmen Empfehlungen zur Definition und Meldung von Frakturen bei VFA abgegeben ([ISCD 2020](#)). Für die ISCD sollte die zur Identifizierung von Wirbelfrakturen angewandte Methodik den standardmäßigen radiologischen Ansätzen ähnlich sein und im Bericht angegeben werden. Die Frakturdiagnose sollte auf einer visuellen Beurteilung beruhen und eine Bewertung des Grades/Schweregrades beinhalten; die Morphometrie allein wird nicht empfohlen, da sie für die Diagnose unzuverlässig ist. Für die ISCD schließlich ist die visuelle semiquantitative Genant-Methode die derzeitige klinische Methode der Wahl für die Diagnose von Wirbelbrüchen mit VFA und der Schweregrad der Deformität kann auf Wunsch durch morphometrische Messungen bestätigt werden. Die IOF-ESCEO hat kürzlich europäische Leitlinien für die Diagnose und Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen herausgegeben, die auch Empfehlungen zur VFA enthalten ([Kanis J et al. 2019](#)). Die National Osteoporosis Foundation (NOF) schließlich veröffentlichte 2014 einen Leitfaden für Kliniker zur Prävention und Behandlung von Osteoporose, der auch Indikationen für die Wirbelsäulen-Bildgebung enthält ([Cosman F et al. 2014](#)). Die Empfehlungen aller drei sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

VFA ist ein Verfahren zur Erkennung von Wirbelkörperfrakturen. Mit VFA kann keine Differenzialdiagnose einer WK-Verformung anderer Genese gemacht werden. Eine Wirbelkörperfraktur kann angenommen werden bei Höhenabnahmen der Vorder-, Mittel-, oder Hinterkante eines Wirbels um mehr als 20 %, sofern diese Deformitäten sich nicht auf andere erkennbare Ursachen zurückführen lassen. In Bezug auf die praktische Anwendung einer VFA-Messung wird auf den jeweiligen Zulassungsstatus für diese Indikation verwiesen. Das Vorliegen einer Deformität eines Wirbelkörpers ist nicht gleichbedeutend mit dem Vorliegen einer Osteoporose-spezifischen Fraktur. Die Differenzialdiagnostik kann weitere bildgebende Diagnostik neben dem konventionellen Röntgen erfordern. Es können alternativ aber auch aktuelle andere bildgebende Befunde, wie z. B. eine Seitenaufnahme des Thorax mit Nachweis von typischen Sinterungsfrakturen, die bereits hinreichend über das mit Frakturen erhöhte Risiko Auskunft geben, in die Diagnostik einbezogen werden. Bei einem Nachweis von Frakturen sollte eine weitere differenzialdiagnostische Abklärung zum Ausschluss sekundärer Ursachen der Frakturen durchgeführt werden. Frische Wirbelkörperbrüche

sind in der Frühphase oft röntgenologisch nicht eindeutig nachweisbar ([Diacinti D et al. 2012](#), [Domiciano DS et al. 213](#)).

Die VFA liefert zusätzlich Informationen zur Aortenkalzifikation, die das Ergebnis einer DXA Knochendichtemessung beeinträchtigt.

8.5 Basislabor

8.5.1 Aufgaben des Basislabors

Die Knochendichteminderung per se ist nicht spezifisch für das Vorliegen einer Osteoporose. Verschiedene klinische Konstellationen können eine verminderte Knochendichte bedingen. Aus diesem Grunde ist bei erniedrigt liegenden Knochendichtewerten eine laborchemische Differenzialdiagnostik durchzuführen, um Pathologien auszuschließen. Bei einem Teil der untersuchten Risikopatientinnen und -patienten finden sich laborchemische Besonderheiten, die auf eine sekundäre Osteoporose oder klinisch nicht zu erfassende Frakturrisiken hinweisen oder Besonderheiten der Diagnostik und Therapie nach sich ziehen ([Jamal SA et al. 2005](#), [Tannenbaum C et al. 2002](#), [Ryan CS et al. 2011](#), [Abrahamsen B et al. 2005](#), [Seck T et al. 1997](#), [Fink HA et al. 2016](#)). Hierbei handelt es sich um einen Expertenkonsens, da vergleichende prospektive Untersuchungen zum Stellenwert verschiedener Parameter weitgehend fehlen.

Ziel des Basislabors ist

1. die Prüfung der wichtigsten laborchemisch erfassbaren Risikofaktoren bzw. Hinweise auf sekundäre Osteoporosen differenzialdiagnostisch in Frage kommender anderer Osteopathien zu identifizieren,
2. die Differenzialdiagnose einer bestehenden Osteomalazie, die ebenfalls mit niedrigen Messwerten der Knochendichte einhergeht, im Einzelfall zu ermöglichen,
3. die Überprüfung von Kontraindikationen für eine medikamentöse Therapie.

8.5.2 Bestandteile des Basislabors

Die untenstehende Tabelle zeigt die Bestandteile des empfohlenen Basislabors und nennt einige der wichtigsten damit zu klärenden Differenzialdiagnosen. Es sollten sowohl CRP als auch BSG bestimmt werden, da Ersteres vorwiegend auf eine Erhöhung von Interleukinen, die BSG auf eine Veränderung der Plasmaproteine reagiert ([Anliker M et al. 2009](#)).

Empfehlung	
Die in der Basislaborparameter-Tabelle zusammengefassten Laboruntersuchungen sollen als Basislabor durchgeführt werden	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad Expertenkonsens
	Konsensstärke 19 von 19 Starker Konsens

Basislaborparameter	Differenzialdiagnostik/Hinweis auf
Serum-Calcium	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Primärer Hyperparathyreoidismus, paraneoplastisches Syndrom oder andere Ursachen einer Hyperkalzämie • ↓ z.B. sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption • ↓ Hypocalcämie als Kontraindikation für mehrere Osteoporose-Medikamente
Serum-Phosphat	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Niereninsuffizienz Stadium 4 • ↑ sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus • ↓ Malabsorption • ↓ Hypophosphatämie, z. B. im Rahmen einer XLH, onkogene Osteomalazie, Fanconi Syndrom
Alkalische Phosphatase (AP) (Serum)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ z.B. Osteomalazie • ↓ möglicher Hinweis auf das Vorliegen einer Hypophosphatasie • ↓ unter langjähriger antiresorptiver Therapie
Gamma-GT	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ DD hepatisch bedingter AP-Erhöhung, • ↑ Zöliakie oder Alkoholabusus (Sturzrisiko↑) • ↓ Leberschädigung

Kreatinin-Clearance (GFR) *	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ renale Osteopathie • ↓ Höhergradige Niereninsuffizienz als Kontraindikation für verschiedene Medikamente <p>*In der Fachinformation zu Zoledronat wird explizit die Verwendung der Cockcroft-Gault- Formel auf der Basis des gegenwärtigen Körpergewichts als Grundlage der Abschätzung der Kreatinin-Clearance (GFR) aufgeführt.</p>
C-Reaktives Protein	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ entzündliche Erkrankung • ↑ Malignom-Hinweis
BSG	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ entzündliche Erkrankung, rheumatische Erkrankung, Autoimmun Erkrankung • ↑ Bei auffälligem Wert zusätzlich wegen möglichen Hinweises auf eine Paraproteinämie Eiweißelektrophorese ggf. mit Immunfixation veranlassen • Multiples Myelom
Kleines Blutbild	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweise auf entzündliche und maligne Erkrankungen oder • Zöliakie
TSH	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ <0,45 mU/L endogen oder durch L-Thyroxin-Medikation bedingt als Risikofaktor für Frakturen
Serum-Natrium	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Risikofaktor für Hüftfrakturen • ↓ erhöhtes Sturzrisiko
Serum-Eiweißelektrophorese	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweise auf eine monoklonale Gammopathie oder Hypogammaglobulinämie als Hinweis auf MGUS oder Multiples Myelom bzw. auf eine systemisch inflammatorische Erkrankung, Albuminmangel (verfälscht Ca-Wert)

Erweiterte Labordiagnostik

Bei Auffälligkeiten im Basislabor kann eine weitergehende laborchemische Diagnostik notwendig werden, die die untenstehende Tabelle an einigen Beispielen ausführt. Generell gilt, dass, je auffälliger die klinische Befundkonstellation ist, z. B. mit multiplen Frakturen in der Anamnese, deutlich erniedrigt liegenden Knochendichtewerten, therapierefraktärem Verlauf trotz intensivierter Therapie, die Differenzialdiagnostik vertieft stattfinden sollte. In solchen Fällen ist eine Knochenbiopsie und humangenetische Untersuchung im Verlauf zu

erwägen, des Weiteren die Zuweisung an Spezialisten. Es gibt aber auch Einzelfälle, bei denen trotz intensivierter Diagnostik die Ursache der Schwere der Fragilität nicht endgültig geklärt werden kann. In solchen Fällen ist eine erneute Diagnostik im Verlauf zu erwägen.

Sind Laborwerte im Basislabor oder dem erweiterten Labor verändert, sollte ggf. eine Spezialistin oder ein Spezialist in die weitere Diagnostik und Therapie einbezogen werden. Die in dieser Leitlinie genannten Empfehlungen zur Therapie gelten dann in vielen Fällen nicht mehr oder müssen modifiziert werden. Kontraindikationen von Osteoporose-Medikamenten (s. Kapitel medikamentöse Therapie) sind hierbei gezielt zu beachten.

1. Vorschläge zur erweiterten Labordiagnostik: Laborparameter zur Abklärung von Auffälligkeiten im Basislabor

Abweichender Parameter	Empfohlene Differenzialdiagnostik
Serum Calcium ↓	Albumin korrigiertes Calcium berechnen, z. B. bei MGUS 25-OH Vitamin D
Serum Calcium ↑	Parathormon 24 Std Ausscheidung Calcium und Phosphat 1,25 (OH) 2- Vitamin D (Sarcoidose) Vitamin D Hypervitaminose?
Alkalische Phosphatase ↑	AP Iso-Enzyme Ggf. Skelettszintigraphie
Alkalische Phosphatase ↓	AP Iso-Enzyme Pyridoxal-5-Phosphat (Vit B6) Ggf. Humangenetik
TSH ↓ ↑	fT3, fT4 Thyroxin oder Trijodthyronin Substitution?
Monoklonale Gammopathie, MGUS	Immunfixation Leichtketten
Krea ↓, GFR ↓	iPTH, 1,25 (OH) ² -Vitamin D

In der erweiterten Diagnostik ist zudem die Bestimmung der Tryptase zur laborchemischen Diagnostik einer systemischen Mastozytose zu nennen. Die Messung der Calciumausscheidung im 24-Stunden-Urin kann insbesondere im Hinblick auf die Diagnosestellung einer idiopathischen Hyperkalziurie als optionaler Bestandteil der Labordiagnostik erwogen werden

2. Vitamin D Bestimmung

Eine generelle Messung von 25-Hydroxy-Vitamin D und gezielte Vitamin D-Supplementierung als Alternative zu einer pauschalen Vitamin D-Supplementierung ist aufgrund der Kosten und der zu wenig standardisierten Messmethoden mit bis zu 30 % Schwankungsbreite umstritten ([Cavalier E et al. 2009](#)). Eine Messung sollte aber bei Hinweisen auf eine Osteomalazie im Labor oder klinisch sowie bei bestimmten Bevölkerungsgruppen bzw. Krankheiten vor und unter einer Substitutionstherapie erfolgen (z. B. bei Personen mit geringer Sonnenlichtexposition, Trägerinnen verhüllender Kleidung, bei einer Niereninsuffizienz oder gastrointestinalen Erkrankungen oder anderen Hinweisen auf einen schweren Vitamin D-Mangel).

Empfehlung	
Die Bestimmung der 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegel sollte nur in ausgewählten Fällen (z. B. V. a. Osteomalazie oder bei Enzym induzierender Antikonvulsiva Therapie) durchgeführt werden.	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad 3d, (SIGN 2015)
	Konsensstärke 19 von 19 Starker Konsens

3. Testosteronbestimmung beim Mann

Männer mit einer Osteoporose haben häufig einen Hypogonadismus ([Fink H et al. 2006](#)). Bei hypogonaden Männern ist die Frakturrate 1,5- bis 2-fach erhöht ([s. Kapitel 5.3.1](#)). Testosteron führt bei diesen Männern zu einer Zunahme der Knochendichte ([Tracz MJ et al. 2006](#)).

Empfehlung	
Bei Männern mit Osteoporose sollte bei entsprechendem klinischem Verdacht zum Ausschluss eines zugrunde liegenden Hypogonadismus eine Testosteronbestimmung (totales Testosteron; morgendliche Blutentnahme) durchgeführt werden.	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad Expertenkonsens
	Konsensstärke 19 von 19 Starker Konsens

Ein weiterer optionaler Bestandteil des erweiterten Labors ist die Kadmiumbestimmung im Urin bei unklaren Fällen von Osteoporose oder Verdacht auf eine erhöhte Exposition bei grenzwertigem Risiko für die Therapieentscheidung. Es liegen aber keine standardisierten Evaluationen im Hinblick auf das Frakturrisiko vor ([siehe Kapitel 4.2](#)).

Hinsichtlich der Bestimmung von Knochenbauparametern wird auf das Kapitel messtechnische Risikofaktoren verwiesen.

Empfehlung	
Sind Laborwerte im Basislabor oder dem erweiterten Labor verändert, sollte ggf. Eine Spezialistin/ein Spezialist in die weitere Diagnostik und Therapie einbezogen werden.	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad Expertenkonsens
	Konsensstärke 19 von 19 Starker Konsens

8.6. Andere bildgebende Verfahren, Knochenbiopsie

CT, MRT und szintigraphische Untersuchungen haben keinen routinemäßigen Stellenwert in der Basisdiagnostik der Osteoporose. Diese Methoden spielen aber eine wichtige Rolle bei der differenzialdiagnostischen Abklärung und bei bestimmten Fragestellungen der Diagnostik und der Therapie (z. B. Alter einer Fraktur, Stabilität einer Fraktur, Abgrenzung von pathologischen Frakturen). Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die corticale Porosität in der HRpQCT Messung bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zusätzliche Informationen zur Frakturrisikoerhöhung bei Diabetes mellitus Typ 2 liefert ([Yu, E et al. 2015](#), [Rubin M et al 2016](#), [Patsch J et al. 2013](#)).

Die Knochenbiopsie erlaubt über die Klinik- und Laboruntersuchungen hinaus die Diagnose seltener sekundärer Formen einer Osteoporose (z. B. Mastozytose, Lymphom, Plasmozytom) und eine genaue Beurteilung von Mineralisationsstörungen bei unentkalkten Biopsien. In der Primärdiagnostik der Osteoporose hat sie keinen festen Stellenwert. Bei unplausiblen Befunden oder Verläufen sind Knochenbiopsien überlegenswert.

[Literaturverzeichnis zu Kapitel 8](#)

9. Therapie

9.1 Generelle Anmerkungen zur Therapie

Aufgrund der fortlaufenden Änderungen der Fachinformationen der Basistherapie und der spezifischen medikamentösen Therapie der Osteoporose wird in Bezug auf die Indikationen, Kontraindikationen, Nebenwirkungen, Hinweise und Vorsichtsmaßnahmen auf die jeweils gültige und aktuelle Fachinformation verwiesen. Die nachfolgenden Einschätzungen geben den aktuellen Stand der Fachinformationen wieder.

Gegenstand dieses Kapitels sind Empfehlungen zur Therapie der Osteoporose bei Männern ab 50 Jahren und bei postmenopausalen Frauen.

Für Kinder, Jugendliche, prämenopausale Frauen, Frauen und Männer mit einer schweren Niereninsuffizienz und Frauen und Männer mit einer sekundären Osteoporose wird auf die Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften verwiesen, in deren inhaltlichen Bereich die besonderen Formen der Osteoporose bei diesen Personengruppen fallen.

9.2 Basistherapie

9.2.1 Umsetzung der generellen Maßnahmen zur Prophylaxe von Frakturen, psychosoziale Betreuungsmaßnahmen zur Prophylaxe von Frakturen

Die Osteoporose-Therapie wird in Basistherapie und spezifische Therapie unterschieden. Grund hierfür ist, dass in Abhängigkeit von der Ausprägung des Frakturrisikos und bereits einer eingetretenen Osteoporose-typischen Fraktur unterschiedliche Strategien und Therapien zur Prävention von Frakturen empfehlenswert sind.

Die Primärprävention richtet sich an die Gesamtbevölkerung unabhängig vom individuellen Risiko, um sowohl auf individueller, insbesondere aber auf Bevölkerungsebene das Risiko osteoporotischer Frakturen zu minimieren. Die Sekundärprävention dient der Erkennung und Behandlung von Menschen mit einem individuell deutlich erhöhten Risiko solcher Frakturen. Als Tertiärprävention wird die Verhinderung weiterer Frakturen bei Menschen mit bereits mindestens einer Osteoporose-typischen Fraktur bezeichnet. Die Basistherapie oder Basisempfehlungen gelten für alle Präventionsformen, die spezifische Therapie (Kapitel 10.5.) in der Sekundär- und Tertiärprävention.

Bei allen Risikopersonen wird, unabhängig von einer spezifischen medikamentösen Therapie, eine Umsetzung der generellen Maßnahmen zur Prophylaxe von Frakturen empfohlen. Die Barrieren, die eine Umsetzung der allgemeinen Prophylaxe-Maßnahmen erschweren, sollten eruiert und, wenn möglich, beseitigt werden.

Bei Patientinnen und Patienten mit einer Glucocorticoid-Therapie sollte zur Minimierung des bereits durch die Grundkrankheit bedingten erhöhten Frakturrisikos eine suffiziente, eventuell intensivierete Behandlung der Grunderkrankung mit optimaler Reduktion der Krankheitsaktivität angestrebt werden. Dabei ist empfohlen, Glucocorticoide unter individueller Abwägung von Risiko und Nutzen so kurz und niedrig wie nötig zu dosieren.

Empfehlung	
Die Umsetzung der generellen Maßnahmen zur Prophylaxe von Frakturen soll bei allen Risikogruppen erfolgen.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad Expertenkonsens
	Konsensstärke 18/18 Starker Konsens

Empfehlung	
Beeinflussbare Risikofaktoren sollen nach Möglichkeit minimiert werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad Expertenkonsens
	Konsensstärke 18/18 Starker Konsens

Durch eine psychosoziale Betreuung von Patientinnen und Patienten nach Stürzen und Frakturen sollte der Angst vor weiteren Ereignissen und dem Circulus vitiosus einer weiteren Mobilitätseinschränkung entgegengewirkt werden. Zur Verbesserung und/oder zum Erhalt der Teilhabe kann auch ein Training der Handlungsfähigkeiten in den individuellen Lebensbereichen beitragen. Der Kontakt mit fachlich ausgewiesenen Selbsthilfegruppen ist zu empfehlen ([Verweis auf Kapitel 9.6. mit Details zur Schmerztherapie](#)).

Empfehlung	
Weitere begleitende Maßnahmen zur Krankheitsbewältigung sollten empfohlen werden (z. B. Selbsthilfegruppen)	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad Expertenkonsens
	Konsensstärke 18/18 Starker Konsens

9.2.2 Calcium

[Es wird auch auf Kapitel 6.2 verwiesen.](#)

Bezüglich der Empfehlungen zu der Therapie mit Calcium und Vitamin D ist zu unterscheiden

1. bei Patientinnen und Patienten mit einer Osteoporose ohne eine spezifische medikamentöse Osteoporose-Therapie und
2. bei Patientinnen und Patienten mit einer Osteoporose, die eine spezifische medikamentöse Osteoporose-Therapie erhalten oder bei denen eine solche Therapie geplant ist.

Für Osteoporose-Patientinnen und Osteoporose-Patienten ohne eine spezifische medikamentöse Osteoporose-Therapie wird eine Zufuhr von 1.000 mg Calcium täglich mit der Nahrung als Basistherapie empfohlen. Nur, wenn die empfohlene Calciumzufuhr mit der Nahrung nicht erreicht wird, sollte eine Supplementierung mit Calcium durchgeführt werden. Hierbei sind hochdosierte Einzelgaben nicht empfohlen. Eine Überprüfung der Calciumzufuhr kann beispielsweise durch spezielle Fragebögen zur Ernährung erfolgen. Eine Supplementierung mit 800 bis 1.000 internationalen Einheiten Vitamin D3 täglich wird bei unzureichender oder unsicherer Eigenproduktion oder Zufuhr mit der Nahrung empfohlen.

In vielen Therapiestudien wurde eine Supplementierung mit Calcium und Vitamin D durchgeführt. Aufgrund der Möglichkeit von Hypokalzämien unter einer antiresorptiven

Therapie der Osteoporose ist eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D bei allen Patientinnen und Patienten mit einer antiresorptiven medikamentösen Osteoporose-Therapie besonders wichtig.

Vor allem bei einer Anwendung von parenteralen Antiresorptiva ist eine tägliche Gesamtzufuhr von mindestens 1.000 mg Calcium und eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D ggf. durch eine adäquate Vortherapie mit Calcium und Vitamin D sicherzustellen, gleiches gilt bei einer Therapie mit dem Osteoanabolikum Romosozumab, das auch eine antiresorptive Wirkung insbesondere in den ersten Monaten ausübt.

Bei der Anwendung von Denosumab in Osteoporose-Dosierung ([Dawson-Hughes B et al. 1990](#)) und bei parenteralen Bisphosphonaten ([Reid IR et al. 1995](#)) sind selten Fälle von schweren Hypokalzämien bei Patientinnen und Patienten mit einer Neigung zu Hypokalzämien beschrieben. Eine Hypokalzämie ist bei der Anwendung von Bisphosphonaten und Denosumab eine Kontraindikation ([s. auch Kapitel 9.5.4](#)).

Die Sicherstellung der Vitamin D-Versorgung erfordert auch eine entsprechende Ernährungsberatung bzw. Überprüfung der Adhärenz bezüglich der Umsetzung einschließlich verordneter Medikamente.

Unter www.gesundheitsinformation.de findet sich ein Calciumrechner, mit dem die Calciumversorgung durch die Ernährung abgeschätzt werden kann.

Die 25-Hydroxy-Vitamin D3-Serumkonzentration war in zwei Beobachtungsstudien auch mit der Frakturrate bzw. Änderungen der Knochendichte unter einer antiresorptiven medikamentösen Osteoporose-Therapie assoziiert ([Carmel AS et al. 2012](#), [Díez-Pérez A et al. 2012](#))

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

Empfehlung	
Die Versorgung mit einer ausreichenden Menge an Calcium und Vitamin D soll sichergestellt werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens
Belegende Evidenz	
Liu C, Kuang X, Li K, Guo X, Deng Q, Li D. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Food Funct 2020; 11: 10817. OXFORD 1	

Empfehlung	
Bei Patientinnen und Patienten ohne eine spezifische medikamentöse Therapie soll die Ernährung mindestens 1.000 mg Calcium täglich enthalten.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens
Belegende Evidenz	
Liu C, Kuang X, Li K, Guo X, Deng Q, Li D. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Food Funct 2020; 11: 10817 LoE 1	

Empfehlung	
Calcium-Supplemente sollten eingenommen werden, wenn die Menge von 1.000 mg Calcium/Tag durch die Ernährung nicht sicher erreicht werden kann.	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens
Belegende Evidenzen	
<p>Dawson-Hughes B, 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 Sep 27;323(13):878-83 Evidenzgrad 1++ SIGN</p> <p>Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ (1995) Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: A randomized controlled trial. Am J Med 98:331-335 Evidenzgrad 1+ SIGN</p>	

Empfehlung	
Bei Patientinnen und Patienten mit einer spezifischen medikamentösen Therapie, insbesondere bei der Anwendung von Antiresorptiva, soll die Versorgung mit 1.000 mg Calcium zur Vermeidung einer Hypokalzämie bei ausreichender Einnahme von Vitamin D sichergestellt werden. Darauf soll besonders bei der Anwendung parenteraler Antiresorptiva und dem Osteoanabolikum Romosozumab geachtet werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1 Belegende Evidenz: Zulassungsstudien (s. Kapitel Präparate)
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens

Empfehlung	
Die Vitamin D-Supplementierung soll, bei einer generell empfohlenen Tagesdosis von 800 IE Cholecalciferol, 2.000-4.000 IE Cholecalciferol nicht überschreiten.	Grad der Empfehlung A
	Güte der Evidenz 1
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens
Belegende Evidenz:	
Liu C, Kuang X, Li K, Guo X, Deng Q, Li D. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Food Funct 2020; 11: 10817 LoE 1	
Dai, Z.; McKenzie, J.E.; McDonald, S.; Baram, L.; Page, M.J.; Allman-Farinelli, M.; Raubenheimer, D.; Bero, L.A. Assessment of the Methods Used to Develop Vitamin D and Calcium Recommendations-A Systematic Review of Bone Health Guidelines. Nutrients 2021, 13, doi:10.3390/nu13072423. Keine Bewertung nach OXFORD möglich	

Empfehlung	
Im Falle einer Bolusgabe soll die Höhe der maximalen Einzeldosis 20000 I.E. nicht überschreiten.	Grad der Empfehlung A
	Güte der Evidenz Expertenkonsens
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens
Belegende Evidenz:	
Mazess, Richard B., Heike A. Bischoff-Ferrari, and Bess Dawson-Hughes. "Vitamin D: bolus is bogus—a narrative review." JBMR plus 5.12 (2021): e10567. Keine Bewertung nach OXFORD möglich	

Bezüglich der Dosierung und der Toxizität von Vitamin D (hier Cholecalciferol) wurden in den letzten 10 Jahren sehr viele neue Erkenntnisse gewonnen. In den Jahrzehnten zuvor waren für die Therapie des Vitamin D-Mangels und der kindlichen Rachitis teilweise sehr hohe Einzeldosierungen verwendet worden ([Bilezikian, J.P. et al. 2021](#)). Die zugrunde liegende Vorstellung war, dass die Verabreichung eines Hormonvorläufers ausreichend durch die systemische und die lokale Kapazität der 1alpha-Hydroxylase kontrolliert würde und nicht zu einer übermäßigen Hormonaktivierung führen würde und Toxizitätsprobleme, wie z. B. eine Hyperkalzämie oder andere nicht gewünschte Nebenwirkungen, verhindern würde.

Neuere Studien haben allerdings überraschend ergeben, dass die Verabreichung einer hohen Einzeldosis (300.000-500.000 U) zur Supplementation beim älteren Menschen einen Anstieg von Stürzen und Frakturen bedingte ([Sanders K.M. et al. 2010](#); [Smith H. 2007](#)). Diese Studien betreffen die Supplemente in der Population der Osteoporose-Patientinnen und -Patienten. Bei Empfehlungen zur Therapie der Rachitis werden nach wie vor auch hohe Dosierungen nicht als obsolet angesprochen, wenngleich auf dem Hintergrund, der bei der Osteoporose und im hohen Alter erhobenen Befunde auch hier eine kritische Überprüfung stattfinden sollte ([Bilezikian, J.P. et al. 2021](#)).

Erklärungen aus der Pathophysiologie können darin bestehen, dass eine anhaltende Aktivierung der Vorläufer in der Zielzelle zu einer langdauernden Hochregulation der 24-Hydroxylase führen, die neu aktiviertes Vitamin D-Hormon sofort wieder inaktiviert und damit gewünschte Effekte blockiert. Cholecalciferol selbst hat wohl auch in der Zelle mehr eigene Wirkungen, als bis dato ins Kalkül gezogen wurden, die an der Vermittlung unerwünschter Wirkungen beteiligt sein könnten ([Mazess R.B. et al. 2021](#)).

Die aktuellen Empfehlungen zu Vitamin D durch das Institute of Medicine, die Deutsche Gesellschaft für Ernährung, die Endocrine Society und die Osteoporosis Foundation IOF lauten, dass unter einer Supplementation mit 800 U/die beim über 65-jährigen Menschen in 97 % der Betroffenen ein Vitamin D-Mangel korrigiert werden kann ([Bischoff-Ferrari H.A. 2020](#)). Für die hier angesprochene Klientel ist die tägliche, maximal die zweiwöchentliche kumulative Dosierung der beabsichtigten Tagesdosis empfohlen.

Bezüglich Toxizität kann festgestellt werden, dass die oberste Grenze des Normalbereiches

im Serum bei 250 nMol/l 25-OH-D3 (100 ng/ml) angesetzt ist, und dass diese Grenze Sicherheit gibt. Die Grenze zur Toxizität wird in der Literatur mit 750 nMol/l (300 ng/ml) angesetzt, sodass die genannte Grenze auch noch genügend Sicherheitsabstand einräumt ([Jones G. 2008](#)). In einer Sammlung von Kasuistiken wird der bei Personen mit klinischen Intoxikationszeichen gemessene Serumspiegel für 25-OH-D3 allerdings bereits im Bereich 150 bis 1220 ng/ml angegeben, sodass eher eine konservative Festlegung dieser Grenze angezeigt scheint ([Galior K. et al. 2018](#)). Die obere Grenze von 150 ng/ml wird auch in verschiedenen Leitlinien angegeben und erscheint sinnvoll ([Marcinowska-Suchowierska E. et al. 2018](#)). Abhängig von der individuellen Vitamin D-Sensitivität (individuelle Aktivität der metabolisierenden Enzyme 1 α - und 24-Hydroxylase) wurden bereits bei Dosen über 6.000 U/die über einen längeren Zeitraum Intoxikationen berichtet. Konservative Empfehlungen in der Literatur gehen dahin, dass eine tägliche Zufuhr von 2.000 U nicht überschritten werden sollten, bei dokumentierten Aufnahmestörungen liegen die höchsten Empfehlungen bei 4.000 U/die ([Dai Z. et al. 2021](#); [Kimball S.M et al. 2020](#)).

9.2.4 Vitamin K

Für eine ausreichende Versorgung mit Vitamin K ist zu sorgen, so wie auch für die ausreichende Versorgung mit Vitamin B und Folsäure, wie es in den Leitlinien des DVO als Empfehlung verankert ist. Darüber hinaus kann auch unter dem Gesichtspunkt der Therapiekosten bei dem derzeitigen Stand der Evidenz keine Empfehlung zur generellen Substitution bei Osteoporose ausgesprochen werden.

Empfehlung	
Vitamin K2 soll nicht zur spezifischen Therapie der Osteoporose verwendet werden. Rønn, S. H., Harsløf, T., Pedersen, S. B., & Langdahl, B. L. (2016). Vitamin K2 (menaquinone-7) prevents age-related deterioration of trabecular bone microarchitecture at the tibia in postmenopausal women. <i>European journal of endocrinology</i> , 175(6), 541-549.LoE2	Grad der Empfehlung A
	Güte der Evidenz 2
	Konsensstärke 16/16 1 Enthaltung Starker Konsens

Empfehlung	
Ein Vitamin K Mangel, der insbesondere bei chronisch Kranken vorkommt, sollte unter Beachtung von Wechselwirkungen mit Vitamin K Antagonisten, ausgeglichen werden.	Grad der Empfehlung B
	Güte der Evidenz Expertenkonsens
	Konsensstärke 16/17 keine Enthaltung 94% Konsens

Vitamin K ist ein Sammelbegriff für verschiedene fettlösliche Moleküle mit unterschiedlicher Wirkung und Pharmakologie, deren physiologische Bedeutung im Bereich der Blutgerinnung, der geordneten Mineralisierung des Skeletts und der Verhinderung von Verkalkung wichtiger Strukturen und Geweben liegt ([Simes D.C. et al. 2020](#); [Saito T. et al. 2020](#); [Mandatori D. et al. 2021](#); [Popa D.S. et al. 2021](#); [Mladenka P. et al. 2021](#); [Stock M. et al. 2021](#)). **Vitamin K1**, Phylloquinon, ist das eigentliche Vitamin K, das aus der Nahrung aufgenommen wird und Auswirkungen auf die Aktivität von γ -Carboxylase und γ -Carboxylierung von Proteinen und damit deren Funktion hat. Vitamin K-abhängige Proteine VKDP erfüllen multiple Funktionen, hauptsächlich in der Blutgerinnung und in der geordneten Mineralisierung (im Knochen) und in der pathologischen Verkalkung von Geweben (Arteriosklerose). **Vitamin K2**, Menaquinon, steht für eine Reihe von Abkömmlingen mit längeren Seitenketten, die durch Fermentieren von Nahrungsmitteln und/oder durch Aktivität des Mikrobioms im Darm entstehen. Sie haben eine andere Pharmakologie und benötigen möglicherweise eine getrennte ernährungsphysiologische Behandlung.

Vitamin K-abhängige Proteine im Knochen haben nach präklinischen Untersuchungen eher einen Einfluss auf die geordnete Mineralisierung und wirken eher hemmend auf die ungezielte Verkalkung (was plausibel ist mit der Verhinderung von Arteriosklerose-Verkalkungen). Funktionell wird der Knochen z. B. bei Osteocalcin-Mangel eher brüchiger trotz unveränderter oder sogar erhöhter BMD ([Sato T. et al. 2020](#); [Mandatori D. et al. 2021](#); [Stock M. et al. 2021](#)).

Vitamin K-Mangel ist labortechnisch schwierig nachzuweisen, in Zukunft werden HPLC-basierte und Massenspektrometrische Untersuchungen zur Verfügung stehen. Derzeit wird der Vitamin-K-Status durch Bestimmung untercarboxylierter Proteine nachgewiesen, wie

z.B. Osteocalcin oder Matrix-Gla-Protein. Die untercarboxylierten Proteine sinken unter einer Substitutionstherapie ab ([Zhang Y. et al. 2019](#); [Fusaro M. et al. 2017](#)).

Die empfohlene tägliche Zufuhr für Vitamin K ist 1 µg/kg KG. Die Bioverfügbarkeit ist extrem von der Nahrungsmittelmatrix und der Verfügbarkeit von Fett abhängig. Die Toxizität hoher Dosen ist verschwindend gering ([Simes D.C. et al. 2020](#); [Mladenka P. et al. 2021](#)). Vitamin K-Mangel ist, gemessen an den funktionellen Assays, häufig und beträgt bis zu 30 % der Bevölkerung, bis zu 50 % bei den chronischen Kranken (Diabetes, Rheuma, Hypertonie) ([Mladenka P. et al. 2021](#); [Riphagen I.J. et al. 2017](#)).

Die klinische Bedeutung einer Unterversorgung in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte und Fraktur-Inzidenz wurde in Assoziations-Studien untersucht. Viele Untersuchungen stammen aus dem Bereich der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) ([Shea M.K. et al. 2021](#)). Relativ sichere Ergebnisse zeigen einen Zusammenhang zwischen Gesamt-Mortalität und kardiovaskulärer Mortalität und niedriger Vitamin K-Zufuhr respektive niedrigem Vitamin K-Status ([Simes D.C. et al. 2020](#); [Zhang S. et al. 2019](#); [Mayer O. et al. 2021](#); [Palmer C.R. et al. 2021](#)). Interventionsstudien mit Vitamin K-Abkömmlingen in diesem Bereich konnten keine konsistente Reduktion dieser Mortalität nachweisen und sind kritisch zu betrachten ([Shea M.K. et al. 2021](#)).

Klinische Assoziationsstudien mit der Vitamin K-Zufuhr und dem Auftreten von Frakturen leiden unter der Heterogenität der untersuchten Gruppen, der Heterogenität verabreichter Supplemente und unter der variablen Verwendung von Surrogatparametern und beispielsweise Frakturnachweisen ausschließlich durch Befragung. Insgesamt sind die Ergebnisse von Metaanalysen nicht überzeugend und berichten bestenfalls Trends in Richtung Verbesserung von Surrogat-Parametern, am häufigsten genannt hier die LWS BMD ([Hu L. et al. 2021](#)).

Interventionsstudien mit Vitamin K1 Supplementen wurden in viel diskutierten Metaanalysen zusammengefasst, die bis zu 36 Studien einschlossen, mit dem Ergebnis, dass ein Effekt nicht auszuschließen aber auch nicht nachzuweisen sei. Die meisten eingeschlossenen Studien wiesen erhebliche qualitative Mängel auf und die Ergebnisse waren inkonsistent ([Mott A. et al. 2019](#); [Mott A. et al. 2020](#)).

Therapiestudien mit Vitamin K2 erbrachten ebenfalls inkonsistente Ergebnisse. Eine

Metaanalyse von 19 Studien aus dem Jahr 2015 fasst klinisch unveränderte Knochendichtewerte und fehlende Wirkung auf die Frakturrate zusammen, ein Ergebnis, zu dem auch eine zweite Metaanalyse aus 2019 kommt, die aus 18 eingeschlossenen RCTs keine signifikante Wirkung auf die Frakturrate erkennen konnte ([Su S. et al. 2021](#); [Su S. et al. 2019](#)). Eine Studie unter der Leitung von Bente Langdahl konnte in der Knochenhistologie einen erhaltenden Effekt für die Mikrostruktur des Knochens durch 375 µg/die Vitamin K2 nachweisen. Eine Folgestudie aus der gleichen Arbeitsgruppe konnte in osteopenischen postmenopausalen Frauen unter Verwendung von DXA and HRpQCT keinen Unterschied feststellen ([Ronn S.H. et al. 2016](#); [Ronn S.H. et al. 2021](#)). Andere Studien beschäftigten sich mit der Frage der additiven Wirkung zwischen Bisphosphonaten und Vitamin K sowie mit der additiven Wirkung zwischen Vitamin K und osteologischer Basistherapie mit Vitamin D und Calcium, dies erneut mit inkonsistenten Ergebnissen. Es existieren keine prospektiven RCT-Daten mit klinischen Endpunkten, wie Frakturen.

In Schlussfolgerung daraus bleibt zu konstatieren, dass ein Vitamin K-Mangel ausgeglichen werden sollte, wobei zur besseren und einfacheren Diagnose zukünftige Etablierung von verlässlichen Labormethoden abgewartet werden müssen.

Eine diätetische Empfehlung an die klinisch relevanten Gruppen der Risikopopulation chronisch Kranker ist zu empfehlen. Hierbei sind Dosierungen bis zu maximal 375 µg Vitamin K2 als wirksam für den Ausgleich des Mangels anzusehen, für die Supplementation gelten die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung. Die Beachtung der Fettlöslichkeit und der sehr variablen Bioverfügbarkeit ist dabei ein wichtiger Faktor. Es gibt derzeit keine genügend große Evidenz, um eine Therapie mit Vitamin K2 generell als frakturwirksame Therapie zu empfehlen, auch wenn die Therapie mit solchen Präparaten in Japan und einigen anderen asiatischen Ländern als Anti-Osteoporose-Therapie zugelassen ist.

9.2.5 Ernährung

Empfehlungen zur knochengesunden Ernährung werden im Kapitel Generelle Fraktur- und Osteoporoseprophylaxe formuliert. Generell sollte eine Mangelernährung, inklusive Eiweißunterernährung, möglichst vermieden werden.

9.2.6 B-Vitamine und Folsäure, Kalium, Grüner Tee

In verschiedenen Studien wurde der Effekt von B-Vitaminen, Folsäure, Kalium und auch von Nahrungsmitteln, wie z. B. grünem Tee, untersucht. [Ruan et al.](#) gingen in einer Metaanalyse der Frage nach dem Effekt von B-Vitaminen und Folsäure auf das Frakturrisiko und der Knochenumbaumarker nach. Die Autoren konnten keinen Effekt der Therapie bei Patientinnen und Patienten mit einer Gefäßerkrankung oder einem relativ normalen Plasma Homocysteinspiegel nachweisen ([Ruan J. et al. 2015](#)).

Enneman et al. konnten in einer randomisierten, kontrollierten Studie keinen Effekt von Vitamin B12 und Folsäure bei älteren Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Homocysteinspiegel im Blut nachweisen. Lediglich bei Patientinnen und Patienten mit einem Alter >80 Jahre konnte in der quantitativen Ultraschallmessung ein positiver Effekt gezeigt werden ([Enneman A.W. et al. 2015](#)).

Lambert und Mitarbeiter konnten für die Supplementierung mit Kalium in einer Metaanalyse zwar nachweisen, dass signifikant die renale Calcium- und Säureausscheidung reduziert wird und die Knochenabbaumarker ebenfalls sinken ([Lambert H. et al. 2015](#)). Positive Effekte auf das Frakturrisiko oder die Knochengesundheit können zwar vermutet werden, wurden aber bisher in der vorliegenden Literatur nicht nachgewiesen.

Xiang et al. zeigten in einer 2019 publizierten Metaanalyse einen Zusammenhang zwischen Konsum von grünem Tee und der Reduktion des Frakturrisikos (höchster vs. niedrigster Konsum RR 0,86, 95 % CI 0,78-0,94), was die Evidenz publizierter Daten zur positiven Beeinflussung der Knochendichte ergänzt ([Zhang et al 2017](#)).

9.2.7 Weitere therapeutische Ansätze

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

Liu et al. ([Liu Y. et al. 2014](#)) konnten in einem Cochrane Review mit 108 RCTs keine Hinweise für einen positiven Effekt von verschiedenen chinesischen Kräutern oder Naturheilverfahren in der Behandlung der Osteoporose feststellen.

In einer RCT konnten Winklmayr et al. ([Winklmayr M. et al. 2014](#)) positive Effekte einer

kombinierten Anwendung einer Radontherapie, Bäderkur und körperlichem Training (Bergwandern) auf den Knochenstoffwechsel (OPG, RANKL, OPG/RANKL-Ratio) und auf das allgemeine Wohlbefinden nachweisen. In Bezug auf die Schlüsselfrage konnte allerdings keine Reduzierung des Frakturrisikos oder positiver Effekt auf die Knochendichte nachgewiesen werden. Somit liegt für eine Empfehlung vor dem Hintergrund der Schlüsselfrage keine ausreichende Evidenz vor.

Vitamin C zeigt einen dosisabhängigen Effekt auf die Knochendichte am Schenkelhals und der LWS und ebenso einen Rückgang der Frakturinzidenz für Hüftfrakturen. Die Studien sind für eine Empfehlung in der Leitlinie derzeit noch zu heterogen ([Malmir H. et al. 2018](#); [Sun Y. et al. 2018](#)).

9.2.8 Körperliches Training und Bewegung

Empfehlung	
Ein Programm zur Verbesserung von Kraft, Balance und Koordination soll im Rahmen der Osteoporose-Therapie durchgeführt werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens
Belegende Evidenz: Zhao R et al. Exercise interventions and prevention of fall-related fractures in older people: a meta-analysis of randomized controlled trails. Int J Epidemiol 2017; 46: 149-161. OXFORD 1	

Die vorliegende Literatur belegt einen positiven Effekt von Training und körperlicher Aktivität auf das Auftreten von Stürzen und sturzbedingten Frakturen bei älteren Menschen ([Zhao R. et al. 2017](#)). Körperliches Training zeigt außerdem einen Effekt auf die Muskelkraft und den Körperfettanteil bei bestimmten Trainingsformen ([Chan D.C. et al. 2017](#)). Ferner besteht 1++ Evidenz, dass die Knochendichte bei postmenopausalen Frauen durch körperliches Training

verbessert werden kann ([Zhao R. et al. 2017](#); [Shojaa et al. 2020](#)). Bei Männern hingegen konnte die aktuellste Evidenz (Stärke 2+) aus einer systematischen Review ohne Metaanalyse ([Kemmler et al. 2018](#)) nicht eindeutig auf einen positiven Effekt auf Knochendichte bei älteren Männern hinweisen.

Generell sollte ein Programm zum körperlichen Training bzw. Steigerung von körperlicher Aktivität bei älteren Menschen zur Osteoporose-Behandlung sowie Sturz- und Frakturprophylaxe eingesetzt werden. Wichtig ist dabei eine Anpassung an den funktionellen Status, um potenzielle Risiken durch Bewegungsprogramme oder körperliche Aktivität zu vermeiden.

An dieser Stelle wird auf die angemeldete [S3 Leitlinie Körperliches Training zur Frakturprophylaxe des DVO mit geplanter Fertigstellung Juni 2023](#) verwiesen.

9.3 Wiederholung von Knochendichtemessungen ohne spezifische Therapie

Empfehlung	
Die Häufigkeit der Wiederholung von Knochendichtemessungen sollte sich ohne spezifische Therapie an der Ausgangsknochendichte orientieren, insbesondere an der Wahrscheinlichkeit, innerhalb des Messintervalls die Interventionsschwelle bezüglich einer spezifischen Therapie zu überschreiten.	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad 1b
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens
Belegende Evidenz: Gourlay ML1, Fine JP, Preisser JS, May RC, Li C, Lui LY, Ransohoff DF, Cauley JA, Ensrud KE; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. N Engl J Med. 2012; Jan 19;366(3):225-33 Evidenzgrad 1b Oxford	

Der Zeitpunkt einer Wiederholungsmessung der DXA-Knochendichte sollte sich bei Patientinnen und Patienten ohne eine spezifische Osteoporose-Therapie an dem Messwert der Vormessung orientieren ([Gourlay ML et al. 2012](#)). Wenn kein schneller Knochendichteverlust aufgrund einer veränderten klinischen Gesamtsituation zu vermuten ist (Beispiel: Hinzukommen neuer Frakturrisikofaktoren wie eine Prednisolontherapie), gelten die im folgenden Absatz ausgesprochenen Empfehlungen zum Abstand von Knochendichtekontrollen. Im Falle von zu erwartenden, rapiden Knochendichteverlusten sollten dem individuellen Risikoprofil der Patientin/des Patienten angepasste Knochendichtekontrollen vorgenommen werden. Dabei sollte der Zeitabstand von DXA-Wiederholungsmessungen ohne Therapie davon abhängig gemacht werden, welche Änderung des T-Scores therapie-relevant wäre.

In der SOF-Studie betrug die mittlere Zeitspanne bis zum Erreichen einer spezifischen Therapieindikation nach Adjustierung, in der 10 % der teilnehmenden Frauen einen T-Score von < -2,5 am Schenkelhals oder Gesamtfemur erreichten, bei den Frauen mit einem Ausgangs-T-Score von -1,0 oder höher 16,8 Jahre, bei den Frauen mit einem Ausgangs-T-Score von -1,5 bis -2,0 4,7 Jahre und bei einem Ausgangs-T-Score von -2,0 bis -2,5 1,1 Jahre ([Gourlay ML et al. 2012](#)).

In Analogie zu den oben genannten Schätzwerten sollte eine erneute Messung bereits nach 12 Monaten erfolgen, wenn ein Absinken des T-Scores um 0,5 T-Scores therapie relevant wäre. Wenn eine Änderung von 1,0 T-Scores therapie relevant ist, sollte eine erneute Messung in der Regel nicht vor Ablauf von 2 Jahren erfolgen und sollte an das individuelle Risikoprofil adaptiert werden.

Bei T-Werten $> -1,0$ sind in der Regel Messintervalle >5 Jahre ausreichend. Das Messintervall >5 Jahre schließt auch längere Abstände mit ein. Da eine Risikofaktoren-getriggerte Basisdiagnostik in den Leitlinien empfohlen wird, ist jedoch aufgrund des vorliegenden Risikofaktorenprofils eine Wiederholung der Knochendichtemessung generell >5 Jahre anzudenken.

Kürzere Kontrollintervalle können bei Änderungen der Gesamtsituation notwendig werden (Beispiel: neu aufgetretene Begleiterkrankungen, neu eingeleitete Therapie mit Glucocorticoiden).

Therapie relevanz T-Score Abnahme von	Empfohlener Zeitpunkt erneuter DXA Messung nach Erstmessung
0,5 SD T-Score	12 Monate
1,0 SD T-Score	2 Jahre

Bei T-Score Ergebnis $> -1,0$ SD	>5 Jahre
----------------------------------	------------

9.4. Indikationsschwellenwerte zur Einleitung einer medikamentösen Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern ab 50 Jahren

Mit Verweis auf das Kapitel Medikamentöse Therapie und die dort getroffenen Aussagen zur Knochendichteschwelle ist Folgendes festzuhalten:

Die grundsätzliche Voraussetzung für die Verordnung von Präparaten zur Therapie ist die spezifische Zulassung des Medikaments für die jeweilige Indikation, das Fehlen von Kontraindikationen und die Beachtung der aktuellen Fachinformation.

Die spezifische Voraussetzung für die Verordnung einer medikamentösen Therapie bei Osteoporose ist das Vorliegen eines Frakturrisikos, das oberhalb berechneter Therapieschwellen für Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen liegt.

Bezugnehmend auf die Aussagen aus [Kapitel 7](#), ist die Indikation zur Einleitung einer spezifischen Therapie auf Grundlage des neuen DVO-Modells zu begründen:

Das neue DVO-Modell ist dem alten sowie anderen verfügbaren Risikorechnern aufgrund der hervorragenden Referenzdatenlage, insbesondere für Männer, der systematischen Aufarbeitung der Literatur für alle in das Risikomodell eingeschlossenen Risikofaktoren sowie deren Überprüfung hinsichtlich Prävalenz und Frakturprädiktion in einem großen Krankenkassendatensatz einer deutschen Referenzpopulation der durchgeführten Analyse zu Interaktionen von Risikofaktoren der Beachtung des imminenten Frakturrisikos, dem nicht Einbeziehen der Mortalität aufgrund des Prädiktionszeitraumes von 3 Jahren somit der intensiven zugrundeliegenden Datenanalyse vorzuziehen und die Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie soll aus diesem Grund mit diesem Modell erfolgen entsprechend der kalkulierten Schwellenwerte.

[Verlinkung zu Kapitel 7.7.](#)

Empfehlung	
Die Indikation zur Einleitung einer spezifischen Therapie soll auf Grundlage des berechneten Frakturrisikos nach neuem DVO-Modell und der empfohlenen Schwellenwerte erfolgen.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad Expertenkonsens
	Konsensstärke 19/19 Starker Konsens

9.4.1 Generelle Anmerkungen zur Effizienz einer medikamentösen Therapie: Betreff Knochendichteschwelle

Die in früheren Leitlinienversionen diskutierte Knochendichte-Schwelle für die Effektivität medikamentöser Therapien wird fallen gelassen. In den alten Therapiestudien wurde als Einschlusskriterium die rein auf dem osteodensitometrischen Ergebnis einer DXA beruhende WHO-Definition der Osteoporose (T-Score < -2,5) verwendet. Mit diesem Einschlusskriterium bestand eine Unsicherheit bzgl. der therapeutischen Wirksamkeit bei T-Score Werten über > -2,5 SD. Bereits in der letzten Leitlinienversion 2017 wurde darauf hingewiesen, dass in neueren Therapiestudien auch für orale Bisphosphonate eine Wirksamkeit bei T-Scores zwischen -2,0 und -2,5 belegt wurde. Zudem lagen bereits 2017 Studien vor, die eine Wirksamkeit von oralen Bisphosphonaten und SERMs auch bei T-Score Werten über -2,0 SD nachwiesen. Mittlerweile hat sich diese Evidenz weiter erhärtet (s. Kapitel 9 Medikamentöse Therapie), die klare Evidenz dafür belegt, dass die Wirksamkeit der spezifischen medikamentösen Therapien unabhängig von einer Knochendichteschwelle ist. Daher wird bei Vorliegen einer Osteoporose mit absolutem Frakturrisiko oberhalb der DVO-Therapieschwelle eine spezifische medikamentöse Therapie unabhängig vom T-Score der Knochendichte empfohlen. Liegt der minimale DXA T-Score > -1,0 SD, so ist die Validität des Messwertes und des Messverfahrens wie die Diagnose Osteoporose sorgfältig zu hinterfragen.

Hervorzuhebende Konstellationen

9.4.2 Wirbelkörperfrakturen

Bei typischen osteoporotischen radiologischen und klinischen Aspekten von Wirbelkörperfrakturen kann, wenn andere Ursachen als eine bestehende Osteoporose nicht wahrscheinlicher sind, auf eine Knochendichtemessung verzichtet werden und eine medikamentöse Therapie ohne Vorliegen eines Knochendichteergebnisses eingeleitet werden. Wirbelkörperfrakturen sind mit einem hohen Folgefrakturrisiko verbunden. Es wird auf das Kapitel 9 „Medikamentöse Therapie“ und Risikofaktor Wirbelkörperfraktur 4.2.2. verwiesen.

Empfehlung	
Nach einer niedrigtraumatischen singulären Wirbelkörperfraktur 2. oder 3. Grades nach Genant (25-40 % bzw. >40 % Höhenminderung) oder niedrig-traumatischen multiplen Wirbelkörperfrakturen 1. bis 3. Grades nach Genant soll, wenn andere Ursachen einer Fraktur nicht wahrscheinlicher sind, individuell unabhängig vom Knochendichteergebnis eine medikamentöse Therapie empfohlen werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1 Kanis et al. 2005 SIGN 1++, Silvermann et al. 2008, SIGN 1++
	Konsensstärke 19/19 Starker Konsens

9.4.3 Proximale Femurfrakturen

Empfehlung	
Eine medikamentöse Therapie soll nach proximalen Femurfrakturen nach erfolgter Differenzialdiagnostik unabhängig vom Knochendichteergebnis empfohlen werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 2 Ryg, Jesper, et al. "Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977–2001." <i>Journal of bone and mineral research</i> 24.7 (2009): 1299-1307.LoE 2
	Konsensstärke 19/19 Starker Konsens

Proximale Femurfrakturen sind mit einem hohen Folgefrakturrisiko verbunden (s. Kapitel Risikofaktor proximale Femurfraktur 4.2.1.). Dies gilt über alle Altersgrenzen hinweg. Aus diesem Grunde ist die Therapieschwelle nach proximaler Femurfraktur ohne massives Trauma als überschritten anzunehmen und eine medikamentöse Therapie zur Senkung des hohen Frakturrisikos unabhängig von einem Knochendichteergebnis rasch einzuleiten. Hinsichtlich der Therapie und deren Besonderheiten nach proximaler Femurfraktur [wird auf das Kapitel medikamentöse Therapie verwiesen](#).

9.4.4. Hochdosierte orale Glucocorticoide

Empfehlung	
<p>Eine medikamentöse Therapie soll bei einer Therapie mit oralen Glucocorticoiden bei postmenopausalen Frauen und Männern in einer Tagesdosis von $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent angeboten werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wenn diese bereits für 3 oder mehr Monate durchgeführt wurde oder bei Beginn der Therapie absehbar ist, dass die orale Glucocorticoid-Therapie länger als drei Monate andauern wird und gleichzeitig ein T-Score von -1,5 oder geringer an der LWS, oder dem Gesamtfemur oder dem Femurhals vorliegt, oder - wenn eine oder mehrere niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen nach den oben definierten Kriterien vorliegen. <p>Fortlaufend nach Beginn einer mittel- oder hochdosierten oralen Glucocorticoid-Therapie sollte eine Re-Evaluation erfolgen, wie lange und in welcher Dosis eine Fortführung der Glucocorticoidtherapie erforderlich ist.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>
	<p>Evidenzgrad</p> <p>1</p> <p>Adachi et al. 2001 SIGN 1+</p> <p>Reid et al. 2001 SIGN 1-</p>
	<p>Konsensstärke</p> <p>18/18</p> <p>Starker Konsens</p>

Auch die Glucocorticoid-Therapie $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent pro Tag gehört zu den Risikofaktoren, die mit einem hohen Frakturrisiko innerhalb der ersten 12 Monate verbunden ist. Es wird auf das entsprechende Kapitel zum Risikofaktor Glucocorticoid-Therapie verwiesen 4.7.1. Aus diesem Grunde soll rasch eine Therapie zur Frakturrisikosenkung im Einklang mit internationalen Empfehlungen erfolgen, wenn die Therapie >3 Monate durchgeführt werden muss.

Im [Kapitel 9.5.2.](#) sind die zur Osteoprotektion bei Glucocorticoid-Therapie empfohlenen Therapieoptionen festgehalten. In den Zulassungsstudien der Präparate sind auch prämenopausale Frauen und jüngere Männer eingeschlossen gewesen, Patientengruppen, die nicht primäre Adressaten der Leitlinie sind. In diesem Zusammenhang wird deswegen nochmals ausdrücklich auf die Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zur Glucocorticoid-induzierten Osteoporose verwiesen ([Leipe J et al. 2021](#)).

Zur Risikobewertung von oralen Glucocorticoiden in einer Dosis von <5 mg [siehe Kapitel medikamentöse Therapie](#).

Ein endogenes Cushing-Syndrom ist, solange die endogene Kortisolüberproduktion besteht, in Bezug auf das Frakturrisiko und die therapeutischen Konsequenzen ähnlich wie eine hochdosierte orale Glucocorticoid-Therapie zu werten.

Es wird darauf verwiesen, dass unter einer hochdosierten Glucocorticoid-Therapie ab voraussichtlich mindestens 3 Monaten Dauer eine Substitution von Calcium und Vitamin D indiziert und Kassenleistung ist (Verweis auf Arzneimittelrichtlinien- www.g-ba.de/richtlinien/3/).

9.4.5. Therapieschwelle

Die zur Abschätzung des absoluten Frakturrisikos verfügbaren neuen Risikomodelle sind in der Vergangenheit ausführlich bezüglich der jeweiligen Stärken und Schwächen der Modelle diskutiert worden. Dass Wirbelkörperfrakturen und Hüftfrakturen als relevante Frakturrendpunkte das Krankheitsbild der Osteoporose und den Nutzen einer Osteoporose-Therapie besser abbilden als "Major Osteoporotic Fractures" (Summe aus Oberarmfrakturen, Radiusfrakturen, Hüftfrakturen und klinischen Wirbelkörperfrakturen), wurde auch durch veröffentlichte Literatur zu anderen Risikomodellen weiter bestätigt (s. Kapitel 7.6.).

Die Einbeziehung der Mortalität in den FRAX-Modellierungen über einen 10-Jahreszeitraum, die bei den älteren Patientinnen und Patienten zu einer Unterschätzung der Frakturinzidenz für einen kürzeren Lebenszeitraum führt und zur Folge haben kann, dass ein behandlungsbedürftiges Frakturrisiko unbehandelt bleibt, ist nicht zu favorisieren.

Da die meisten Zulassungsstudien zu Osteoporose-Medikamenten hinsichtlich des primären Studienergebnisses einen Zeitraum von 3 Jahren abdecken, zudem aus klinischer Sicht dieser Zeitraum im Sinne des „shared decision making“ den Patientinnen und Patienten gut

vermittelt werden kann und insbesondere bei der Gruppe der hochbetagten Menschen mit dem höchsten aktuellen Frakturrisiko die besonders relevante Zeitspanne abbildet und neue Berechnungen im Rahmen der Risikorechnerarbeit eine Änderung des Frakturrisikovorhersagezeitraumes ermöglichen, wird mit dieser Leitlinienaktualisierung das 3-Jahres-Frakturrisiko bestimmt, an dem sich generelle Empfehlungen zur Diagnostik- und Therapieschwelle ausrichten. Dieses 3-Jahres-Frakturrisiko ist vergleichbar zu der bisher geltenden Leitlinie und den 10-Jahres-Berechnungen: Die Therapieschwellenüberschreitung ohne weitere Risikofaktoren bei Frauen ist im Alter von 77 Jahren (zuvor 75 Jahre) gegeben.

Bei der Berechnung des 3-Jahres-Risikos ist eine Berücksichtigung der Mortalität nicht erforderlich, da diese über diesen kürzeren Zeitraum gering ist, mit vernachlässigbarem Effekt.

Die vorhandenen Risikofaktoren sollten möglichst mit Interaktionen untereinander berücksichtigt werden, weswegen aus festgelegten Risikofaktorgruppen immer nur ein Risikofaktor, der stärkste, berücksichtigt werden soll, dies bei insgesamt zwei möglichen Risikofaktoren aus zwei Gruppen.

Das Modell ist in der Intention primär auf das medikamentös behandelbare Frakturrisiko ausgerichtet. Nicht für alle Risikofaktoren ist belegt, dass die Behandlungseffizienz des erhöhten Risikos durch eine medikamentöse Therapie auch tatsächlich der durchschnittlichen Behandlungseffizienz unter Ausschluss verschiedener Risikofaktoren bei der Zulassungsstudie eines therapeutischen Ansatzes entspricht.

Als Indikationsschwellenwert für eine medikamentöse Therapie wurde auf der Grundlage der Annahmen des neuen DVO-Risikomodells und des Risikorechners ein geschätztes (behandelbares) 3-Jahres-Frakturrisiko von durchschnittlich 5 % und mehr für Schenkelhalsfrakturen und vertebrale Frakturen definiert. Dies ist im Vergleich zu anderen verwendeten Risikoschwellen (z. B. bei FRAX) eine konservative Einschätzung der Fallzahlen zu therapierender Patientinnen und Patienten. Aus diesem Grund wird bei Vorliegen starker und/oder irreversibler bzw. sehr hoher imminenter Risikofaktoren empfohlen, eine medikamentöse Therapie auch in Erwägung zu ziehen, wenn das Frakturrisiko zwischen 3 %

und 5 %/3 Jahre liegt, um eine Frakturrisikosenkung rechtzeitig zu erlangen. Hinsichtlich der in diesem Falle zu priorisierenden Medikamente wird auf das Kapitel 9 „Medikamentöse Therapie“ verwiesen.

Empfehlung	
Bei gegebener Indikation für eine medikamentöse Therapie soll den Patientinnen und Patienten eine medikamentöse Therapie mit gesicherter Frakturrisikoreduktion empfohlen werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1 wegen Daten aus Zulassungsstudien
	Konsensstärke 19/19 Starker Konsens

Empfehlung	
Eine spezifische medikamentöse Therapie soll ab einem 3-Jahres-Frakturrisiko von 5 % für Schenkelhalsfrakturen und Wirbelkörperfrakturen empfohlen werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1 wegen Daten aus Zulassungsstudien
	Konsensstärke 18/18 Starker Konsens

Empfehlung	
Eine spezifische medikamentöse Therapie sollte ab einem 3-Jahres-Frakturrisiko zwischen 3 % und 5 % für Schenkelhalsfrakturen und Wirbelkörperfrakturen in Betracht gezogen werden, wenn starke oder irreversible Risikofaktoren oder ein sehr hohes Risiko einer unmittelbar bevorstehenden Fraktur („ <i>imminent fracture risk</i> “) vorliegen.	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad Expertenkonsens
	Konsensstärke

	19/19 Starker Konsens
--	--------------------------

Empfehlung	
<p>Eine spezifische medikamentöse Therapie mit osteoanabol wirksamen Substanzen (Romosozumab oder Teriparatid) soll ab einem 3-Jahres-Frakturrisiko von 10 % für Schenkelhalsfrakturen und Wirbelkörperfrakturen empfohlen werden.</p>	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1 wegen Daten aus Head to Head Studien Saag und Kendler wie in Kapitel Therapie
	Konsensstärke Im Kapitel medikamentöse Therapie bereits konsentiert 17/18 Konsens

Sondervotum der DEGAM: Eine spezifische medikamentöse Therapie mit osteoanabol wirksamen Substanzen (Romosozumab oder Teriparatid) sollte ab einem 3-Jahres-Frakturrisiko von 10 % für Schenkelhalsfrakturen und Wirbelkörperfrakturen empfohlen werden. Empfehlungsgrad B

Begründung der DEGAM: in der relevanten Zulassungsstudie für Romosozumab (ARCH, N Engl J Med 2017; 377:1417-1427 DOI: 10.1056/NEJMoa1708322) betrug das durchschnittliche Risiko für Wirbelkörper- und Hüftfrakturen – wenn man den Therapieeffekt in der Alendronat-Gruppe mitberücksichtigt – 20 %, bezogen auf die Studiendauer von 2 Jahren. Demgegenüber liegt die NNH für unerwünschte Gefäßereignisse wie Schlaganfälle und Herzinfarkte (MACE) bei 111, entsprechend einer Hazard Ratio von 1,87 (95 %-Konfidenzintervall [1,11bis 3,14]) und es zeigte sich eine Tendenz zu erhöhter Mortalität.

Das IQWiG bescheinigte der Substanz aus diesem Grund auch nur einen geringen Zusatznutzen:(<https://www.iqwig.de/de/projekteergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2020/a20-67-romosozumab-osteoporose-addendum-zum-auftrag-a20-24.13266.html>).

Aus der Abwägung zwischen Nutzen und Risiken kann daher ab einem 10%igen 3-Jahres-Risiko für die beschriebenen Frakturen nur eine abgeschwächte Empfehlung abgegeben werden.

Für Teriparatid hat das IQWiG im Vergleich zu Antiresorptiva lediglich bezogen auf Wirbelkörperfrakturen eine Überlegenheit anerkannt bei erhöhtem Risiko für Übelkeit (<https://www.iqwig.de/projekte/a19-10.html>). Außerdem ist das prinzipielle Risiko für die Förderung von Knochentumoren zu berücksichtigen (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forsteo-epar-product-information_de.pdf). Daher kann auch hier nur eine abgeschwächte Positiv-Empfehlung abgegeben werden. Die DEGAM empfiehlt, in geteilter Entscheidungsfindung die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Therapieoptionen, insbesondere bei Hochrisiko-Patientinnen und Patienten, mit den Betroffenen ergebnisoffen zu besprechen.

Die Frakturdaten aus der Arch-Studie sind in Kapitel 9.5. zutreffend beschrieben, allerdings wurden dort nicht die Daten zu unerwünschten Ereignissen beziffert. Sie beziehen sich auf die Gesamtgruppe und gelten gleichermaßen für Frauen mit und ohne bekannte kardiovaskuläre Vorerkrankungen und lauten jeweils Alendronat vs. Romosozumab:

Ereignis	Alendronat	Romosozumab
Mykardinfarkt	0,2%	0,8%
Schlaganfall	0,3%	0,6%
Kardiovaskulär bedingter Todesfall	0,6%	0,8%
Schweres unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis	1,1%	2,0%
Gesamt mortalität	1,1%	1,5%

Empfehlung	
<p>Bei einem absoluten Frakturrisiko oberhalb von 5 % und unterhalb von 10 % kann der Einsatz einer osteoanabol wirksamen Substanz (Teriparatid oder Romosozumab) erwogen werden*.</p> <p>* unter Beachtung des Zulassungsstatus und der Kontraindikationen</p>	<p>Evidenzgrad</p> <p>1</p>
	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>0</p>
	<p>Konsensstärke</p> <p>19 von 19</p> <p>Starker Konsens</p> <p>Konsentierte Schwelle aus Kapitel 9.5.3.1.</p>
<p>Belegende Evidenzen:</p> <p>Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892457. LoE 2</p> <p>Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, Bagur A, Malouf-Sierra J, Lakatos P, Fahrleitner-Pammer A, Lespessailles E, Minisola S, Body JJ, Geusens P, Möricke R, López-Romero P. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet. 2018 Jan 20;391(10117):230-240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2. Epub 2017 Nov 9. Erratum in: Lancet. 2017 Nov 30; Erratum in: Lancet. 2018 Dec 1;392(10162):2352. PMID: 29129436. LoE2</p>	

Über den Empfehlungskorridor ergibt sich die Möglichkeit, bei Risikopatientinnen und Risikopatienten mit starken Frakturrisikofaktoren früher mit der Frakturrisikosenkung durch Einleitung einer medikamentösen Therapie zu beginnen. Eine Evaluation der Empfehlungen ist im Rahmen der Leitlinienvalidierung vorgesehen. Die osteoanabol wirksamen Substanzen Teriparatid und Romosozumab können auch dann eingesetzt werden, wenn das Frakturrisiko für vertebrale Frakturen und Schenkelhalsfrakturen unterhalb von 10 % und oberhalb von 5 % liegt, da für beide Substanzen auch Studiendaten in einem Kollektiv mit geringerem Frakturrisiko vorliegen und die frakturrisikosenkende Potenz belegen (s. auch Kapitel 9 „Medikamentöse Therapie“).

Folgende Annahmen zu NNTs bleiben bestehen: Für antiresorptiv wirkende Therapeutika

wird bei einer geschätzten therapeutischen Effizienz von 50 % für Wirbelfrakturen und 30 % für periphere Frakturen bei postmenopausalen Frauen und einem Risiko für klinische Wirbelkörper- oder hüftnahe Frakturen von 5 % in 3 Jahren von einer durchschnittlichen "Number needed to treat (NNT)" für einen Behandlungszeitraum von 3 Jahren von 50 ausgegangen. Diese NNT verbessert sich mit der Höhe des Ausgangsfrakturrisikos sowie der Dauer der Therapie und nimmt dann Werte <50 an.

Bei diesen Zahlenangaben muss berücksichtigt werden, dass sie Schätzwerte darstellen. Sowohl das Basisrisiko ohne Risikofaktoren als auch die – vielfach unzureichend untersuchte – Interaktion verschiedener Risikofaktoren können zu abweichenden Risikowerten führen. Die Schätzungen des 3-Jahres-Frakturrisikos beruhen auf den Frakturdaten zu proximalen Femurfrakturen und Wirbelkörperfrakturen, die dem DVO-Frakturrisikomodell zugrunde gelegt sind. Zu beachten ist ferner, dass die Annahmen zur Therapieeffizienz beim Mann und die damit verbundenen Annahmen zu den NNTs unsicherer sind als bei der postmenopausalen Frau. Die Risikofaktortabelle dient zur Abschätzung der Indikationsschwelle zur Diagnose und Therapieeinleitung.

9.4.5.1. Zusammenfassung der Empfehlungen zu Therapieschwellenwerten in einer Tabelle

Risiko/3 Jahre	3 bis <5%	5 bis <10%	ab 10%
Eine spezifische medikamentöse Therapie	sollte in Betracht gezogen werden, wenn starke oder irreversible Risikofaktoren oder ein sehr hohes Risiko einer unmittelbar bevorstehenden Fraktur („ <i>imminent fracture risk</i> “) vorliegen.	soll empfohlen werden (1) differenzialtherapeutisch kann der Einsatz einer osteoanabol wirksamen Substanz (Teriparatid oder Romosozumab) unter Beachtung des Zulassungsstatus und der Kontraindikationen erwogen werden (2)	soll mit osteoanabol wirksamen Substanzen (Romosozumab oder Teriparatid) empfohlen werden (1) Sondervotum DEGAM: <u>sollte empfohlen werden</u> (2)
Empfehlungsgrad	B	(1) A (2) 0	(1) A (2) B

9.4.6. Faktor niedrige DXA-Knochendichte

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Konstellationen für einen gegebenen T-Score, bei denen die 3 %-, 5 %- oder 10 %-Therapieindikationsschwelle bei einem für 3 Jahre berechneten Frakturrisiko anzunehmen ist. Die Faktoren (Risikogradienten), die durch vorliegende Risikofaktoren erreicht werden müssen, sind in der Tabelle festgehalten. Farbig markiert ist der Bereich, in dem bereits bei Vorliegen eines gemessenen T-Scores alleine aufgrund des Alters und unter Berücksichtigung des Geschlechtes die Therapieschwelle erreicht ist.

Faktor für Indikations-Schwellen	ohne BMD	T 0.0	T -0.5	T -1.0	T -1.5	T -2.0	T -2.5	T -3.0	T -3.5	T -4.0
Frauen	Faktor, um 3% Schwelle zu erreichen									
50	13	13	9	7	5	4	3	2.1	1.5	
55	8	8	6	5	3.5	2.6	1.9	1.4		
60	5	6	4	3	2.4	1.8	1.3			
65	3	4	3	2.3	1.7	1.2				
70	1.7	3	2.2	1.6	1.2					
75	1.1	2.3	1.7	1.2						
80		1.8	1.3							
85		1.5	1.1							
90		1.2								
		3% Schwelle erreicht			5% Schwelle erreicht			10% Schwelle erreicht		

Faktor für Indikations-Schwellen	ohne BMD	T 0.0	T -0.5	T -1.0	T -1.5	T -2.0	T -2.5	T -3.0	T -3.5	T -4.0
Frauen	Faktor, um 5% Schwelle zu erreichen									
50	22	21	16	12	9	6	5	3.5	2.5	2
55	13	14	10	8	6	4	3	2.3	1.7	
60	8	10	7	5	4	3	2.2	1.6		
65	5	7	5	4	3	2.1	1.5			
70	2.8	5	4	2.7	2.0	1.5	1.1			
75	1.8	4	3	2.1	1.5	1.1				
80	1.1	3	2.2	1.6	1.2					
85		2.4	1.8	1.3						
90		2	1.4							
		5% Schwelle erreicht			10% Schwelle erreicht					

Faktor für Indikations-Schwellen	ohne BMD	T 0.0	T -0.5	T -1.0	T -1.5	T -2.0	T -2.5	T -3.0	T -3.5	T -4.0
Frauen	Faktor, um 10% Schwelle zu erreichen									
50	43	42	31	23	17	13	9	7	5	3.7
55	25	28	21	16	12	9	6	5	3.5	2.5
60	15	19	14	11	8	6	4.4	3.2	2.4	1.7
65	9	14	10	7.5	6	4	3.1	2.3	1.7	
70	6	10	7	5.5	4.1	3	2.2	1.6		
75	3.5	8	6	4.2	3.1	2.2	1.6	1.2		
80	2.2	6	4.4	3.2	2.4	1.7	1.3			
85	1.4	5	3.6	2.6	1.9	1.3				
90		4	3	2.1	1.5					
					10% Schwelle erreicht					

Faktor für Indikations-Schwellen	ohne BMD	T 0.0	T -0.5	T -1.0	T -1.5	T -2.0	T -2.5	T -3.0	T -3.5	T -4.0
Männer	Faktor, um 3% Schwelle zu erreichen									
50	12	10	7	5	3.4	2.3	1.6	1.1		
55	9	8	5	3.7	2.5	1.7	1.2			
60	6	6	4	2.8	1.9	1.3				
65	5	5	3	2.2	1.5					
70	3	4	2.5	1.7	1.1					
75	2.4	3	2	1.4						
80	1.6	2.4	1.6	1.1						
85		2	1.3							
90		1.4	1							
	3% Schwelle erreicht			5% Schwelle erreicht			10% Schwelle erreicht			

Faktor für Indikations-Schwellen	ohne BMD	T 0.0	T -0.5	T -1.0	T -1.5	T -2.0	T -2.5	T -3.0	T -3.5	T -4.0
Männer	Faktor, um 5% Schwelle zu erreichen									
50	19	17	12	8	6	4	2.6	1.8		
55	14	13	9	6	4	2.9	2			
60	11	10	7	5	3.2	2.2	1.5			
65	8	8	5	3.6	2.4	1.6				
70	6	6	4	2.8	1.9	1.3				
75	4	5	3.4	2.3	1.5					
80	2.7	4	2.7	1.8	1.2					
85	1.6	3.3	2.1	1.4						
90		2.4	1.5							
	5% Schwelle erreicht				10% Schwelle erreicht					

Faktor für Indikations-Schwellen	ohne BMD	T 0.0	T -0.5	T -1.0	T -1.5	T -2.0	T -2.5	T -3.0	T -3.5	T -4.0
Männer	Faktor, um 10% Schwelle zu erreichen									
50	39	33	23	16	11	8	5	3.6	2.5	1.7
55	29	26	18	12	8	6	4	2.6	1.8	
60	21	20	14	9	6	4	3	1.9		
65	15	16	11	7	5	3	2.2	1.5		
70	11	12	8	6	4	2.5	1.7			
75	8	10	7	4.5	3	2.0	1.3			
80	5	8	5	3.6	2.4	1.6				
85	3.2	7	4	2.8	1.8	1.2				
90	1.6	5	3	2	1.3					
	10% Schwelle erreicht									

Entscheidungsgrundlage ist der Knochendichtewert am Gesamtfemur (Total Hip), bei Männern unter Verwendung eines männlichen Referenzkollektives für den T-Score. Bei einem stark von diesem Wert abweichendem Messwert an der LWS wird eine entsprechende Adjustierung nach Implementierung des Risikorechners erfolgen.

9.4.6.1. Therapieindikationsschwelle modulierende Risikofaktoren

Die nachfolgende Tabelle gibt den Risikofaktorgradienten pro gegebenen Risikofaktor an, der bei einem gegebenen T-Score und Alter bei Vorliegen des Risikofaktors erreicht wird. Diesen Risikogradienten gleicht man mit dem Faktor Knochendichtetabelle aus 9.4.6. ab, um zu sehen, ob die Therapieschwelle erreicht wird.

Ist dies nicht der Fall, so kann ein zweiter Risikofaktor berücksichtigt werden, der an den ersten Risikofaktor heranmultipliziert wird. Hierbei ist zu beachten, dass aus einer gegebenen Gruppe (gekennzeichnet durch S für Sturz und G für Glucocorticoide) nur ein Risikofaktor berücksichtigt werden darf, der zweite Risikofaktor muss aus einer anderen Gruppe stammen. Insgesamt dürfen nur zwei Risikofaktoren miteinander multipliziert, also berücksichtigt werden, hierbei sollen die zwei stärksten Risikofaktoren beachtet werden.

Da die Tabelle komplex ist, wird der Mittelwert des Risikogradienten im Alter von 70 Jahren angegeben (Faktor Alter 70) anstelle der für eine gegebenen Altersgruppe (50, 60, 70, 80, 90), und gegebenen T-Score Total Hip (0, -2, -4) berechneten (Daten nicht in untenstehender Tabelle angegeben). Dies dient der Vereinfachung. Angegeben bleibt die Spanne des Risikofaktorgradienten über die Altersspanne von 50 bis 90, sodass die Varianz des Faktors mit dem Alter erkennbar bleibt.

Gruppe	Risikofaktor	Faktor Alter 70	Faktor Alter 50→90
Pro Gruppe nur den stärksten kRF einsetzen, 2. kRF muss aus anderer Gruppe kommen			
Wirbelfraktur(en)			
WKFx	Wirbelfraktur(en) im letzten Jahr	2,9	3,0→2,5
	Wirbelfraktur(en) > 12 Monate Zeitabstand		
WKFx	1 osteoporotischer Wirbelbruch	2,0	2,0
WKFx	2 osteoporotische Wirbelbrüche	2,9	3,0 → 2,5
WKFx	3 oder mehr osteoporotische Wirbelbrüche	5,0	5,4 → 3,8
WKFx	Wirbelbruch Schweregrad max Grad 1 Genant	2,0	2,0
WKFx	Wirbelbruch Schweregrad max Grad 2 Genant	2,9	3,0→ 2,5
WKFx	Wirbelbruch Schweregrad mac Grad 3 Genant	5,0	5,3→ 4,1
Hüftfraktur und andere Frakturen			
	Hüftfraktur im letzten Jahr	4,1	3,8→5,1
	Hüftfraktur > 12 Monate Zeitabstand	2,5	2,4→2,8
	Humerusfraktur	1,7	1,7
	Handgelenksfraktur	1,6	1,5→1,7
	Beckenfraktur	1,7	1,5→2,2

Allgemeine Risikofaktoren			
	Mutter oder Vater mit Hüftbruch	1,3	1,2→1,5
	Erheblicher Alkoholkonsum (ab 50 g/Tag)	1,9	1,9→1,8
	Rauchen (aktuell >10 Zigaretten/Tag) oder Chronische Obstruktive Lungenerkrankung	1,5 1,3	1,5 1,3
	Body Mass Index BMI		
	≤ 15 kg/m ²	2,2	2,0→2,9
	15 - 18,5 kg/m ²	1,7	1,6→2,0
	18,5 - < 20 kg/m ²	1,3	1,3→1,4
Rheumatologie und Glukokortikoide			
	Axiale Spondyloarthritis	1,6	1,7→1,2
G	Rheumatoide Arthritis	2,7	2,7→2,5
G	Prednisolonäquivalent bis 2,5 mg/Tag >3 Monate	1,4	1,4→1,2
G	Prednisolonäquivalent 2,5 – 7,5 mg/Tag >3 Monate	2,3	2,3→2,0
G	Prednisolonäquivalent > 7,5 mg/Tag > 3 Monate	4,0	4,3→3,0
G	Prednisolonäquivalent ab 7,5 mg/Tag, neu im letzten Jahr	4,9	5,4→3,4
Sturzrisiko assoziierte Risikofaktoren/Geriatrie			
S	>1 Sturz im letzten Jahr (1-Jahres Risiko RR)	2,0	1,9→2,1
S	1 Sturz im letzten Jahr	1,6	1,6
S	Chronische Hyponatriämie	1,4	1,3→1,7
S	Depression/Antidepressiva	1,3	1,3
S	Epilepsie	1,2	1,2→1,4
S	Immobilität (angewiesen sein auf eine Gehhilfe)	1,7	1,7→1,8
S	M. Alzheimer/Demenz	1,6	1,5→2,1
S	M. Parkinson	1,7	1,5→2,2
S	Multiple Sklerose	2,1	2,0→2,7
S	Opioide	1,4	1,3→1,7
S	Schlaganfall	1,6	1,4→2,0
S	Timed up and Go Test > 12 Sek.	1,8	1,6→2,4
Endokrinologie			
	Diabetes mellitus Typ I	2,5	2,2→2,3
	Diabetes mellitus Typ II, seit 5-10 Jahren	1,2	1,2→1,3
	Diabetes mellitus Typ II, seit > 10 Jahre	1,6	1,4→2,0
	Primärer Hyperparathyreoidismus	2,2	2,4→1,5
	TSH 0,1-0,45	1,2	1,2→1,3
	TSH <0,1	1,2	1,2→21,4
Gruppe	Risikofaktor	Faktor Alter 70	Faktor Alter 50→90
Pro Gruppe nur den stärksten kRF einsetzen, 2. kRF muss aus anderer Gruppe kommen			
Weitere Erkrankungen/Medikationen			
	Chronische Herzinsuffizienz	1,5	1,5
	MGUS	2,0	2,1→1,7
	Niereninsuffizienz CKD 3a, 3b, 4	1,6	1,5→1,8
	Protonenpumpenhemmer > 3 Monate	1,4	1,4→1,3
TBS			
	TBS Z-Score: -1,0 SD	1,3	1,3
	TBS Z-Score: -1,5 SD	1,4	1,4
	TBS Z-Score: -2,0 SD	1,6	1,6
	TBS Z-Score: -2,5 SD	1,8	1,8

9.4.6.2 Ergänzende Anmerkungen zur Frakturrisikokalkulation

Behebbarer Risiken sollten nur dann berücksichtigt werden, wenn das Risiko aktuell besteht oder vor weniger als 12-24 Monaten beendet worden ist.

Die Anzahl der im Risikorechner berücksichtigten Risikofaktoren ist auf die zwei stärksten begrenzt, da die Interaktionen der Risikofaktoren in vielen Fällen nicht ausreichend bekannt sind.

Die Verwendung von FRAX erlaubt Aussagen zur 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit, wenngleich in Bezug auf andere Fraktarendpunkte und mit weiteren Unterschieden, wie sie in Kap. 7.6 ff. dargelegt sind. Sofern das Risikoprofil der Patientin/des Patienten mit den im FRAX eingestellten Risikofaktoren adäquat abgebildet werden kann, kann das FRAX-basierte Frakturrisiko alternativ vergleichend zurate gezogen werden. Hierbei würde ein 5%iges 3-Jahres-Risiko für Wirbelkörperfrakturen und proximalen Femurfrakturen nach DVO einem FRAX-basierten Risiko von etwa 9%igem 10-Jahres-Risiko für Hüftfrakturen entsprechen.

Des Weiteren bleibt die Möglichkeit in Einzelfällen, das alte DVO-Modell (das sog. Treppenschema zur Therapieindikation) weiterzuverwenden. Die alte DVO-Tabelle sollte nur in Ausnahmefällen, wenn z. B. eine Versorgungskontinuität nicht anders gesichert werden kann, weiter genutzt werden.

Die Papiertabellen sollen generell entfallen, sobald der Risikorechner eingesetzt werden kann.

9.5. Medikamentöse Therapie

Gegenstand dieses Kapitels ist die spezifische medikamentöse Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. Die DVO-Leitlinie 2017 (AWMF-Register-Nr.: 183/001) beinhaltet ein systematisches Literaturreview bis Juni 2016, auf das in diesem Kapitel verwiesen wird und auf dem dieses Kapitel aufbaut. Für den Zeitraum ab 2016 bis 1. Juli 2018 wurde erneut ein systematisches Review durchgeführt (siehe Methodenreport), der nahtlos an den vorherigen im Zeitraum anschließt. Für die Literatur bis Juni 2016 verweisen wir auf den Leitlinientext 2017. Für den Zeitraum von Juli 2018 bis Dezember 2021 wurden durch die Kapitelautoren die Ergebnisse einer nicht-systematischen Literatursuche ergänzt. Der Text bezieht nur Präparate ein, die in Europa zugelassen sind und auf dem Markt in Deutschland, Österreich oder der Schweiz verfügbar sind (daher nicht Strontiumranelat). Bazedoxifen ist nur in der Schweiz verfügbar. Abaloparatid wurde erst nach Fertigstellung dieses Kapitels durch die EMA im Dezember 2022 zugelassen und ist zum Zeitpunkt der Fertigstellung der Leitlinie nicht verfügbar. Eine entsprechende Aktualisierung der Leitlinie ist geplant.

Ziel dieses Kapitels der Leitlinie ist es, die wissenschaftliche Evidenz zu den verfügbaren und zugelassenen Präparaten darzulegen und zu bewerten, sowie darauf basierend unter Abwägung von Nutzen und Schaden das derzeitige Vorgehen der Wahl zu empfehlen. Zusammen mit jeder Patientin und jedem Patienten ist die Therapieentscheidung vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der individuellen Situation zu treffen.

Zunächst werden – anhand des belegten fraktursenkenden Nutzens – die Präparate definiert, die bei Indikation zur spezifischen Osteoporose-Therapie ([siehe Kapitel 9.4.](#)) zum Einsatz kommen sollen ([9.5.1](#)). Nachfolgend wird auf Therapiesituationen hingewiesen, für die spezielle Zulassungen bestehen ([9.5.2](#)). Im [Kapitel 9.5.3](#) sollen evidenzbasierte Entscheidungshilfen für die Auswahl des geeigneten Präparates in der individuellen Therapiesituation unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen und der Konsequenzen für die Therapiesequenz gegeben werden. [Kapitel 9.5.4](#) adressiert die Methoden zu Erfassung des Therapieansprechens.

9.5.1 Präparate, deren fraktur-reduzierende Wirkung am besten belegt ist

9.5.1.1 Postmenopausale Frauen

Die in Bezug auf eine Fraktur-reduktion bei der postmenopausalen Frau am besten belegten medikamentösen Therapieoptionen sind Alendronat, Bazedoxifen, Denosumab, Ibandronat, Östrogene, Raloxifen, Risedronat, Romosozumab ([Cosman F et al. 2016](#)), Teriparatid (rhPTH 1-34) und Zoledronat. Die verfügbare Evidenz ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Risikoreduktion für	Wirbelkörperfrakturen	Periphere Frakturen	Proximale Femurfrakturen
Alendronat	A	A	A
Bazedoxifen	A	B	-
Denosumab	A	A	A
Ibandronat	A	B	-
Östrogene	A	A	A
Raloxifen	A	-	-
Risedronat	A	A	A
Romosozumab*	A	A	A
Teriparatid**	A	A	A
Zoledronat	A	A	A

***Belegende Evidenz:**

Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbini CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016 Oct 20;375(16):1532-1543. doi: 10.1056/NEJMoa1607948. Epub 2016 Sep 18. PMID: 27641143. **LoE 2**

Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892457. **LoE 2**

****Belegende Evidenz:**

Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM, Rawdin A, Wong R, Goka E, Gittoes N, Selby P. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2020

Jun;24(29):1-314. doi: 10.3310/hta24290. PMID: 32588816; PMCID: PMC7357239. **LoE1**

Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, Wong R, Gittoes N, Selby P, Davis S. Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone*. 2020 Jan;130:115081. doi: 10.1016/j.bone.2019.115081. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31626995. **LoE 1**

Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1434-41. doi: 10.1056/NEJM200105103441904. PMID: 11346808. **1+SIGN**

A: starke Empfehlung aufgrund vorliegender Evidenz, B: Empfehlung aufgrund vorliegender Evidenz

Weitere Informationen zu den hier genannten Präparaten finden sich in den folgenden Abschnitten, wobei insbesondere auf Kapitel 9.5.3 mit allgemeinen Hinweisen sowie Nennung von Zusatz- und unerwünschten Wirkungen in [Abschnitt 9.5.3.4. hingewiesen](#) sei.

Änderungen im Vergleich zur vorangehenden Leitlinienversion:

Neu aufgenommen wurde der in der Zwischenzeit für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko zugelassene monoklonale Sklerostin-Antikörper Romosozumab. In der randomisierten, kontrollierten ARCH-Studie ([Saag KG et al. 2017](#)) traten unter Romosozumab im Vergleich zu Alendronat signifikant weniger neue vertebrale Frakturen, neue klinische Frakturen, Hüftfrakturen und nicht-vertebrale Frakturen auf.

Zudem wurde die verfügbare Evidenz für Teriparatid neu bewertet. Für Teriparatid konnte bereits in der ersten großen randomisierten, placebokontrollierten Studie aus 2001 ([Neer RM et al. 2001](#)) eine signifikante Zunahme der Knochendichte an der Hüfte und eine signifikante Reduktion nicht-vertebraler Frakturen gezeigt werden. In der Placebogruppe traten vier Fragilitätsfrakturen der Hüfte auf, in der 20µg/Tag-Teriparatid-Gruppe eine. Vergleichbare Ergebnisse lieferte eine japanische Studie ([Miyachi A et al. 2010](#)) für Knochendichte der Hüfte und nicht-vertebrale Frakturen. In der Abaloparatid-Zulassungsstudie wurde der primäre Endpunkt (vertebrale Frakturen im Vergleich zur Placebogruppe) sowohl von

Abaloparatid als auch von Teriparatid erreicht, jedoch der sekundäre Endpunkt „nicht-vertebrale Frakturen“ war nur für Abaloparatid signifikant ([Miller PD et al. 2016](#)). Teriparatid war in dieser Studie jedoch nicht verblindet. In der Teriparatidgruppe traten keine Hüftfrakturen auf, in der Placebogruppe 0,2 %. Neuere Metaanalysen belegen die Wirksamkeit von Teriparatid bezüglich des Hüftfrakturrisikos ([Davis S et al. 2020](#), [Simpson EL et al. 2020](#)). Problematisch bei dieser Metaanalyse ist, dass Ergebnisse von Teriparatid und Abaloparatid teilweise subsumiert werden. Die Analyse zeigt eine Hazard Ratio für Hüftfrakturen von 0,35 unter Teriparatid versus Placebo ([Davis S et al. 2020](#)).

Die in früheren Leitlinienversionen diskutierte Knochendichte-Schwelle für die Effektivität medikamentöser Therapien wird mangels verfügbarer Evidenz für die Existenz einer solchen Schwelle fallen gelassen. In den sehr alten Therapiestudien wurde als Einschlusskriterium die WHO-Definition von Osteoporose (nämlich T-Score <-2,5) verwendet. Daher bestand früher Unsicherheit bzgl. der Wirksamkeit bei T-Score >-2,5. Bereits in der letzten Leitlinienversion wurde darauf hingewiesen, dass in neueren Therapiestudien auch für orale Bisphosphonate eine Wirksamkeit bei T-Scores zwischen -2,0 und -2,5 belegt werden konnte. Zudem lagen bereits 2017 Studien vor, die eine Wirksamkeit von oralen Bisphosphonaten und SERM auch bei T-Scores oberhalb -2,0 nachwiesen. Mittlerweile hat sich diese Evidenz weiter erhärtet. So konnte für Denosumab eine gleich starke Frakturrisikoreduktion bei T-Scores oberhalb -1,0 als unterhalb -1,0 gezeigt werden ([Gnant M et al. 2015](#)). Ähnliche Ergebnisse für Denosumab zeigten sich bei der Therapie von Männern unter antiandrogener Therapie ([Smith MR et al. 2009](#)). Für Zoledronat liegt eine Therapiestudie bei über 65-jährigen postmenopausalen Frauen mit Osteopenie vor, die eine hochsignifikante fraktursenkende Wirksamkeit zeigte ([Reid IR et al. 2019](#)). In der Studie war die number needed to treat (NNT) unabhängig von der Knochendichte bei Studieneinschluss. Zusammenfassend liegt mittlerweile klare Evidenz dafür vor, dass die Wirksamkeit der spezifischen medikamentösen Therapien nicht abhängig von einer speziellen Schwelle der Knochendichte ist. Daher wird bei Vorliegen einer Osteoporose mit absolutem Frakturrisiko oberhalb der DVO-Therapieschwelle eine spezifische medikamentöse Therapie unabhängig

vom T-Score der Knochendichte empfohlen.

Obige Tabelle stellt die Evidenzbewertung signifikanter Risikoreduktion in Bezug auf die inzidenten Frakturen verschiedener Lokalisationen dar. Die prävalente Fraktur stellt einen Risikofaktor für imminente Frakturen aller Lokalisationen dar, auch wenn das Risiko für eine Folgefraktur am selben Frakturort (Hüfte versus Wirbelsäule) am höchsten ist ([Gehlbach S et al. 2012](#), [Hadji P et al. 2021](#)). Nur im individuellen Einzelfall kann ein erhöhtes Risiko für die eine oder andere Fraktur abgeschätzt werden (Bsp. Risiko für vertebrale Anschlussfraktur nach Vertebroplastie oder Risiko für proximale Femurfraktur bei rezidivierenden Stürzen).

Empfehlung	
<p>Systemische Östrogene/Gestagene sollen nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber den anderen Osteoporose-Therapeutika zur Therapie der Osteoporose eingesetzt werden.</p>	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke 17/17-starker Konsens
<p>Belegende Evidenz:</p> <p>Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, Weber RP, Long R, Mullican K, Boland E, Lux L, Viswanathan M. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2017 Dec 12;318(22):2234-2249. doi: 10.1001/jama.2017.16952. PMID: 29234813. LoE 1 und</p> <p>Gartlehner G, Patel SV, Reddy S, Rains C, Schwimmer M, Kahwati L. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Persons: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2022 Nov 1;328(17):1747-1765. doi: 10.1001/jama.2022.18324. Erratum in: JAMA. 2023 Mar 21;329(11):943. PMID: 36318128.</p>	

Östrogene sind zur Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporose-Prävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen. Ein systematischer Review untersuchte 18 Studien zu

Vor- und Nachteilen der Hormonersatztherapie ([Gartlehner G et al. 2017](#)). Hier bestätigten sich unter Verwendung von konjugierten equinen Östrogenen (CEE) die Erkenntnisse zur Senkung der Frakturinzidenz, aber auch das erhöhte Risiko für andere Erkrankungen (Bsp. Thrombose, Schlaganfall, Gallensteine, Inkontinenz). Eine Östradiol-basierte Hormonersatztherapie in Standard-Dosierung (Östrogene und bei vorhandener Gebärmutter in Kombination mit Gestagenen), die aus anderer Indikation (Bsp. vasomotorische Symptome) begonnen wurde, kann als frakturrisikosenkende Osteoporose-Therapie angesehen werden. In der Regel ist dann keine weitere spezifische Osteoporose-Therapie erforderlich. Hinsichtlich Details zu Nutzen und Risiken einer Hormonersatztherapie wird auf die S3 Leitlinie Peri- und Postmenopause-Diagnostik und Interventionen unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AWMF Registernummer 016-062) verwiesen. Wird aufgrund postmenopausaler Beschwerden Tibolon eingenommen, so ist auch hier ein Schutz vor Frakturen nachgewiesen ([Cummings SR et al. 2008](#)).

9.5.1.2 Männer

Für den Mann sind Alendronat (10 mg tgl.), Risedronat (35 mg wöchentlich), Zoledronat, Denosumab und Teriparatid zur Therapie der Osteoporose zugelassen. Diese Therapien sind weniger ausführlich als bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose in Form von Äquivalenzstudien zu den Surrogatparametern Knochendichte und Knochenbauparameter untersucht worden. In einigen Studien wurde zusätzlich eine Reduktion vertebraler Frakturen gezeigt. In Ermangelung an Daten zur Frakturreduktion bei Männern erscheint es angemessen, die gleichen Strategien in der Therapie einzusetzen wie bei postmenopausalen Frauen.

9.5.1.3 Patientinnen und Patienten mit sekundären Osteoporoseformen

Bei sekundären Osteoporoseformen wird auf besondere fachspezifische Aspekte bei der Auswahl der Osteoporose-Medikation verwiesen, die in dieser Leitlinie

nicht umfänglich berücksichtigt sind. Hier wird ausdrücklich auf die Empfehlungen der jeweiligen Fachgesellschaften verwiesen.

Bei Risikofaktoren, die eine sekundäre Osteoporoseform mitbegründen, sollte eine fachspezifische Mitbetreuung im Rahmen der diesen Risikofaktoren zugrunde liegenden Erkrankung gewährleistet sein. Dies begründet sich über viele Besonderheiten, die mit der Therapie der jeweiligen Grunderkrankungen sowohl in Bezug auf spezielle Aspekte des Knochenstoffwechsels als auch in Bezug auf die Grunderkrankung selbst gegeben sind.

Männlicher Hypogonadismus

Im Besonderen sei hier auf den Hypogonadismus beim Mann verwiesen. Bei Vorliegen eines Hypogonadismus konnte durch Testosteronsubstitution in mehreren Studien eine Verbesserung der Knochendichte gezeigt werden ([Katznelson L et al. 1996](#), [Behre HM et al. 1997](#), [Finkelstein 1989](#), [Wang C et al. 2004](#), [Snyder PJ et al. 2017](#)). Kontrollierte Studien mit Frakturedpunktdaten liegen nicht vor, sodass nicht beurteilt werden kann, ob die alleinige Testosteronsubstitution bei Männern mit Hypogonadismus und Osteoporose eine ausreichende Osteoporose-Therapie darstellt.

Diabetes mellitus

Diabetes mellitus Typ 1 und 2 sind ein gewichtiger Risikofaktor für Frakturen. Soweit Daten vorhanden sind (Alendronat, Raloxifen, Teriparatid), führen die spezifischen Therapien zur gleichen Frakturrisikoreduktion wie bei Patientinnen und Patienten ohne Diabetes mellitus ([Anagnostis P et al. 2017](#)). Dies gilt vor allem für die Risikoreduktion vertebraler Frakturen, die Ergebnisse bezüglich non-vertebraler Frakturen sind teilweise uneinheitlich. Eine post-hoc Analyse der FREEDOM-Studie untersuchte die Subgruppe der Diabetikerinnen und Diabetiker unter Denosumabtherapie ([Ferrari S et al. 2020](#)). Es zeigten sich eine kontinuierliche Zunahme der Knochendichte und eine anhaltend niedrige Rate vertebraler Frakturen im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse sind gut vergleichbar mit den Ergebnissen der FREEDOM-Gesamtpopulation. Die Inzidenz nicht-vertebraler Frakturen war im zweiten Jahr signifikant erhöht, reduzierte sich aber

im Verlauf auf das Niveau der Placebogruppe. Eine signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler Frakturen – wie in der FREEDOM-Gesamtpopulation – konnte nicht gezeigt werden.

Chronisch entzündliche Darmerkrankung

Für orale und intravenöse Bisphosphonate konnte in einer Metaanalyse gezeigt werden, dass der Verlust an Knochendichte bei Patientinnen und Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung vermindert und das Risiko für neue Frakturen gemildert werden kann ([Yao L et al. 2017](#)).

9.5.1.4 Zeitpunkt des Therapiebeginns nach stattgehabter Fraktur

Empfehlung	
<p>Bei Auftreten einer osteoporotischen Wirbelkörper- oder proximalen Femurfraktur soll die Einleitung der spezifischen medikamentösen Therapie möglichst rasch und ohne Verzögerung erfolgen.</p> <p>Für andere osteoporotische Frakturen bei Patientinnen und Patienten mit hohem Frakturrisiko gilt die Empfehlung entsprechend.</p>	Empfehlungsgrad
	A
	Evidenzgrad
	2
	Konsensstärke
	17/17-starker Konsens
Belegende Evidenz:	
<p>Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Lavecchia C, Hu H, Boonen S, Mesenbrink P. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. J Bone Miner Res. 2009 Jul;24(7):1308-13. doi: 10.1359/jbmr.090209. PMID: 19257818; PMCID: PMC5770985. 1 + SIGN</p>	

Empfehlung	
<p>Im Anschluss an eine osteoporotische proximale Femurfraktur sollte Zoledronat idealerweise erst ab einem Zeitintervall von 2 Wochen nach der Operation der Femurfraktur verabreicht werden, wenn die strukturierte Versorgung für eine Therapie sichergestellt ist.</p>	Empfehlungsgrad
	B
	Evidenzgrad
	2
	Konsensstärke
	17/17 starker Konsens

Belegende Evidenz:

Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Lavecchia C, Hu H, Boonen S, Mesenbrink P. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2009 Jul;24(7):1308-13. doi: 10.1359/jbmr.090209. PMID: 19257818; PMCID: PMC5770985. **1+SIGN**

Dass behandlungsbedürftige Frakturpatientinnen und -patienten nicht leitliniengerecht behandelt werden, ist weiterhin eines der großen Versorgungsprobleme bei manifester Osteoporose ([McCloskey E et al. 2021](#), [Hadjip P et al. 2020](#)). Dieses Problem kann und muss über mehrere Wege adressiert werden, z. B. durch Etablierung von Fracture Liaison Service Strukturen ([Hesse E et al. 2019](#)). Nach eingetretener Fraktur ist das Risiko für eine weitere Fraktur, insbesondere im ersten Jahr, besonders hoch. Daher wäre es wünschenswert, wenn die Einleitung einer spezifischen medikamentösen Therapie bei eingetretener Fraktur bereits durch die erstbehandelnde Einheit (i. d. R. die Unfallchirurgie) eingeleitet werden könnte, um dann im ambulanten Sektor fortgeführt zu werden. Dem steht eine Empfehlung des Herstellers von Zoledronat entgegen, der in seiner Fachinformation bei Patientinnen und Patienten mit einer niedrig-traumatischen Hüftfraktur die Verabreichung der Infusion frühestens zwei Wochen nach der operativen Versorgung der Hüftfraktur empfiehlt (Fachinformation Aclasta, Stand März 2020). Diese Empfehlung beruht auf einer Studie mit 2.127 randomisierten Patientinnen und Patienten ≥ 50 Jahren, die innerhalb von 90 Tagen nach Operation einer Niedrig-Trauma-Fraktur mit Zoledronat versus Placebo behandelt wurden ([Eriksen EF et al. 2009](#)). Der primäre Endpunkt „neue klinische Fraktur“ wurde signifikant erreicht. Da sich in einem experimentellen Ratten-Modell mit 14C-Zoledronat, das ein und zwei Wochen nach Fraktur appliziert wurde, eine höhere Anreicherung im Kallus als im kontralateralen Bein im Vergleich zu Applikation zum Zeitpunkt der Fraktur gezeigt hatte ([Amanat N et al. 2007](#)), wurde eine post-hoc Analyse der Daten durchgeführt, um zu untersuchen, ob der Zeitpunkt der Zoledronatapplikation Einfluss auf Knochendichteanstieg, Frakturrisikoreduktion bzw. Verminderung der Mortalität hat. Dazu wurden sieben 2-Wochen-Intervalle gebildet. Es zeigte sich für alle

Zeitintervalle eine gleich starke, nicht signifikant unterschiedliche Wirkung auf Knochendichte, Frakturrisiko und Mortalität mit Ausnahme der Gruppe “≤2 Wochen”. Die Gruppe machte nur 5 % der Gesamtpopulation aus und unterschied sich bezüglich der demographischen Basisdaten von der Gesamtkohorte und hatte sehr große Konfidenzintervalle. Die Autoren schließen daher, dass es anders als in den Tierversuchen wohl zu keinem quantitativ relevanten Abfangen von Zoledronat in der Frakturregion kommt. Es könne sein, dass es zu marginal reduzierter Effektivität bei Applikation ≤2 Wochen kommt, wobei jedoch der fehlende Trend über die anderen Zeitpunkte eher gegen einen solchen Mechanismus spricht. Aktuelle präklinische Arbeiten legen nahe, dass eine besonders frühe Applikation von Zoledronat zum Frakturzeitpunkt besonders günstig sein könnte bezüglich Verhinderung des Knochendichteverlustes und zur Vermeidung von Weichgewebsskalzifikationen – ohne die Frakturheilung zu stören ([Saito M et al. 2021](#)). Evidenzbelegt ist, dass die Gabe von Zoledronat ab einem Intervall von 2 Wochen nach Operation effektiv ist. Eine evidenzbasierte Aussage zum Einsatz ≤ 2 Wochen nach Operation ist nicht möglich. Der mögliche Wirkverlust ist als eher gering einzuschätzen und muss mit der Versorgungsrealität abgewogen werden. Falls eine Gabe jenseits der ersten 2 Wochen durch etablierte Strukturen sichergestellt ist, wird eine solche Gabe empfohlen. Falls die Gabe aufgrund der lokalen Versorgungsrealität nicht sichergestellt ist, kann eine Gabe bereits ≤2 Wochen erfolgen.

9.5.1.5 Therapiedauer der Substanzklassen

Für alle unter 9.5.1.1 genannten Substanzen ist eine Reduktion der Frakturrate über 3-5 Jahre nachgewiesen. Für eine Östrogenmonotherapie gibt es eine randomisierte kontrollierte Studie über 7,4 Jahre, für SERMs (Raloxifen und Bazedoxifen) randomisierte klinische Studien mit einer Studiendauer von 8 bzw. 7 Jahren mit einer signifikanten Frakturratenreduktion. Für Alendronat als Vertreter der oralen Bisphosphonate ist eine Frakturratenreduktion für 5 Jahre belegt. In der Verlängerungsstudie konnte die Sicherheit für 10 Jahre gezeigt werden ([Bone HG et al. 2004](#)). Patientinnen und Patienten mit anhaltend hohem Risiko profitieren

von der verlängerten Therapie bis 10 Jahre ([Black DM et al. 2006](#), [Bone HG et al. 2004](#), [Schwartz AV et al. 2010](#)) im Vergleich zum Therapieabbruch. Für Zoledronat ist eine Frakturratenreduktion über 3 Jahre belegt. Patientinnen und Patienten mit anhaltend hohem Risiko profitieren von der verlängerten Therapie bis 6 Jahre ([Black DM et al. 2012](#)) im Vergleich zum Therapieabbruch. Für Denosumab liegen nach Ende der 3-jährigen randomisierten Wirksamkeits-Studie ([Cummings SR et al. 2009](#)) Studiendaten über die Verlängerungsstudie ([Bone HG et al. 2013](#) LoE 2- SIGN) nach Cross-over der Placebogruppe und eine Nachbeobachtung zur Sicherheit mit anhaltend niedriger Frakturinzidenz bis 10 Jahre vor ([Bone DM et al. 2017](#)). Unter langfristiger antiresorptiver Therapie soll regelmäßig das Risiko-Nutzen-Verhältnis überprüft werden. Romosozumab ist per Zulassung auf die Dauer von 12 Monaten pro Zyklus beschränkt. Teriparatid ist auf die Dauer von 24 Monaten beschränkt, wobei sich die Beschränkung der Zulassungsbehörde bei Teriparatid auf die gesamte Lebenszeit bezieht.

9.5.2. Präparate mit Zulassung in speziellen Therapiesituationen

In diesem Unterkapitel sollen Präparate behandelt werden, für die außerhalb des generellen DVO-Konzeptes der vom absoluten Frakturrisiko abhängigen Therapieschwelle eine Zulassung und/oder eine besondere Datenlage besteht für spezielle Therapiesituationen. Hier geht es in erster Linie um die Prävention und Therapie medikamentenassoziierter Knochenschädigungen im Rahmen anderer Grunderkrankungen.

9.5.2.1 Osteoprotektion bei Glucocorticoidtherapie

Empfehlung	
Für die spezifische Therapie der Glucocorticoid-assoziierten Osteoporose (GIOP) sollen Präparate mit entsprechender Zulassung verwendet werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke 16/16 starker Konsens
<p>Belegende Evidenzen:</p> <p>Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 5; 10(10):CD001347. doi: 10.1002/14651858.CD001347.pub2. PMID: 27706804; PMCID: PMC6461188. LoE 1</p> <p>Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med. 2007 Nov 15;357(20):2028-39. doi: 10.1056/NEJMoa071408. PMID: 18003959. LoE 1+ SIGN</p> <p>Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, Krege JH, Krohn K, Warner MR. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. Arthritis Rheum. 2009 Nov;60(11):3346-55. doi: 10.1002/art.24879. PMID: 19877063. LoE 1+ SIGN</p>	

Zugelassene Präparate für die Therapie der Glucocorticoid-assoziierten Osteoporose (GIOP):

Alendronat (10mg p. o. täglich) ist zugelassen zur Prävention der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose. In der zulassungsrelevanten Studie wurden Männer und Frauen im Alter von 17 bis 83 Jahren behandelt. Es liegen auch Studiendaten zu 5 mg Alendronat vor, jedoch ist diese Dosierung in Deutschland nicht verfügbar.

Denosumab (60 mg s. c. alle 6 Monate) ist zugelassen zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit systemischer Glucocorticoid-Langzeittherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko. In der zulassungsrelevanten Studie wurden Männer und Frauen im Alter zwischen 20 und 94 Jahren untersucht.

Zoledronat (5mg i. v. alle 12 Monate) ist zugelassen zur Behandlung der

Osteoporose in Zusammenhang mit einer systemischen Langzeit-Glucocorticoid-Therapie bei postmenopausalen Frauen und bei erwachsenen Männern mit einem erhöhten Frakturrisiko. In der zulassungsrelevanten Studie wurden Männer und Frauen zwischen 18 und 85 Jahren behandelt.

Risedronat (5mg p. o. täglich) ist formal zugelassen zum Erhalt oder zur Erhöhung der Knochenmasse bei postmenopausalen Frauen, die eine systemische Langzeitbehandlung (>3 Monate) mit Glucocorticoiden erhalten. Präparate mit dieser Dosierung sind derzeit in Deutschland nicht im Handel.

Teriparatid (20µg s. c. täglich für max. 24 Monate) ist zugelassen zur Behandlung der mit einer systemischen Langzeit-Glucocorticoid-Therapie assoziierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko. Für die zulassungsrelevante Studie wurden Frauen und Männer ab dem Alter von 21 Jahren rekrutiert.

Es besteht also bei Glucocorticoid-induzierter Osteoporose auch eine Zulassung für prämenopausale Frauen und Männer unter 60 Jahren, somit Patientengruppen, die in der vorliegenden Leitlinie als Adressaten nicht abgebildet werden.

Eine Glucocorticoid-Therapie ab einer Dosis von $\geq 2,5$ mg ([Leipe J et al. 2021](#), [Van Staa T et al. 2000](#)) oralem Prednisolonäquivalent über ≥ 3 Monate erhöht kontinuierlich und dosisabhängig das Frakturrisiko. Dies ist bereits bei der Einleitung einer solchen Therapie zu berücksichtigen.

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie hat 2021 eine systematische Literaturrecherche und darauf basierende strukturierte Konsensbildung für Empfehlungen zur Glucocorticoid-induzierten Osteoporose (GIOP) veröffentlicht ([Leipe J et al. 2021](#)). Eine Metaanalyse aus 2016 belegt klar den Nutzen von Bisphosphonaten zur Verhinderung vertebraler Frakturen und Steroid-induziertem Knochendichteverlust ([Allen CS et al. 2016](#)). Prospektive, randomisierte Studien bei Patientinnen und Patienten unter Glucocorticoid-Therapie zum Vergleich der Antiresorptiva untereinander mit Frakturedpunktdaten sind nicht verfügbar. Zwei randomisierte Studien zeigen einen stärkeren Anstieg der Knochendichte unter Zoledronat ([Reid IR et al. 2009](#), [Sambrook PN et al. 2012](#)) und eine Studie nach Wechsel auf Denosumab im Vergleich zu oralem Risedronat ([Mok CC et al. 2015](#)).

Eine weitere prospektive randomisierte Phase III-Studie zeigte eine Überlegenheit von Denosumab gegenüber Risedronat in Bezug auf Knochendichteanstiege an Wirbelsäule und Hüfte ([Saag KG et al. 2019](#), [Saag KG et al. 2018](#)). In einer prospektiven Vergleichsstudie zwischen Teriparatid und Alendronat zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Teriparatid bezüglich des primären Endpunktes (Knochendichte), jedoch auch bezüglich des sekundären Endpunktes vertebraler Frakturen (0,6 % vs. 6,1 %, P=0,004, relative Risikoreduktion 90 %) ([Saag KG et al. 2007](#), [Saag KG et al. 2009](#)) ohne Unterschiede bezüglich nichtvertebraler Frakturen. Eingeschlossen in die Studie wurden Erwachsene ab 21 Jahre unter ≥ 5 mg Prednisolonäquivalent pro Tag ≥ 3 Monate mit T-Score der LWS oder Hüfte $\leq -2,0$ oder $\leq -1,0$ bei zusätzlicher Fragilitätsfraktur. Die mediane Prednisolondosis lag bei 7,5 mg bzw. 7,8 mg (Teriparatid bzw. Alendronat-Gruppe) über 1,5 bzw. 1,2 Jahre. Dies korrespondiert zu den Daten der VERO-Studie bei postmenopausalen Frauen ohne Glucocorticoid-Therapie ([Geusens P et al. 2018](#)).

Empfehlung	
<p>Bei Osteoporose-Patientinnen und -Patienten mit hohem Frakturrisiko unter geplanter/laufender Glucocorticoid-Therapie mit >5 mg Prednisolon/Tag >3 Monate sollte einer osteoanabolen Therapie mit Teriparatid gegenüber einer oralen Bisphosphonat-Therapie der Vorzug gegeben werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>B</p>
	<p>Evidenzgrad</p> <p>1</p>
	<p>Konsensstärke</p> <p>19/20 (1 nein)-Konsens</p> <p>17/18 (1 nein)*-Konsens</p>
<p>Belegende Evidenzen:</p> <p>Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med. 2007 Nov 15;357(20):2028-39. doi: 10.1056/NEJMoa071408. PMID: 18003959. LoE 1+ SIGN</p> <p>Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, Krege JH, Krohn K, Warner MR. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. Arthritis Rheum. 2009 Nov;60(11):3346-55. doi: 10.1002/art.24879. PMID: 19877063. LoE 1+ SIGN</p>	

9.5.2.2 Osteoprotektion bei antihormoneller Therapie der Frau

Empfehlung	
Frauen mit nicht-metastasiertem Brustkrebs sollte unter hormonablativer Therapie/Aromataseinhibitor-Therapie eine osteoprotektive Therapie mit Denosumab oder Bisphosphonaten in Osteoporosedosis angeboten werden, wenn nicht schon aus onkologischer Indikation eine adjuvante Bisphosphonattherapie durchgeführt wird.	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke 17/17-starker Konsens
Belegende Evidenzen: Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, Wette V, Balic M, Haslbauer F, Melbinger E, Bjelic-Radistic V, Artner-Matuschek S, Fitzal F, Marth C, Sevelda P, Mlineritsch B, Steger GG, Manfreda D, Exner R, Egle D, Bergh J, Kainberger F, Talbot S, Warner D, Fesl C, Singer CF; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Aug 1;386(9992):433-43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60995-3. Epub 2015 May 31. PMID: 26040499. LoE 2 Abdel-Rahman O. Denosumab versus zoledronic acid to prevent aromatase inhibitors-associated fractures in postmenopausal early breast cancer; a mixed treatment meta-analysis. Expert Rev Anticancer Ther. 2016 Aug;16(8):885-91. doi: 10.1080/14737140.2016.1192466. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27210216. LoE 1	

Relevant im Rahmen der Osteoporose-Leitlinie ist die Therapie und Prävention des/der durch die hormonablativer Therapie/Aromataseinhibitor-Therapie induzierten Knochenmasseverlustes/Osteoporose. Hier handelt es sich per definitionem um postmenopausale Frauen, da Frauen, die medikamentös oder operativ eine Hormonablation erfahren, postmenopausalen Frauen gleichzusetzen sind. Für diese Fragestellung wurden in der Vergangenheit prospektive Therapiestudien durchgeführt. So konnte in einer prospektiven randomisierten Studie mit 3.420 Patientinnen gezeigt werden, dass Denosumab die Frakturinzidenz signifikant senken kann im Vergleich zu Placebo, sowohl bei Patientinnen mit T-Scores <-1 SD bei Einschluss als auch bei Patientinnen mit T-Scores >-1 SD ([Gnant M et al. 2015](#)). In einem systematischen Review und Metaanalyse zur Frage nach dem besten Antiresorptivum (Zoledronat versus Denosumab) und dem besten

Zeitpunkt (sofort oder erst bei Knochendichteverlust) bei Aromataseinhibitor-assoziiertes Osteoporose, konnte die beste Frakturrisikoreduktion für die Patientinnen mit sofortiger Denosumabtherapie gezeigt werden ([Abdel-Rahman O et al. 2016](#)). Eine explizite Zulassung für diese Indikation besteht nicht, da die EMA Zulassungsbehörde davon ausgeht, dass diese Therapiesituation bereits durch die allgemeine Indikation (postmenopausale Frauen mit hohem Frakturrisiko) gedeckt ist.

Zur osteoprotektiven Therapie in der adjuvanten Therapiesituation beim Mammakarzinom liegen evidenzbasierte Empfehlungen der AGO Mamma (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e.V., www.ago-online.de, Osteoonkologie und Knochengesundheit; Stand: 01.03.2021) und die aktuelle ESMO-Leitlinie ([Coleman R et al. 2020](#)) vor. Sofern eine antiresorptive Therapie bereits im onkologischen Gesamtkonzept erfolgt, bedarf es keiner zusätzlichen antiresorptiven Therapie.

Zur Vermeidung von skelettalen Ereignissen (SRE) bei Brustkrebspatientinnen in der ossär-metastasierten Therapiesituation wird ausdrücklich auf die Empfehlungen der AGO Mamma und ESMO Leitlinie verwiesen. Auch in diesen Fällen ist keine zusätzliche osteoprotektive Therapie unter Aromataseinhibitortherapie indiziert.

9.5.2.3 Osteoprotektion bei antihormoneller Therapie des Mannes

Empfehlung	
<p>Männern mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom sollte ab einem Alter von 70 Jahren bzw. auch schon in jüngerem Alter, wenn der minimale T-Score unter -1,0 liegt, unter antihormoneller Therapie eine osteoprotektive Behandlung mit Denosumab 60mg s.c. alle 6 Monate angeboten werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>B</p>
	<p>Evidenzgrad</p> <p>1</p>
	<p>Konsensstärke</p> <p>17/17-starker Konsens</p>
<p>Belegende Evidenz:</p> <p>Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N Engl J Med. 2009 Aug 20;361(8):745-55. doi: 10.1056/NEJMoa0809003. Epub 2009 Aug 11. PMID: 19671656; PMCID: PMC3038121. LoE 1+SIGN</p>	

Für Denosumab (60mg s.c. alle 6 Monate) besteht eine Zulassung zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko. In der zulassungsrelevanten Studie wurden 1.468 Männer im Alter von 48 bis 97 Jahren behandelt. Das erhöhte Frakturrisiko war definiert als > Alter 70 Jahre oder Alter < 70 Jahre mit einem BMD-T-Score < - 1,0 an der Lendenwirbelsäule, der Gesamthüfte oder am Schenkelhals oder einer vorbestehenden osteoporotischen Fraktur. Denosumab führte zu einer signifikanten Reduktion des relativen Risikos für neue vertebrale Frakturen: 85 % nach 1 Jahr, 69 % nach 2 Jahren und 62 % nach 3 Jahren ([Smith MR et al. 2009](#)). Zwei Metaanalysen konnten zeigen, dass bei Männern mit Prostatakarzinom unter antiandrogener Therapie die Knochendichte durch die Gabe von Bisphosphonaten bzw. Denosumab verbessert werden kann ([Alibhai SMH et al. 2017](#); [Poon Y et al. 2018](#)). Für Bisphosphonate konnte keine Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich Frakturrendpunkten gezeigt werden.

9.5.3 Differenzialtherapie und Sequenzen

Wurde die Diagnose Osteoporose gestellt und das individuelle Frakturrisiko als so hoch berechnet, dass neben der Basistherapie auch eine spezifische medikamentöse Therapie indiziert ist (Kapitel 9.4.), dann soll ein individueller Therapieplan erstellt werden. Dabei sollen verschiedene Aspekte berücksichtigt werden, die im Folgenden ausgeführt werden. Grundsätzlich sollen nur zugelassene Medikamente mit hoher Empfehlungsstärke zum Einsatz kommen ([siehe Kap 9.5.1](#)).

Empfehlung	
Für die spezifische Therapie sollen Präparate mit hoher Empfehlungsstärke verwendet werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke 17/17-starker Konsens
Belegende Evidenzen:	
Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbini CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2016 Oct 20;375(16):1532-1543. doi: 10.1056/NEJMoa1607948. Epub 2016 Sep 18. PMID: 27641143. LoE 2	
Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892457. LoE 2	

In der überwiegenden Zahl der Fälle ist Osteoporose eine chronische Erkrankung und in diesen Fällen dann auch langfristig therapiebedürftig. Das Frakturrisiko bestimmt die Dauer der spezifischen Osteoporose-Therapie. Die Erhöhung des Frakturrisikos durch Risikofaktoren ist nach dem Wegfall des Risikofaktors innerhalb von ein bis zwei Jahren vermutlich reversibel. Das Frakturrisiko kann

unter spezifischer Therapie abfallen (z. B. durch Wegfall von veränderbaren Risikofaktoren und/oder Anstieg der Knochendichte), gleichbleiben, oder weiter ansteigen (z. B. zunehmendes Alter, neu aufgetretene Frakturen, Auftreten neuer Risikofaktoren). Bei geeigneten Patientinnen und Patienten kann die Therapie daher im Verlauf unterbrochen/abgesetzt werden, bei anderen mit anhaltend hohem Risiko ist ein Therapieabbruch riskant, sodass die spezifische Therapie fortzuführen bzw. auf ein anderes Präparat zu wechseln ist. Nur Bisphosphonate haben einen fraktursenkenden Effekt, der über die Dauer der Therapie hinausgeht. Dieser „Speichereffekt“ ist strukturabhängig unterschiedlich. Als langwirksam können Alendronat, und Zoledronat gelten ([Cremers S et al. 2019](#), [Lawson et al. 2010](#)). Alle anderen Medikamente verlieren rasch ihre Wirkung und benötigen eine Anschlusstherapie. Daher sind bereits bei erster Therapieinitiierung Nebenwirkungen und Zusatzwirkungen, Kontraindikationen, Applikationsformen, Kosten und notwendige Sequenzen im Idealfall zu berücksichtigen. Dies inkludiert die Bestimmung individueller Therapieziele. Dazu gehören Verbesserung und Erhalt der Autonomie und Funktionalität (Aktivitäten des täglichen Lebens), die vor allem durch die Verhinderung von Frakturen, also das Absenken des individuellen Frakturrisikos, erreicht werden können ([Thomas T et al. 2020](#), [Cummings SR et al. 2017](#)). Hinsichtlich Applikationsform ist zu berücksichtigen, dass für das orale Bisphosphonat Risedronat zwei Applikationsformen vorliegen, wovon die magensaftresistente Formulierung (verzögerte Freisetzung) nach dem Frühstück eingenommen wird. Es liegen Daten einer Äquivalenzstudie zu Risedronat 5 mg/Tag vor hinsichtlich Effektivität und Nebenwirkungsprofil ([McClung 2012 und 2013](#)), die belegen, dass das magensaftresistente Risedronat 35 mg/Woche bei Einnahme nach dem Frühstück zu äquivalenten Knochendichteveränderungen und Suppression der Knochenumbauparameter im Vergleich zu Risedronat 5 mg führt.

Durch die Definition individueller Therapieziele ergeben sich Konsequenzen für die Auswahl der medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapie, für das Therapiemonitoring und das Assessment der Therapieadhärenz.

Empfehlung	
<p>Für die gemeinsame Entscheidung (shared decision) zur Auswahl des individuell geeigneten Präparates sollen die individuellen Therapieziele, Kontraindikationen, die z. T. unterschiedliche fraktursenkende Wirksamkeit, die möglichen Nebenwirkungen und zusätzlichen Wirkungen, die Applikationsformen, die Kosten und notwendigen Sequenzen berücksichtigt werden.</p>	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad Expertenkonsens
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens
<p>Belegende Evidenzen:</p> <p>Thomas T, Casado E, Geusens P, Lems WF, Timoshanko J, Taylor D, Hofbauer LC. Is a treat-to-target strategy in osteoporosis applicable in clinical practice? Consensus among a panel of European experts. <i>Osteoporos Int.</i> 2020 Dec;31(12):2303-2311. doi: 10.1007/s00198-020-05569-9. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32767094; PMCID: PMC7661407.</p> <p>Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, Schousboe JT, Bauer DC, Black DM, Brown TD, Cheung AM, Cody K, Cooper C, Diez-Perez A, Eastell R, Hadji P, Hosoi T, Jan De Beur S, Kagan R, Kiel DP, Reid IR, Solomon DH, Randall S. Goal-Directed Treatment for Osteoporosis: A Progress Report From the ASBMR-NOF Working Group on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis. <i>J Bone Miner Res.</i> 2017 Jan;32(1):3-10. doi: 10.1002/jbmr.3039. Epub 2016 Dec 27. PMID: 27864889.</p>	

Wesentliche Kontraindikationen für orale Bisphosphonate sind Anomalien des Ösophagus, Unfähigkeit, für mindestens 30 Minuten aufrecht zu stehen oder zu sitzen, und Hypocalcämie, für intravenöse Bisphosphonate Hypokalzämie und schwere Nierenfunktionsstörung, für Denosumab Hypokalzämie, für Raloxifen venöse thromboembolische Ereignisse, eingeschränkte Leberfunktion einschließlich Cholestase, schwere Nierenschädigung, ungeklärte Uterusblutungen und klinischen Zeichen eines Endometriumkarzinoms, für Romosozumab Hypokalzämie sowie Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie, und für Teriparatid vorbestehende Hyperkalzämie, schwere Niereninsuffizienz, metabolische Knochenkrankheiten (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit), ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase, vorausgegangene Strahlentherapie, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag, und maligne Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen.

Diesbezüglich und auch bezüglich anderer Warnhinweise und der Nebenwirkungen

wird auf die jeweilig aktualisierte Fachinformation der Präparate verwiesen.

Bezüglich zusätzlicher Wirkungen und unerwünschter Wirkungen der verschiedenen Therapeutika wird auch auf das Kapitel 9.5.8. dieser Leitlinie verwiesen.

9.5.3.1 Unterschiede in der fraktursenkenden Wirksamkeit

Empfehlung	
<p>Bei einem absoluten Frakturrisiko oberhalb der osteoanabolen Schwelle (ab 10%/3 Jahre→ DVO-Risikorechner) soll eine osteoanabol wirksame Substanz (Teriparatid oder Romosozumab) empfohlen werden*.</p> <p>* unter Beachtung des Zulassungsstatus und der Kontraindikationen</p> <p>Sondervotum der DEGAM: Eine spezifische medikamentöse Therapie mit osteoanabol wirksamen Substanzen (Romosozumab oder Teriparatid) sollte ab einem 3-Jahres-Frakturrisiko von 10 % für Schenkelhalsfrakturen und Wirbelkörperfrakturen empfohlen werden. Empfehlungsgrad B</p>	Evidenzgrad
	1
	Empfehlungsgrad
	A
	Konsensstärke
	17 von 18
	Konsens
Belegende Evidenzen:	
<p>Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892457. LoE 2</p> <p>Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, Bagur A, Malouf-Sierra J, Lakatos P, Fahrleitner-Pammer A, Lespessailles E, Minisola S, Body JJ, Geusens P, Mörnicke R, López-Romero P. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet. 2018 Jan 20;391(10117):230-240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2. Epub 2017 Nov 9. Erratum in: Lancet. 2017 Nov 30;; Erratum in: Lancet. 2018 Dec 1;392(10162):2352. PMID: 29129436.LoE2</p>	
Begründung Sondervotum der DEGAM s. Kapitel 9.4.	

Empfehlung	
<p>Bei einem absoluten Frakturrisiko oberhalb der Therapieschwelle und unterhalb der osteoanabolen Schwelle (zwischen 5 und 10 %/3 Jahre) kann der Einsatz einer osteoanabol wirksamen Substanz (Teriparatid oder Romosozumab) erwogen werden*.</p> <p>* unter Beachtung des Zulassungsstatus und der Kontraindikationen</p>	<p>Evidenzgrad</p> <p>1</p>
	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>0</p>
	<p>Konsensstärke</p> <p>19 von 19</p> <p>Starker Konsens</p>
<p>Belegende Evidenzen:</p> <p>Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892457. LoE 2</p> <p>Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, Bagur A, Malouf-Sierra J, Lakatos P, Fahrleitner-Pammer A, Lespessailles E, Minisola S, Body JJ, Geusens P, Möricke R, López-Romero P. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet. 2018 Jan 20;391(10117):230-240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2. Epub 2017 Nov 9. Erratum in: Lancet. 2017 Nov 30; Erratum in: Lancet. 2018 Dec 1;392(10162):2352. PMID: 29129436. LoE2</p>	

Empfehlung	
<p>Insbesondere bei der Entscheidung für oder gegen eine osteoanabol wirksame Therapie mit Teriparatid oder Romosozumab sollen das Risiko für eine imminente Fraktur sowie Faktoren der Gebrechlichkeit*, Komorbiditäten, Allgemeinzustand und Lebenserwartung berücksichtigt werden, dies gilt besonders im höheren Alter.</p>	<p>Evidenzgrad</p> <p>Expertenkonsens</p> <p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>

<p>* z.B. erfassbar durch TUG > 12 Sek.</p>	<p>Konsensstärke</p> <p>Mit *16 ja /1 nein</p> <p>Ohne * 1 ja</p> <p>Konsens</p>
--	---

Teriparatid

Eine prospektive randomisierte Studie (VERO) verglich 24 Monate Therapie mit Teriparatid mit Risedronat bei postmenopausalen Frauen mit mindestens einer schweren oder mindestens 2 moderaten vertebrealen Frakturen in der Vorgeschichte und einem T-Score $\leq -1,5$. Ein Drittel der Studienpopulation hatte innerhalb der 12 Monate vor Studieneinschluss eine vertebrale Fraktur erlitten, durchschnittlich hatten alle eingeschlossenen Patientinnen 2,7 prävalente vertebrale Frakturen. Bei diesen Patientinnen mit hohem Frakturrisiko zeigte sich Teriparatid dem oralen Bisphosphonat signifikant überlegen bezüglich vertebraler (12 % versus 5 %, relative Risikoreduktion 58 %, $P < 0,0001$) und klinischer (10 % versus 5 %, relative Risikoreduktion 50 %, $P = 0,0009$) Frakturen. Die Frakturrisikoreduktion nicht-vertebraler Frakturen (Hazard Ratio 0,66) war nicht signifikant ([Kendler DL et al. 2018](#)). Darüber hinaus gibt es weitere gute Evidenz für die situative Überlegenheit der anabolen Therapie mit Teriparatid in head-to-head Studien mit Endpunkt Fraktur bei Glucocorticoid-induzierter Osteoporose ([Panico A et al. 2011](#), [Laura I et al. 2021](#)) und Endpunkt Surrogatparameter Knochendichte. Eine randomisierte Vergleichsstudie zwischen Risedronat und Teriparatid bezüglich der Verringerung von Rückenschmerzen bei Patientinnen mit manifester Osteoporose und Z. n. vertebrealen Frakturen hatte eine effektivere Reduktion der Inzidenz vertebraler Frakturen für Teriparatid als für Risedronat gezeigt ([Hadjji P et al. 2012](#)). Frakturen wurden in dieser Studie rein explorativ erfasst. Ein großer Teil der Patientinnen und Patienten in dieser Studie war mit Bisphosphonaten vorbehandelt. In einer Real-World Beobachtungsstudie an 323 Patientinnen mit schwerer Osteoporose konnte über einen Zeitraum von 5,5 Jahren ebenfalls eine signifikant niedrigere Rate vertebraler Frakturen detektiert werden, wenn die Patientinnen mit Teriparatid behandelt wurden (gegenüber standard care) (Oswald

AJ et al. 2014). Die Therapiehinweise (Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise) des Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) vom 21.11.2006 (BAnz. 2007, Nr. 58 S. 3121) wurden aufgrund der Ergebnisse der VERO-Studie durch den Beschluss vom 17.01.2019 aufgehoben (BAnz AT 05.04.2019 B3). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17.01.2019 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt, eine vergleichende Nutzenbewertung von Bisphosphonaten, Teriparatid und Denosumab zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose durchzuführen. Im Abschlussbericht (Nummer A19-10) stellt das IQWiG in der endpunktübergreifenden Gesamtabwägung einen Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Teriparatid gegenüber Risedronat fest. Die Zulassung besteht für Männer und für Frauen mit einem hohen Frakturrisiko. Es stehen Biosimiliars zur Verfügung, für die gleiche Wirkungen zu erwarten sind.

Romosozumab

Romosozumab wurde bei postmenopausalen Frauen im Alter von 55-90 Jahren mit schwerer Osteoporose (T-Score $\leq -2,5$ an Gesamtfemur oder Femurhals plus entweder ≥ 1 moderate/schwere oder ≥ 2 milde Wirbelkörperfrakturen oder proximale Femurfraktur 3 bis 24 Monate vor Studieneinschluss) über 12 Monate mit Alendronat verglichen, die Therapie wurde in beiden Gruppen mit Alendronat fortgesetzt ([Saag KG et al. 2017](#)). Die primären Endpunkte der Studie – „neue vertebrale Fraktur“ (11,9 % versus 6,2 %, relative Risikoreduktion 48 %, $P < 0,001$) und „neue klinische Fraktur“ (13,0 % versus 9,7 %, relative Risikoreduktion 27 %, $P < 0,001$) – wurden signifikant erreicht. Auch bezüglich Hüftfrakturen (3,2 % versus 2 %, relative Risikoreduktion 38 %, $P = 0,02$) und nicht-vertebralen Frakturen (10,6 % versus 8,7 %, relative Risikoreduktion 19 %, $P = 0,04$) war Romosozumab der alleinigen Therapie mit Alendronat in der Frakturrisikoreduktion signifikant überlegen.

Im Kollektiv mit moderatem/niedrigem Risiko ($-3,5 < \text{T-Score} < -2,5$) zeigt sich eine signifikante Reduktion vertebraler Frakturen unter Romosozumab im Vergleich zu Placebo (Denosumab-Anschlusstherapie) ([Cosman F et al. 2016](#)), jedoch nicht bei nicht-vertebralen Frakturen. Letzteres scheint begründet zu sein durch

Teilnehmerinnen und Teilnehmer aus Lateinamerika, die ein eher niedriges absolutes Frakturrisiko bei Studieneinschluss hatten, was eine unerwartet niedrige Frakturrate in der Placebogruppe bedingte. Die Anwendung einer einjährigen Therapie mit Romosozumab, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Denosumab, ist, bezogen auf die erreichte Steigerung der Knochendichte, einer Monotherapie mit Denosumab überlegen. Sie erreicht schneller eine Zielgröße und damit eine Frakturreduktion ([Laura I et al. 2021](#)). Romosozumab, gefolgt von einer antiresorptiven Erhaltungstherapie, ist unabhängig von der Schwere des Krankheitsbildes frakturwirksam und der Monotherapie mit einem Antiresorptivum hinsichtlich des Surrogatparameters Knochendichte überlegen. Bezüglich der Knochendichte an LWS und Hüfte war Romosozumab Denosumab nach 12 Monaten überlegen ([Kobayakawa T et al. 2021](#)). Ebenfalls auf den Surrogatparameter Knochendichte bezogen, erreicht die Therapie mit Romosozumab, gefolgt von Denosumab (nicht direkt), verglichen mit einer Denosumab-Monotherapie einen entsprechenden Zuwachs an Knochendichte um mehr als vier Jahre früher ([Cosman F et al. 2018](#)). Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in seiner ersten Nutzenbewertung (Dossierbewertung A20-24 vom 10.06.2020; www.iqwig.de) für postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Romosozumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Alendronsäure festgestellt. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das IQWiG am 28.07.2020 mit ergänzenden Bewertungen beauftragt. Im Addendum (IQWiG-Bericht Nr. 959, Auftrag A20-67 vom 14.08.2020) wurden unter anderem die Nebenwirkungen nochmals genauer bewertet. Für adjudizierte jegliche kardiovaskuläre Ereignisse, kardiovaskuläre ischämische Ereignisse, Tod, Herzinsuffizienz, nicht-koronare Revaskularisierung und peripheres vaskuläre ischämisches Ereignis konnte kein höherer oder geringerer Schaden belegt werden. Jedoch ergab sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von geringem Ausmaß für den Endpunkt zerebrovaskuläres Ereignis. Demgegenüber stehen 2 positive Effekte, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt major, nicht-vertebrale Frakturen sowie ein Hinweis auf einen beträchtlichen

Zusatznutzen für den Endpunkt der klinischen vertebrealen Frakturen. Der negative Effekt für den Endpunkt zerebrovaskuläres Ereignis führte zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 03.09.2020 eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII beschlossen und hat in einer Abwägungsentscheidung von Nutzen und Risiko einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen festgestellt (BANz AT 05.10.2020 B3). Die Zulassung besteht für postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose und deutlich erhöhtem Frakturrisiko.

9.5.3.2 Unterschiede in der Wirksamkeit auf Surrogatparameter des Frakturrisikos

Die Surrogatparameter Knochendichte und Knochenumbaumarker sind in nahezu allen Zulassungsstudien untersucht worden. Aufgrund des Zusammenhanges zwischen Veränderung dieser Surrogatparameter und der Auswirkung der Medikation auf die Frakturrate ist es sinnvoll, zum Vergleich von Präparaten auch Studiendaten mit Surrogatparameter darzustellen und zu bewerten. Für die Zunahme der Knochendichte unter antiosteoporotischer Therapie konnte in einer großen Meta-Regressions-Studie ein klarer Zusammenhang zwischen Knochendichteveränderung und Hüft- und Wirbelkörperfrakturrisikoreduktion gezeigt werden ([Bouxsein ML et al. 2019](#), LoE 1), siehe auch Kapitel 6.1. Dies unterstützt die Annahme, dass Knochendichte als Surrogatparameter für Frakturrisiko in Therapiestudien verwendet werden kann, wohl wissend, dass die Ergebnisse nicht direkt dafür verwendet werden können, bei der individuellen Patientin den Therapieerfolg vorherzusagen.

Vergleich von Antiresorptiva

Für intravenöse Bisphosphonate und Denosumab gibt es keine vollständig publizierten randomisierten kontrollierten Studien zum Vergleich mit anderen Therapeutika mit dem primären Endpunkt von Frakturen. Eine Mixed Treatment Comparison Analyse zeigt eine höhere Effektivität von Denosumab bezüglich der Reduktion vertebrealer Frakturen bei Frauen gegenüber den oralen

Bisphosphonaten und Raloxifen (Freemantle N et al. 2013). Die Interpretation dieser Studie ist eingeschränkt dadurch, dass sich die zum Vergleich herangezogenen Studien zum Teil sehr deutlich in der Calcium- und Vitamin D-Versorgung unterscheiden und sich der Vergleich mit der FIT-Studie auf eine Anfangsdosis von 5 mg Alendronat täglich bezieht. In einer großen prospektiven dänischen Register-Studie (92.355 Patientinnen) war in Bezug auf das Frakturrisiko für Hüftfrakturen und alle Frakturen kein Unterschied zwischen Denosumab und Alendronat-Therapie erkennbar ([Pedersen AB et al. 2019](#)). Raloxifen war in vergleichenden Studien gleichermaßen effektiv wie Alendronat und ebenso sicher ([Kim Y et al. 2020](#), [Khalid S et al. 2018](#)). Real World Daten zeigten für Raloxifen sogar einen Vorteil gegenüber Alendronat (RR Hüftfrakturen 0,75, Major Osteoporotic Fractures 0,77 ([Khalid S et al. 2018](#))). Eine Metaanalyse von Studien (RCTs) für den Vergleich zwischen Denosumab und Bisphosphonaten (Alendronat, Risedronat, Ibandronat, Zoledronat) erbrachte einen Vorteil für Denosumab in Bezug auf die Knochendichte. Nach 12 Monaten Beobachtung zeigte sich kein Unterschied in der Fraktur-Inzidenz, nach 24 Monaten ergab sich ein Vorteil für Denosumab (Risk Ratio 0,51) ([Lyu H et al. 2018](#)). Im Kurzzeitvergleich (365 Tage) zeigten Denosumab und Zoledronat keine Unterschiede in Wirksamkeit (Frakturinzidenz) und Sicherheit (bezüglich Infektion und kardiovaskuläre Nebenwirkungen) ([Choi NK et al. 2017](#)). In einem systematischen Review mit Metaanalyse zeigte Denosumab eine signifikant stärkere Wirksamkeit auf die Knochendichte bei gleichem Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu alternativen Medikamenten (Ibandronat, Risedronat, Alendronat, Zoledronat, Teriparatid). Bezüglich Frakturen zeigte sich jedoch kein Unterschied. Die sechs betrachteten Einzelstudien waren aber auch nicht auf Fraktur-Outcomes gepowert. ([Fontalis A et al. 2018](#)).

Kombinationstherapien

Es gibt mehrere Studien, die bei postmenopausalen Frauen eine stärkere Zunahme der Knochendichte bei einer Kombination aus zwei Präparaten im Vergleich zu den Veränderungen der Knochendichte bei einer Einzeltherapie berichten. Eine Kombination von Teriparatid mit Zoledronat führte signifikant schneller zum Knochendichte-Anstieg als die jeweilige Monotherapie, dies bei Annäherung der

Ergebnisse nach 12 Monaten ([Cosman F et al. 2011](#)). Trotz kurzer Beobachtungszeit und kleiner Gruppen war die Anzahl an Gesamtfrakturen nach 12 Monaten unter der Kombinationstherapie signifikant geringer als unter Zoledronat alleine. Eine Kombination aus einer bestehenden Hormonersatztherapie und Teriparatid zeigt ebenfalls einen stärkeren Knochendichtezuwachs ([Ste-Marie LG et al.](#)). Für die Kombination aus Denosumab plus Teriparatid liegen signifikante synergistische Ergebnisse aus einer prospektiv randomisierten Studie hinsichtlich Knochendichtezunahme ([Leder BZ et al. 2014](#), [Tsai JN et al. 2013](#)) bei fehlenden Frakturedpunktdaten vor. Romosozumab hat einen dualen, also antiresorptiven und osteoanabolen, Wirkmechanismus. Romosozumab ist, gemessen am Surrogatparameter Knochendichte, noch wirksamer als die Kombinationstherapien ([McClung MR et al. 2018](#)).

Empfehlung	
<p>Falls bei sehr hohem imminen Frakturrisiko (vgl. Kapitel 9.5.3.1.) Romosozumab nicht zum Einsatz kommen kann (Bsp. Kontraindikation, Unverträglichkeit), dann kann eine kurzzeitige Kombinationstherapie aus Teriparatid und parenteralem Antiresorptivum im Einzelfall erwogen werden.</p>	Empfehlungsgrad 0
	Evidenzgrad 2
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens
<p>Belegende Evidenzen:</p> <p>Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guañabens N, Kasperk C, Papanastasiou P, Readie A, Rao H, Gasser JA, Bucci-Rechtweg C, Boonen S. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 2011 Mar;26(3):503-11. doi: 10.1002/jbmr.238. PMID: 20814967. LoE2</p> <p>Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, Burnett-Bowie SA, Neer RM, Leder BZ. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. Lancet. 2013 Jul 6;382(9886):50-6. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60856-9. Epub 2013 May 15. PMID: 23683600; PMCID: PMC4083737. 1++ SIGN für Knochendichte</p>	

Eine spezielle Konstellation ergibt sich für Frauen, die mit einer niedrig dosierten Hormontherapie wegen postmenopausaler Beschwerden behandelt werden. Eine unterhalb der osteologisch wirksamen Standarddosierung verabreichte Hormontherapie hat keine volle Wirksamkeit auf den Knochenstoffwechsel. Deswegen ist eine Kombination mit einem spezifischen Osteoporose-Präparat vertretbar.

Empfehlung	
<p>Wenn bei Frauen eine Hormontherapie unterhalb der Standarddosierung erfolgt, kann bei gleichzeitigem Vorliegen einer medikamentös behandlungsbedürftigen Osteoporose erwogen werden, diese mit einem spezifischen Osteoporose-Präparat zu kombinieren.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>0</p>
	<p>Evidenzgrad</p> <p>4</p>
	<p>Konsensstärke</p> <p>17/17</p> <p>Starker Konsens</p>

9.5.3.3 Unterschiede in der Frakturinzidenz durch Verbesserung der Therapieadhärenz

Es wird auch auf Kapitel 9.5.4. verwiesen. Insgesamt ist die Therapieadhärenz nur mit individueller, personalisierter Medizin zu verbessern. Ein aktueller systematischer Review ([Cornelissen D et al. 2020](#)) deutet darauf hin, dass Patientenschulung, Überwachung und Kontrolle, Änderung des Medikamentenregimes und interdisziplinäre Zusammenarbeit gemischte Ergebnisse in Bezug auf die Medikamentenadhärenz und -persistenz haben, mit positiveren Auswirkungen für Multikomponenten-Interventionen mit aktiver Patientenbeteiligung. Es wurde eine Verschiebung hin zu mehr Patientenbeteiligung, Beratung und gemeinsamer Entscheidungsfindung festgestellt, was darauf hindeutet, dass individuelle Lösungen auf der Grundlage der Zusammenarbeit zwischen Patientinnen und Patienten und

Gesundheitsdienstleistern (Ärztin/Arzt) erforderlich sind, um die Adhärenz und Persistenz von Osteoporose-Medikation zu verbessern ([Hiligsmann M et al. 2013](#) LoE 2+).

Empfehlung	
Es sollten individuelle Lösungen auf der Grundlage der Zusammenarbeit zwischen Patientin/Patient und Ärztin/Arzt zur Verbesserung der Therapieadhärenz gesucht werden.	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad 2
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens
Belegende Evidenzen:	
<p>Hiligsmann M, Salas M, Hughes DA, Manias E, Gwadry-Sridhar FH, Linck P, Cowell W. Interventions to improve osteoporosis medication adherence and persistence: a systematic review and literature appraisal by the ISPOR Medication Adherence & Persistence Special Interest Group. <i>Osteoporos Int.</i> 2013 Dec;24(12):2907-18. doi: 10.1007/s00198-013-2364-z. Epub 2013 May 1. PMID: 23636230. LoE 2+</p> <p>Cornelissen D, de Kunder S, Si L, Reginster JY, Evers S, Boonen A, Hiligsmann M; European Society for Clinical and Economic Aspect of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Interventions to improve adherence to anti-osteoporosis medications: an updated systematic review. <i>Osteoporos Int.</i> 2020 Sep;31(9):1645-1669. doi: 10.1007/s00198-020-05378-0. Epub 2020 May 1. PMID: 32358684; PMCID: PMC7423788. LoE 1</p>	

Die Adhärenz ist bei intravenöser Bisphosphonat-Therapie und Denosumab-Therapie höher als bei oraler Therapie ([Hadji P et al. 2014](#), [Hadji P et al. 2015](#), [Karlsson L et al. 2015](#)). Zudem ist die Adhärenz besser bei Patientinnen und Patienten mit hoher Gesundheitskompetenz (health literacy) ([Roh YH et al. 2018](#)).

Empfehlung	
Bei individuellen Gegebenheiten mit bestehenden oder zu erwartenden Problemen mit der oralen Applikationsform kann erwogen werden, den parenteralen Therapieansätzen gegenüber oralen den Vorzug zu geben.	Empfehlungsgrad 0
	Evidenzgrad 2
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens
Belegende Evidenzen:	
<p>Hadji P, Felsenberg D, Amling M, Hofbauer LC, Kandenwein JA, Kurth A. The non-interventional BonViva Intravenous Versus Alendronate (VIVA) study: real-world adherence and persistence to medication, efficacy, and safety, in patients with postmenopausal osteoporosis. <i>Osteoporos Int.</i> 2014 Jan;25(1):339-47. doi: 10.1007/s00198-013-2515-2. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24091594. LoE 3</p> <p>Hadji P, Papaioannou N, Gielen E, Feudjo Tepie M, Zhang E, Frieling I, Geusens P, Makras P, Resch H, Möller G, Kalouche-Khalil L, Fahrleitner-Pammer A. Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study. <i>Osteoporos Int.</i> 2015 Oct;26(10):2479-89. doi: 10.1007/s00198-015-3164-4. Epub 2015 May 28. PMID: 26018090; PMCID: PMC4575374. LoE 3</p> <p>Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, Intorcchia M, Ström O. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. <i>Osteoporos Int.</i> 2015 Oct;26(10):2401-11. doi: 10.1007/s00198-015-3253-4. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26282229; PMCID: PMC4575381. LoE3</p> <p>Roh YH, Noh JH, Gong HS, Baek GH. Comparative adherence to weekly oral and quarterly intravenous bisphosphonates among patients with limited health literacy who sustained distal radius fractures. <i>J Bone Miner Metab.</i> 2018 Sep;36(5):589-595. doi: 10.1007/s00774-017-0867-y. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28983705. LoE 2</p>	

9.5.3.4 Unterschiede bezüglich unerwünschter Wirkungen und zusätzlicher Wirkungen der Präparate

Für die patientenindividuelle Medikamentenauswahl sind die aktuell gültigen Fachinformationen der Präparate zu beachten. Im Folgenden werden – ohne Anspruch auf Vollständigkeit – Beratungsthemen aufgegriffen, die aus Expertenmeinung häufig und praxisrelevant sind.

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter einer Bisphosphonat-Therapie vor allem bei Patientinnen und Patienten unter Langzeitbehandlung einer Osteoporose berichtet. Es handelt sich um eine seltene Nebenwirkung, die nach SIGN mit einem Vorkommen von 6-30/10.000 Patientenjahren zu beziffern ist. Auch unter einer Therapie mit Denosumab wurden atypische Femurfrakturen beobachtet. Das Risiko ist von der Dauer der Therapie abhängig und nimmt nach Absetzen der Therapie im Verlauf wieder deutlich ab ([Black DM et al. 2020](#)). Aufgrund der Seltenheit dieser Ereignisse ist das Risiko für osteoporotische Frakturen auch nach langjähriger Therapie aufgrund der risiko-adaptierten Therapieindikation immer höher als das Risiko für atypische Frakturen. Für die individuelle Suszeptibilität vermutet man genetische Komponenten, eindeutige Assoziationen gibt es aber bisher nur mit der Hypophosphatasie (HPP). Milde Formen der HPP sollten im Zweifelsfall ausgeschlossen werden ([s. Kapitel Basisdiagnostik, Basislabor](#)), um falsche Pfade im therapeutischen Management zu vermeiden ([Zhou W et al. 2021](#); [Peris P et al. 2018](#)).

Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ) bei Osteoporose-Patientinnen und -Patienten

Die Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ) bei Osteoporose-Patientinnen und -Patienten ist eine seltene Therapiefolge. In der interdisziplinär konsentierten AWMF S3-Leitlinie „Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose“ (AR-ONJ, AWMF-Register-Nr. 007-091) wird dem Kollektiv der primären Osteoporose das niedrigste AR-ONJ Risikoprofil zugeordnet. Trotz geringer Ereignisrate hat sich die AR-ONJ in den letzten Jahren zu einer ernst zu nehmenden Nebenwirkung entwickelt. Die Aufklärung der Patientinnen und Patienten, vorbeugende Maßnahmen und eine frühzeitige Therapie sind entscheidend, um das Risiko für die Manifestation der Erkrankung zu minimieren, sowie knöcherne Defekte und Minderung an Lebensqualität zu vermeiden. Vor allem den vorbeugenden Maßnahmen kommt hierbei eine große Bedeutung zu.

Die oben genannte AWMF S3-Leitlinie dient hierfür als evidenzbasierter Leitfaden.

Bezugnehmend auf die Infektionsabhängigkeit in der Pathogenese der AR-ONJ leiten sich hierbei sämtliche vorbeugenden und therapeutischen Maßnahmen zur Vermeidung und Entfernung von Weichgewebs- und/oder dentalen Infektionen am Kiefer ab ([Leitlinie AR-ONJ, AWMF-Register-Nr. 007-091](#)).

Vor Beginn der antiresorptiven oder Romosozumab-Therapie sollen die Patientinnen und Patienten über das Risiko einer AR-ONJ (inklusive Einschätzung des Risikoprofils anhand Medikation und Begleitfaktoren) unterrichtet werden. Aufgrund des AR-ONJ Risikos soll der oder die AR-Verordnende eine Vorstellung beim Hauszahnarzt oder -ärztin anregen. Diesen kommt eine Schlüsselrolle zu, da sie prophylaktische Maßnahmen durchführen können und ggf. zur spezialisierten Versorgungsebene (MKG-Chirurgie, Oralchirurgie, Parodontologie) überweisen.

Mit Beginn einer Therapie mit antiresorptiven Medikamenten oder Romosozumab soll eine Fokussuche, Anpassung von Zahnersatz zur Vermeidung von Druckstellen und eine Sanierung von Infektionen und Bakterieneintrittspforten im Mund-Kiefer-Bereich begonnen werden. Insgesamt umfasst die Sanierung des Zahnstatus bzw. der Mundhöhle Maßnahmen, die auch ohne die o. g. Medikationen sinnvoll und medizinisch notwendig sind, hier aber zur Risikominderung einer AR-ONJ dienen und deshalb von hoher Bedeutung sind. Es empfiehlt sich eine rechtzeitige interdisziplinäre Abstimmung, um das Risiko der Entstehung einer AR-ONJ gemeinsam zu minimieren. Der Beginn einer Osteoporose-Therapie soll wegen der niedrigen AR-ONJ-Ereignisrate durch die vorbeugenden Maßnahmen nicht hinausgezögert werden. Herausforderung hierbei ist es, die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen vor allem patientenspezifisch und risikoadaptiert abzuwägen. Zur Verbesserung und Vereinfachung der interdisziplinären Kommunikation dient der konsentiert und in der o. g. S3-Leitlinie empfohlene AGSMO-Laufzettel ([Leitlinie AR-ONJ, AWMF-Register-Nr. 007-091](#)).

Mit Beginn der antiresorptiven oder Romosozumab-Therapie und nach erfolgter Fokussanierung soll dann jede Patientin und jeder Patient in ein risikoadaptiertes Recall-Programm eingegliedert werden, das bei Osteoporose-Betroffenen eine Wiedervorstellung mindestens alle 12 Monate vorsieht. Unter laufender oder nach

stattgehabter antiresorptiver Therapie soll bei Verdacht auf einen dentalen Fokus die Überweisung zur Zahnärztin/zu Zahnarzt oder Spezialistin/Spezialist und bei Verdacht auf eine AR-ONJ zur Mund-, Kiefer- Gesichtschirurgin/Kieferchirurgen erfolgen.

Für weitere Details sei auf die Langfassung der AR-ONJ-Leitlinie verwiesen ([Leitlinie AR-ONJ, AWMF-Register-Nr. 007-091](#)).

Empfehlung	
<p>Mit Beginn einer Therapie mit Bisphosphonaten, Denosumab oder Romosozumab soll eine zahnärztliche Vorstellung empfohlen werden. Der Beginn der Osteoporose-Therapie soll wegen der niedrigen AR-ONJ-Ereignisrate durch eine zahnärztliche ONJ-Prophylaxe nicht hinausgezögert werden.</p> <p>Anschließend soll den Patientinnen und Patienten die Eingliederung in ein zahnärztliches risikoadaptiertes Recall-Programm empfohlen werden.</p>	Empfehlungsgrad
	A
	Evidenzgrad
	1
	Konsensstärke
	17/17
	Starker Konsens
Belegende Evidenz	
S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ) AWMF Registernummer 007 – 091.	

Hypokalzämien

Bei der Anwendung von Denosumab in Osteoporose-Dosierung und bei Bisphosphonaten in Osteoporose Dosierung sind seltene Fälle schwerer Hypokalzämien bei Patientinnen und Patienten mit einer Neigung zu Hypokalzämien beschrieben. Eine Hypokalzämie ist bei der Anwendung von Bisphosphonaten und Denosumab und einer Therapie mit Romosozumab eine Kontraindikation. Vor allem bei einer Anwendung von parenteralen Antiresorptiva ist vor einer Anwendung eine tägliche Gesamtaufuhr von mindestens 1.000 mg Calcium und eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D, ggf. durch eine adäquate Vortherapie mit Calcium und Vitamin D, sicherzustellen.

Malignomrisiko

Für keines der zugelassenen Präparate konnte in den Zulassungsstudien ein erhöhtes Malignomrisiko festgestellt werden.

In einer Oxford-Metaanalyse der EBCTCG ([EBCTCG 2015](#)) hat sich bei einer Anwendung von Bisphosphonaten bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom unter einer Therapie mit Aromataseinhibitoren oder GnRH +/- Tamoxifen/Aromataseinhibitor ohne Knochenmetastasen eine signifikante, 34%ige Risikoreduktion für das Auftreten von Knochenmetastasen sowie eine 17%ige Risikoreduktion der brustkrebspezifischen Mortalität gezeigt. Allerdings sind diese Präparate nur bei Osteoporose oder metastasierenden Mammakarzinomen zugelassen, sodass ihr Einsatz außerhalb dieses Bereiches eine "off-label-Therapie" darstellt. In einer Studie mit Zoledronat zur Frakturprävention konnte gezeigt werden, dass das Krebsrisiko in der Behandlungsgruppe deutlich reduziert wurde (hazard ratio 0,67, signifikant für Brustkrebs und Nicht-Brustkrebs-Fälle). Die Ergebnisse dieser Studie bestätigen Ergebnisse einer früheren Untersuchung mit primärem Endpunkt „osteoporotische Frakturen“ ([Reid IR et al. 2020](#)), die eine Reduktion der Mortalität bei Gabe nach proximaler Femurfraktur zeigte.

Raloxifen (relatives Risiko 0,44 (95 % KI 0,27-0,7) reduziert das Risiko eines invasiven Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms, verglichen mit Placebo ([Cummings SR et al. 1999](#)). In der MORE-Studie (Multiple Outcome Raloxifene Evaluation) betrug diese Risikosenkung 90 % (RR, 0,10; 95 % CI, 0,04-0,24), nicht aber für Östrogenrezeptor-negative Mammakarzinome.

In der Fachinformation von Teriparatid wird darauf hingewiesen, dass bei Ratten, die fast über ihre gesamte Lebenszeit mit täglichen Teriparatid-Injektionen behandelt wurden, eine übersteigerte Knochenbildung und eine erhöhte Inzidenz von Osteosarkomen beobachtet worden war. Teriparatid erhöhte bei Ratten nicht die Inzidenz anderer Tumor-Entitäten. Weder in klinischen Studien noch während der post-therapeutischen Beobachtungsstudie wurden Osteosarkome bei Menschen beobachtet. 2021 wurde eine Auswertung der Forteo Patient Registry

veröffentlicht ([Gilsenan A, Harris D et al. 2021](#)). Es wurden Daten von 75.247 Patientinnen und Patienten, entsprechend 361.763 kumulativen Personenjahren, aus den Jahren 2009-2019 analysiert und mit 42 Krebsregistern aus den Jahren 2010-2019 abgeglichen (entsprechend 93 % US-Bevölkerung), die 6.180 Osteosarkompatientinnen und -patienten beinhalteten. Hierunter fand sich kein einziger Fall aus dem Forteo-Register. Die Aussagefähigkeit der Studie ist dadurch eingeschränkt, dass die Hintergrundinzidenz von Osteosarkomen nur bei 3/1.000.000 liegt. Auch andere aktuelle Publikationen bestätigen diese Einschätzung ([Gilsenan A et al. 2020](#); [Gilsenan A, Midkiff K et al. 2021](#)).

Endoprothesen

In einer epidemiologischen retrospektiven Kohortenstudie unter Verwendung der "United Kingdom's General Practice Research Database" war eine Einnahme von Bisphosphonaten bei Patientinnen und Patienten mit einer Knie- oder Hüftprothese mit einer fast 2-fach längeren Überlebensrate der Prothese als bei Betroffenen ohne eine Bisphosphonateinnahme assoziiert ([Prieto-Alhambra D et al. 2011](#)). Bisphosphonate sind nicht kontraindiziert und nicht zu pausieren aufgrund einer TEP. Umgekehrt kann aus dieser Studie auch keine Empfehlung zum Einsatz von Bisphosphonaten bei Implantationen einer Endoprothese abgeleitet werden.

Kardiovaskuläre und thromboembolische Ereignisse

Das Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse einschließlich tiefer Venenthrombosen, Lungenembolien und Retina-Venenthrombosen ist bei Raloxifen und Bazedoxifen erhöht ([Vestergaard P et al. 2011](#)). Es handelt sich um eine gelegentliche Nebenwirkung. In einer Studie mit postmenopausalen Frauen mit manifester koronarer Herzerkrankung (KHE) oder dokumentierten Risikofaktoren für eine KHE zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Gesamtmortalität oder die Schlaganfall-assoziierte Mortalität, aber Raloxifen war mit einem erhöhten Risiko für tödliche apoplektische Insulte assoziiert (absolute Risikoerhöhung 0,7/1000 Jahre für 1 Jahr Therapie).

Unter einer Bisphosphonat-Therapie wurde eine vermehrte Häufigkeit von Vorhofflimmern beschrieben. Daten hierzu variieren unter den verschiedenen Bisphosphonaten und zwischen den verschiedenen Studien. Eine Kausalität zur Bisphosphonat-Einnahme konnte in den bisherigen Studien nicht klar belegt werden. Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Bisphosphonaten und einer höheren Inzidenz von Vorhofflimmern kann aber nicht sicher ausgeschlossen werden. In den großen randomisierten Studien zeigte sich für Myokardinfarkt und Schlaganfall eher ein protektiver Effekt für Bisphosphonate ([Rodríguez AJ et al. 2021](#)) mit einem relativen Risiko von 0,58-0,96 bzw. 0,90-0,99. Für Denosumab und Teriparatid ergaben sich keine Hinweise auf ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ([Rodríguez AJ et al. 2021](#)).

Für Romosozumab liegen aus den Zulassungsstudien geringfügige Hinweise für eine erhöhte Inzidenz zerebrovaskulärer Nebenwirkungen vor, die im Zulassungstext der EMA zu einem Warnhinweis geführt haben. In der FRAME-Studie (Durchschnittsalter 71 Jahre) zeigten sich bei Studienende (24 Monate) in der Romosozumab/Denosumab-Gruppe 2,3 % vaskuläre Ereignisse, davon 1,0 % ischämische Herzereignisse und 1,3 % zerebrovaskuläre Ereignisse, verglichen mit 2,2 % in der Placebo/Denosumab-Gruppe ([Cosman F et al. 2018](#)). In der Verlängerungsstudie zeigten sich nach 36 Monaten 3,6 % schwere vaskuläre Ereignisse in der Romosozumab/Denosumab-Gruppe, 3,5 % in der Placebo-/Denosumab-Gruppe ([Lewiecki EM et al. 2018](#)). In der ARCH-Studie (Durchschnittsalter 74 Jahre) zeigten sich bei Studienende (36 Monate) in der Alendronat/Alendronat-Gruppe 6,1 % schwere vaskuläre Ereignisse, beinhaltend 1,0 % ischämische Herzereignisse und 1,3 % zerebrovaskuläre Ereignisse, verglichen mit 6,5 %, 1,5 % und 2,2 % in der Romosozumab/Alendronat-Gruppe ([Cosman F et al. 2017](#)). Ein systematisches Review und Metaanalyse bestätigt die kardiovaskuläre Unbedenklichkeit von Denosumab und die uneindeutige Datenlage für Romosozumab ([Lv F et al. 2020](#)). Bei Romosozumab kam es zu einem nicht signifikanten Anstieg des Risikos für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt und den sog. 3P-MACE (3 Punkt-Endpunkt für schwere vaskuläre Ereignisse: kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher

Herzinfarkt), jedoch zu einem signifikanten Anstieg der 4P-MACE (inklusive instabile Angina pectoris) mit einem relativen Risiko von 1,39 ($p=0,04$).

Zusammenfassend müssen individuelles kardiovaskuläres Risiko und (Zusatz-) Nutzen einer Romosozumab-Therapie miteinander abgewogen werden. Für Patientinnen und Patienten mit Schlaganfall oder Herzinfarkt in der Eigenanamnese besteht eine Kontraindikation.

Stürze

Bereits in der prospektiven Zulassungsstudie für Denosumab fiel bei der Analyse der Nebenwirkungen auf, dass in der Verumgruppe 21% weniger Stürze (ohne Folge einer Fraktur) auftraten als in der Placebogruppe (4,5% versus 5,7%, $p=0,02$, in absoluten Zahlen $n= 175/219$) ([Cummings SR et al. 2009](#)). In einer Metaanalyse von insgesamt 5 prospektiven Studien konnte diese 21%ige Sturzrisikoreduktion gegenüber Placebo bestätigt werden ([Chotiyarnwong P, et al. 2020](#)). In einer prospektiven, multizentrischen, kontrollierten Studie ([Miedany YE et al. 2021](#)) wurde ohne Randomisierung die Behandlung von Denosumab mit den Bisphosphonaten Alendronat und Zoledronat bzgl. muskulärer Endpunkte untersucht. Nach 5 Jahren zeigte sich eine signifikante Reduktion des über einen Fragebogen erhobenen Sturzrisikos bei Denosumab, jedoch nicht bei Alendronat und Zoledronat. Interessanterweise kam es nach Absetzen von Denosumab wieder zu einer signifikanten Zunahme des Sturzrisikos. Prospektive Interventionsstudien, die die Kausalität belegen könnten, liegen nicht vor, aber auch ohne diese ergibt sich zunehmend Evidenz dafür, dass sich der Einsatz von Denosumab positiv auf das Sturzrisiko auswirken kann.

Nicht -ossäre Effekte von Bisphosphonaten

Studiendaten belegen zunehmend positive Effekte einer Bisphosphonattherapie auf die Mortalität. Bereits in der Studie Zoledronat nach Hüftfraktur ([Lyles K et al. 2007](#)) wurde eine relative Risikosenkung der Mortalität in der Verumgruppe von 28% beobachtet. Dies wurde kritisch diskutiert, zum einen wegen der weiten Altersspanne der eingeschlossenen Patientinnen (bis 98 Jahre), zum anderen der

insgesamt deutlich erhöht liegenden Mortalität nach Hüftfraktur. Diese Daten fanden Ergänzung in einer Metaanalyse zur kardiovaskulären Mortalität, Herzinfarktinzidenz und Schlaganfallinzidenz mit einer signifikanten Senkung der Mortalität in der Alendronatgruppe (1 Jahres kardiovaskuläre Mortalität HR 0.33 (0.17–0.65) $p=0.001$) sowie der geringeren Ereignisrate für Myokardinfarkte (HR 0.55; 95% CI, 0.33 to 0.89; $p = 0.014$) und Schlaganfallinzidenz(HR Jahr 5: 0.82; 95% CI, 0.67 to 1.00; $p= 0.049$; HR Jahr 10: 0.83; 95% CI, 0.69 to 1.01; $p=0.065$) ([Sing CW et al. 2018](#)) als Hauptergebnis. Dieses Ergebnis zur kardiovaskulären Mortalität wird durch eine weitere Metaanalyse bestätigt ([Kranenburg G et al. 2016](#)), wenn auch mit knapp verfehlter Signifikanz (gepooltes RR aus 10 Studien 0.81; 95% CI 0.64–1.02; I^2 als Marker der Heterogenität der eingeschlossenen Studien 0%). In dieser Metaanalyse wurde zusätzlich eine verminderte Gesamt Mortalität gezeigt, jedoch bei deutlicher Heterogenität (gepooltes RR aus 48 Studien 0.90; 95% CI 0.84–0.98; I^2 53%). Zudem gibt es Hinweise, dass eine Vortherapie mit Bisphosphonaten bei kritisch Erkrankten, die intensivmedizinisch betreut werden müssen, das Überleben verbessert (Mortalitätsrate Ratio 0.41, 95% CI 0.24–0.71, $P < 0.01$). Auch eine prospektive Studie über 5 Jahre bei Patientinnen und Patienten > 85 Jahre ([Sambrook P et al. 2011](#)) bestätigt diese Daten, hier wurde eine Senkung der Mortalität um 27% bei Bisphosphonateinnahme beobachtet (HR 0.73; 95% CI, 0.56 -0.94; $P=0.02$).

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass bei der Aufklärung zu einer Bisphosphonattherapie neben der Aufklärung zu den potentiellen Nebenwirkungen auch die potentiellen positiven Effekte genannt werden sollten.

9.5.3.5 Anschlusstherapien / Therapiepausen / Therapiesequenzen

Anschlusstherapien

Werden Osteoporose-Präparate abgesetzt, geht deren osteoprotektive Wirkung zurück – dies gilt im Grundsatz für alle Präparate ([Diab DL et al. 2013](#)). Ein narrativer Literaturreview aus 2021 hat die Effekte des Absetzens von Osteoporose-Präparaten auf Knochendichte, Knochenumbaumarker und Frakturrisiko

zusammengefasst ([Elbers LPB et al. 2021](#)). Die Abnahme der Knochendichte nach einem Jahr nach Absetzen beträgt für Alendronat und Zoledronat ca. 0,4 % (LWS und Hüfte), für Risedronat, Ibandronat und Raloxifen ca. 1-3 % (LWS und Hüfte), für Teriparatid 1,3-1,7 % an der LWS (keine Änderung an der Hüfte), für Denosumab ca. 6,5 % an der LWS und 1,9-5,3 % an der Hüfte, für Romosozumab 9,3 % an der LWS, 5,4 % Gesamtfemur und 4,4 % am Femurhals.

Alendronat und Risedronat: In der FLEX-Studie wurde randomisiert untersucht, ob Patientinnen und Patienten auch noch jenseits von 5 Jahren Alendronattherapie von der Behandlung profitieren. Unter Fortführung von Alendronat bei einer Kohorte stieg die Knochendichte an der Wirbelsäule im Vergleich zur Placebokohorte (was einem Absetzen von Alendronat nach 5 Jahren entspricht) weiter an und es kam zu signifikant weniger klinischen vertebrealen Frakturen ([Black DM et al. 2006](#)). In der post-hoc Analyse zeigte sich, dass das Risiko für non-vertebrale Frakturen auch in der Gruppe ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen signifikant niedriger war, wenn der T-Score nach 5 Jahren an der Hüfte $\leq -2,5$ lag ([Schwartz AV et al. 2010](#)). In einer randomisierten Studie mit 3 Jahren Risedronat zeigt sich 1 Jahr nach Therapieabbruch eine anhaltende fraktursenkende Wirkung und ein Abfall der Knochendichte, jedoch nicht auf Ausgangswerte ([Watts NB et al. 2008](#)).

Zoledronat: In einer Studie mit Zoledronat konnte nach 3 Jahren Therapie eine anhaltende Frakturwirksamkeit (morphometrische Wirbelkörperfrakturen) auch in den zweiten 3 Jahren Therapie gezeigt werden ([Black DM et al. 2012](#)).

Teriparatid: Nach 18 Monaten Teriparatidtherapie (versus Placebo) erfolgte eine 18-monatige, entblindete Nachbeobachtung ([Lindsay R et al. 2004](#)). Hier zeigt sich eine anhaltende fraktursenkende Wirkung vertebrealen Frakturen betreffend für den ehemaligen Verumarm. In zwei randomisierten kontrollierten Studien wurde die Auswirkung der Beendigung einer Teriparatid-Behandlung auf die Knochendichte untersucht. In der EUROFORS Studie ([Eastell R et al. 2009](#)) wurden die Patientinnen und Patienten nach 12 Monaten Teriparatidtherapie randomisiert in ein weiteres Jahr Teriparatid, ein Jahr Raloxifen oder keine aktive Behandlung. An der

Wirbelsäule kam es unter Teriparatidfortsetzung zu einer weiteren Knochendichtezunahme, unter Raloxifen blieb die zugewonnene BMD unverändert und ohne aktive Therapie fiel die Knochendichte im zweiten Jahr wieder ab. In einer weiteren Studie ([Adami S et al. 2008](#)) wurde Teriparatid ein Jahr lang verabreicht, im Anschluss erfolgte die Randomisierung zu Raloxifen oder Placebo. Auch hier zeigte sich eine Knochendichteabnahme von 2,2 % bzw. 4,4 % an der Wirbelsäule. Dies übersteigt die zu erwartete Knochenverlustrate bei unbehandelten postmenopausalen Frauen von 0,5 bis 1,0 % pro Jahr, sodass der Knochenverlust beschleunigt ist, wenn Teriparatid abgesetzt wird. Eine antiresorptive Therapie ist nach Beendigung einer Teriparatidtherapie essenziell zum Erhalt der hinzugewonnenen Knochenmasse. Unter Alendronat und Denosumab kommt es zu einem weiteren Anstieg der Knochendichte, wobei der Effekt bei Denosumab stärker ist als bei Alendronat ([Niimi R et al. 2018](#)).

Denosumab: Nach Absetzen von Denosumab kommt es zum massiven Abfall der Knochendichte. Der prätherapeutische Ausgangswert wurde in einer Studie mit vier Gaben Denosumab bereits 12 Monate nach Ende des letzten Therapieintervalls erreicht ([Bone HG et al. 2011](#)). Ein signifikanter Unterschied zur Placebogruppe blieb jedoch erhalten, hier hatte die Knochendichte weiter abgenommen. Biochemisch zeigte sich ein überschießender Anstieg der Knochenaktivitätsmarker (CTX und P1NP) über das prätherapeutische Ausgangsniveau und die Werte der Placebogruppe hinaus – dieser Effekt wird heute international als “Reboundphänomen” bezeichnet. Nach Absetzen von Denosumab kommt es zum Wiederanstieg des Risikos für vertebrale Frakturen auf das Niveau der Placebogruppe ([Cummings SR et al. 2018](#)). Betrachtet man den Anteil multipler Wirbelkörperfrakturen an allen Wirbelkörperfrakturen pro Gruppe, dann ist der Anteil mit 61 % in der Gruppe, die Denosumab abgesetzt haben, signifikant höher als in der Gruppe, die immer nur Placebo erhalten hatte (39 %). In einer großen Fragebogenstudie aus der Schweiz mit 797 Patientinnen und Patienten unter Real-Welt-Bedingungen zeigte sich ein Anstieg vertebraler Frakturen von 0,75 % pro Jahr während Therapie auf 4,1 % pro Jahr nach Absetzen der Therapie ([Burckhardt P et al. 2021](#)). Zur Beendigung von Denosumab wurde von der ECTS im Jahr 2017 ein

systematischer Review und Position Statement publiziert, das 2020 aktualisiert wurde (EPub ahead of print) und klare Handlungsempfehlungen gibt ([Tsourdi E et al. 2017](#), [Tsourdi E et al. 2021](#)). Als Anschlusstherapie wird eine Behandlung mit Zoledronat empfohlen. Nach kurzer Therapiedauer (bis 2,5 Jahre) und bei niedrigem Risiko wird eine Therapie mit 1-2 Gaben Zoledronat 5mg i. v. in Abhängigkeit von Knochendichteverlauf und Knochenumbau markern empfohlen. Ist die Gabe von Zoledronat nicht möglich, so kann alternativ Alendronat in dieser kurzen Therapiedauergruppe zur Anwendung kommen ([Tsourdi E et al. 2017](#), [Tsourdi E et al. 2021](#)). Wichtig ist gerade bei oralen Bisphosphonaten in dieser Situation den Knochenstoffwechsel durch Knochenumbauparameterkontrollen 3 und 6 Monate nach Switch der Therapie zu monitorieren. Nur bei kurzer Therapiedauer von Denosumab und Nichtverfügbarkeit von Zoledronat soll eine orale Bisphosphonat-Therapie über 1-2 Jahre zum Einsatz kommen. Für die Patientinnen und Patienten mit längerer Therapiedauer und höherem Risiko wird eine Erstgabe von Zoledronat am Ende des Denosumab-Intervalls empfohlen. Dann sollen die Knochenumbau marker nach 3 und 6 Monaten kontrolliert werden. Bei Anstieg von CTX über 0,280 ng/ml oder P1NP über 35 µg/L soll die zweite Zoledronatinfusion schon entsprechend früher erfolgen. Wenn keine Knochenumbau marker verfügbar sind, wird eine Gabe von Zoledronat 6 und 12 Monate nach letzter Denosumabgabe empfohlen.. In der erwähnten Schweizer Fragebogenstudie ergab sich durch eine Bisphosphonat-Anschlusstherapie eine Hazard Ratio für das Auftreten vertebraler Frakturen von 0,042, für das Auftreten multipler vertebraler Frakturen von 0,06 ([Burckhardt P et al. 2021](#)). Besonders gefährdet für einen Rebound sind Patientinnen und Patienten mit prävalenter Wirbelkörperfraktur, proximaler Femurfraktur der Eltern und mit hohen Knochenumbau markern nach Absetzen von Denosumab, während eine Bisphosphonat-Vorthherapie das Risiko mindert ([Burckhardt P et al. 2021](#)).

Romosozumab: Nach 24 Monaten Romosozumab-Therapie kommt es nach Absetzen rasch innerhalb von 12 Monaten zum Abfall der zugewonnen Knochendichte auf Werte knapp über dem prätherapeutischen Niveau sowohl an der Hüfte als auch an der Wirbelsäule ([McClung MR et al. 2018](#)). Dies liegt über den

Messwerten der Placebogruppe, die in der Studienphase Knochendichte verloren hatte. Biochemisch zeigt sich bereits unter Therapie ein Abfall des P1NP auf Ausgangs-/Placeboniveau. CTX steigt nach Absetzen von Romosozumab überschießend auf Werte oberhalb des Ausgangsniveaus an. In den Zulassungsstudien für Romosozumab erfolgte nach 12 Monaten Therapie eine Anschlusstherapie mit Alendronat (70 mg p. o. pro Woche) in der Kohorte mit moderatem Risiko ([Saag KG et al. 2017](#)) und mit Denosumab in der Kohorte mit hohem Risiko ([Cosman F et al. 2016](#)).

Empfehlung	
<p>Bei Beendigung einer Romosozumab-, Teriparatid- oder Denosumabtherapie soll am Ende des jeweiligen Therapieintervalls (Romosozumab 1 Monat, Teriparatid 1 Tag, Denosumab 6 Monate) der vorangegangenen Therapie eine antiresorptive Anschlusstherapie erfolgen.</p>	Empfehlungsgrad
	A
	Evidenzgrad
	2
	Konsensstärke
	19 von 19 Starker Konsens
Belegende Evidenzen:	
<p>Eastell R, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons J, Audran M, Boonen S, Brixen K, Gomes JM, Obermayer-Pietsch B, Avramidis A, Sigurdsson G, Glüer CC. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). <i>J Bone Miner Res.</i> 2009 Apr;24(4):726-36. doi: 10.1359/jbmr.081215. PMID: 19049337. LoE 2</p>	
<p>Burckhardt P, Faouzi M, Buclin T, Lamy O; The Swiss Denosumab Study Group. Fractures After Denosumab Discontinuation: A Retrospective Study of 797 Cases. <i>J Bone Miner Res.</i> 2021 Sep;36(9):1717-1728. doi: 10.1002/jbmr.4335. Epub 2021 May 19. PMID: 34009703; PMCID: PMC8518625. LoE 3</p>	
<p>Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, Abrahamsen B, McCloskey E, Hofbauer LC, Guañabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Pepe J, Palermo A, Langdahl B. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2020 Oct 26:dga756. doi: 10.1210/clinem/dga756. Epub ahead of print. PMID: 33103722. LoE 4</p>	
<p>Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322. Epub</p>	

2017 Sep 11. PMID: 28892457. LoE 2

Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbin CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1532-1543. doi: 10.1056/NEJMoa1607948. Epub 2016 Sep 18. PMID: 27641143. LoE 2

Therapiepausen

Für Bisphosphonate gibt es als einzige Substanzgruppe Daten zu einer möglichen Therapiepause. Die European Menopause and Andropause Society (EMAS) hat 2017 ein Positionspapier veröffentlicht zur Therapiepause unter Bisphosphonat-Therapie ([Anagnostis P et al. 2017](#)). Hier wird eine Evaluation bzgl. Therapiepause nach mehr als 5 Jahren Alendronat oder 3 Jahren Zoledronat empfohlen. Eine Therapiepause kann individuell erwogen werden, wenn vor und während der Therapie keine Frakturen aufgetreten sind und das berechnete Frakturrisiko gering ist. In einem klinischen Review wird empfohlen, eine Therapiepause von Bisphosphonaten bei niedrigem Frakturrisiko (10-Jahres-Frakturrisiko <10 % für major osteoporotic fractures) durchzuführen und bei Patientinnen und Patienten mit moderatem Frakturrisiko (10-20 %) in Erwägung zu ziehen, wenn keine Wirbelkörperfrakturen vorliegen (aktuelles Röntgen LWS/BWS) und wenn keine anderen Fragilitätsfrakturen vorliegen und wenn der T-Score am Femurhals >-2,5 liegt (Brown JP et al. 2014). Dies entspricht den Empfehlungen der Task Force der American Society for Bone and Mineral Research ([Adler RA et al. 2016](#)) und basiert auf den Verlängerungsstudien der Zulassungsstudien für Alendronat und Zoledronat, die zeigen konnten, dass die Fortführung von Alendronat jenseits der 5 Jahre und Zoledronat jenseits der 3 Jahre zu einer signifikanten Reduktion vertebraler Frakturen führt im Vergleich zum Switch zu Placebo. Nur die Niedrigrisikogruppen mit einem T-Score an der Hüfte > -2,5 und ohne weitere Risikofaktoren hatten keine Frakturrisikoreduktion mehr in der Verlängerungsphase ([Schwartz AV et al. 2010](#)). Auch ein aktueller systematischer Review mit Metaanalyse der Studiendaten ([Nayak A et al. 2019](#)) bestätigt diese Strategie: Insgesamt muss jedoch angemerkt werden, dass keine prospektiv randomisierten Studien zur Frage der Therapiepause von Bisphosphonaten

existieren und dass auch ein aktueller systematischer Review dieses hohe Maß an Unsicherheit betont ([Marchand D et al. 2019](#), LoE 1).

Empfehlung	
<p>Unter spezifischer Osteoporose-Therapie sollten regelmäßig das Frakturrisiko, der belegte Nutzen der Therapie, das Nebenwirkungsrisiko und die Gesamtsituation reevaluiert werden.</p>	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad 4
	Konsensstärke 19 von 19 Starker Konsens

Empfehlung	
<p>Bei Abfall des Risikos unter die DVO-Therapieschwelle sollte - insbesondere nach Bisphosphonat-Therapie - eine Therapiepause empfohlen werden.</p>	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad 2
	Konsensstärke 19 von 19 Starker Konsens

Belegende Evidenzen:

Anagnostis P, Paschou SA, Gkekas NN, Artzouchaltzi AM, Christou K, Stogiannou D, Vryonidou A, Potoupnis M, Goulis DG. Efficacy of anti-osteoporotic medications in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Endocrine*. 2018 Jun;60(3):373-383. doi: 10.1007/s12020-018-1548-x. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29411304. **LoE 1**

Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, Wallace RB, Hochberg MC, Feldstein AC, Lombardi A, Black DM; FLEX Research Group. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res*. 2010 May;25(5):976-82. doi: 10.1002/jbmr.11. PMID: 20200926. **LoE 1+ SIGN**

Nayak S, Greenspan SL. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk. *Osteoporos Int*. 2019 Apr;30(4):705-720. doi: 10.1007/s00198-018-4791-3. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30623214; PMCID:

PMC6499675. **LoE 2**

Marchand D, Loshak H. Duration of Bisphosphonate Treatment for Patients with Osteoporosis: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Oct 4. PMID: 31893493. **LoE 1**

Empfehlung	
Bei anhaltend hohem Frakturrisiko oberhalb der DVO-Therapieschwelle sollte eine Fortführung der bisherigen Therapie oder ein Wechsel des Therapieprinzips empfohlen werden.	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad 2
	Konsensstärke 19 von 19 Starker Konsens
Belegende Evidenzen:	
Anagnostis P, Paschou SA, Mintziori G, Ceausu I, Depypere H, Lambrinouadaki I, Mueck A, Pérez-López FR, Rees M, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Trémollières FA, Goulis DG. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. <i>Maturitas</i> . 2017 Jul;101:23-30. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.008. Epub 2017 Apr 15. PMID: 28539165. LoE 3	
Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, Wallace RB, Hochberg MC, Feldstein AC, Lombardi A, Black DM; FLEX Research Group. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. <i>J Bone Miner Res</i> . 2010 May;25(5):976-82. doi: 10.1002/jbmr.11. PMID: 20200926. LoE 1+ SIGN	
Nayak S, Greenspan SL. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk. <i>Osteoporos Int</i> . 2019 Apr;30(4):705-720. doi: 10.1007/s00198-018-4791-3. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30623214; PMCID: PMC6499675. LoE 2	
Marchand D, Loshak H. Duration of Bisphosphonate Treatment for Patients with Osteoporosis: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Oct 4. PMID: 31893493. LoE 1	

Therapiesequenzen

Auf Basis der beschriebenen Evidenz kann wie folgt zusammengefasst werden: Für die beiden osteoanabolen Präparate Teriparatid und Romosozumab konnte bei Patientinnen und Patienten mit hohem Frakturrisiko in randomisierten Studien eine Überlegenheit gegenüber oralen Bisphosphonaten mit Frakturedpunktdaten

belegt werden. In der Hochrisikosituation (Bspw. nach Wirbelkörperfraktur oder proximaler Femurfraktur) soll daher als Erstlinientherapie primär eine osteoanabole Therapie erwogen werden. Zu beachten ist, dass die Vortherapie Einfluss auf die osteoanabole Wirkung (gemessen am Zuwachs der Knochendichte) von Romosozumab (Ebina K et al. 2021) hat. So war der Knochendichtezuwachs an der LWS ohne Vortherapie bei 18,2 %, nach Bisphosphonat-Therapie bei 10,2 %, nach Teriparatid-Therapie bei 11,2 % und nach Denosumab-Therapie bei nur 6,4 %. Nach Denosumab-Vortherapie konnte am Gesamtfemur kein signifikanter Knochendichtezuwachs durch Romosozumab erreicht werden. Für Teriparatid zeigte sich in der VERO-Studie kein Einfluss der Vortherapie auf die fraktursenkende Wirkung. In der DATA-Switch-Studie zeigte sich jedoch, dass bezüglich der Knochendichte die Sequenz Teriparatid-Denosumab signifikant höhere Knochendichtezugewinne erbrachte als die Sequenz Denosumab-Teriparatid ([Leder BZ et al. 2015](#)).

Empfehlung	
Liegen die Voraussetzungen für eine osteoanabole Therapie vor, dann sollte die individuelle Therapiesequenz mit einer osteoanabolen Therapie begonnen werden.	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad 2
	Konsensstärke 19 von 19 Starker Konsens
Belegende Evidenzen:	
Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, Burnett-Bowie SA. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2015 Sep 19;386(9999):1147-55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26144908; PMCID: PMC4620731. LoE SIGN 1++	
Ebina K, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Kaneshiro S, Miyama A, Nakaya H, Kunugiza Y, Hirao M, Okamura G, Etani Y, Takami K, Goshima A, Miura T, Nakata K, Okada S. Effects of prior osteoporosis treatment on 12-month treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal	

osteoporosis. Joint Bone Spine. 2021 Oct;88(5):105219. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105219. Epub 2021 May 19. PMID: 34020048. **LoE 4**

Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892457. **LoE 2**

Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, Bagur A, Malouf-Sierra J, Lakatos P, Fahrleitner-Pammer A, Lespessailles E, Minisola S, Body JJ, Geusens P, Möricke R, López-Romero P. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet. 2018 Jan 20;391(10117):230-240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2. Epub 2017 Nov 9. Erratum in: Lancet. 2017 Nov 30;: Erratum in: Lancet. 2018 Dec 1;392(10162):2352. PMID: 29129436. **LoE 2**

Aus den obigen Ausführungen ergibt sich folgendes praktisches Vorgehen bei Einleitung einer Osteoporose-Therapie:

- Erfassung der individuellen Risikofaktoren mit Ermittlung des absoluten Frakturrisikos
- Erfassung der individuellen Kontraindikationen und der Therapiesituation (Bspw. Glucocorticoid-Therapie, adjuvante endokrine Mammkarzinom-Therapie)
- Partizipative Festlegung individueller Therapieziele
- Anregung einer zahnärztlichen Vorstellung zur Mitbetreuung unter antiresorptiver Therapie inkl. Kommunikation der relevanten Basisdaten (Bspw. mittels AGSMO-Laufzettel), Erhebung eines Ausgangsstatus, ggf. Fokussanierung und Einschluss in ein Recall-System.
- Prüfung, ob die Voraussetzungen für eine osteoanabole Erstlinientherapie vorliegen (absolutes Frakturrisiko oberhalb der osteoanabolen Schwelle, andere individuelle Indikationen bei einem absoluten Frakturrisiko oberhalb der Therapieschwelle und unterhalb der osteoanabolen Schwelle, Zulassungsstatus, Ausschluss Kontraindikationen)
- Falls eine osteoanabole Erstlinientherapie geplant ist, Planung und Aufklärung über die notwendige(n) Anschluss therapie(n)
- Falls keine osteoanabole Erstlinientherapie geplant ist, erfolgt die Auswahl der Erstlinientherapie sowie der dann sinnvollen und notwendigen

Therapiesequenz entsprechend der individuellen Therapieziele, Kontraindikationen, der z. T. unterschiedlichen fraktursenkenden Wirksamkeit, der möglichen Nebenwirkungen, der Applikationsformen und der Kosten.

9.5.4 Prädiktion des Therapieansprechens und Therapiemonitoring

Das Monitoring einer Osteoporose-Therapie ist schwierig, da bis heute kein eindeutig messbares Therapieziel definiert ist. Angesichts der Auswirkungen einer Osteoporose-bedingten Fraktur auf Morbidität und Mortalität können in Ermangelung eines definierten Therapieziels Surrogatparameter des Knochenstoffwechsels (Knochendichte und Knochenumbauparameter) zur Beurteilung des Effektes einer Therapie monitoriert und Daten zur Prädiktion von Frakturen berücksichtigt werden. Die Verhinderung der Fraktur entspricht dem Haupttherapieziel.

Wie bereits in der Leitlinie 2017 mit starkem Konsens empfohlen, sollten nach Einleitung einer spezifischen Therapie klinische Kontrollen zunächst alle 3-6 Monate erfolgen. Bei den Kontrolluntersuchungen sollten die folgenden Punkte überprüft werden:

- Verträglichkeit der eingeleiteten Therapie (Basistherapie, spezifische Therapie)
- Hinweise für fehlende Therapie-Adhärenz
- Eintretene Frakturen oder Ereignisse, die auf eine Fraktur hinweisen könnten (neu aufgetretene Rückenschmerzen, Größenabnahme)
- Änderung des Sturzrisikos
- Änderung der Komedikation, Änderung von Begleiterkrankungen oder anderer Faktoren (z. B. Niereninsuffizienz).

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

Treten im Verlauf – außerhalb der geplanten Kontrolluntersuchungen -

Änderungen des Frakturrisikos auf, wie z. B. Frakturen oder die Aufnahme einer systemischen Glucocorticoid-Therapie, sollte dies zu einer Überprüfung des Frakturrisikos und ggf. zu einer Therapieänderung führen.

9.5.4.1 Knochendichte

Knochendichtemessungen innerhalb der ersten 5 Jahre nach Therapieinitiierung waren in der MANITOBA Studie ([Leslie WD et al. 2019](#)) mit einer verbesserten Frakturrisikosenkung und Medikamentenadhärenz verbunden. Nach dem Matching der Kohorten wurden 4.599 Frauen mit BMD-Verlaufsmessung (mittleres Intervall der BMD Messung $3,2 \pm 0,9$ Jahre) und 4.599 Frauen ohne BMD-Verlaufsmessung verglichen. Die Hazard Ratios (HRs) für Frakturen lag bei Frauen in der monitorierten Gruppe signifikant niedriger im Vergleich zu nicht monitorierten Frauen hinsichtlich Major osteoporotic Frakturen (HR = 0,89) und Hüftfrakturen (HR = 0,74). Die Anzahl der Tage, an denen Medikamente eingenommen wurden, das Verhältnis zur Medikamentenpersistenz und der Wechsel der Behandlung über 5 Jahre waren höher bei Frauen in der monitorierten Gruppe. Dies lag auch daran, dass eine ungünstige Knochendichteveränderung im Verlauf öfter als in der nicht monitorierten Gruppe zu einem Therapiewechsel führte.

In einer Metaregression ([Bouxsein ML et al. 2019](#)) aus 38 placebokontrollierten Studien mit 19 verschiedenen Therapieansätzen konnte zudem gezeigt werden, dass das Ausmaß der Knochendichtezuwächse mit dem Ausmaß der Frakturrisikoreduktion assoziiert ist. Die Hauptlimitation des Ansatzes einer Metaregression zu verschiedenen Therapiestudien ist jedoch im Poolen verschiedener Therapieansätze und Therapiedauern zu sehen.

Zusammenfassend liegen Hinweise für einen Zusatznutzen einer Knochendichtemessung nach Therapieinitiierung vor. Zu beachten ist, dass unter antiresorptiver Therapie, vor allem bei oralen Bisphosphonaten und SERMs, ein Nichtanstieg der Knochendichte kein Hinweis für eine verminderte frakturreduzierende Wirkung ist.

Empfehlung	
Nach Beginn/Wechsel einer Osteoporose-Therapie sollte vor Ablauf von 5 Jahren eine Knochendichte-Verlaufskontrolle durchgeführt werden.	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad 2
	Konsensstärke 15/2/2 (19) Konsens
<p>Sondervotum der DEGAM: kann statt sollte</p> <p>Begründung: O. g. Studie von Leslie zeigte nur Assoziationen und die Übertragbarkeit auf andere Gesundheitssysteme ist unklar. Diese Messungen sind auch nicht Kassenleistung* und stellen eine – wenn auch geringe – zusätzliche Strahlenbelastung dar. Die vorhandenen Kapazitäten sollten vorrangig für die Erkennung von Hochrisiko-Patientinnen und -Patienten sowie geteilte Entscheidungsfindung und Unterstützung bei der Adhärenz (siehe vorausgegangene Kapitel) eingesetzt werden.</p> <p>* https://www.g-ba.de/beschluesse/1655/</p>	

9.5.4.2 Knochenumbaumarker

Für orale und intravenöse Bisphosphonate sowie Raloxifen konnte in einer gepoolten Meta-Regression ([Bauer DC et al. 2018](#)) von Daten auf individueller Ebene aus 14 Studien gezeigt werden, dass mit der Kontrolle von Knochenumbau markern 3-12 Monate nach Therapiebeginn das Ausmaß der Frakturrisiko-reduktion hinsichtlich vertebraler Frakturen vorhergesagt werden kann. Dies galt insbesondere für die Bestimmung von Knochenspezifischer Alkalischer Phosphatase (BAP) und Prokollagen Typ 1-N-terminales Propeptid (P1NP): Extrapoliert sagte in der Studie eine 12%ige Nettoverringerng der BAP eine 33%ige Verringerung des Wirbelkörperfrakturrisikos voraus, eine 30%ige Nettoverringerng der BAP eine 65%ige Verringerung des Wirbelfrakturrisikos. Eine 22%ige Nettoverringerng von P1NP sagte eine 30%ige Reduktion des Wirbelfrakturrisikos voraus, eine 50%ige Nettoverringerng von P1NP eine 62%ige Reduktion des Wirbelfrakturrisikos. Für Hüftfrakturen und non-vertebrale Frakturen waren die Effekte nicht signifikant. Zu Zoledronat ([Bell KJ et al. 2016](#)) liegen zudem Hinweise für eine Prädiktion klinischer Frakturen durch P1NP vor.

Bezüglich des Knochenresorptionsmarkes CTX liegen die Ergebnisse der RCT (der Zulassungsstudien sowie diverser weiterer Studien) von allen in der DVO-Leitlinie empfohlenen spezifischen medikamentösen Osteoporose-Therapien vor, die eine entsprechende Veränderung nach 3 Monaten der Therapie aufzeigen. Angesichts der Daten der zitierten Metaanalyse zu den Knochenumbauparametern wird eine Kontrolle des Knochenabbauparameters CTX auf Basis der Daten aus den Zulassungsstudien und mit Verweis auf die notwendige Standardisierung der Probenentnahme analog zu der Kontrolle von P1NP und BAP zur Effektivität der antiresorptiven Therapie gesehen.

Für Knochenumbaumarker unter osteoanaboler Therapie liegen keine neuen Studiendaten vor.

Empfehlung	
<p>Es kann erwogen werden, das Ergebnis von Knochenumbaumarkern bei Beginn einer antiresorptiven Therapie sowie nach 3-12 Monaten zur Vorhersage der zu erwartenden Wirbelkörperfrakturrisikoheranzuziehen.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>0</p>
	<p>Evidenzgrad</p> <p>2</p>
	<p>Konsensstärke</p> <p>16 von 16</p> <p>Starker Konsens</p>
<p>Belegende Evidenzen:</p> <p>Bauer DC, Black DM, Bouxsein ML, Lui LY, Cauley JA, de Papp AE, Grauer A, Khosla S, McCulloch CE, Eastell R; Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Bone Quality Project. Treatment-Related Changes in Bone Turnover and Fracture Risk Reduction in Clinical Trials of Anti-Resorptive Drugs: A Meta-Regression. J Bone Miner Res. 2018 Apr;33(4):634-642. doi: 10.1002/jbmr.3355. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29318649. LoE 2</p> <p>Bell KJ, Hayen A, Glasziou P, Irwig L, Eastell R, Harrison SL, Black DM, Bauer DC. Potential Usefulness of BMD and Bone Turnover Monitoring of Zoledronic Acid Therapy Among Women With Osteoporosis: Secondary Analysis of Randomized Controlled Trial Data. J Bone Miner Res. 2016 Sep;31(9):1767-73. doi: 10.1002/jbmr.2847. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27027655. LoE 2</p>	

9.5.4.3 Therapieversagen

Es gibt keine evaluierten Kriterien für ein medikamentöses Therapieversagen. Ein Therapieversagen – mit der Konsequenz der Prüfung der Gründe (z. B. schlechte Adhärenz oder Resorption, Änderung der Risikokonstellation) und ggf. der Umstellung auf eine andere Medikation – ist zu erwägen:

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

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

9.5.4.4 Monitoring in der Therapiepause

Im Allgemeinen führt das Absetzen aller Osteoporose-Therapien zu einer Knochendichteabnahme und einem raschen Anstieg der Knochenumbaumarker innerhalb des ersten Jahres nach Beendigung einer antiresorptiven Therapie, Ausnahmen sind Alendronat und Zoledronat. Für eine Knochendichtemessung am proximalen Femur ergaben sich nach einem Jahr keine Änderungen für Teriparatid, eine Verringerung von unter 1 % für Alendronat und Zoledronat und eine Verringerung von über 2 % für Denosumab und Romosozumab ([Elbers LPB et al. 2021](#)). Die Evidenz zur Veränderung der Surrogatparameter Knochendichte und Knochenumbauparameter fasst dieser narrative Review zu den Follow-Up-Studien der randomisiert kontrollierten Studien zusammen. Hierbei gab es nur wenige Daten zum Frakturrisiko nach Absetzen der Therapie.

Empfehlung	
Eine Kontrolle von Knochenbauparametern und/oder der Knochendichte mittels DXA sollte nach Absetzen einer spezifischen Osteoporose-Therapie erwogen werden.	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad Expertenkonsens
	Konsensstärke 19 von 19 Starker Konsens
Belegende Evidenz: Elbers LPB, Raterman HG, Lems WF. Bone Mineral Density Loss and Fracture Risk After Discontinuation of Anti-osteoporotic Drug Treatment: A Narrative Review. Drugs. 2021 Sep;81(14):1645-1655. doi: 10.1007/s40265-021-01587-x. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34524681; PMCID: PMC8519894.	

9.6.1 Allgemeine Empfehlungen zur Behandlung von Schmerzen und funktionellen Einschränkungen

9.6.1.1 Mobilisierung

Empfehlung	
Nach niedrig-traumatischen, stabilen Wirbelkörperfrakturen soll schnellstmöglich eine Mobilisierung erfolgen.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 2
	Konsensstärke 16/16 Starker Konsens
Belegende Evidenz Cha KH, Cho TG, Kim CH, Lee HK, Moon JG. Korean J Spine. 2013 Sep;10(3):144-8. LoE SIGN 2+	

Daten aus einer prospektiven und 2 retrospektiven koreanischen Studien zeigen, dass eine verlängerte Bettruhephase (7 Tage oder mehr) im Vergleich zu einer

frühzeitigeren Mobilisation das Risiko für Folgekomplikationen der Immobilität, wie Pneumonie, Thromboembolien und funktionelle Verluste, erhöht (Cha K et al. 2013, Cho S et al. 2022, [Kim G et al. 2022](#)). Gleichzeitig blieben Komplikationen früherer Mobilisation, wie eine Verschlechterung des Frakturstatus, aus. Daraus kann geschlussfolgert werden, dass schnellstmöglich eine Mobilisierung bei niedrigtraumatischen und stabilen Wirbelkörperfrakturen erfolgen soll.

9.6.1.2 Schmerzmedikation

Empfehlung	
Zur Behandlung von Frakturschmerzen sollen NSAR, Paracetamol, Metamizol und Opiate unter Beachtung des WHO-Stufenschema, und des Nutzen-Risikoprofils jeder einzelnen Substanz individuell empfohlen werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke 16/16 Starker Konsens
Belegende Evidenz	
Rzewuska, M. et al. The efficacy of conservative treatment of osteoporotic compression fractures on acute pain relief: a systematic review with meta-analysis. Eur Spine J. 24. 702-14. 2015 SIGN 1++	

Es existieren keine qualitativ hochwertigen Studien zur Wirksamkeit von Schmerzmitteln speziell bei Patientinnen und Patienten mit osteoporotischen Frakturen. Allerdings gibt es gute Evidenz für diese Schmerzmittel bei muskuloskelettalen Schmerzen. Deswegen wird auf die Publikationen zum WHO-Stufenschema und auf Empfehlungen deutscher und internationaler Schmerzgesellschaften verwiesen ([Rzewuska M et al 2015](#), [Vellucci R et al. 2018](#)). Vom WHO-Stufenschema muss in vielen Fällen wegen Kontraindikationen oder nicht tolerabler Nebenwirkungen abgewichen werden. Da meist ältere Menschen behandelt werden, sind die Regeln der "Schmerztherapie beim älteren Menschen" anzuwenden mit Berücksichtigung von Komorbiditäten, Nebenwirkungen und

Komedikationen. Opiate und Sedativa sind mit einer erhöhten Sturzrate und einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen verbunden. [Siehe Kapitel Risikofaktoren 4](#). Für die längerfristige Schmerztherapie wird auf die Hinweise der LONTS-Leitlinie ([Häuser W et al. 2020](#)) verwiesen.

Eine (schwache) analgetische Wirkung von Bisphosphonaten nach Wirbelkörperfrakturen ist nur bei intravenöser Hochdosistherapie nachgewiesen, nicht aber für die üblicherweise in der Osteoporose-Therapie verwendeten Dosen. Für osteoporoseübliche Dosierungen der Bisphosphonate und für andere fraktur-reduzierende Osteoporosetherapeutika, wie z. B. Teriparatid, ist im Langzeitverlauf eine Reduktion der Frequenz von Rückenschmerzen belegt, wobei dies vermutlich über die Reduktion neuer vertebraler Frakturen erklärbar ist ([Armingeat T et al. 2006](#), [Gangji V et al. 1999](#), [Nevitt M et al. 2006](#), [Papadokostakis G et al. 2005](#)).

9.6.1.3 Physiotherapie, multi-modale Komplextherapien und Rehabilitation

Empfehlung	
Supervidierte Übungsprogramme mit oder ohne Patientenedukation sollen Patientinnen und Patienten mit Osteoporose angeboten werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens
Belegende Evidenz	
Hoffmann I, Shojaa M, Kohl M, von Stengel S, Becker C, Gosch M, Jakob F, Kersch-Schindl K, Kladny B, Clausen J, Lange U, Middeldorf S, Peters S, Schoene D, Sieber C, Tholen R, Thomasius F, Bischoff-Ferrari HA, Uder M, Kemmler W. Exercise Reduces the Number of Overall and Major Osteoporotic Fractures in Adults. Does Supervision Make a Difference? Systematic Review and Meta-Analysis. J Bone Miner Res. 2022 Nov;37(11):2132-2148 LoE 2	

Supervidierte Übungsprogramme, z. B. im Rahmen von Physiotherapie, Rehasport, Funktionstraining, ambulanter Rehabilitation oder ähnlichen Programmen, können

Schmerzen reduzieren, die Lebensqualität verbessern, zu einer Verbesserung der Knochendichte führen sowie Stürze und sturzbedingten Frakturen reduzieren ([Hoffmann et al. 2022](#)). Die Literatur hierzu ist heterogen aufgrund der verschiedenen Interventionen und Unterschieden in Trainingshäufigkeit, Intensität, Länge der Trainingsperiode und der Nachbeobachtung und Supervision. Zusätzlich besteht Variabilität in den untersuchten Zielparametern ([Hoffmann I et al. 2023](#), [Gibbs J et al. 2019](#), [Pinto D et al. 2022](#), [Shojaa et al. 2020](#)). Vor diesem Hintergrund sind Ergebnisse von Metaanalysen differenziert zu betrachten. Wichtig ist, dass die Übungsprogramme eine ausreichende Intensität und Dauer haben und verschiedene Übungsformen miteinander kombinieren.

Hierzu sollten Kraft- und Gleichgewichtstrainingskomponenten gehören, die mehrfach pro Woche ausgeführt werden sollten. Das Training sollte individuell auf den Leistungszustand angepasst werden, überschwellig zu einem reinen Erhaltungsreiz sein und progressiv in seiner Intensität sein, um einen optimalen Effekt zu haben ([Hoffmann I et al. 2023](#)). Positive Ergebnisse können sowohl mit als auch ohne zusätzlicher Patientenedukation erzielt werden. Das Training kann im Rahmen von Selbsthilfegruppen, Funktionstraining, Rehasport und Krankengymnastik erfolgen.

Empfehlung	
Sind trotz der Anwendung von ambulanten konservativen Behandlungsmöglichkeiten Schmerzen und Funktionsbeeinträchtigungen nicht beherrschbar, sollte eine multimodale stationäre Behandlung durchgeführt werden.	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke 18/18 Starker Konsens
Belegende Evidenz	
H. H. Handoll, I. D. Cameron, J. C. Mak, C. E. Panagoda and T. P. Finnegan. Multidisciplinary rehabilitation for older people with hip fractures. Cochrane Database Syst Rev 2021 Vol. 11 Pages CD007125 LoE 1	

Im Anschluss an osteoporotische Frakturen, oder daraus resultierende chronische Schmerzsyndrome und Funktionsverluste, können rehabilitative Interventionen zu einer Besserung der Alltagsfunktion, Mobilität und Lebensqualität führen, das Sturzrisiko und die Sturzangst reduzieren und die Chance, in vorherige Lebensverhältnisse zurückzukehren, verbessern ([Handoll H et al. 2021](#)). In der Literatur findet sich Evidenz, dass sowohl ambulante bzw. Heim-basierte wie auch (teil-) stationäre Rehabilitationsprogramme effektiv sind ([Handoll H et al. 2021](#), [Bachmann S et al. 2010](#), [Smith T et al. 2020](#), [Talevski J et al. 2019](#), [Wu J et al. 2018](#)). Falls eine ambulante Behandlung nicht möglich ist oder Schmerzen oder Funktionsbeeinträchtigungen unter ambulanten Behandlungen nicht beherrschbar sind, sollte eine multimodale stationäre Behandlung erwogen werden. In einer solchen Behandlung können Komponenten wie Physiotherapie, Ergotherapie, Hilfsmittelversorgung, Ernährungsberatung, Patientenedukation, psychologische Gespräche und Anpassung der Medikation enthalten sein ([Pinto D et al. 2022](#), [Singh N et al. 2012](#)). Dies gilt auch für an Demenz Erkrankte.

9.6.1.4 Krankheitsbewältigung, Selbsthilfegruppen und Patientenedukation

Empfehlung	
Osteoporose-Selbsthilfegruppen und Rehasportgruppen sollen Osteoporose-Patientinnen und -Patienten empfohlen werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke 17/17 Starker Konsens
Belegende Evidenz	
Rubæk M, Hitz MF, Holmberg T, Schönwandt BMT, Andersen S. Effectiveness of patient education for patients with osteoporosis: a systematic review. Osteoporos Int. 2022 May;33(5):959-977. doi: 10.1007/s00198-021-06226-5. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34773131. LoE 1	

An Osteoporose Erkrankte erfahren körperliche und psychische Konsequenzen durch die Diagnose der Osteoporose und osteoporotische Frakturen. Hierzu gehören unter anderen Verlust von Körpergröße, Hyperkyphose der Wirbelsäule und Funktionsverlust, aber auch Depression, Angst, Unsicherheit, Stigmatisierung und Schuld. Studien zeigen, dass Osteoporose-Patientinnen und -Patienten sich bessere Edukation und Unterstützung durch strukturierte Programme wünschen ([Rubaek M et al. 2022](#)). Der Anschluss an eine Selbsthilfe- bzw. Rehasportgruppe bietet eine langfristige Unterstützungsmöglichkeit. Edukation und Austausch innerhalb von Selbsthilfegruppen verbessern das Wissen über Osteoporose und die Adhärenz zu Osteoporose-Medikamenten ([Cornelissen D et al. 2020](#), [Morfeld J et al. 2017](#), [Shorey S et al. 2021](#)). Rehasportgruppen führen zu Verbesserung der motorischen Fähigkeiten und Kenntnis über die eigene Belastbarkeit. Beide Arten von Gruppen dienen der besseren Krankheitsbewältigung. Mittlerweile gibt es mehrere systematische Reviews, die den Effekt von Patientenedukation von Osteoporose-Patientinnen und -Patienten auf Lebensqualität, psychosoziale Funktion, Schmerz, körperliche Aktivität, Osteoporose-Wissen und Adhärenz bei Osteoporose-Medikamenten und Calcium- und Vitamin D-Einnahme untersuchen. Auch wenn die Ergebnisse heterogen und nicht immer signifikant sind, zeigt sich aber dennoch, dass diese Programme einen positiven Einfluss auf die erwähnten Parameter haben ([Saito M et al. 2018](#), [Nielsen D et al. 2010](#), [Cornelissen D et al. 2020](#)).

9.6.2 Konservative Therapie bei akuten, stabilen osteoporotischen Frakturen

9.6.2.1 Orthesen

Empfehlung	
Um eine schmerzarme Mobilisation zu ermöglichen, kann die Versorgung mit einer wirbelsäulenaufrichtenden Orthese erwogen werden.	Empfehlungsgrad 0
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke 18/18 Starker Konsens
Belegende Evidenz Jin, Y. Z., & Lee, J. H. (2016). Effect of brace to osteoporotic vertebral fracture: a meta-analysis. Journal of Korean medical science, 31(10), 1641-1649. OXFORD LoE 1	

Empfehlung	
Die Orthesen sollten mit physiotherapeutischen Übungsprogrammen und Haltungsschulungen zur Anwendung kommen.	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke 19/19 Starker Konsens
Belegende Evidenz Jin, Y. Z., & Lee, J. H. (2016). Effect of brace to osteoporotic vertebral fracture: a meta-analysis. Journal of Korean medical science, 31(10), 1641-1649. OXFORD LoE 1	

Rückenorthesen werden eingesetzt, um Schmerzen nach osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen zu reduzieren, eine verbesserte Körperhaltung zu erreichen und die Alltagsfunktion zu verbessern ([Hettchen M et al. 2022](#), [Sanchez-Pinto B et](#)

[al 2022](#)). So kann eine Reduktion der durch Frakturen entstandenen Hyperkyphose das Gleichgewicht und die Funktion der Rumpfmuskulatur verbessern, was wiederum zu einer Schmerzreduktion führen kann ([Hofler R et al. 2020](#), [Goodwin V et al. 2016](#), [Newman M et al. 2016](#)). Einzelne Orthesen sind bei identischem Design nicht explizit anderen überlegen; tendenziell sind semirigide, flexible Orthesen (thorako-lumbale Orthesen, TLOs) zu erwägen, wobei es keine Vergleichsstudien zu Orthesen gibt.

Evidenz liegt aus randomisierten Studien und systematischen Analysen zur Schmerzreduktion und zur Funktionsverbesserung durch Orthesen vor. Positive Effekte durch eine semirigide Orthese (thorakolumbale Orthese, TLO) auf die Muskelkraft der Rückenstrecker und auf die Abdominalmuskulatur wurden beschrieben ([Pfeifer M et al. 2017](#)).

Die Aufklärung der Patientin/des Patienten durch den Arzt über die Indikation, den Tragemodus (einschleichende Behandlung bis zu 2 Std./Tag), sowie die korrekte Anpassung der Orthese und Kontrolle während der Behandlungszeit durch den Orthopädietechniker sind erforderlich.

9.6.2.2 Weitere Modalitäten

Empfehlung	
Elektrische Feldtherapie und Elektrotherapie, wie Interferenzstrom und horizontale Therapie mit und ohne Übungsprogramm, können zur Schmerzreduktion bei multiplen Wirbelkörperfrakturen und zur Funktionsverbesserung erwogen werden.	Empfehlungsgrad 0
	Evidenzgrad 2
	Konsensstärke 18/18 Starker Konsens
Belegende Evidenz	
Zambito A, Bianchini D, Gatti D, Rossini M, Adami S, Viapiana O. Interferential and horizontal therapies in chronic low back pain due to multiple vertebral fractures: a randomized, double blind, clinical study, Osteoporos Int 2007;18(11):1541-5. SIGN 1	

(1) Kleine randomisierte Studien zeigen, dass elektrische Feldtherapie/Elektrotherapie bei Patientinnen und Patienten mit Wirbelkörperfrakturen zu einer Verbesserung von Schmerzen und Funktion führen können ([Zambito A et al. 2006, 2007](#), [Rossini M et al. 2010](#)).

Empfehlung	
<p>Kyphoplastie und Vertebroplastie können frühzeitig erwogen werden, wenn eine nicht-operative konservative Therapie keine ausreichende Schmerzlinderung gebracht hat oder die Schmerzen die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten erheblich beeinträchtigen.</p> <p>Dies betrifft insbesondere Patientinnen und Patienten mit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osteoporotischen Wirbelkörperkompressionsfrakturen, die > 2 Wochen und < 6 Wochen bestehen, • mäßigen bis starken Schmerzen (VAS >5), die auf eine konservative Therapie (NSAR und/oder Morphine) nicht ausreichend ansprechen • Erfordernis für eine parenterale Opiat-Behandlung • Krankenhauseinweisung wegen nicht beherrschbarer Schmerzen 	Empfehlungsgrad
	0
	Evidenzgrad
	1
	Konsensstärke
	18/18
	Starker Konsens
	Eine Enthaltung wegen Interessenkonflikt
Belegende Evidenz	
<p>Rodriguez, A. J., Fink, H. A., Mirigian, L., Guañabens, N., Eastell, R., Akesson, K., ... & Ebeling, P. R. (2017). Pain, quality of life, and safety outcomes of kyphoplasty for vertebral compression fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i>, 32(9), 1935-1944. OXFORD LoE 1</p>	

Die perkutane Wirbelkörperaugmentation mithilfe von Vertebroplastie oder Kyphoplastie ist ein sicheres, wirksames und dauerhaftes Verfahren bei geeigneten Patientinnen und Patienten mit symptomatischen osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen. Diese Verfahren sollen erwogen werden, wenn eine nichtoperative konservative Therapie keine ausreichende Schmerzlinderung innerhalb der ersten 2 bis 6 Wochen nach Fraktur erbracht hat oder die Schmerzen die Lebensqualität und die Mobilität der Patientin/des Patienten erheblich beeinträchtigen.

Zentren, die die Verfahren der Kyphoplastie oder Vertebroplastie anwenden, sollten diese nur in Erwägung ziehen wie in der Empfehlung genannt:

1. bei einem Schmerzscore (VAS) von > 5,
2. nach einem erfolglosen intensiven dokumentierten konservativen

Therapieversuch,

3. nach Berücksichtigung anderer Schmerzursachen und nach dokumentierter interdisziplinärer Einzelfalldiskussion und positivem MRT für eine frische Fraktur (Knochenmarködem).

Die Placebowirkung einer Scheinoperation wird im letzten Cochrane Review ([Buchbinder R et al. 2018](#)) mit dem Ergebnis analysiert, dass die Vertebroplastie bei der Behandlung akuter oder subakuter osteoporotischer Wirbelfrakturen in der Routinepraxis im Vergleich zu einem Scheineingriff keinen nennenswerten Nutzen in Bezug auf Schmerzen, Behinderung, Lebensqualität oder Behandlungserfolg hat. Die Schmerzreduktion ist jedoch im Vergleich zu konservativem Vorgehen, gemeint ist kein Eingriff aber Schmerztherapie, ausreichend belegt ([Clark W et al. 2020](#), [Rodriguez A et al. 2017](#), [Pourtaheri S et al. 2018](#), [Xie L et al. 2017](#), [Zhang H et al. 2017](#)).

Die Nutzen-Risiko-Bewertung der Eingriffsarten ist zu berücksichtigen, hierunter die Risiken asymptomatischer pulmonaler Zementembolien sowie Leckage bei Verwendung dünnflüssigen Zementes, Komplikationen durch Narkose oder schwere Adverse Events wie Osteomyelitis.

Der Eingriff Wirbelkörperaugmentation erhöht im Vergleich zur konservativen Behandlung nicht die Häufigkeit des Auftretens neuer Wirbelfrakturen in den angrenzenden Ebenen ([Fan B et al. 2016](#)). Wichtig ist die Einleitung einer spezifischen Osteoporose-Therapie zur Senkung des Frakturrisikos. Die Indikation zur Einleitung einer spezifischen Osteoporose-Therapie zur Senkung des Frakturrisikos ist durch den Frakturstatus gegeben. Die Evidenz hierfür ergibt sich aus den Zulassungsstudien der zur medikamentösen Therapie zugelassenen Medikamente, die alle die Reduktion von Wirbelkörperfrakturen als primäres Endziel hatten. Siehe Kapitel Indikation zur Therapie und Kapitel Medikamentöse Therapie.

Wirbelkörperaugmentationen nicht frakturierter Wirbel sollen nicht zur Prophylaxe

erfolgen, dies i. S. der Nutzen-Risiko-Abwägung des Eingriffes und dem fehlenden Nachweis einer Frakturprävention durch präventive Augmentation ([Chen Z et al. 2021](#)).

Empfehlung	
<p>Nach einer Vertebroplastie oder Kyphoplastie, wie bei jeder osteoporotischen Wirbelkörperfraktur, soll eine spezifische anti-osteoporotische Therapie eingeleitet oder eine bestehende überprüft werden.</p>	<p>Empfehlungsgrad</p> <p>A</p>
	<p>Evidenzgrad</p> <p>1</p>
	<p>Konsensstärke</p> <p>19/19</p> <p>Starker Konsens</p>
<p>Belegende Evidenz</p> <p>Rodriguez, A. J., Fink, H. A., Mirigian, L., Guañabens, N., Eastell, R., Akesson, K., ... & Ebeling, P. R. (2017). Pain, quality of life, and safety outcomes of kyphoplasty for vertebral compression fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. <i>Journal of Bone and Mineral Research</i>, 32(9), 1935-1944. OXFORD LoE 1</p> <p>Ebeling, P.R., Akesson, K., Bauer, D.C., Buchbinder, R., Eastell, R., Fink, H.A., Giangregorio, L., Guanabens, N., Kado, D., Kallmes, D., Katzman, W., Rodriguez, A., Wermers, R., Wilson, H.A. and Bouxsein, M.L. (2019), The Efficacy and Safety of Vertebral Augmentation: A Second ASBMR Task Force Report. <i>J Bone Miner Res</i>, 34: 3-21. Keine Bewertung nach OXFORD möglich</p>	

Empfehlung	
Wirbelkörperaugmentationen nicht frakturierter Wirbelkörper sollen nicht zur Prophylaxe von Frakturen erfolgen.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 3 Chen Z. Eur Spine J. 2021 Sep;30(9):2691-2697.
	Konsensstärke 19/19 Starker Konsens
Belegende Evidenz	
Chen, Z., Song, C., Lin, H. et al. Does prophylactic vertebral augmentation reduce the refracture rate in osteoporotic vertebral fracture patients: a meta-analysis. <i>Eur Spine J</i> 30, 2691–2697 (2021)	
OXFORD LoE 3	

9.6.4 Operative Versorgung von Wirbelkörperfrakturen

Neben der konservativen Versorgung und der Versorgung durch Kyphoplastie/Vertebroplastie gibt es auch Situationen, in denen eine operative Versorgung von Wirbelkörperfrakturen erforderlich ist. Um die Indikation zur chirurgischen Intervention besser stellen zu können, wurden verschiedene Frakturklassifikationen entwickelt. An dieser Stelle sei auf die Klassifikation und daraus folgenden Therapiemöglichkeiten der Arbeitsgemeinschaft „Osteoporotische Frakturen“ der Sektion Wirbelsäule der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. (DGOU) verwiesen.

[Literaturverzeichnis zu Kapitel 9](#)

10. Versorgungsaspekte

10.1 Einfluss von ambulanten Managed-care-Modellen zu Sturzvermeidung und Diätetik auf die Kosteneinsparung

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

In einer US-amerikanischen Studie von [Ghimire E et al. 2015](#), wurden über 6.000 Patientinnen und Patienten in ein Fallpräventionsprogramm eingeschlossen. Ziel war, durch Minderung von Stürzen und Sturzangst eine Verringerung von Stürzen und Frakturen zu erzielen. Das MOB („A Matter of Balance“)-Programm führte zu einer Kostenersparnis, ohne dass es zu einer Verminderung von Stürzen und Frakturen kam. Da keine Randomisierung der Patientinnen und Patienten erfolgte und zu Beginn nur 4 % schwere Stürze mit Frakturfolge zu verzeichnen waren, kann die Effektivität bezüglich Stürzen und Frakturen nur bedingt beurteilt werden. Allerdings zeigt die Studie ganz allgemein, dass ein Trainingsprogramm Krankheitskosten spart ([Ghimire E et al. 2015](#)).

Eine australische Studie von [Milte R. et al.: 2016](#), mit einem 6-monatigen Rehabilitationsprogramm (alle 2 Wochen Vorstellung beim Physiotherapeuten, Diätberatung mit Training von Kraft, Balance, Gehen und Ernährungsberatung mit eiweißreicher Kost) vergleicht diese Intervention mit regulären Arztvorstellungen bei über 80-jährigen Patientinnen und Patienten nach proximalen Femurfrakturen. Es wird bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine verbesserte Lebensqualität erzielt, allerdings ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Die Kosten des Programmes übersteigen nicht jene, die für ein Quality in

Australien gelten ([Milte R et al. 2016](#)). Beide Studien zeigen, dass Trainingsprogramme die Lebensqualität verbessern, und sind Beleg dafür, dass für verschiedene strukturierte Interventionen mit dem Ziel der Sturzvermeidung Kosteneffektivität nachgewiesen ist. Hinsichtlich einer Verminderung von Sturzereignissen blieb die Studie von Ghimiere jedoch ohne signifikantes Ergebnis. Hierbei muss die Komplexität des Sturzereignisses (s. auch Kapitel Allgemeine Fraktur- und Osteoporose-Prophylaxe) hervorgehoben werden.

Die Ursachen für Stürze sind extrem vielfältig, von kognitiven Problemen und ZNS/neuronalen Problemen über muskuloskelettale bis hin zur Frailty-Problematik bei hochaltrigen Patientinnen und Patienten ([Huberty S et al. 2023](#)). Dementsprechend gibt es hunderte von Studien, die aufgrund der Inhomogenität der untersuchten Population inkonsistente Ergebnisse erbringen. Unverändert beschreibt eine Cochran-Analyse aus 2018 ([Hopewell S et al. 2018](#)), bestärkt durch einige rezente Studien, dass nur die multifaktorielle und individualisierte strukturierte Intervention effektiv und in der Regel kosteneffektiv ist ([Hammouda N et al. 2021](#)). Erfolgreich sind auch sogenannte "home-based" ([Bischoff-Ferrari H et al. 2022](#), [Gagesch M et al. 2023](#)) und telemedizinisch unterstützte Programme ([Shafizadeh M et al. 2022](#), [Zhang F et al. 2022](#)). Daher ist die personalisierte Intervention zur Sturzprophylaxe zu empfehlen. Weitere Forschung ist dringend erforderlich, hierbei muss auf die individuellen Ursachen der Sturzneigung im Studiendesign besser eingegangen werden. Es wird auf die DVO-Leitlinie „Körperliches Training zur Frakturprophylaxe“ (AWMF Nr. 183-002) verwiesen, die Stellung nimmt zur Wertigkeit bestimmter Interventionen bei der Betreuung von Patientinnen und Patienten mit Osteoporose.

Empfehlung	
Die Durchführung strukturierter, multifaktorieller und in der Anwendung individualisierter Interventionsprogramme ist kosteneffektiv und sollte zur Sturzprophylaxe empfohlen werden.	Empfehlungsgrad B
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke 19/19 Starker Konsens
Belegende Evidenz: Hopewell, S., Adedire, O., Copsey, B. J., Boniface, G. J., Sherrington, C., Clemson, L., ... & Lamb, S. E. (2018). Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. Cochrane database of systematic reviews, OXFORD LoE 1	

10.2 Einfluss von Managed-care-Modellen an der Schnittstelle zwischen stationärer und ambulanter Versorgung auf die Verbesserung der Behandlungslücken bei der Osteoporose und deren Kosteneffektivität

Patientinnen und Patienten, die wegen einer Osteoporose-assoziierten Fraktur stationär behandelt werden, sind im Rahmen einer klar strukturierten Versorgung durch einen Fracture Liaison Service (FLS) besser versorgt als ohne diesen. Für die Versorgung der Patientinnen und Patienten entscheidend ist die Sicherung der Diagnostik und Therapie durch Einbindung in ein FLS, zusätzlich ist die Kosteneffizienz der Osteoporose-Behandlung durch Vermeidung von Folgefrakturen und stationäre Aufenthalte im Verlauf im Sinne der Wirtschaftlichkeit hervorzuheben.

Zwei Metaanalysen aus den vergangenen 5 Jahren liefern hierzu belegende Evidenz. Eine deckt die Jahre 2010-2020 ab ([Li N et al. 2020](#)) und beschreibt die Auswirkungen eines FLS auf nachfolgende Frakturen und/oder Mortalität. Hierbei wurden Studien, in denen FLS mit keinem FLS verglichen wurden, eingeschlossen, insgesamt 955 veröffentlichte Studien, von denen 16 Studien, die die Einschlusskriterien erfüllten, analysiert wurden. Zwölf Studien verglichen die Endpunkte vor FLS und nach FLS-Implementierung, zwei Studien verglichen die Ergebnisse zwischen Krankenhäusern mit und ohne FLS und zwei weitere Studien. Nach Ausschluss von Studien mit sehr hohem Selektionsbias ergab die Metaanalyse von neun Vergleichen (in acht Arbeiten), dass die FLS-Versorgung mit einer signifikant geringeren Wahrscheinlichkeit für nachfolgende Frakturen assoziiert war (Odds Ratio: 0,70, 95 % KI: 0,52–0,93, P=0,01). In Studien mit einer Nachbeobachtungszeit >2 Jahren wurde eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit für nachfolgende Frakturen für die FLS-Behandlung erfasst (Odds Ratio: 0,57, 95 % KI: 0,34–0,94, P=0,03), während in Studien ≤ 2 Jahren kein Unterschied in der Wahrscheinlichkeit nachfolgender Frakturen bestand. Signifikante Unterschiede in der Mortalität wurden nicht festgestellt.

Eine zweite Metaanalyse ([Wu C et al. 2018](#)), die einen Zeitraum von 17 Jahren bis 2017 abdeckte, bestätigte das Ergebnis der zuvor genannten MA, dies bei Einschluss randomisierter, kontrollierter Studien und Beobachtungsstudien von Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 50 Jahren mit Osteoporose-bedingten Frakturen in Krankenhäusern, Kliniken, Gemeinden oder häuslichen Umgebungen, die im Rahmen eines FLS behandelt wurden. 74 kontrollierte Studien (16 RCTs; 58 Beobachtungsstudien) wurden in die Metaanalyse eingeschlossen. Insgesamt wurden 41 von 58 Beobachtungsstudien und 12 von 16 RCTs als qualitativ hochwertig eingestuft. Im Vergleich zu der Patientengruppe, die die übliche Behandlung erhielt (oder im Kontrollarm), hatte die Patientengruppe, die in einem FLS-Programm betreut wurde, höhere Raten von BMD-Tests (48,0 % vs. 23,5 %) und Behandlungsbeginn (38,0 % vs. 17,2 %) und eine höhere Adhärenz (57,0 % vs. 34,1 %). Die Metaanalyse ergab signifikante FLS-assoziierte Verbesserungen bei allen Endpunkten im Vergleich zu Nicht-FLS-Kontrollen, wobei die BMD-Tests um 24 Prozentpunkte (95 % Konfidenzintervall [KI] 0,18-0,29), 20 Prozentpunkte für die Behandlungsraten (95 % KI 0,16–0,25) und 22 Prozentpunkte für die Adhärenz (95 % KI 0,13-0,31) und das absolute Risiko einer erneuten Fraktur um fünf Prozentpunkte (95 % KI -0,08 bis -0,03) und die Mortalität um drei Prozentpunkte reduziert wurden (95 % KI -0,05 bis -0,01).

Neben dem FLS gibt es verschiedene multimodale Modelle, die i. S. einer strukturellen Versorgung die Versorgung von Frakturpatientinnen und -patienten verbessern. Daten hierzu stammen aus Deutschland von [Niedhart C et al. 2013](#) und [Eichhorn E et al. 2011](#), die zeigen konnten, dass die Einbindung in eine multimodale Therapie im Rahmen einer integrierten Versorgung zu einer Senkung der Rate von erneuten Krankenhauseinweisungen aufgrund von Fraktur führt.

FLS-Programme bzw. Einbindung in eine strukturierte Versorgung verbessern die Versorgungssituation von Osteoporose-Patientinnen und -Patienten, das Ziel, Behandlungslücken zu schließen, kann mit der Einbindung von Patientinnen und Patienten in solche Programme erreicht werden.

Empfehlung	
Eine strukturierte Versorgung z. B. im Rahmen eines FLS (Fracture Liaison Service) oder einer multimodalen Versorgung soll im Rahmen der Frakturbehandlung empfohlen werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1
	Konsensstärke 19/19
Belegende Evidenz: <p>Li, N., Hiligsmann, M., Boonen, A., van Oostwaard, M. M., de Bot, R. T. A. L., Wyers, C. E., ... & van den Bergh, J. P. (2021). The impact of fracture liaison services on subsequent fractures and mortality: a systematic literature review and meta-analysis. <i>Osteoporosis International</i>, 32(8), 1517-1530. OXFORD LoE 1</p> <p>Wu, C. H., Tu, S. T., Chang, Y. F., Chan, D. C., Chien, J. T., Lin, C. H., ... & Tsai, K. S. (2018). Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: a systematic literature review and meta-analysis. <i>Bone</i>, 111, 92-100. OXFORD LoE 1</p>	

Diese Erkenntnisse stehen im Einklang mit der bisherigen Empfehlung der Leitlinie (die auf Studiendaten von Yates et al. 2015 beruhen) und führen aufgrund der verbesserten Evidenzlage zu einer Anhebung der Empfehlungsstärke.

[Literaturverzeichnis zu Kapitel 10](#)

Literaturverzeichnis

zu_Kapitel_2 Definition der Osteoporose 318

zu_Kapitel_3 Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose 319

zu_Kapitel_4 Risikofaktoren für vertebrale und
Schenkelhalsfrakturen 322

zu_Kapitel_5 Spezifische messtechnische Einzelrisikofaktoren 365

zu_Kapitel_6 Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe 375

zu_Kapitel_7 Konstellationen, bei denen der DVO bei Erwachsenen
eine Basisdiagnostik empfiehlt 380

zu_Kapitel_8 Basisdiagnostik 386

zu_Kapitel_9 Therapie 392

zu_Kapitel_10 Versorgungsaspekte 419

zu Kapitel 2:

Definition der Osteoporose

[Zurück zu Kapitel 2](#)

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

Cranney A, Jamal SA, Tsang JF, Josse RG, Leslie WD (2007). „Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women“. CMAJ.;177(6): 575-580.

<https://iscd.org/wp-content/uploads/2021/09/2019-Official-Positions-Adult-1.pdf> letzter
Zugriff 17.4.2023

Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007: Printed by the University of Sheffield. World Health Organization: Assessment of fracture risk and its

application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical Report Series 843, Geneva: WHO 1994.

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

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

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

zu Kapitel 3:

Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose und ihrer Folgen, sozioökonomische Relevanz

[Zurück zu Kapitel 3](#)

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

Evidenzgrad 3b Oxford

Borgström F, Karlsson L, Ortsäter Gustav, Norton N, Halbout P, Cooper C, Lorentzon M, McCloskey EV, Harvey NC, Muhamamd K, Javaid MK, Kanis JA for the International Osteoporosis Foundation, Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. Archives of Osteoporosis (2020) 15: 59, doi.org/10.1007/s11657-020-0706-y

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

Defèr, A., Schober, H. C., Möhrke, W., Abendroth, K., & Hofbauer, L. C. (2014). Are there still east-to-west differences in the incidence of hip fractures in Germany?. Archives of osteoporosis, 9, 1-8.

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

Evidenzgrad 3b Oxford

Dimai HP, Redlich K, Peretz M, Borgström F, Siebert U, Mahlich U. Economic burden of osteoporotic fractures in Austria. *Health Econ Rev.* 2012; 2: 12. Published online 2012 Jun 27.

Dimai HP, Reichardt B, Zitt E, Concin H, Malle O, Fahrleitner-Pammer A, Svedbom A, Brozek W. Thirty years of hip fracture incidence in Austria: is the worst over? *Osteoporos Int* 2021 Aug 15. Online ahead of print.

Dimai HP, Svedbom A, Fahrleitner-Pammer A, Pieber T, Resch H, Zwettler E, Thaler H, Szivak M, Amrein K, Borgstrom F (2013) Epidemiology of proximal humeral fractures in Austria between 1989 and 2008. *Osteoporos Int* 24:2413–2421.

HPD3 Dimai HP, Svedbom A, Fahrleitner-Pammer A, Resch H, Muschitz C, Thaler H, Szivak M, Amrein K, Borgstrom F (2014) Epidemiology of distal forearm fractures in Austria between 1989 and 2010. *Osteoporos Int* 25:2297–2306.

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

Evidenzgrad 2b Oxford

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

Hadji P, Hardtstock F, Wilke T, Joeres L, Toth E, Möckel L, Gille P, Estimated epidemiology of osteoporosis diagnoses and osteoporosis-related high fracture risk in Germany: a German claims data analysis, *Archives of Osteoporosis* (2020) 15:127, doi.org/10.1007/s11657-020-00800-w

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

Evidenzgrad 3b Oxford

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

Evidenzgrad 2b Oxford

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

Evidenzgrad 2b Oxford

Johansson H, Siggeirsdottir K, Harvey NC, Oden A, Gudnason V, McCloskey E, Sigurdsson G, Kanis JA, Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int* 2017 March 28 (3): 775 -780, doi: 10.1007/s00198-016-3868-0)

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

Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, McCloskey EV, Willers C, Borgström F. SCOPE 2021: a new scorecard for Osteoporosis in Europe. *Archives of Osteoporosis* 2021 16: 82 doi.org/10.1007/s11657-020-00871-9

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

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

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

Muschitz C, Hummer M, Grillari J, Hlava A, Birner AH, Hemetsberger M, Dimai HP, *Epidemiology and economic burden of fragility fractures in Austria, Osteoporosis International* 2021 Oct 8; 1 -11. doi 10.1007/s00198-021-06152-6

Muschitz C, Hummer M, Grillari J, Hlava A, Birner AH, Hemetsberger M, Dimai HP. *Epidemiology and economic burden of fragility fractures in Austria. Osteoporos Int*. 2021 Oct 8:1-11. doi: 10.1007/s00198-021-06152-6. Online ahead of print.

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

Pfeilschifter J, Cooper C, Watts NB, Flahive J, Saag KG, Adachi JD, Boonen S, Chapurlat R, Compston JE, Díez-Pérez A, LaCroix AZ, Netelenbos JC, Rossini M, Roux C, Sambrook PN, Silverman S, Siris ES. Regional and age-related variations in the proportions of hip fractures and major fractures among postmenopausal women: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *Osteoporos Int*. 2012; Aug;23(8):2179-88. doi: 10.1007/s00198-011-1840-6. Epub 2011 Nov 16., **Evidenzgrad 2b Oxford**

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

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

Rupp M, Walter N, Pfeifer C, Lang S, Kerschenbaum M, Krutsch W, Baumann F, Alt V, Inzidenz von Frakturen in der Erwachsenenpopulation in Deutschland Dtsch Ärztebl 2021; 118, 665-9, doi: 10.3238/arztebl.m2021.0238

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

Völzke H, Ittermann T, Schmidt CO, Baumeister SE, Schipf S, Alte D, Biffar R, John U, Hoffmann W: Prevalence trends in lifestyle-related risk factors— two cross-sectional analyses with a total of 8728 participants from the Study of Health in Pomerania from 1997 to 2001 and 2008 to 2012. Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 185–92. DOI: 10.3238/arztebl.2015.0185

zu Kapitel 4

Risikofaktoren für vertebrale und Schenkelhalsfrakturen

[Zurück zu Kapitel 4](#)

[Alkohol und \(nicht-\) alkoholische Lebererkrankung](#)

[Alzheimer/Demenz Erkrankung](#)

[Antidepressiva und Depression](#)

[Antiepileptika bei Epilepsie](#)

[Antipsychotika](#)

[Aortenkalzifikation](#)

[Aromatasehemmer](#)

[Arterielle Hypertonie](#)

[Beckenfraktur](#)

[B-II-Magenresektion oder Gastrektomie, bariatrische Operation](#)

[BMI, Untergewicht, Gewichtsabnahme und Anorexia nervosa](#)

[Chirurgische Menopause / verfrüht eingetretene Menopause](#)

[Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn und Colitis ulcerosa](#)

[Chronische Hyponatriämie](#)

[Cushing-Syndrom und subklinischer Hyperkortisolismus](#)

[Diabetesmellitus Typ 1](#)

[Diabetesmellitus Typ 2](#)

[Frailty-Syndrom \(Gebrechlichkeit\) und Sturz](#)

[Geschlecht](#)

[Glucocorticoide \(systemische, inhalative und topische\)](#)

[Herzinsuffizienz](#)

HIV

Homozystein, Folsäure und Vitamin B12-Mangel

Immobilität, definiert als angewiesen sein auf eine Gehhilfe

Lebensalter

Männlicher Hypogonadismus, hormonablative Therapie beim Mann

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Morbus Parkinson

Multiple Sklerose

Niereninsuffizienz

Non Vert Non Hip Fraktur

Opioide

Prävalente Femurfraktur

Primärer Hyperparathyreoidismus

Protonenpumpenhemmer

Proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter

Rauchen und chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)

Rheumatoide Arthritis

Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Sturzrisiko einhergehen

Proximale Humerusfraktur

Schizophrenie

Schlaganfall

Sedativa /Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Sturzrisiko eingehen

Spondylitis ankylosans

Sturz und Frailty-Syndrom (Gebrechlichkeit)

Subklinische und manifeste Hyperthyreose

Systemischer Lupus Erythematoses

Therapie mit Thiazolidindionen (Glitazonen)

Timed up and Go Test (TUG)

Unterarmfraktur

Verminderte Handgriffstärke

vertebrale Fraktur

Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz

Zöliakie

Alkohol und (nicht-) alkoholische Lebererkrankung

Berg, K. M., Kunins, H. V., Jackson, J. L., Nahvi, S., Chaudhry, A., Harris Jr, K. A., ... & Arnsten, J. H. (2008). Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *The American journal of medicine*, 121(5), 406-418. **OXFORD Evidenzgrad 2**

Fan, J., Wang, Q., & Sun, L. (2017). Association between primary biliary cholangitis and osteoporosis: meta-analysis. *Clinical Rheumatology*, 36(11), 2565-2571. **Evidenzgrad 3 CGS**

Kanis, J. A., Johansson, H., Johnell, O., Oden, A., De Laet, C., Eisman, J. A., ... & Tenenhouse, A. (2005). Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporosis international*, 16(7), 737-742. **Evidenzgrad auf 1 upgegradet von 2 wegen hohem impact**

Liang, J., Meng, W. D., Yang, J. M., Li, S. L., Zhong, M. N., Hou, X. X., ... & Bao, M. (2018). The association between liver cirrhosis and fracture risk: A systematic review and meta-analysis. *Clinical endocrinology*, 89(4), 408-413. **OXFORD 3**

Wijarnpreecha, K., Thongprayoon, C., Panjawatanan, P., & Ungprasert, P. (2018). Hepatitis C virus infection and risk of osteoporotic fracture: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 11(1), 20-25. **Evidenzgrad 2 CGS**

Zhang, X., Yu, Z., Yu, M., & Qu, X. (2015). Alcohol consumption and hip fracture risk. *Osteoporosis international*, 26(2), 531-542. **OXFORD 2**

Alzheimer/Demenz Erkrankung

Holden KF, Lindquist K, Tylavsky FA, Rosano C, Harris TB, Yaffe K. Serum leptin level and cognition in the elderly: findings from the Health ABC Study. *Neurobiol Aging*. 2009;30:1483–9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

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

Lieb W, Beiser AS, Vasan RS, et al. Association of plasma leptin levels with incident Alzheimer disease and MRI measures of brain aging. *JAMA*. 2009;302:2565–72. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

Tolppanen, A. M., Lavikainen, P., Soininen, H., & Hartikainen, S. (2013). Incident hip fractures among community dwelling persons with Alzheimer's disease in a Finnish nationwide register-based cohort. *PLoS One*, 8(3), e59124.

Antidepressiva und Depression

Oderda LH, Young JR, Asche CV, Pepper GA. Psychotropic-related hip fractures: meta-analysis of first-generation and second-generation antidepressant and antipsychotic drugs. *Ann Pharmacother*. 2012 Jul-Aug;46(7-8):917-28. **Evidenzgrad 4 (CGS)**

Rabenda V, Nicolet D, Beaudart C, Bruyère O, Reginster JY. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2013; Jan;24(1):121-37. doi: 10.1007/s00198-012-2015-9. Epub 2012 May 26. **Evidenzgrad OXFORD 3**

Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY, Abrahamsen B, Adachi JD, Brandi ML, Bruyère O, Compston J, Ducy P, Ferrari S, Harvey NC, Kanis JA, Karsenty G, Laslop A, Rabenda V, Vestergaard P. Antidepressant medications and osteoporosis. *Bone*. 2012 Sep;51(3):606-13.

Shi TT, Min M, Zhang Y, Sun CY, Liang MM, Sun YH. Depression and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int*. 2019 Jun;30(6):1157-1165. **Evidenzgrad OXFORD 2**

Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, Crowell MD. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int*. 2012; Jan;23(1):365-75. doi: 10.1007/s00198-011-1778-8. Epub 2011 Sep 9. **Evidenzgrad 2+ SIGN**

Antiepileptika bei Epilepsie

Hippisley-Cox, Julia, and Carol Coupland. "Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study." *Bmj* 344 (2012). **Evidenzlevel OXFORD 2**

Nicholas JM, Ridsdale L, Richardson MP, Grieve AP, Gulliford MC. Fracture risk with use of liver enzyme inducing antiepileptic drugs in people with active epilepsy: cohort study using the general practice research database. *Seizure*. 2013 Jan;22(1):37-42. **Evidenzlevel OXFORD 3**

Vestergaard, P. (2005). Epilepsy, osteoporosis and fracture risk—a meta-analysis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 112(5), 277-286. **LoE3**

Antipsychotika

Papola, Davide, et al. "Antipsychotic drug exposure and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies." *International clinical psychopharmacology* 33.4 (2018): 181-196. **OXFORD 3**

Pratt, N., Roughead, E. E., Ramsay, E., Salter, A., & Ryan, P. (2011). Risk of hospitalization for hip fracture and pneumonia associated with antipsychotic prescribing in the elderly. *Drug safety*, 34(7), 567-575.

Rigler, S. K., Shireman, T. I., Cook-Wiens, G. J., Ellerbeck, E. F., Whittle, J. C., Mehr, D. R., & Mahnken, J. D. (2013). Fracture risk in nursing home residents initiating antipsychotic medications. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(5), 715-722.

Goldvaser, H., Barnes, T. A., Šeruga, B., Cescon, D. W., Ocaña, A., Ribnikar, D., & Amir, E. (2018). Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 110(1), 31-39.

Tseng OL. , Spinelli J. , Gotay C. Et al. Aromatase inhibitors are associated with a higher fracture risk than tamoxifen: asystematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskel Dis*2018, Vol. 10(4) 71–90 Evidenzlevel Laut CGS 5-eher 2

Aortenkalzifikation

Wei, D., Zheng, G., Gao, Y., Guo, J., & Zhang, T. (2018). Abdominal aortic calcification and the risk of bone fractures: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 36(4), 439-446. **OXFORD 1**

Aromatasehemmer

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

Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, Kilburn LS, Vrdoljak E, Fox J, Cawthorn SJ, Patel A, Snowdon CF, Hall E, Bliss JM, Coombes RC; Intergroup Exemestane Study group. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol*. 2007 Feb;8(2):119-27. Evidenzgrad 1+ SIGN wirklich? Sind Nebenwirkungs- Daten aus Interventionsstudien für Fragestellung eher 3

Goldvaser, H., Barnes, T. A., Šeruga, B., Cescon, D. W., Ocaña, A., Ribnikar, D., & Amir, E. (2018). Toxicity of extended adjuvant therapy with aromatase inhibitors in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 110(1), 31-39.

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

Hsieh E., Wang Q., Zhang R. Et al. Vertebral fractures among breast cancer survivors in China: a cross-sectional study of prevalence and health services gaps BMC Cancer (2018) 18:104

Qian, X., Li, Z., Ruan, G., Tu, C., & Ding, W. (2020). Efficacy and toxicity of extended aromatase inhibitors after adjuvant aromatase inhibitors-containing therapy for hormone-receptor-positive breast cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials. Breast cancer research and treatment, 179(2), 275-285.

Schmidt N, Jacob L, Coleman R, Kostev K, Hadji P. The impact of treatment compliance on fracture risk in women with breast cancer treated with aromatase inhibitors in the United Kingdom. Breast Cancer Res Treat. 2016 Jun;157(2):401.

Tseng OL. , Spinelli J. , Gotay C. Et al. Aromatase inhibitors are associated with a higher fracture risk than tamoxifen: asystematic review and meta-analysis. Ther Adv Musculoskel Dis2018, Vol. 10(4) 71–90 Evidenzlevel Laut CGS 5 wegen fehlender spezifischer Angaben zur Altersadjustierung, die lag aber in den zugrundeliegenden Studien vor, daher eher 2

Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Effect of tamoxifen and aromatase inhibitors on the risk of fractures in women with breast cancer. Calcif Tissue Int. 2008 May;82(5):334-40 Evidenzgrad1a Oxford wirklich? Sind reine Daten aus Interventionsstudien s.o

Li, C., Zeng, Y., Tao, L., Liu, S., Ni, Z., Huang, Q., & Wang, Q. (2017). Meta-analysis of hypertension and osteoporotic fracture risk in women and men. Osteoporosis International, 28(8), 2309-2318. OXFORD Evidenzgrad 2

Arterielle Hypertonie

Li, C., Zeng, Y., Tao, L., Liu, S., Ni, Z., Huang, Q., & Wang, Q. (2017). Meta-analysis of hypertension and osteoporotic fracture risk in women and men. Osteoporosis International, 28(8), 2309-2318. **OXFORD Evidenzgrad 2**

Beckenfraktur

Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. JAMA. 2007; Jan 24;297(4):387-94. OXFORD LoE 2

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

Gehlbach, S., Saag, K. G., Adachi, J. D., Hooven, F. H., Flahive, J., Boonen, S., ... & Lindsay, R. (2012). Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(3), 645-653. OXFORD LoE 3 (downgraded)

Kanis, J. A., Johnell, O., De Laet, C. E. D. H., Johansson, H., Odén, A., Delmas, P., ... & Tenenhouse, A. (2004). A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*, 35(2), 375-382. OXFORD LoE 1

Rupp, M., Walter, N., Pfeifer, C., Lang, S., Kerschbaum, M., Krutsch, W., ... & Alt, V. (2021). Inzidenz von Frakturen in der Erwachsenenpopulation in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int*, 118, 665-669.

B-II-Magenresektion oder Gastrektomie, bariatrische Operation

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

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

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

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

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

Robinson, D. E., Douglas, I., Tan, G. D., Delmestri, A., Judge, A., Cooper, C., ... & Prieto-Alhambra, D. (2021). Bariatric surgery increases the rate of major fracture: self-controlled case series study in UK Clinical Practice Research Datalink. *Journal of Bone and Mineral Research*, 36(11), 2153-2161.

Zhang, Q., Chen, Y., Li, J., Chen, D., Cheng, Z., Xu, S., ... & Wang, Q. (2018). A meta-analysis of the effects of bariatric surgery on fracture risk. *Obesity Reviews*, 19(5), 728-736. **OXFORD Level of Evidence 2**

BMI, Untergewicht, Gewichtsabnahme und Anorexia nervosa

Compston JE, Flahive J, Hosmer DW, Watts NB, Siris ES, Silverman S, et al. Relationship of weight, height, and body mass index with fracture risk at different sites in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *J Bone Miner Res.* 2014;29(2):487-93.

De Laet, C et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 16. 1330-8. 2005

Holmberg AH, Johnell O, Nilsson PM, Nilsson J, Berglund G, Akesson K. Risk factors for fragility fracture in middle age. A prospective population-based study of 33,000 men and women. *Osteoporos Int.* 2006;17(7):1065-77.

Johansson, Helena et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J. Bone Miner. Res.* 29. 223-33. 2014

Kaze, A D et al. A meta-analysis of the association between body mass index and risk of vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 29. 31-39. 2018

Lv QB, Fu X, Jin HM, Xu HC, Huang ZY, Xu HZ, Chi YL, Wu AM. The relationship between weight change and risk of hip fracture: meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep.* 2015 Nov 2; 5:16030. Evidenzgrad 2++ Oxford

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

Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):69-76.

van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, et al. Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 2004;19(7):1172-80

Chirurgische Menopause / verfrüht eingetretene Menopause

CJ Crandall, KM Hovey, J.A. Cauley, C.A. Andrews, J.R. Curtis, J. Wactawski-Wende, N.C. Wright, W. Li, M.S. LeBoff, Wrist Fracture and Risk of Subsequent Fracture: Findings from the Women's Health Initiative Study, *J Bone Miner Res* 30(11) (2015) 2086-95. WHI-Study Daten, adjustiert in Model 1 für age, race, BMI OXFORD LoE 3 (downgraded)

Fakkert, I. E., Teixeira, N., Abma, E. M., Slart, R. H., Mourits, M. J., & de Bock, G. H. (2017). Bone mineral density and fractures after surgical menopause: systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 124(10), 1525-1535. **OXFORD LoE 2**

Gehlbach, S., Saag, K. G., Adachi, J. D., Hooven, F. H., Flahive, J., Boonen, S., ... & Lindsay, R. (2012). Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(3), 645-653. **OXFORD LoE 3 (downgraded)**

Melton LJ III, Crowson CS, Malkasian GD, O'Fallon WM. Fracture risk following bilateral oophorectomy. *J Clin Epidemiol* 1996;49:1111-5.

P. Haentjens, P. Autier, J. Collins, B. Velkeniers, D. Vanderschueren, S. Boonen, Colles fracture, spine fracture, and subsequent risk of hip fracture in men and women. A meta-analysis, *J Bone Joint Surg Am* 85- A (10) (2003) 1936-43. **OXFORD LoE 2 (downgraded)**

N.A. Johnson, E.R. Stirling, P. Divall, J.R. Thompson, A.S. Ullah, J.J. Dias, Risk of hip fracture following a wrist fracture-A meta-analysis, *Injury* 48(2) (2017) 399-405. **OXFORD LoE 2.**

C.W. Chen, T.L. Huang, L.T. Su, Y.C. Kuo, S.C. Wu, C.Y. Li, K.B. Chen, F.C. Sung, Incidence of subsequent hip fractures is significantly increased within the first month after distal radius fracture in patients older than 60 years, *J Trauma Acute Care Surg* 74(1) (2013) 317-21. **OXFORD LoE**

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn und Colitis ulcerosa

Szafors P, Che H, Barnette T, Morel J, Gaujoux-Viala C, Combe B, Lukas C. Risk of fracture and low bone mineral density in adults with inflammatory bowel diseases. A systematic literature review with meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2018 Nov;29(11):2389-2397. **Evidenzgrad OXFORD 1**

Chronische Hyponatriämie

Corona, Giovanni, et al. "Hyponatremia, falls and bone fractures: A systematic review and meta-analysis." *Clinical endocrinology* 89.4 (2018): 505-513. **OXFORD 3**

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

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

Rittenhouse KJ, To T, Rogers A, et al. Hyponatremia as a fall predictor in a geriatric trauma population. *Injury*. 2015;46:119-123.

Kapitel 5.2.3.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn und Colitis

Szafors P, Che H, Barnetche T, Morel J, Gaujoux-Viala C, Combe B, Lukas C. Risk of fracture and low bone mineral density in adults with inflammatory bowel diseases. A systematic literature review with meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2018 Nov;29(11):2389-2397. **Evidenzgrad OXFORD 1**

Cushing-Syndrom und subklinischer Hyperkortisolismus

Apaydin, T., & Yavuz, D. G. (2021). Assessment of non-traumatic vertebral fractures in Cushing's syndrome patients. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1-7.

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

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

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

Dekkers OM1, Horváth-Puhó E, Jørgensen JO, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, Pereira AM, Sørensen HT. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; Jun;98(6):2277-84. doi: 10.1210/jc.2012-3582. Epub 2013 Mar
Evidenzgrad 5 Oxford

G, Colao A. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May;91(5):1779-84. **Evidenzgrad 3b Oxford**

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

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

Tauchmanova, L., Pivonello, R., Di Somma, C., Rossi, R., De Martino, M. C., Camera, L., ... & Colao, A. (2006). Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(5), 1779-1784.

Van Houten, P., Netea-Maier, R., Wagenmakers, M., Roerink, S., Hermus, A., & Van de Ven, A. (2021). Persistent improvement of bone mineral density up to 20 years after treatment of Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 185(2), 241-250.

Vestergaard P, Lindholm J, Jørgensen JOL, Hagen C, Hoeck HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Kristensen LO, Feldt-Rasmussen U, Mosekilde L. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2002;146:51-56. **Evidenzgrad 3 Oxford**

Diabetes mellitus Typ 1

Bai, J.; Gao, Q.; Wang, C.; Dai, J.; 2020 Diabetes mellitus and risk of low-energy fracture: a meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*, 2020. 32(11): p. 2173-2186.

Fan, Y., Wei, F., Lang, Y., & Liu, Y. (2016). Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporosis International*, 27, 219-228.

Shah, V.N., C.S. Shah, and J.K. Snell-Bergeon, Type 1 diabetes and risk of fracture: meta-analysis and review of the literature. *Diabet Med*, 2015. 32(9): p. 1134-42.

Vestergaard, P., L. Rejnmark, and L. Mosekilde, Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia*, 2005. 48(7): p. 1292-9

Vilaca, T.; Schini, M.; Harnan, S.; Sutton, A.; Poku, E.; Allen, I. E.; Cummings, S. R.; Eastell, R.; 2020 The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis update. *Bone*, 2020. 137: p. 115457.

Zhukouskaya, V. V., Eller-Vainicher, C., Vadzianava, V. V., Shepelkevich, A. P., Zhurava, I. V., Korolenko, G. G., ... & Chiodini, I. (2013). Prevalence of morphometric vertebral fractures in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care*, 36(6), 1635-1640

Diabetes mellitus Typ 2

Vilaca T, Schini M, Harnan S, Sutton A, Poku E, Allen IE, et al. The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis update. *Bone*. 2020 Aug;137:115457.

Bai J, Gao Q, Wang C, Dai J. Diabetes mellitus and risk of low-energy fracture: a meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Nov;32(11):2173–86.

Hamilton, E. J., Davis, W. A., Bruce, D. G., & Davis, T. M. (2017). Risk and associates of incident hip fracture in type 1 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes research and clinical practice*, 134, 153-160.

Moayeri A, Mohamadpour M, Mousavi S, Shirzadpour E, Mohamadpour S, Amraei M. Fracture risk in patients with type 2 diabetes mellitus and possible risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag*. 2017 Apr;Volume 13:455–68.

Dytfeld J, Michalak M. Type 2 diabetes and risk of low-energy fractures in postmenopausal women: meta-analysis of observational studies. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Apr;29(2):301–9.

Zhang Y, Chen Q, Liang Y, Dong Y, Mo X, Zhang L, et al. Insulin use and fracture risk in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of 138,690 patients. *Exp Ther Med [Internet]*. 2019 Apr 1 [cited 2021 Apr 11]; Available from: <http://www.spandidos-publications.com/10.3892/etm.2019.7461>

Nicodemus KK, Folsom AR. Type 1 and Type 2 Diabetes and Incident Hip Fractures in Postmenopausal Women. *Diabetes Care*. 2001 Jul 1;24(7):1192–7.

Oei L, Zillikens MC, Dehghan A, Buitendijk GHS, Castaño-Betancourt MC, Estrada K, et al. High Bone Mineral Density and Fracture Risk in Type 2 Diabetes as Skeletal Complications of Inadequate Glucose Control: The Rotterdam Study. *Diabetes Care*. 2013 Jun 1;36(6):1619–28.

Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol*. 2007 Sep 1;166(5):495-505. doi: 10.1093/aje/kwm106. Epub 2007 Jun 16. PMID: 17575306.

Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, et al. Older Women with Diabetes Have an Increased Risk of Fracture: A Prospective Study. 2001;86(1):7.

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

Sturz und Frailty-Syndrom (Gebrechlichkeit)

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

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

Chen, Kuo-Wei, Shu-Fang Chang, and Pei-Ling Lin. "Frailty as a predictor of future fracture in older adults: A systematic review and meta-analysis." *Worldviews on Evidence-Based Nursing* 14.4 (2017): 282-293. **OXFORD 1**

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

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

FitzGerald, G., Boonen, S., Compston, J. E., Pfeilschifter, J., LaCroix, A. Z., Hosmer Jr, D. W., ... & GLOW Investigators. (2012). Differing risk profiles for individual fracture sites: evidence from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Journal of bone and mineral research*, 27(9), 1907-1915. **OXFORD LoE 3**

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

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

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

Harvey, N. C., Odén, A., Orwoll, E., Lapidus, J., Kwok, T., Karlsson, M. K., ... & Johansson, H. (2018). Falls predict fractures independently of FRAX probability: a meta-analysis of the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(3), 510-516. **OXFORD LoE 2**

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

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

Kojima G. Frailty as a predictor of fractures among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2016 Sep; 90:116-22. **Evidenzgrad 2+ Oxford**

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

Nevitt, M. C. et al. Type of fall and risk of hip and wrist fractures: the study of osteoporotic fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. J Am Geriatr Soc. 41. 1226-34. 1993.
OXFORD 4 CGS

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

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

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

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

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

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

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

Geschlecht

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

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

Dimai HP, Svedbom A, Fahrleitner-Pammer A, Pieber T, Resch H, Zwettler E, Thaler H, Szivak M, Amrein K, Borgström F. Epidemiology of proximal humeral fractures in Austria between 1989 and

2008. Osteoporos Int. 2013 Sep;24(9):2413-21. doi: 10.1007/s00198-013-2339-0. Epub 2013 Apr 9.

Evidenzgrad 2b nach Oxford

Dimai HP, Svedbom A, Fahrleitner-Pammer A, Resch H, Muschitz C, Thaler H, Szivak M, Amrein K, Borgström F. Epidemiology of distal forearm fractures in Austria between 1989 and 2010.

Osteoporos Int. 2014 Sep;25(9):2297-306. doi: 10.1007/s00198-014-2766-6. Epub 2014 Jun 17.

Evidenzgrad 2b nach Oxford

European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group, & O'Neill, T. W. (2002). The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women. Journal of Bone and Mineral Research, 17(12), 2214-2221.

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

Evidenzgrad 1b Oxford

Jones G1, Nguyen T, Sambrook PN, Kelly PJ, Gilbert C, Eisman JA. Symptomatic fracture incidence in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES).

Osteoporos Int. 1994; Sep;4(5):277-82. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

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

Leslie WD, Berger C, Langsetmo L, Lix LM, Adachi JD, Hanley DA, Ioannidis G, Josse RG, Kovacs CS, Towheed T, Kaiser S, Olszynski WP, Prior JC, Jamal S, Kreiger N, Goltzman D; Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) Research Group. Construction and validation of a simplified fracture risk assessment tool for Canadian women and men: results from the CaMos and Manitoba cohorts.

Osteoporos Int. 2011; Jun;22(6):1873-83. doi: 10.1007/s00198-010-1445-5. Epub 2010 Oct 22,

Evidenzgrad 1b Oxford

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

Glucocorticoide (systemische, inhalative und topische)

Björnsdóttir S, Sääf M, Bensing S, Kämpe O, Michaëlsson K, Ludvigsson JF. Risk of hip fracture in Addison's disease: a population-based cohort study. J Intern Med. 2011 Aug;270(2):187-95

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

Egeberg A, Schwarz P, Harsløf T, Andersen YMF, Pottgård A, Hallas J, Thyssen JP. Association of Potent and Very Potent Topical Corticosteroids and the Risk of Osteoporosis and Major Osteoporotic Fractures. *JAMA Dermatol*. 2021 Mar 1;157(3):275-282

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

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

Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000; 15:993–1000. **Evidenzgrad 3**

Li L, Bensing S, Falhammar H. Rate of fracture in patients with glucocorticoid replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2021 Oct;74(1):29-37

Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Thorax*. 2011 Aug;66(8):699-708. **Evidenzgrad 1a Oxford**

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

Herzinsuffizienz

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

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

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

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

[G Mazziotti 1](#), [M Baracca](#), [M Doga](#), [T Porcelli](#), [P P Vescovi](#), [A Giustina](#). Prevalence of thoracic vertebral fractures in hospitalized elderly patients with heart failure. *Eur J Endocrinol.* 2012 Dec;167(6):865-72. doi: 10.1530/EJE-12-0566. Epub 2012 Sep 11. Evidenzgrad 1b Oxford

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

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

HIV

Ilha, T. A., Comim, F. V., Copes, R. M., Compston, J. E., & Premaor, M. O. (2018). HIV and vertebral fractures: a systematic review and metanalysis. *Scientific reports*, 8(1), 1-9. **OXFORD 2**

Homozystein, Folsäure und Vitamin B12-Mangel

Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, de Groot LC, Lips P, Smit JH, van Staveren WA. Homocysteine and vitamin b(12) status relate to bone turnover markers, broadband ultrasound attenuation, and fractures in healthy elderly people. *J Bone Miner Res.* 2005; Jun;20(6):921-9. **Evidenzgrad 2b Oxford**

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

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

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

McLean RR, Jacques PF, Selhub J, Fredman L, Tucker KL, Samelson EJ, Kiel DP, Cupples LA, Hannan MT. Plasma B vitamins, homocysteine and their relation with bone loss and hip fracture in elderly

men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; Jun;93(6):2206-12. doi: 10.1210/jc.2007- 2710. Epub 2008 Mar 25. **Evidenzgrad 2b Oxford**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Immobilität, definiert als angewiesen sein auf eine Gehhilfe

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

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

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

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

Pluijm, S. M., Koes, B., de Laet, C., Van Schoor, N. M., Kuchuk, N. O., Rivadeneira, F., ... & Steyerberg, E. W. (2009). A simple risk score for the assessment of absolute fracture risk in general practice based on two longitudinal studies. *Journal of Bone and Mineral Research*, 24(5), 768-774. **OXFORD 3**

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

Lebensalter

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

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

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

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

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

Dimai HP, Svedbom A, Fahrleitner-Pammer A, Pieber T, Resch H, Zwettler E, Thaler H, Szivak M, Amrein K, Borgström F. Epidemiology of proximal humeral fractures in Austria between 1989 and 2008. *Osteoporos Int*. 2013 Sep;24(9):2413-21. doi: 10.1007/s00198-013-2339-0. Epub 2013 Apr 9. **Evidenzgrad 2b Oxford**

Dimai HP, Svedbom A, Fahrleitner-Pammer A, Resch H, Muschitz C, Thaler H, Szivak M, Amrein K, Borgström F. Epidemiology of distal forearm fractures in Austria between 1989 and 2010. *Osteoporos Int*. 2014 Sep;25(9):2297-306. doi: 10.1007/s00198-014-2766-6. Epub 2014 Jun 17. **Evidenzgrad 2b Oxford**

European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group, Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD, Cockerill WC, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Dequeker J, Eastell R, Felsch B, Gowin W, Havelka S, Hoszowski K, Jajic I, Janott J, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopes Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Parisi G, Pols HA, Poor G, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Schedit- Nave C, Stepan JJ, Todd CJ, Weber K, Woolf AD, Yershova OB, Reeve J, O'Neill TW. Incidence of vertebral fracture in europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res*. 2002 Apr;17(4):716-24. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Männlicher Hypogonadismus, hormonablative Therapie beim Mann

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

Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, Bosch JL, Grobbee DE, van der

Schouw YT. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; Jan 2;299(1):39-52.

Evidenzgrad 1b Oxford für Knochendichte

Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Taylor BC, Cauley JA, Orwoll ES. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct;91(10):3908-15. **Evidenzgrad 2b Oxford**

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

Evidenzgrad 2b Oxford

Lau YK, Lee E, Prior HJ, Lix LM, Metge CJ, Leslie WD. Fracture risk in androgen deprivation therapy: a Canadian population based analysis. *Can J Urol*. 2009; Dec;16(6):4908-14. **Evidenzgrad 2b Oxford**

Lauretani F, Bandinelli S, Russo CR, Maggio M, Di Iorio A, Cherubini A, Maggio D, Ceda GP, Valenti G, Guralnik JM, Ferrucci L. Correlates of bone quality in older persons. *Bone*. 2006; Oct;39(4):915-21. Epub 2006 May 18. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

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

Melton LJ 3rd, Lieber MM, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Zincke H, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in men with prostate cancer: a population-based study. *J Bone Miner Res*. 2011 Aug;26(8):1808-15. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, Blank J, Barrett-Connor E, Cauley J, Ensrud K, Cummings SR; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Endogenous testosterone levels, physical performance, and fall risk in older men. *Arch Intern Med*. 2006; Oct 23;166(19):2124-31. **Evidenzgrad 2b Oxford**
Paller CJ, Shiels MS, Rohrmann S, Basaria S, Rifai N, Nelson W, Platz EA, Dobs A. Relationship of sex steroid hormones with bone mineral density in a nationally-representative sample of men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; Jan;70(1):26-34. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03300.x. Epub 2008 May 14. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, Senra MD, Wroclawski ML, Fonseca FL, dos Reis RB, Pompeo AC, Del Giglio A. A systematic review and meta-analysis of bone metabolism in prostate adenocarcinoma. *BMC Urol.* 2010 May 19; 10:9. **Evidenzgrad 1a Oxford**

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

Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Homes JH, Dlewati A, Staley J, Santanna J, Kapoor SC, Attie MF, Haddad Jr JG, Strom BL. Effect of testosterone treatment on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84:1966-1972. **Evidenzgrad 1++ SIGN für Knochendichte**
Amory JK, Watts NB, Easley KA, Sutton PR, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, Tenover JL. Exogenous testosterone or testosterone with finasteride increases bone mineral density in older men with low serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; Feb;89(2):503-10. **Evidenzgrad 1++ SIGN für Knochendichte**

Thomas-John M1, Codd MB, Manne S, Watts NB, Mongey AB. Risk factors for the development of osteoporosis and osteoporotic fractures among older men. *J Rheumatol.* 2009; Sep;36(9):1947-52. doi: 10.3899/jrheum.080527. Epub 2009 Jul 15. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Tracz MJ, Sideras K, Bolona ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga MV, Caples SM, Erwin PJ, Montori VM. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; Jun;91(6):2011-6. Epub 2006 May 23. Review. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Bida, J. P., Kyle, R. A., Therneau, T. M., Melton III, L. J., Plevak, M. F., Larson, D. R., ... & Rajkumar, S. V. (2009, August). Disease associations with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study of 17,398 patients. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 84, No. 8, pp. 685-693). Elsevier.

Chng, W. J., Huang, G. F., Chung, T. H., Ng, S. B., Gonzalez-Paz, N., Troska-Price, T., ... & Fonseca, R. (2011). Clinical and biological implications of MYC activation: a common difference between MGUS and newly diagnosed multiple myeloma. *Leukemia*, 25(6), 1026-1035.

Dizdar, O., Erman, M., Cankurtaran, M., Halil, M., Ulger, Z., Yavuz, B. B., ... & Çelik, İ. (2008). Lower bone mineral density in geriatric patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Annals of hematology*, 87(1), 57-60.

Gregersen, H., Jensen, P., Gislum, M., Jørgensen, B., Sørensen, H. T., & Nørgaard, M. (2006). Fracture risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *British journal of haematology*, 135(1), 62-67.

Kristinsson, S. Y., Tang, M., Pfeiffer, R. M., Björkholm, M., Blimark, C., Mellqvist, U. H., ... & Landgren, O. (2010). Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a

population-based study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 116(15), 2651-2655.

Pepe, J., Petrucci, M. T., Nofroni, I., Fassino, V., Diacinti, D., Romagnoli, E., & Minisola, S. (2006). Lumbar bone mineral density as the major factor determining increased prevalence of vertebral fractures in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *British journal of haematology*, 134(5), 485-490.

Thorsteinsdottir, S., Lund, S. H., Lindqvist, E. K., Thordardottir, M., Sigurdsson, G., Costello, R., ... & Kristinsson, S. Y. (2017). Bone disease in monoclonal gammopathy of undetermined significance: results from a screened population-based study. *Blood advances*, 1(27), 2790-2798.

Veronese, N., Luchini, C., Solmi, M., Sergi, G., Manzato, E., & Stubbs, B. (2018). Monoclonal gammopathy of undetermined significance and bone health outcomes: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Journal of bone and mineral metabolism*, 36(1), 128-132.

Morbus Parkinson

Hippisley-Cox, J., & Coupland, C. (2012). Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *Bmj*, 344.

Hosseinzadeh, A., Khalili, M., Sedighi, B., Iranpour, S., & Haghdoost, A. A. (2018). Parkinson's disease and risk of hip fracture: systematic review and meta-analysis. *Acta Neurologica Belgica*, 118(2), 201-210. **Evidenzgrad OXFORD 1**

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

Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Apr;77(4):468-73. **Evidenzgrad 2b Oxford**

Multiple Sklerose

Dong, G., Zhang, N., Wu, Z., Liu, Y., & Wang, L. (2015). Multiple sclerosis increases fracture risk: a meta-analysis. *BioMed Research International*, 2015.

Dennison, Elaine M., et al. "Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW)." *Bone* 50.6 (2012): 1288-1293. **Evidenzgrad 2b Oxford**

Niereninsuffizienz

Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, Kestenbaum BR, Stehman-Breen C. Ball AM, et al. [Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients.](#) JAMA. 2002 Dec 18;288(23):3014-8. doi: 10.1001/jama.288.23.3014. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Fried LF, Folkerts K, Smeta B, Bowrin KD, Mernagh P, Millier A, Kovesdy CP. Targeted literature review of the burden of illness in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. Am J Manag Care. 2021 May;27(8 Suppl):S168-S177. doi: 10.37765/ajmc.2021.88660. PMID: 34019359. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Dooley AC, Weiss NS, Kestenbaum B. Increased risk of hip fracture among men with CKD. Am J Kidney Dis. 2008 Jan;51(1):38-44. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.08.019. PMID: 18155531. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Dukas L, Schacht E, Stähelin HB. Dukas L, et al. [In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures.](#) Osteoporos Int. 2005 Dec;16(12):1683-90. doi: 10.1007/s00198-005-1903-7. Epub 2005 Jun 3. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Dukas L, Schacht E, Stähelin HB. Dukas L, et al. [In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures.](#) Osteoporos Int. 2005 Dec;16(12):1683-90. doi: 10.1007/s00198-005-1903-7. Epub 2005 Jun 3. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Ensrud KE, Parimi N, Fink HA, Ishani A, Taylor BC, Steffes M, Cauley JA, Lewis CE, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. [Estimated GFR and risk of hip fracture in older men: comparison of associations using cystatin C and creatinine.](#) Am J Kidney Dis. 2014 Jan;63(1):31-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.05.022. Epub 2013 Jul 24. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Robertson L, Black C, Fluck N, Gordon S, Hollick R, Nguyen H, Prescott G, Marks A. Among [Hip fracture incidence and mortality in chronic kidney disease: the GLOMMS-II record linkage cohort study.](#) BMJ Open. 2018 Apr 12;8(4):e020312. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020312. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Kim SM, Long J, Montez-Rath M, Leonard M, Chertow GM. Hip Fracture in Patients With Non-Dialysis-Requiring Chronic Kidney Disease. J Bone Miner Res. 2016 Oct;31(10):1803-1809. doi: 10.1002/jbmr.2862. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27145189. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Kim SM, Long J, Montez-Rath M, Leonard M, Chertow GM. Hip Fracture in Patients With Non-Dialysis-Requiring Chronic Kidney Disease. J Bone Miner Res. 2016 Oct;31(10):1803-1809. doi: 10.1002/jbmr.2862. Epub 2016 Jul 11. PMID: 27145189. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Risikofaktor Non Vert Non Hip Fraktur

Gehlbach, S., Saag, K. G., Adachi, J. D., Hooven, F. H., Flahive, J., Boonen, S., ... & Lindsay, R. (2012). Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal

Study of Osteoporosis in Women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(3), 645-653. **OXFORD LoE 3 (downgraded)**

Schousboe, John T, Howard A Fink, Li-Yung Lui, Brent C Taylor, and Kristine E Ensrud. "Association Between Prior Non-Spine Non-Hip Fractures or Prevalent Radiographic Vertebral Deformities Known to Be at Least 10 Years Old and Incident Hip Fracture." *Journal of Bone and Mineral Research* 21, no. 10 (July 17, 2006): 1557–64. <https://doi.org/10.1359/jbmr.060711>. **OXFORD LoE 2**

Opioide

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

prävalente Femurfraktur

Gehlbach, S., Saag, K. G., Adachi, J. D., Hooven, F. H., Flahive, J., Boonen, S., ... & Lindsay, R. (2012). Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(3), 645-653. **OXFORD LoE 3 (downgraded due to high risk of bias)**

Gunnes, M., Mellström, D., & Johnell, O. (1998). How well can a previous fracture indicate a new fracture? A questionnaire study of 29, 802 postmenopausal women. *Acta Orthopaedica Scandinavica*, 69

H. Hagino, T. Sawaguchi, N. Endo, Y. Ito, T. Nakano, Y. Watanabe, The risk of a second hip fracture in patients after their first hip fracture, *Calcif Tissue Int* 90(1) (2012) 14-21.

Klotzbuecher, C. M., Ross, P. D., Landsman, P. B., Abbott III, T. A., & Berger, M. (2000). Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *Journal of bone and mineral research*, 15(4), 721-739. **OXFORD LoE 3 (downgraded von 2)**

Lee, S. H., Chen, I. J., Li, Y. H., Chiang, C. Y. F., Chang, C. H., & Hsieh, P. H. (2016). Incidence of second hip fractures and associated mortality in Taiwan: A nationwide population-based study of 95,484 patients during 2006–2010. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, 50(4), 437-442. **OXFORD LoE 3 (downgraded due to 0 NOS criteria)**

Ryg, J., Rejnmark, L., Overgaard, S., Brixen, K., & Vestergaard, P. (2009). Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977–2001. *Journal of bone and mineral research*, 24(7), 1299-1307. **OXFORD LoE 2**

Primärer Hyperparathyreoidismus

De Geronimo S, Romagnoli E, Diacinti D, D'Erasmus E, Minisola S. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2006; Sep;155(3):415-420. Evidenzgrad 3b Oxford

Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Mautino F, Cavanna A. Primary hyperparathyroidism in elderly patients with hip fracture. *J Bone Miner Metab.* 2004; 22(5):491-5. Evidenzgrad 3b Oxford

H. Ejlsmark-Svensson & L. Rolighed & T. Harsløf L. Rejnmark Risk of fractures in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International* (2021) 32:1053

Lauren E Orr, Hui Zhou, Catherine Y Zhu, Philip I Haigh, Annette L Adams, Michael W Yeh. Skeletal effects of combined medical and surgical management of primary hyperparathyroidism Surgery. 2020 Jan;167(1):144-148. doi: 10.1016/j.surg.2019.04.059. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31582307 DOI: 10.1016/j.surg.2019.04.059

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

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

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

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

Khosla S, Melton J 3rd. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002; Nov;17 Suppl 2: N103-7. Evidenzgrad 1b Oxford

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

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

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

Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E, Banti C, Del Fiacco R, Bilezikian JP, Pinchera A, Marcocci C. Morphometric vertebral fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jul;94(7):2306-12. **Evidenzgrad 3b Oxford**

Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2000; Sep 9;321(7261):598-602. **Evidenzgrad 3b Oxford**

Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with primary hyperparathyroidism: nationwide follow-up study of 1201 patients. *World J Surg.* 2003 Mar;27(3):343-9. **Evidenzgrad 3b Oxford**

Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2003; Sep 6;327(7414):530-4. **Evidenzgrad 2b Oxford**

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

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

Protonenpumpenhemmer

Cai D, Feng W, Jiang Q. Acid-suppressive medications and risk of fracture: an updated meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Jun 15;8(6):8893-904. **Evidenzgrad 4**

Graat-Verboom L, Smeenk FW, van den Borne BE, Spruit MA, Donkers-van Rossum AB, Aarts RP, Wouters EF. Risk factors for osteoporosis in Caucasian patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a case control study. *Bone.* 2012 Jun;50(6):1234-9. **Evidenzgrad 2b**

Hussain S, Siddiqui AN, Habib A, Hussain MS, Najmi AK. Proton pump inhibitors' use and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2018 Nov;38(11):1999-2014.

Evidenzgrad 3

Poly TN, Islam MM, Yang HC, Wu CC, Li YJ. Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1):103-114. **Evidenzgrad 3**

Proximale Femurfraktur bei Vater oder Mutter

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J; Black D, Vogt TM. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.* 1995; Mar 23;332(12):767-73. **Evidenzgrad 1b Oxford neu 2 nach CGS**

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

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

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

Fitzgerald G, Boonen S, Compston JE, Pfeilschifter J, Lacroix AZ, Hosmer DW Jr, Hooven FH, Gehlbach SH; for the GLOW Investigators. Differing risk profiles for individual fracture sites: Evidence from the global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW). *J Bone Miner Res*. 2012; Sep;27(9):1907-15. **Evidenzgrad 3 CGS, nicht adjustiert**

Rauchen und chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD)

Dam TT, Harrison S, Fink HA, Ramsdell J, Barrett-Connor E; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Bone mineral density and fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Osteoporos Int*. 2010 Aug;21(8):1341-9. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Dennison EM, Compston JE, Flahive J, Siris ES, Gehlbach SH, Adachi JD, Boonen S, Chapurlat R, Díez-Pérez A, Anderson FA Jr, Hooven FH, LaCroix AZ, Lindsay R, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Saag KG, Sambrook P, Silverman S, Watts NB, Greenspan SL, Premaor M, Cooper C; GLOW Investigators. Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone*. 2012 Jun;50(6):1288-93. **Evidenzgrad 2b Oxford**

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

Graat-Verboom L, Smeenk FW, van den Borne BE, Spruit MA, Donkers-van Rossum AB, Aarts RP, Wouters EF. Risk factors for osteoporosis in Caucasian patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease: a case control study. *Bone*. 2012 Jun;50(6):1234-9. **Evidenzgrad 2b**

Graat-Verboom L, Smeenk FW, van den Borne BE, Spruit MA, Jansen FH, van Enschoot JW, Wouters EF. Progression of osteoporosis in patients with COPD: a 3-year follow up study. *Respir Med*. 2012 Jun;106(6):861-70. **Evidenzgrad 2b Oxford**

Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2012 May 22; 34: e342. **Evidenzgrad 1a Oxford jetzt 2 nach CGS**

Huang, S. W., Wang, W. T., Chou, L. C., Chen, H. C., Liou, T. H., & Lin, H. W. (2016). Chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of hip fracture: a nationwide population-based cohort study. *Scientific Reports*, 6(1), 1-7.2016 **CGS: 3**

Huang, S. W., Wang, W. T., Chou, L. C., Chen, H. C., Liou, T. H., & Lin, H. W. (2016). Chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of hip fracture: a nationwide population-based cohort study. *Scientific Reports*, 6(1), 1-7.2016 **CGS: 3**

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

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

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

Lapi F, Simonetti M, Michieli R, Pasqua A, Brandi ML, Frediani B, Cricelli C, Mazzaglia G. Assessing 5-year incidence rates and determinants of osteoporotic fractures in primary care. *Bone*. 2012 Jan;50(1):85-90. **Evidenzgrad 2b Oxford**

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

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

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

Majumdar SR, Villa-Roel C, Lyons KJ, Rowe BH. Prevalence and predictors of vertebral fracture in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2010 Feb;104(2):260-6. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA, Cauley JA. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in

women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20(1):131-40. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

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

Reyes, C., Estrada, P., Nogués, X., Orozco, P., Cooper, C., Díez-Pérez, A., ... & Prieto-Alhambra, D. (2014). The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture risk in elderly men: a population-based cohort study. *Osteoporosis international*, 25(6), 1751-1758. **CGS 3**

Reyes, C., Estrada, P., Nogués, X., Orozco, P., Cooper, C., Díez-Pérez, A., ... & Prieto-Alhambra, D. (2014). The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture risk in elderly men: a population-based cohort study. *Osteoporosis international*, 25(6), 1751-1758. **CGS 3**

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

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

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

Wu, Z. J., Zhao, P., Liu, B., & Yuan, Z. C. (2016). Effect of cigarette smoking on risk of hip fracture in men: a meta-analysis of 14 prospective cohort studies. *PloS one*, 11(12), e0168990. **LoE 2 CGS 2**

Rheumatoide Arthritis

Abtahi S, Cordtz R, Dreyer L, Driessen JHM, Boonen A, Burden AM. Biological disease-modifying antirheumatic drugs and osteoporotic fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: a Danish cohort study. *Am J Med.* 2022 Feb 5:S0002-9343(22)00079-1. **Evidenzgrad**

Başkan BM, Sivas F, Alemdaroğlu E, Duran S, Ozoran K. Association of bone mineral density and vertebral deformity in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2007 Apr;27(6):579-84.

Evidenzgrad 3b Oxford

Dennison EM, Compston JE, Flahive J, Siris ES, Gehlbach SH, Adachi JD, Boonen S, Chapurlat R, Díez-Pérez A, Anderson FA Jr, Hooven FH, LaCroix AZ, Lindsay R, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Saag KG, Sambrook P, Silverman S, Watts NB, Greenspan SL, Premaor M, Cooper C; GLOW Investigators. Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone.* 2012 Jun;50(6):1288-93. **Evidenzgrad 2b Oxford**

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

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

Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, Daniel GW, Chang CL, Garneau K, Solomon DH. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4): vR154. **Evidenzgrad 2b Oxford**

Liu Y, Jiang J, Mo M, Sun X, Yu K. Incidence and risk factors for vertebral fracture in rheumatoid arthritis: an update meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2022 Jan 10. doi: 10.1007/s10067-021-06046-2. **Evidenzgrad 2**

Ozen G, Pedro S, Wolfe F, Michaud K. Medications associated with fracture risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019 Aug;78(8):1041-1047. **Evidenzgrad**

Shao F, Li HC, Wang MJ, Cui CM. Impact of biologic disease-modifying antirheumatic drugs on fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021 May;25(9):3416-3424

Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, McInnes IB, Sepriano A, van Vollenhoven RF, de Wit M, Aletaha D, Aringer M, Askling J, Balsa A, Boers M, den Broeder AA, Buch MH, Buttgerit F, Caporali R, Cardiel MH, De Cock D, Codreanu C, Cutolo M, Edwards CJ, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gossec L, Gottenberg JE, Hetland ML, Huizinga TWJ, Koloumas M, Li Z, Mariette X, Müller-Ladner U, Mysler EF, da Silva JAP, Poór G, Pope JE, Rubbert-Roth A, Ruysen-Witrand A, Saag KG, Strangfeld A, Takeuchi T, Voshaar M, Westhovens R, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):685-699. **Evidenz**

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

Evidenzgrad 2b Oxford

Xue AL, Wu SY, Jiang L, Feng AM, Guo HF, Zhao P. Bone fracture risk in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Sep;96(36): e6983. **Evidenzgrad 2**

Sedativa / Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Sturzrisiko einhergehen

Avidan AY, Fries BE, James ML, Szafara KL, Wright GT, Chervin RD. Insomnia and hypnotic use, recorded in the minimum data set, as predictors of falls and hip fractures in Michigan nursing homes. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Jun;53(6):955-62

Berry SD, Lee Y, Cai S, Dore DD. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Internal Medicine.* 2013; 173(9):754–61. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.3795> PMID: 23460413.

Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Apr 27;12(4):e0174730.

Evidenzgrad OXFORD 3 CGS

Ensrud KE, Blackwell T, Mangione CM, Bowman PJ, Bauer DC, Schwartz A, et al. Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. *Archives of Internal Medicine.* 2003; 163 (8):949–57. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.8.949> PMID: 12719205.

Park, S. M., Ryu, J., Lee, D. R., Shin, D., Yun, J. M., & Lee, J. (2016). Zolpidem use and risk of fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*, 27(10), 2935-2944. **OXFORD 3**

Perreault S, Dragomir A, Blais L, Moride Y, Rossignol M, Ste-Marie LG, et al. Population-based study of the effectiveness of bone-specific drugs in reducing the risk of osteoporotic fracture. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* 2008; 17(3):248–59. <https://doi.org/10.1002/pds.1551> PMID: 18213734

Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Anxiolytics and sedatives and risk of fractures: effects of half-life. *Calcif Tissue Int.* 2008 Jan;82(1):34-43

Wagner AK, Zhang F, Soumerai SB, Walker AM, Gurwitz JH, Glynn RJ, et al. Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Archives of Internal Medicine.* 2004; 164(14):1567–72. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.14.1567> PMID: 15277291

Xing, D., Ma, X. L., Ma, J. X., Wang, J., Yang, Y., & Chen, Y. (2014). Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporosis international*, 25(1), 105-120. **OXFORD 3**

Zint K, Haefeli WE, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J, Stürmer T. Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2010; 19(12):1248–55. <https://doi.org/10.1002/pds.2031> PMID: 20931664.

Proximale Humerusfraktur

Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA*. 2007; Jan 24;297(4):387-94. OXFORD LoE 2

Clinton, J., Franta, A., Polissar, N. L., Neradilek, B., Mounce, D., Fink, H. A., ... & Matsen III, F. A. (2009). Proximal humeral fracture as a risk factor for subsequent hip fractures. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume.*, 91(3), 503.

Gehlbach, S., Saag, K. G., Adachi, J. D., Hooven, F. H., Flahive, J., Boonen, S., ... & Lindsay, R. (2012). Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(3), 645-653. OXFORD LoE 3 (downgraded)

Johnell, O., Kanis, J. A., Odén, A., Sernbo, I. et al. & Jönsson, B. (2004). Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporosis international*, 15, 175-179. OXFORD LoE 3

Kanis, J. A., Johnell, O., De Laet, C. E. D. H., Johansson, H., Odén, A., Delmas, P., ... & Tenenhouse, A. (2004). A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*, 35(2), 375-382. OXFORD LoE 1

Klotzbuecher, C. M., Ross, P. D., Landsman, P. B., Abbott III, T. A., & Berger, M. (2000). Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *Journal of bone and mineral research*, 15(4), 721-739. OXFORD LoE 3

Schizophrenie

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

Tsai KY, Lee CC, Chou YM, Shen SP, Su CY, Wu HC, Huang MW, Shie JP, Chou FH. The risks of major osteoporotic fractures in patients with schizophrenia: a population-based 10-year follow-up study. *Schizophr Res*. 2014 Nov;159(2-3):322-8.

Schlaganfall

Luan L, Li R, Wang Z, Hou X, Gu W, Wang X, Yan S, Xu D. Stroke increases the risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016 Nov;27(11):3149-3154. **Evidenzgrad 2 (CGS)**

Pouwels, S., Lalmohamed, A., Leufkens, B., de Boer, A., Cooper, C., van Staa, T., & de Vries, F. (2009). Risk of hip/femur fracture after stroke: a population-based case-control study. *Stroke*, 40(10), 3281-3285.

Spondylitis ankylosans

Pray C, Feroz NI, Nigil Haroon N. Bone Mineral Density and Fracture Risk in Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int.* 2017 Aug;101(2):182-192. **Evidenzgrad 4**

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

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

Sturz und Frailty-Syndrom (Gebrechlichkeit)

siehe Frailty

Subklinische und manifeste Hyperthyreose

Aubert, C. E. et al. Thyroid Function Tests in the Reference Range and Fracture: Individual Participant Analysis of Prospective Cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 102. 2719-2728. 2017. **OXFORD LoE 1**

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

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

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

Systemischer Lupus Erythematoses

Wang X, Yan S, Liu C, Xu Y, Wan L, Wang Y, Gao W, Meng S, Liu Y, Liu R, Xu D. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016 Apr;27(4):1413-1423. **Evidenzgrad 2- SIGN**

Therapie mit Thiazolidindionen (Glitazonen)

Bilik D, McEwen LN, Brown MB, Pomeroy NE, Kim C, Asao K, Crosson JC, Duru OK, Ferrara A, Hsiao VC, Karter AJ, Lee PG, Marrero DG, Selby JV, Subramanian U, Herman WH. Thiazolidinediones and Fractures: Evidence from Translating Research into Action for Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; Oct;95(10):4560-5. Epub 2010 Jul 14. **Evidenzgrad 3b Oxford**

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

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

Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, Nesto R, Kupfer S, Perez A, Jure H, De Larocheilière R, Staniloae CS, Mavromatis K, Saw J, Hu B, Lincoff AM, Tuzcu EM. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial *JAMA.* 2008; Apr 2;299(13):1561-73. **Evidenzgrad 1++ SIGN**

Timed up and Go Test (TUG)

Larsson, B. A., Johansson, L., Johansson, H., Axelsson, K. F., Harvey, N., Vandenput, L., ... & Lorentzon, M. (2021). The timed up and go test predicts fracture risk in older women independently of clinical risk factors and bone mineral density. *Osteoporosis international*, 32(1), 75-84. **OXFORD LoE 2**

Montero-Odasso, M., van der Velde, N., Martin, F. C., Petrovic, M., Tan, M. P., Ryg, J., ... & Masud, T. (2022). World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative. *Age and ageing*, 51(9), afac205.

Zhu, K., Devine, A., Lewis, J. R., Dhaliwal, S. S., & Prince, R. L. (2011). "Timed up and go test and bone mineral density measurement for fracture prediction. *Archives of internal medicine*, 171(18), 1655-1661. **OXFORD LoE 3**

Unterarmfraktur

C.W. Chen, T.L. Huang, L.T. Su, Y.C. Kuo, S.C. Wu, C.Y. Li, K.B. Chen, F.C. Sung, Incidence of subsequent hip fractures is significantly increased within the first month after distal radius fracture in patients older than 60 years, *J Trauma Acute Care Surg* 74(1) (2013) 317-21. **OXFORD LoE**

CJ Crandall, KM Hovey, J.A. Cauley, C.A. Andrews, J.R. Curtis, J. Wactawski-Wende, N.C. Wright, W. Li, M.S. LeBoff, Wrist Fracture and Risk of Subsequent Fracture: Findings from the Women's Health Initiative Study, *J Bone Miner Res* 30(11) (2015) 2086-95. WHI-Study Daten, adjustiert in Model 1 für age, race, BMI **OXFORD LoE 3 (downgraded)**

Gehlbach, S., Saag, K. G., Adachi, J. D., Hooven, F. H., Flahive, J., Boonen, S., ... & Lindsay, R. (2012). Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(3), 645-653. **OXFORD LoE 3 (downgraded)**

P. Haentjens, P. Autier, J. Collins, B. Velkeniers, D. Vanderschueren, S. Boonen, Colles fracture, spine fracture, and subsequent risk of hip fracture in men and women. A meta-analysis, *J Bone Joint Surg Am* 85- A (10) (2003) 1936-43. **OXFORD LoE 2 (downgraded)**

N.A. Johnson, E.R. Stirling, P. Divall, J.R. Thompson, A.S. Ullah, J.J. Dias, Risk of hip fracture following a wrist fracture-A meta-analysis, *Injury* 48(2) (2017) 399-405. **OXFORD LoE 2.**

Verminderte Handgriffstärke

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

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

Kärkkäinen M, Rikkonen T, Kröger H, Sirola J, Tuppurainen M, Salovaara K, Arokoski J, Jurvelin J, Honkanen R, Alhava E. Association between functional capacity tests and fractures: an eight-year prospective population-based cohort study. *Osteoporos Int*. 2008 Aug;19(8):1203-10. **Evidenzgrad 1b Oxford**

vertebrale Fraktur

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

Apaydin, T., & Yavuz, D. G. (2021). Assessment of non-traumatic vertebral fractures in Cushing's syndrome patients. *Journal of Endocrinological Investigation*, 1-7.

Balasubramanian, A., J. Zhang, L. Chen, D. Wenkert, S. G. Daigle, A. Grauer, and J. R. Curtis. "Risk of Subsequent Fracture after Prior Fracture among Older Women." *Osteoporosis International* 30, no. 1 (January 1, 2019): 79–92. <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4732-1>.

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

Black, D. M., Arden, N. K., Palermo, L., Pearson, J., Cummings, S. R., & Study of Osteoporotic Fractures Research Group. (1999). Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *Journal of bone and mineral research*, 14(5), 821-828.

Black, D. M., Palermo, L., Nevitt, M. C., Genant, H. K., Christensen, L., Cummings, S. R., & Study of Osteoporotic Fractures Research Group. (1999). Defining incident vertebral deformity: a prospective comparison of several approaches. *Journal of bone and mineral research*, 14(1), 90-101.

Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA.* 2007; Jan 24;297(4):387-94. **OXFORD LoE 2**

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

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

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

Clinton, J., Franta, A., Polissar, N. L., Neradilek, B., Mounce, D., Fink, H. A., ... & Matsen III, F. A. (2009). Proximal humeral fracture as a risk factor for subsequent hip fractures. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume.*, 91(3), 503.

Daojun Mo, Maria Fleseriu, Rong Qi, Nan Jia, Christopher Jeremy Child, Roger Bouillon, Dana Sue Hardin. Fracture risk in adult patients treated with growth hormone replacement therapy for growth hormone deficiency: a prospective observational cohort study *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 May;3(5):331-8. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00098-4. Epub 2015 Apr 12.

De Geronimo S, Romagnoli E, Diacinti D, D'Erasmus E, Minisola S. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2006; Sep;155(3):415-420. **Evidenzgrad 3b Oxford**

De Geronimo S, Romagnoli E, Diacinti D, D'Erasmus E, Minisola S. The risk of fractures in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2006; Sep;155(3):415-420. **Evidenzgrad 3b Oxford**

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

Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Mautino F, Cavanna A. Primary hyperparathyroidism in elderly patients with hip fracture. *J Bone Miner Metab.* 2004; 22(5):491-5. **Evidenzgrad 3b Oxford**

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

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

Evidenzgrad 3b Oxford

Fink HA, Ewing SK, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Taylor BC, Cauley JA, Orwoll ES. Association of testosterone and estradiol deficiency with osteoporosis and rapid bone loss in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct;91(10):3908-15. **Evidenzgrad 2b Oxford**

G, Colao A. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease etiology and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 May;91(5):1779-84. **Evidenzgrad 3b Oxford**

Gehlbach, S., Saag, K. G., Adachi, J. D., Hooven, F. H., Flahive, J., Boonen, S., ... & Lindsay, R. (2012). Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(3), 645-653. **OXFORD LoE 3 (downgraded)**

H. Ejlsmark-Svensson & L. Rolighed & T. Harsløf1 L. Rejnmark Risk of fractures in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International* (2021) 32:1053–1060

H. Ejlsmark-Svensson & L. Rolighed & T. Harsløf1 L. Rejnmark Risk of fractures in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International* (2021) 32:1053–1060 (bisher nicht vo CGS bewertet)

Haentjens, P., Autier, P., Collins, J., Velkeniers, B., Vanderschueren, D., & Boonen, S. (2003). Colles fracture, spine fracture, and subsequent risk of hip fracture in men and women: a meta-analysis. *JBJS*, 85(10), 1936-1943. **OXFORD LoE 2 (Downgraded von 1)**

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

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

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

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

Johansson, H., Oden, A., McCloskey, E. V., & Kanis, J. A. (2014). Mild morphometric vertebral fractures predict vertebral fractures but not non-vertebral fractures. *Osteoporosis International*, 25, 235-241. **OXFORD LoE 2 (upgraded)**

Johnell, O., Kanis, J. A., Odén, A., Sernbo, I. et al. & Jönsson, B. (2004). Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporosis international*, 15, 175-179. **OXFORD LoE 3**

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

Kanis, J. A., Johnell, O., De Laet, C. E. D. H., Johansson, H., Odén, A., Delmas, P., ... & Tenenhouse, A. (2004). A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*, 35(2), 375-382. **OXFORD LoE 1**

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

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

Khosla S, Melton J 3rd. Fracture risk in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2002; Nov;17 Suppl 2: N103-7. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Klotzbuecher, C. M., Ross, P. D., Landsman, P. B., Abbott III, T. A., & Berger, M. (2000). Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *Journal of bone and mineral research*, 15(4), 721-739. **OXFORD LoE 3 (downgraded von 2)**

Klotzbuecher, C. M., Ross, P. D., Landsman, P. B., Abbott III, T. A., & Berger, M. (2000). Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *Journal of bone and mineral research*, 15(4), 721-739. **OXFORD LoE 3**

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

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

Larsson, B. A., Johansson, L., Johansson, H., Axelsson, K. F., Harvey, N., Vandenput, L., ... & Lorentzon, M. (2021). The timed up and go test predicts fracture risk in older women independently of clinical risk factors and bone mineral density. *Osteoporosis international*, 32(1), 75-84. OXFORD LoE 2

Lau YK, Lee E, Prior HJ, Lix LM, Metge CJ, Leslie WD. Fracture risk in androgen deprivation therapy: a Canadian population based analysis. *Can J Urol*. 2009; Dec;16(6):4908-14. **Evidenzgrad 2b Oxford**

Lauren E Orr, Hui Zhou, Catherine Y Zhu, Philip I Haigh, Annette L Adams, Michael W Yeh.

Lauretani F, Bandinelli S, Russo CR, Maggio M, Di Iorio A, Cherubini A, Maggio D, Ceda GP, Valenti G, Guralnik JM, Ferrucci L. Correlates of bone quality in older persons. *Bone*. 2006; Oct;39(4):915-21. Epub 2006 May 18. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Lindsay R et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285, 320-323 **OXFORD LoE 3**

Lv QB, Fu X, Jin HM, Xu HC, Huang ZY, Xu HZ, Chi YL, Wu AM. The relationship between weight change and risk of hip fracture: meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep*. 2015 Nov 2; 5:16030. **Evidenzgrad 2++ Oxford**

Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Nuzzo M, Cimino V, Fusco A, De Marinis L, Giustina A. Increased prevalence of radiological spinal deformities in adult patients with GH deficiency: influence of GH replacement therapy. *J Bone Miner Res*. 2006 Apr;21(4):520-8. **Evidenzgrad 4 Oxford**

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

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

Mellström D, Johnell O, Ljunggren O, Eriksson AL, Lorentzon M, Mallmin H, Holmberg A, Redlund-Johnell I, Orwoll E, Ohlsson C. Free testosterone is an independent predictor of BMD and prevalent

fractures in elderly men: MrOS Sweden. *J Bone Miner Res.* 2006 Apr;21(4):529-35. **Evidenzgrad 2b Oxford**

Melton LJ 3rd, Lieber MM, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Zincke H, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in men with prostate cancer: a population-based study. *J Bone Miner Res.* 2011 Aug;26(8):1808-15. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Montero-Odasso, M., van der Velde, N., Martin, F. C., Petrovic, M., Tan, M. P., Ryg, J., ... & Masud, T. (2022). World guidelines for falls prevention and management for older adults: a global initiative. *Age and ageing*, 51(9), afac205.

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

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

O'Neill for the EPOS Group: The relationship between bone density and incident vertebral fracture in men and women, *J Bone Miner Res* 17(12) (2002) 2214-21. **OXFORD LoE 2**

Orwoll E, Lambert LC, Marshall LM, Blank J, Barrett-Connor E, Cauley J, Ensrud K, Cummings SR; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Endogenous testosterone levels, physical performance, and fall risk in older men. *Arch Intern Med.* 2006; Oct 23;166(19):2124-31. **Evidenzgrad 2b Oxford**

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

Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz

Daojun Mo, Maria Fleseriu, Rong Qi, Nan Jia, Christopher Jeremy Child, Roger Bouillon, Dana Sue Hardin. Fracture risk in adult patients treated with growth hormone replacement therapy for growth hormone deficiency: a prospective observational cohort study *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 May;3(5):331-8. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00098-4. Epub 2015 Apr 12.

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

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

Mazziotti G, Bianchi A, Bonadonna S, Nuzzo M, Cimino V, Fusco A, De Marinis L, Giustina A. Increased prevalence of radiological spinal deformities in adult patients with GH deficiency: influence of GH replacement therapy. *J Bone Miner Res.* 2006 Apr;21(4):520-8. Evidenzgrad 4 Oxford

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

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

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

Wüster C, Abs R, Bengtsson BA, Bennmarker H, Feldt-Rasmussen U, Hernberg-Ståhl E, Monson JP, Westberg B, Wilton P; KIMS Study Group and the KIMS International Board. Pharmacia & Upjohn International Metabolic Database. The influence of growth hormone deficiency, growth hormone replacement therapy, and other aspects of hypopituitarism on fracture rate and bone mineral density. *J Bone Miner Res.* 2001 Feb;16(2):398-405. Evidenzgrad 4 Oxford

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

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

Zöliakie

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

zu Kapitel 5:

[Spezifische messtechnische Einzelrisikofaktoren](#)

[Zurück zu Kapitel 5](#)

Ahmed LA, Emaus N, Berntsen GK, Bjørnerem A, Fønnebø V, Jørgensen L, Schirmer H, Størmer J, Joakimsen RM. Bone loss and the risk of non-vertebral fractures in women and men: the Tromsø

study. *Osteoporos Int.* 2010 Sep;21(9):1503-11. doi: 10.1007/s00198-009-1102-z. Epub 2009 Nov 21.

Evidenzgrad 2b Oxford

Allaire, B. T., Lu, D., Johannesdottir, F., Kopperdahl, D., Keaveny, T. M., Jarraya, M., ... & Bouxsein, M. L. (2019). Prediction of incident vertebral fracture using CT-based finite element analysis. *Osteoporosis International*, 30(2), 323-331.

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

Evidenzgrad 3b Oxford

Bagger, Y. Z., Tankó, L. B., Alexandersen, P., Hansen, H. B., Qin, G., & Christiansen, C. (2006). The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors study. *Osteoporosis International*, 17(3), 471-477.

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

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

Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:335-339.

Black MD, Cauley JA, Wagman R, Ensrud K, Fink HA, Hillier TA, Lui LY, Cumming SR, Schousboe JT, Napoli N. The Ability of a Single BMD and Fracture History Assessment to Predict Fracture Over 25 Years in Postmenopausal Women: The Study of Osteoporotic Fractures. *JBMR.* 2017. **Evidenzgrad 2 Oxford**

Black DM, Bouxsein ML, Marshall LM, Cummings SR, Lang TF, Cauley JA, Ensrud KE, Nielson CM, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Proximal femoral structure and the prediction of hip fracture in men: a large prospective study using QCT. *J Bone Miner Res.* 2008; Aug;23(8):1326-33. doi: 10.1359/jbmr.080316. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

Bouxsein, M. L., Eastell, R., Lui, L. Y., Wu, L. A., de Papp, A. E., Grauer, A., ... & FNII Bone Quality Project. (2019). Change in bone density and reduction in fracture risk: a meta-regression of published trials. *Journal of bone and mineral research*, 34(4), 632-642.

Evidenzgrad 1 Oxford

Brett 2015 JOrthopTrauma, Cawthon PM, Ewing SK, Mackey DC, Fink HA, Cummings SR, Ensrud KE, Stefanick ML, Bauer DC, Cauley JA, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Change in hip bone mineral density and risk of subsequent fractures in older men. *J Bone Miner Res*. 2012 Oct;27(10):2179-88. doi: 10.1002/jbmr.1671. **Evidenzgrad 2 Oxford**

Chalhoub, D., Orwoll, E. S., Cawthon, P. M., Ensrud, K. E., Boudreau, R., Greenspan, S., ... & Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. (2016). Areal and volumetric bone mineral density and risk of multiple types of fracture in older men. *Bone*, 92, 100-106.
Chan MY, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Quantitative ultrasound and fracture risk prediction in non-osteoporotic men and women as defined by WHO criteria. *Osteoporos Int*. 2013 Mar;24(3):1015-22. doi: 10.1007/s00198-012-2001-2. Epub 2012 Aug 10. **Evidenzgrad 1b, Oxford**

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

Cheng X1, Li J, Lu Y, Keyak J, Lang T. Proximal femoral density and geometry measurements by quantitative computed tomography: association with hip fracture. *Bone*. 2007; Jan;40(1):169-74. Epub 2006 Jul 28. **Evidenzgrad 3b Oxford**

Cheung, Best Performance Parameters of HR-pQCT to Predict Fragility Fracture: Systematic Review and Meta-Analysis *Journal of Bone and Mineral Research* 2021.

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

Cauley, J. A., Cawthon, P. M., Peters, K. E., Cummings, S. R., Ensrud, K. E., Bauer, D. C., ... & Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. (2016). Risk factors for hip fracture in older men: the osteoporotic fractures in men study (MrOS). *Journal of Bone and Mineral Research*, 31(10), 1810-1819. **Evidenzgrad 2 Oxford**

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

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

Dobnig H, Piswanger-Sölkner JC, Obermayer-Pietsch B, Tiran A, Strele A, Maier E, Maritschnegg P, Riedmüller G, Brueck C, Fahrleitner-Pammer A. Hip and nonvertebral fracture prediction in nursing home patients: role of bone ultrasound and bone marker measurements. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; May;92(5):1678-86. Epub 2007 Feb 20. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Douglas C Bauer,¹Dennis M Black,¹Mary L Bouxsein,²Li-Yung Lui,³Jane A Cauley,⁴Anne E de Papp,⁵Andreas Grauer,⁶Sundeep Khosla,⁷Charles E McCulloch,¹and Richard Eastell⁸;for the Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Bone Quality Project. Treatment-Related Changes in Bone Turnover and Fracture Risk Reduction in Clinical Trials of Anti-Resorptive Drugs: A Meta-Regression. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 33, No. 4, April 2018, pp 634–642

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

Düppe, H., Gärdsell, P., Nilsson, B., & Johnell, O. (1997). A single bone density measurement can predict fractures over 25 years. *Calcified tissue international*, 60(2), 171-174.

Elbers, L. P., Raterman, H. G., & Lems, W. F. (2021). Bone mineral density loss and fracture risk after discontinuation of anti-osteoporotic drug treatment: a narrative review. *Drugs*, 81(14), 1645-1655.

Engelke, K., Lang, T., Khosla, S., Qin, L., Zysset, P., Leslie, W. D., ... & Shousboe, J. T. (2015). Clinical use of quantitative computed tomography–based advanced techniques in the management of osteoporosis in adults: the 2015 ISCD official positions—part III. *Journal of clinical densitometry*, 18(3), 393-407.

Engelke K, Lang T, Khosla S, Qin L, Zysset P, Leslie WD, Shepherd JA, Schousboe JT. Clinical Use of Quantitative Computed Tomography (QCT) of the Hip in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part I. *J Clin Densitom.* 2015 18(3) 338-358. **Evidenzgrad 2a Oxford**

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

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

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

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

Evidenzgrad 1b Oxford

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

Gausden, E. B., Nwachukwu, B. U., Schreiber, J. J., Lorich, D. G., & Lane, J. M. (2017). Opportunistic use of CT imaging for osteoporosis screening and bone density assessment: a qualitative systematic review. *Jbjs*, 99(18), 1580-1590.

Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, Pettersson K, Vaananen HK, Akesson K, Obrant KJ. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res* 2004; Mar;19(3):386-93. **Evidenzgrad 2b Oxford**

Glüer, C. C. (1999). Monitoring skeletal changes by radiological techniques. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14(11), 1952-1962.

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

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

Gonnelli, S., Cepollaro, C., Gennari, L., Montagnani, A., Caffarelli, C., Merlotti, D., ... & Nuti, R. (2005). Quantitative ultrasound and dual-energy X-ray absorptiometry in the prediction of fragility fracture in men. *Osteoporosis international*, 16(8), 963-968. **Evidenzgrad 3b Oxford.**

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

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

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

Evidenzgrad 3b Oxford

Guglielmi G1, Cammisa M, De Serio A, Scillitani A, Chiodini I, Carnevale V, Fusilli S. Phalangeal US velocity discriminates between normal and vertebrally fractured subjects. *Eur Radiol.* 1999; 9(8):1632-7. **Evidenzgrad 3b Oxford**

Harvey NC, Gluer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi ML, Cooper C, Kendler D, Lamy O, Laslop A, Camargos BM, Reginster JY, Rizzoli R, and Kanis JA. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone* 2015; 78:216-24.

Evidenzgrad 1b Oxford

Imai K1, Ohnishi I, Matsumoto T, Yamamoto S, Nakamura K. Assessment of vertebral fracture risk and therapeutic effects of alendronate in postmenopausal women using a quantitative computed tomography-based nonlinear finite element method. *Osteoporos Int.* 2009; May;20(5):801-10. doi: 10.1007/s00198-008-0750-8. Epub 2008 Sep 18. **Evidenzgrad 3b Oxford**

Johannesdottir, F., Allaire, B., & Bouxsein, M. L. (2018). Fracture prediction by computed tomography and finite element analysis: current and future perspectives. *Current osteoporosis reports*, 16(4), 411-422.

Johannesdottir F, Poole KE, Reeve J, Siggeirsdottir K, Aspelund T, Mogensen B, Jonsson BY, Sigurdsson S, Harris TB, Gudnason VG, Sigurdsson G. Distribution of cortical bone in the femoral neck and hip fracture: a prospective case-control analysis of 143 incident hip fractures; the AGES-REYKJAVIK Study. *Bone*, 2011 48(6): 1268-1276. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Johansson, L., Sundh, D., Zoulakis, M., Rudäng, R., Darelid, A., Brisby, H., ... & Lorentzon, M. (2018). The prevalence of vertebral fractures is associated with reduced hip bone density and inferior peripheral appendicular volumetric bone density and structure in older women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(2), 250-260.

Johansson, Helena Oden, Anders Kanis, John A McCloskey, Eugene V Morris, Howard A Cooper, Cyrus Vasikaran, Samuel IFCC-IOF Joint Working Group on Standardisation of Biochemical Markers of Bone Turnover *Calcif Tissue Int.* 2014 May;94(5):560-7. doi: 10.1007/s00223-014-9842-y. Epub 2014 Mar 4.

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

Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, Mellstrom D, Meunier PJ, Melton LJ 3rd, O'Neill T, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A.

Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005; 20(7): p. 1185-94.

Evidenzgrad 1a Oxford

Kanis, J. A., Odén, A., Johnell, O., Johansson, H., De Laet, C., Brown, J., ... & Yoshimura, N. (2007). The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporosis international*, 18(8), 1033-1046.

Evidenzgrad 1 Oxford

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

Vergleich DXA versus CTXA

Kopperdahl DL1, Aspelund T, Hoffmann PF, Sigurdsson S, Siggeirsdottir K, Harris TB, Gudnason V, Keaveny TM. Assessment of incident spine and hip fractures in women and men using finite element analysis of CT scans. *J Bone Miner Res* 2014; Mar;29(3):570-80, manuscript online August 16, 2013.

Evidenzgrad 1b Oxford

Kopperdahl, D. L., Aspelund, T., Hoffmann, P. F., Sigurdsson, S., Siggeirsdottir, K., Harris, T. B., ... & Keaveny, T. M. (2014). Assessment of incident spine and hip fractures in women and men using finite element analysis of CT scans. *Journal of Bone and Mineral Research*, 29(3), 570-580.

Lang T1, Augat P, Majumdar S, Ouyang X, Genant HK. Noninvasive assessment of bone density and structure using computed tomography and magnetic resonance. *Bone.* 1998; May;22(5 Suppl):149S-153S. **Evidenzgrad 3a Oxford**

Langsetmo, L., Peters, K. W., Burghardt, A. J., Ensrud, K. E., Fink, H. A., Cawthon, P. M., ... & Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. (2018). Volumetric bone mineral density and failure load of distal limbs predict incident clinical fracture independent of FRAX and clinical risk factors among older men. *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(7), 1302-1311.

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

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

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

Evidenzgrad 1a Oxford

McCloskey EV, Oden A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown J, Chapurlat R, Elders PJ, Fujita Y, Gluer CC, Goltzman D, Iki M, Karlsson M, Kindmark A, Kotowicz M,

Kurumatani N, Kwok T, Lamy O, Leung J, Lippuner K, Ljunggren O, Lorentzon M, Mellstrom D, Merlijn T, Oei L, Ohlsson C, Pasco JA, Rivadeneira F, Rosengren B, Sornay-Rendu E, Szulc P, Tamaki J, and Kanis JA. A Meta-Analysis of Trabecular Bone Score in Fracture Risk Prediction and Its Relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016; 31(5):940-8. **Evidenzgrad 1a Oxford**

McCloskey EV, Kanis JA, Oden A, Harvey NC, Bauer D, Gonzalez-Macias J, Hans D, Kaptoge S, Krieg MA, Kwok T, Marin F, Moayyeri A, Orwoll E, Glusman IO, Russianr C, Johansson H. Predictive ability of heel quantitative ultrasound for incident fractures: an individual-level meta- analysis. *Osteoporos Int* (2015) 26:1979–1987. **Evidenzgrad 1a, Oxford**

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

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

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

Mille 245 r PD, Siris ES, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Chen Y-T, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res* 2002;17:2222-2230, 2002. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

A. Moayyeri A, Adams J. E., Adler R. A., Krieg ,& M.-A., D. Hans D, J. Compston J, Lewiecki.E. M.. Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis.*Osteoporos Int* (2012) 23:143–153. **Evidenzgrad 1a, Oxford**

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

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

Nevitt, M. C., Cummings, S. R., Stone, K. L., Palermo, L., Black, D. M., Bauer, D. C., ... & Cauley, J. A. (2005). Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women ≥ 65 years of age: the

study of osteoporotic fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*, 20(1), 131-140. **Evidenzgrad 2 Oxford**

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

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

Pickhardt PJ, Bodeen G, Brett A, Brown JK, Binkley N. Comparison of femoral neck BMD evaluation obtained using Lunar DXA and QCT with asynchronous calibration from CT colonography. *J Clin Densitom*. 2015; 18(1):5-12. **Evidenzgrad 2b für Vergleich DXA versus CTXA**

Robbins JA, Schott AM, Garnero P, Delmas PD, Hans D, Meunier PJ. Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporos Int*. 2005; Feb;16(2):149-54. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

Samelson, E. J., Broe, K. E., Xu, H., Yang, L., Boyd, S., Biver, E., ... & Bouxsein, M. L. (2019). Cortical and trabecular bone microarchitecture as an independent predictor of incident fracture risk in older women and men in the Bone Microarchitecture International Consortium (BoMIC): a prospective study. *The lancet Diabetes & endocrinology*, 7(1), 34-43.

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

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

Shuhart, Christopher R., et al. "Executive summary of the 2019 ISCD position development conference on monitoring treatment, DXA cross-calibration and least significant change, spinal cord injury, peri-prosthetic and orthopedic bone health, transgender medicine, and pediatrics." *Journal of Clinical Densitometry* 22.4 (2019): 453-471.

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

Sornay-Rendu E, Cabrera-Bravo JL, Boutroy S, Munoz F, Delmas PD. Severity of vertebral fractures is associated with alterations of cortical architecture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2009; Apr;24(4):737-43. doi: 10.1359/jbmr.081223. **Evidenzgrad 3b Oxford**

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

Sundh, D., A. G. Nilsson, M. Nilsson, L. Johansson, D. Mellström & M. Lorentzon. Increased cortical porosity in women with hip fracture. *J Inter Med* 2017; 281: 496–506

Szulc, P., Boutroy, S., & Chapurlat, R. (2018). Prediction of fractures in men using bone microarchitectural parameters assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography—the prospective STRAMBO study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(8), 1470-1479.

Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum under carboxylated osteoclastin is a marker of the risk of hip fracture: a three year follow-up study. *Bone.* 1996; 5:487-488. **Evidenzgrad 2b Oxford**

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

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

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

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

Van Der Klift, M., De Laet, C. E., McCloskey, E. V., Hofman, A., & Pols, H. A. (2002). The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *Journal of bone and mineral research*, 17(6), 1051-1056. **Evidenzgrad 2 Oxford**

Vergnaud P1, Garnero P, Meunier PJ, Bréart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteoclastin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:719-724. **Evidenzgrad 2b Oxford**

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

Wang X, Sanyal A, Cawthon PM, Palermo L, Jekir M, Christensen J, Ensrud KE, Cummings SR, Orwoll E, Black DM; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group, Keaveny TM. Prediction of new clinical vertebral fractures in elderly men using finite element analysis of CT scans. *J Bone Miner Res*. 2012; Apr;27(4):808-16. doi: 10.1002/jbmr.1539. **Evidenzgrad 2b Oxford**

Whittier, D. E., Boyd, S. K., Burghardt, A. J., Paccou, J., Ghasem-Zadeh, A., Chapurlat, R., Engelke, K. Buxsein, M. L. Guidelines for the assessment of bone density and microarchitecture in vivo using high-resolution peripheral quantitative computed tomography. *OI Vol 31* (2020) 1607-1627.

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

Yang L, Burton AC, Bradburn M, Nielson CM, Orwoll ES, Eastell R, et al. Distribution of bone density in the proximal femur and its association with hip fracture risk in older men: the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *J Bone Miner Res*. 2012 Nov; 27(11):2314-2324. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Yu W, Glüer CC, Grampp S, Jergas M, Fuerst T, Wu CY, Lu Y, Fan B, Genant HK. Spinal bone mineral assessment in postmenopausal women: a comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Osteoporos Int*. 1995; 5(6):433-9. **Evidenzgrad 3b Oxford**

zu Kapitel 6:

Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe

[Zurück zu Kapitel 6](#)

Allport J. Incidence and prevalence of medication-induced osteoporosis: evidence-based review. *Current Opinion in Rheumatology* 2008; 20: 435–441

Andersen CU, Lassen PO, Usman HQ, Albertsen N, Nielsen LP, Andersen S. Prevalence of medication-related falls in 200 consecutive elderly patients with hip fractures: a cross-sectional study. *BMC Geriatrics* 2020; 20:121

Bao W, Sun Y, Zhang T, Zou L, Wu X, Wang D, Chen Z. Exercise Programs for Muscle Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Older Adults with Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ageing and Disease* 2020; 11(4): 863-873

Barry E, Galvin R, Keogh C, Horgan F, Fahey T. Is the Timed Up and Go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta- analysis. *BMC Geriatrics* 2014; 14:14

Beauchet O1, Fantino B, Allali G, Muir SW, Montero-Odasso M, Annweiler C. Timed Up and Go test and risk of falls in older adults: a systematic review. *J Nutr Health Aging*. 2011; Dec;15(10):933-8. Evidenzgrad 1b Oxford

Berry SD, Mittleman MA, Zhang Y, Solomon DH, Lipsitz LA et al. , New loop diuretic prescriptions may be an acute risk factor for falls in the nursing home. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012; 21(5): 560–563

Blaylock SE, Vogtle LK. Falls prevention interventions for older adults with low vision: A scoping review. *Canadian Journal of Occupational Therapy* 2017, Vol. 84(3) 139-147

Bolland MJ, Leung W, Tai V, Bastin S, Gamble GD, Grey A, Reid IR. Calcium intake and risk of fracture: systematic review. *BMJ* 2015;351:h4580

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM et al. for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332:767-73

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

Daoust R, Paquet J, Moore L, Émond M, Gosselin S et al. Recent opioid use and fall-related injury among older patients with trauma. *CMAJ* 2018;190:E500-6

de Jong MR, Van der Elst M, Hartholt KA. Drug-related falls in older patients: implicated drugs, consequences, and possible prevention strategies. *Ther Adv Drug Saf* 2013; 4(4): 147–154

de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, Hobbelen JSM. Olde Rikkert MGM, Nijhuis-van der Sanden MWG. Outcome instruments to measure frailty: A systematic review. *Ageing Research Reviews* 2011; 10: 104–114

Dhital A, Pey T, Stanford MA. Visual loss and falls: a review. *Eye* 2010; 24: 1437–1446

Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2017; 12(4): e0174730

E JY, Li T, McNally L, Thomson K, Shahani U et al. Environmental and behavioural interventions for reducing physical activity limitation and preventing falls in older people with visual impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 9. Art. No.: CD009233. DOI: 10.1002/14651858.CD009233.pub3.

Emeny RT, Chang CH, Skinner J, O'Malley AJ, Smith J et al. Association of Receiving Multiple, Concurrent Fracture-Associated Drugs With Hip Fracture Risk. *JAMA Network Open*. 2019;2(11):e1915348

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

Franco MR, Sherrington C, Tiedemann A, Pereira LS, Perracini MR et al. Effect of Senior Dance (DanSE) on Fall Risk Factors in Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Physical Therapy* 2020; 100(4):600-608

Gianoudis, J. et al. Effects of a targeted multimodal (exercise program incorporating high speed power training) on falls and fracture risk factors in older adults: a community based randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 29. 182-91. 2014. Evidenzlevel: 1- SIGN

Giné-Garriga M, Roqué-Fíguls M, Coll-Planas L, Sitjà-Rabert M, Salvà A. Physical Exercise Interventions for Improving Performance-Based Measures of Physical Function in Community-Dwelling, Frail Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2014;95:753-69

Groenendijk I, den Boeft L, van Loon LJC de Groot LCPGM. High Versus low Dietary Protein Intake and Bone Health in Older Adults: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Computational and Structural Biotechnology Journal* 2019; 7: 1101–1112

Guirguis-Blake JM, Michael YI, Perdue LA, Coppola EL, Beil TL. Interventions to Prevent Falls in Older Adults Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018; 319(16): 1705-1716

Halvarsson, A. et al. Balance training with multitask exercises improves fall related self efficacy, gait, balance performance and physical function in older adults with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 29. 365-75. 2015. Evidenzlevel: 1- SIGN

Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K. Medication as a Risk Factor for Falls: Critical Systematic Review. *Journal of Gerontology* 2007; 62(10): 1172–1181

Hong W, Cheng Q, Zhu X, Zhu H, Li H, Zhang X, et al. (2015) Prevalence of Sarcopenia and Its Relationship with Sites of Fragility Fractures in Elderly Chinese Men and Women. *PLoS ONE* 10(9): e0138102.doi:10.1371/journal.pone.0138102

Iuliano S, Poon S, Robbins J, Bui M, Wang X et al. Effect of dietary sources of calcium and protein on hip fractures and falls in older adults in residential care: cluster randomized controlled trial. *BMJ* 2021;375:n2364

James EG, Leveille SG, Hausdorff JM, Barton B, Cote S, Karabulut M. Coordination Impairments Are Associated With Falling Among Older Adults. *Experimental Aging Research* 2017; 43(5): 430-439

Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* (2007) 18:1033–1046

Kannus P, Sievänen H, Palvanen M, Järvinen T, Parkkari J. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *Lancet* 2005; 366: 1885–93

Kojima G, Masud T, Kendrick D, Morris R, Gawler S, Trembl J, Iliffe S. Does the timed up and go test predict future falls among British community-dwelling older people? Prospective cohort study nested within a randomised controlled trial. *BMC Geriatrics* (2015) 15:38

Kristensen MT, Foss NB, Kehlet H. Timed “Up & Go” Test as a Predictor of Falls Within 6 Months After Hip Fracture Surgery. *Phys Ther.* 2007; 87: 24–30

Langsetmo L, Barr SJ, Berger C, Kreiger N, Rahme E et al. for the Camos Research Group. Associations Of Protein Intake And Protein Source With Bone Mineral Density And Fracture Risk: A Population-Based Cohort Study. *J Nutr Health Aging* 2015; 19(8): 861-868

Larsson BAM, Johansson L, Johansson H, , Axelsson KF, Harvey N et al. The timed up and go test predicts fracture risk in older women independently of clinical risk factors and bone mineral density. *Osteoporosis International* 2021; 32: 75–84

Lim LS, Fink HA, Blackwell TE, Taylor BC, Ensrud KE. Loop Diuretic Use And Rates Of Hip Bone Loss, And Risk Of Falls And Fractures In Older Women. *Am Geriatr Soc.* 2009; 57(5): 855–862

Lundin H, Säaf M, Strender LE, Nyren S, Johansson SE, Salminen H. One-leg standing time and hip-fracture prediction. *Osteoporos Int* 2014; 25:1305–1311

Lundin H, Säaf M, Strender LE, Nyren S, Johansson SE, Salminen H. Gait speed and one-leg standing time each add to the predictive ability of FRAX. *Osteoporos Int* 2017; 28: 179–187

Mattle M, Chocano-Bedoya PO, Fischbacher M, Meyer U, Abderhalden LA et al. Association of Dance-Based Mind-Motor Activities With Falls and Physical Function Among Healthy Older Adults A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open.* 2020;3(9):e2017688

Ming Y, Zecevic AA, Hunter SW, Miao W, Tirona RG. Medication Review in Preventing Older Adults’ Fall-Related Injury: a Systematic Review & Meta-Analysis. *Can Geriatrics J* 2021; 24(3):237-250

Montero-Odasso M, Sarquis-Adamson Y, Song HY, Bray NW, Pieruccini-Faria F, Speechley M. Polypharmacy, Gait Performance, and Falls in Community-Dwelling Older Adults. Results from the Gait and Brain Study. *Am Geriatr Soc* 2019; 67:1182–1188,

Mousa SM, Rasheedy D, El-Sorady KE, Mortagy AK. Beyond mobility assessment: Timed up and go test and its relationship to osteoporosis and fracture risk. *J Clin Gerontology & Geriatrics* 2016; 7: 48e52

- Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2014; 6(5): 185–202
- Papalia GF, Papalia R, Balzani LAD, Torre G, Zampogna B et al. The Effects of Physical Exercise on Balance and Prevention of Falls in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 2595
- Park H, Satoh H, Miki A, Urushihara H, Sawada Y. Medications associated with falls in older people: systematic review of publications from a recent 5-year period. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 1429–1440
- Randolph AC, Lin YL, Volpi E, Kuo YF. Tricyclic Antidepressant and/or γ -Aminobutyric Acid–Analog Use Is Associated With Fall Risk in Diabetic Peripheral Neuropathy. *J Am Geriatr Soc* 67:1174–1181, 2019
- Rapp K, Büchele G, Dreinhöfer K, Bücking B, Becker C, Benzinger P. Epidemiology of hip fractures Systematic literature review of German data and an overview of the international literature. *Z Gerontol Geriatr* 2019 · 52:10–16
- Salonen L, Kivel SL. Eye Diseases and Impaired Vision as Possible Risk Factors for Recurrent Falls in the Aged: A Systematic Review. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2012;2012:271481. doi: 10.1155/2012/271481. Epub 2012 Aug 15
- Santesso N, Carrasco-Labra A, Brignardello-Petersen R. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Mar 31;(3):CD001255. doi: 10.1002/14651858.CD001255.pub5 Evidenzgrad 1++ SIGN
- Schoene DJ, Wu SM, Mikolaizak AS, Menant JC, Smith ST, Delbaere K, Lord SR. Discriminative ability and predictive validity of the timed up and go test in identifying older people who fall: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2013; Feb;61(2):202-8. doi: 10.1111/jgs.12106. Epub 2013 Jan 25. Evidenzgrad 1a Oxford
- Soto-Varela A, Rossi-Izquierdo M, del-Río-Valeiras M, Faraldo-García A, Vaamonde-Sánchez-Andrade I et al. Modified Timed Up and Go Test for Tendency to Fall and Balance Assessment in Elderly Patients With Gait Instability. *Front Neurol* 2020;11: 543
- Treves N, Perlman A, Geron LK, Asaly A, Matok I. Z-drugs and risk for falls and fractures in older adults—a systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing* 2018; 47: 201–208
- Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, Hamid JS, Cogo E et al. Comparisons of Interventions for Preventing Falls in Older Adults. *JAMA.* 2017; 318(17): 1687-1699
- Tseng VL, Yu F, Lum F, Coleman AL. Risk of Fractures Following Cataract Surgery in Medicare Beneficiaries. *JAMA.* 2012;308(5):493-501

Turcotte AF, O'Connor S, Morin SN, Gibbs JC, Willie BM, Jean S, Gagnon C. Association between obesity and risk of fracture, bone mineral density and bone quality in adults: A systematic review and meta-analysis. PLoS ONE 2021; 16(6): e0252487.

Varahra A, Rodrigues IB, MacDermid JC, Bryant D, Birmingham T. Exercise to improve functional outcomes in persons with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. Osteoporosis International 2018; 29:265–286

Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, Marzetti E, F Lattanzio, Roller-Wirnsberger R, Lopez Samaniego L et al. on behalf of the Joint Action ADVANTAGE WP4 Group. Frailty and Multimorbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2019, Vol. 74, No. 5, 659–666

Weng MY, Lane NE. Medication-induced Osteoporosis. Current Osteoporosis Reports 2007; 5:139–145

Yao P, Bennett D, Mafham M, Lin X, Chen Z, Armitage J, Clarke R. Vitamin D and Calcium for the Prevention of Fracture. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Network Open. 2019;2(12):e1917789

Yeung, S. S., Reijnierse, E. M., Pham, V. K., Trappenburg, M. C., Lim, W. K., Meskers, C. G., & Maier, A. B. (2019). Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle, 10(3), 485-500.

Zhang XY, Shuai J, Li LP. Vision and Relevant Risk Factor Interventions for Preventing Falls among Older People: A Network Meta-analysis. Nature Scientific Reports 2015: 5: 10559, DOI: 10.1038/srep10559

Zheng R, Byberg L, Larsson SC, Höijer J, Baron JA, Michaëlsson K. Prior loss of body mass index, low body mass index, and central obesity independently contribute to higher rates of fractures in elderly women and men. J Bone Min Res, 2021; 36(7): 1288–1299

Zhou J, Liu B, Qin MZ, Liu JP. A prospective cohort study of the risk factors for new falls and fragility fractures in self-caring elderly patients aged 80 years and over. BMC Geriatrics 2021; 21: 116

Zhu K, Devine A, Lewis JR, Dhaliwal SS, Prince RL. 'Timed up and go' test and bone mineral density measurement for fracture prediction. Arch Intern Med. 2011; 171(18):1655-1661. OXFORD 1b

Ziere G, Dieleman JP, Hofman A, Pols HAP, van der Cammen TJM, Stricker BHC. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. Br J Clin Pharmacol 2005; 61(2): 218–223

zu Kapitel 7:

Konstellationen, bei denen der DVO bei Erwachsenen eine Basisdiagnostik empfiehlt

[Zurück zu Kapitel 7](#)

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

Azagra R, Roca G, Encabo G, Aguyé A, Zwart M, Güell S, Puchol N, Gene E, Casado E, Sancho P, Solà S, Torán P, Iglesias M, Gisbert MC, López-Expósito F, Pujol-Salud J, Fernandez-Hermida Y, Puente A, Rosàs M, Bou V, Antón JJ, Lansdberg G, Martín-Sánchez JC, Díez-Pérez A, Prieto- Alhambra D. FRAX(R) tool, the WHO algorithm to predict osteoporotic fractures: the first analysis of its discriminative and predictive ability in the Spanish FRIDEX cohort. *BMC Musculoskelet Disord.* 2012; Oct 22;13:204. doi: 10.1186/1471-2474-13-204. **Evidenzgrad 2b Oxford**

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

Bow CH1, Tsang SW, Loong CH, Soong CS, Yeung SC, Kung AW.. Bone mineral density enhances use of clinical risk factors in predicting ten-year risk of osteoporotic fractures in Chinese men: the Hong Kong Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2011; Nov;22(11):2799-807. doi: 10.1007/s00198-010-1490-0. Epub 2011 Jan 14. **Evidenzgrad 2b Oxford**

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

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

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

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

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

Curtis, E. M., Reginster, J. Y., Al-Daghri, N., Biver, E., Brandi, M. L., Cavalier, E., ... & Cooper, C. (2022). Management of patients at very high risk of osteoporotic fractures through sequential treatments. *Aging clinical and experimental research*, 34(4), 695-714.

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

Ettinger B1, Ensrud KE, Blackwell T, Curtis JR, Lapidus JA, Orwoll ES; Osteoporotic Fracture in Men (MrOS) Study Research Group. Performance of FRAX in a cohort of community-dwelling, ambulatory older men: the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) study. *Osteoporos Int*. 2013; Apr;24(4):1185-93. doi: 10.1007/s00198-012-2215-3. Epub 2012 Nov 21. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

Gehlbach, S., Saag, K. G., Adachi, J. D., Hooven, F. H., Flahive, J., Boonen, S., ... & Lindsay, R. (2012). Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(3), 645-653. **OXFORD 2**, keine Angabe zu HRT

Glüer, Claus-C., Klaus Engelke, and Friederike Thomasius. "Das Konzept des DVO Frakturrisikorechners." *Osteologie* (2023) im Paper Graphik zu Inzidenz von Hüft-oder Wirbelkörperfraktur in Deutschland

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

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

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

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

Jiang, X., Gruner, M., Trémollières, F., Pluskiewicz, W., Sornay-Rendu, E., Adamczyk, P., & Schnatz, P. F. (2017). Diagnostic accuracy of FRAX in predicting the 10-year risk of osteoporotic fractures using the USA treatment thresholds: a systematic review and meta-analysis. *Bone*, 99, 20-25. **OXFORD LoE 2**

Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Ström O, Borgström F. Development and use of FRAX in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2010; Jun;21 Suppl 2:S407-13. Epub 2010 May 13. **Evidenzgrad 3b Oxford**

Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int*. 2011; Mar;22(3):809-16. doi: 10.1007/s00198-010-1524-7. Epub 2011 Jan 13. **Evidenzgrad 2b Oxford**

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

Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. A meta-analysis of the effect of strontium ranelate on the risk of vertebral and non-vertebral fracture in postmenopausal osteoporosis and the interaction with FRAX(®). *Osteoporos Int*. 2011; Aug;22(8):2347-55. doi: 10.1007/s00198-010-1474-0. Epub 2011 Feb 2. **Evidenzgrad 1+ SIGN**

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

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

Kanis, J. A., Harvey, N. C., Johansson, H., Liu, E., Vandenput, L., Lorentzon, M., ... & McCloskey, E. V. (2020). A decade of FRAX: how has it changed the management of osteoporosis?. *Aging clinical and experimental research*, 32, 187-196.

Kanis, J. A., Johansson, H., Harvey, N. C., Gudnason, V., Sigurdsson, G., Siggeirsdottir, K., ... & McCloskey, E. V. (2020). Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures. *Osteoporosis International*, 31, 1817-1828.

Kanis JA, Johansson H, Oden A et al (2014) Worldwide uptake of FRAX. *Arch Osteoporos* 9:166

Larsson, B. A. et al. (2021). The timed up and go test predicts fracture risk in older women independently of clinical risk factors and bone mineral density. *Osteoporosis international*, 32(1), 75-84. **OXFORD LoE 2**

Lehmann R, Wapniarz M, Randerath O, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry at the lumbar spine in German men and women: A cross-sectional study. *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 350–354. doi:10.1007/BF00301600

Leslie WD¹, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int*. 2011; Mar;22(3):839-47. doi: 10.1007/s00198-010-1461-5. Epub 2010 Oct 20. **Evidenzgrad 1b Oxford**

Leslie WD, Lix LM; for the Manitoba Bone Density Program. Absolute fracture risk assessment using lumbar spine and femoral neck bone density measurements: Derivation and validation of a hybrid system. *J Bone Miner Res*. 2011; Mar;26(3):460-7. doi: 10.1002/jbmr.248. **Evidenzgrad 2b Oxford**

Leslie WD¹, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA; Manitoba Bone Density Program. Independent clinical validation of a Canadian FRAX tool: fracture prediction and model calibration. *J Bone Miner Res*. 2010; Nov;25(11):2350-8. doi: 10.1002/jbmr.123. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

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

Leslie WD, Kovacs CS, Olszynski WP, et al. Spine-Hip T-Score Difference Predicts Major Osteoporotic Fracture Risk Independent of FRAX[®]: A Population-Based Report From CAMOS. *Journal of Clinical Densitometry* 2011; 14: 286–293. doi:10.1016/j.jocd.2011.04.011

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

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

McCloskey E, Rathi J, Heijmans S, et al. The osteoporosis treatment gap in patients at risk of fracture in European primary care: a multi-country cross-sectional observational study. *Osteoporos Int* 2021; 32: 251–259. doi:10.1007/s00198-020-05557-z

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

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

Paggiosi MA, Glueer CC, Roux C, et al. International variation in proximal femur bone mineral density. *Osteoporos Int* 2011; 22: 721–729. doi:10.1007/s00198-010-1336-9

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

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

Rubin KH, Abrahamsen B, Friis-Holmberg T, Hjelmberg JV, Bech M, Hermann AP, Barkmann R, Glüer CC, Brixen K. Comparison of different screening tools (FRAX®, OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study. *Bone.* 2013; May 10;56(1):16-22. doi: 10.1016/j.bone.2013.05.002. [Epub ahead of print]. **Evidenzgrad 1b Oxford**

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

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

Shepstone L, Lenaghan E, Cooper C, Clarke S, Fong-Soe-Khioe R, Fordham R, et al. Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10122):741-7, **OXFORD LoE 2**

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

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

Vandenput, L., Johansson, H., McCloskey, E. V., Liu, E., Åkesson, K. E., Anderson, F. A., ... & Kanis, J. A. (2022). Update of the fracture risk prediction tool FRAX: a systematic review of potential cohorts and analysis plan. *Osteoporosis international*, 33(10), 2103-2136.

zu Kapitel 8:

Basisdiagnostik

[Zurück zu Kapitel 8](#)

Abe K, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Morita A, Komatsu M, Takeuchi S, Kajita E, Iki M. Use of Anthropometric Indicators in Screening for Undiagnosed Vertebral Fractures: A Cross-sectional Analysis of the Fukui Osteoporosis Cohort (FOC) Study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Nov 26; 9:157. doi: 10.1186/1471-2474-9-157. Evidenzgrad 3b Oxford

Abrahamsen B, Andersen I, Christensen SS, Madsen JS, Brixen K. Utility of testing for monoclonal bands in serum of patients with suspected osteoporosis: retrospective, cross sectional study. *BMJ*. 2005; Apr 9;330(7495):818. Epub 2005 Mar 14. Evidenzgrad 2b Oxford

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

Adams JE, Lenchik L, Roux C, Genant H (2010) Vertebral fracture initiative, Part II, radiological assessment of vertebral fracture. <http://www.iofbonehealth.org/what-we-do/training-and-education/educational-slide-kits/vertebral-fracture-teaching-program>. Accessed 8 Mar 2020

Anliker, M., Bieglmayer, C., Dimai, H. P., et al. (2009). Laboratory diagnostics in the prevention, differential diagnosis, and monitoring of osteoporosis. *Journal of Laboratory Medicine*, 33(3), 1-7

Bazzocchi A, Spinnato P, Fuzzi F, Diano D, Morselli-Labate AM, Sassi C, Salizzoni E, Battista G, Guglielmi G (2012) Vertebral fracture assessment by new dual-energy X-ray absorptiometry. *Bone* 50:836–841

Beauchet O, Fantino B, Allali G, Muir SW, Montero-Odasso M, Annweiler C. Timed Up and Go test and risk of falls in older adults: a systematic review. *J Nutr Health Aging*. 2011; Dec;15(10):933-8. Evidenzgrad 1b Oxford

Berecki-Gisolf J, Spallek M, Hockey R & Dobson A: Height loss in elderly women is preceded by osteoporosis and is associated with digestive problems and urinary incontinence *Osteoporosis International* volume 21, pages 479–485 (2010)

Blake GM, Naeem M, Boutros M (2006) Comparison of effective dose to children and adults from dual X-ray absorptiometry examinations. *Bone* 38:935–942

Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Lidgren L, Ponzer S, Svensson O, Abdon P, Ornstein E, Lunsjo K, Thorngren KG, Sernbo I, Rehnberg C, Jonsson B. Costs and quality of life associated with

osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporos Int.* 2006; 17(5):637-50. Evidenzgrad 1b Oxford

Burckhardt, P. "Der Einfluss der Gesamt-Ernährung auf die Knochengesundheit." *Osteologie* 27.02 (2018): 83-87.

Cavalier E, Rozet E, Gadisseur R, Carlisi A, Monge M, Chapelle JP, Hubert P, Souberbielle JC, Delanaye P. Measurement uncertainty of 25-OH vitamin D determination with different commercially available kits: impact on the clinical cut offs. *Osteoporos Int.* 2010; Jun;21(6):1047-51. doi: 10.1007/s00198-009-1052-5. Epub 2009 Sep 9. Evidenzgrad 3b Oxford

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

Damiano J, Kolta S, Porcher R, Tournoux C, Dougados M, Roux C (2006) Diagnosis of vertebral fractures by vertebral fracture assessment. *J Clin Densitom* 9:66–71

Diacinti D, Guglielmi G, Pisani D, Diacinti D, Argirò R, Serafini C, Romagnoli E, Minisola S, Catalano C, David V (2012) Vertebral morphometry by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for osteoporotic vertebral fractures assessment (VFA). *Radiol Med* 117:1374–1385

Domiciano DS, Figueiredo CP, Lopes JB et al (2013) Vertebral fracture assessment by dual X-ray absorptiometry: a valid tool to detect vertebral fractures in community-dwelling older adults in a population-based survey. *Arthritis Care Res* 65:809–815

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

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

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

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

Fink HA, Litwack-Harrison S, Taylor BC, Bauer DC, Orwoll ES, Lee CG, Barrett-Connor E, Schousboe JT, Kado DM, Garimella PS, Ensrud KE; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Clinical utility of routine laboratory testing to identify possible secondary causes in older men with osteoporosis:

the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *Osteoporos Int.* 2016 Jan;27(1):331-8. Erratum in: *Osteoporos Int.* 2016 Oct 20. Evidenzgrad 3b Oxford

Fuerst T, Wu C, Genant HK et al (2009) Evaluation of vertebral fracture assessment by dual X-ray absorptiometry in a multicenter setting. *Osteoporos Int* 20:1199–1205

Ganz DA, Bao Y, Shekelle PG, Rubenstein LZ. Will my patient fall? *JAMA.* 2007 Jan 3; 297(1):77- 86., Evidenzgrad 2a Oxford

Green AD, Colon-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW. Does this woman have osteoporosis? *JAMA.* 2004 Dec 15;292(23):2890-900. Evidenzgrad 2b Oxford

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

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

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

Hospers IC, van der Laan JG, Zeebregts CJ, Nieboer P, Wolffenbuttel BH, Dierckx RA, Kreeftenberg HG, Jager PL, Slart RH. Vertebral Fracture Assessment in Supine Position: Comparison by Using Conventional Semiquantitative Radiography and Visual Radiography. *Radiology.* 2009 Jun;251(3):822-8. Epub 2009 Apr 20. Evidenzgrad 2b Oxford

International Society for Clinical Densitometry (2019) ISCD Official Positions - Adult. <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult/>. Accessed Mar 8 2020
<http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/> 15. August 2013 müsste durch das 2020 statement ersetzt sein

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

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

Ito Z, Harada A, Matsui Y, Takemura M, Wakao N, Suzuki T, Nihashi T, Kawatsu S, Shimokata H, Ishiguro N. Can you diagnose for vertebral fracture correctly by plain X-ray? *Osteoporos Int.* 2006 *Osteoporos Int.* 2006 Nov;17(11):1584-91. Evidenzgrad 2b Oxford

Jager PL, Slart RH, Webber CL, Adachi JD, Papaioannou AL, Gulenchyn KY. Combined Vertebral Fracture Assessment and Bone Mineral Density Measurement: A Patient-Friendly New Tool with an Important Impact on the Canadian Risk Fracture Classification. *Can Assoc Radiol J.* 2010 Oct;61(4):194-200. doi: 10.1016/j.carj.2009.12.012. Epub 2010 Mar 4. Evidenzgrad 2b Oxford

Jamal SA, Leiter RE, Bayoumi AM, Bauer DC, Cummings SR. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. *Osteoporos nt.* 2005; May;16(5):534-40. Evidenzgrad 2++ SIGN

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

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

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

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

Kantor, S. M., Ossa, K. S., Hoshaw-Woodard, S. L., & Lemeshow, S. (2004). Height loss and osteoporosis of the hip. *Journal of Clinical Densitometry*, 7(1), 65-70.21.

Kaptoge S, Armbrecht G, Felsenberg D, Lunt M, O'Neill TW, Silman AJ, Reeve J; EPOS Study Group. When should the doctor order a spine X-ray? Identifying vertebral fractures for osteoporosis care: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2004 Dec;19(12):1982-93. Epub 2004 Sep 7. Evidenzgrad 2b Oxford

Lee J1, Geller AI, Strasser DC. Analytical review: focus on fall screening assessments. *PM R.* 2013; Jul;5(7):609-21. doi: 10.1016/j.pmrj.2013.04.001. Evidenzgrad 1a Oxford

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prävention von Hautkrebs, Langversion 2.1, 2021, AWMF Registernummer: 032/052OL, <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/hautkrebs-praevention/> (abgerufen am: 22.05.2023)

Lewis MK, Blake GM, Fogelman I (1994) Patient dose in dual xray absorptiometry. *Osteoporos Int* 4:11-15

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

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

McCloskey EV, Vasireddy S, Threlkeld J, Eastaugh J, Parry A, Bonnet N, Beneton M, Kanis JA, Charlesworth D. Vertebral Fracture Assessment (VFA) with a Densitometer Predicts Future Fractures in Elderly Women Unselected for Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2008 Oct;23(10):1561-8. doi: 10.1359/jbmr.080515. Evidenzgrad 1b Oxford

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

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

Middleton ET, Gardiner ED, Steel SA. Which Women Should Be Selected for Vertebral Fracture Assessment? Comparing Different Methods of Targeting VFA. *Calcif Tissue Int*. 2009 Sep;85(3):203-10. doi: 10.1007/s00223-009-9268-0. Epub 2009 Jul 17, Evidenzgrad 3b Oxford

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

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

Olszynski WP, Ioannidis G, Sebaldt RJ, Hanley DA, Petrie A, Brown JP, Josse RG, Murray TM, Goldsmith CH, Stephenson GF, Papaioannou A, Adachi JD. The association between iliocostal distance and the number of vertebral and non-vertebral fractures in women and men registered in the Canadian Database for Osteoporosis and Osteopenia (CANDOO). *BMC Musculoskelet Disord* 2002 Oct 3;3(1):22 Evidenzgrad 3b Oxford

Patsch, J. M., Burghardt, A. J., Yap, S. P., Baum, T., Schwartz, A. V., Joseph, G. B., & Link, T. M. (2013). Increased cortical porosity in type 2 diabetic postmenopausal women with fragility fractures. *Journal of bone and mineral research*, 28(2), 313-324.

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

Pham T, Azulay-Parrado J, Champsaur P, Chagnaud C, Legre V, Lafforgue P. "Occult" osteoporotic vertebral fractures: vertebral body fractures without radiologic collapse. *Spine*. 2005 Nov 1;30(21):2430-5. Evidenzgrad 4 Oxford

Rea JA, Li J, Blake GM, Steiger P, Genant HK, Fogelman I (2000) Visual assessment of vertebral deformity by X-ray absorptiometry: a highly predictive method to exclude vertebral deformity. *Osteoporos Int* 11:660–668

Roux C, Priol G, Fechtenbaum J, Cortet B, Liu-Leage S, Audran M. A clinical tool for the indication of spine X-rays in postmenopausal women with osteoporosis presenting with back pain. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jan;66(1):81-5. Epub 2006 Jun 22. Evidenzgrad 3b Oxford

Rubin, M. R., & Patsch, J. M. (2016). Assessment of bone turnover and bone quality in type 2 diabetic bone disease: current concepts and future directions. *Bone research*, 4(1), 1-9.

Ryan CS, Petkov VI, Adler RA. Osteoporosis in men: the value of laboratory testing. *Osteoporos Int*. 2011; Jun;22(6):1845-53. doi: 10.1007/s00198-010-1421-0. Epub 2010 Oct 9. Evidenzgrad 3b Oxford

Scheegerer A, Loose R, Heuser L et al.: Diagnostic Reference Levels for Diagnostic and Interventional X-Ray Procedures in Germany: Update and Handling. *Fortschr Röntgenstr* 2019; 191: 739–751

Schoene D1, Wu SM, Mikolaizak AS, Menant JC, Smith ST, Delbaere K, Lord SR. Discriminative ability and predictive validity of the timed up and go test in identifying older people who fall: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2013; Feb;61(2):202-8. doi: 10.1111/jgs.12106. Epub 2013 Jan 25. Evidenzgrad 1a Oxford

Schousboe JT, Debold CR (2006) Reliability and accuracy of vertebral fracture assessment with densitometry compared to radiography in clinical practice. *Osteoporos Int* 17:281–289 20. Vokes TJ, Dixon LB, Favus MJ (2003) Clinical utility of dualenergy vertebral assessment (DVA). *Osteoporos Int* 14:871–878

Seck, T, Scheidt-Nave C, Ziegler R, Pfeilschifter J. Prävalenz von Schilddrüsenfunktionsstörungen bei 50-80-jährigen Männern und Frauen in einer südwestdeutschen Gemeinde: Eine epidemiologische Querschnittsstudie. *Med. Klin*. 1997; 92:642-646. Evidenzgrad 1b Oxford

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

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

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

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

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

Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, Luckey M. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:4431-4437. Evidenzgrad 3b Oxford

Tobias JH, Hutchinson AP, Hunt LP, McCloskey EV, Stone MD, Martin JC, Thompson PW, Palferman TG, Bhalla AK. Use of clinical risk factors to identify postmenopausal women with vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2007 Jan;18(1):35-43. Epub 2006 Sep 2. Evidenzgrad 3b Oxford

Tracz MJ, Sideras K, Boloña ER, Haddad RM, Kennedy CC, Uruga MV, Caples SM, Erwin PJ, Montori VM. Testosterone use in men and its effects on bone health. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; Jun;91(6):2011-6. Epub 2006 May 23. Evidenzgrad 1++ SIGN

Viswanathan, M., Reddy, S., Berkman, N., Cullen, K., Middleton, J. C., Nicholson, W. K., & Kahwati, L. C. (2018). Screening to prevent osteoporotic fractures: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*, 319(24), 2532-2551. Evidenzgrad OXFORD 1

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

Xu W, Perera S, Medich D, Fiorito G, Wagner J, Berger LK, Greenspan SL. Height Loss, Vertebral Fractures, and the Misclassification of Osteoporosis. *Bone.* 2011 Feb;48(2):307-11. doi: 10.1016/j.bone.2010.09.027. Epub 2010 Sep 24. Evidenzgrad 3b Oxford

Yu, E. W., Putman, M. S., Derrico, N., Abrishamian-Garcia, G., Finkelstein, J. S., & Bouxsein, M. L. (2015). Defects in cortical microarchitecture among African-American women with type 2 diabetes. *Osteoporosis International*, 26(2), 673-679.

Zhu K, Devine A, Lewis JR, Dhaliwal SS, Prince RL. 'Timed up and go' test and bone mineral density measurement for fracture prediction. *Arch Intern Med.* 2011; 171(18):1655-1661. Evidenzgrad 1b Oxford

zu Kapitel 9: Therapie

[Zurück zu Kapitel 9](#)

Abdel-Rahman O. Denosumab versus zoledronic acid to prevent aromatase inhibitors-associated fractures in postmenopausal early breast cancer; a mixed treatment meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016 Aug;16(8):885-91. doi: 10.1080/14737140.2016.1192466. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27210216. LoE 1

Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Kaufman JM, Poubelle PE, Hawkins F, Correa-Rotter R, Menkes CJ, Seeman E, Lane NE, Rodriguez-Portales JA, Schnitzer TJ, Block JA, Wing J, McIlwain HH, Westhovens R, Brown J, Melo-Gomes JA, Gruber BL, Yanover MJ, Leite MO, Siminoski KG, Nevitt MC, Sharp JT, Malice MP, Dumortier T, Czachur M, Carofano W, Daifotis A. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44(1): 202-211. Evidenzgrad SIGN 1+

Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Kaufman JM, Poubelle PE, Hawkins F, Correa-Rotter R, Menkes CJ, Seeman E, Lane NE, Rodriguez-Portales JA, Schnitzer TJ, Block JA, Wing J, McIlwain HH, Westhovens R, Brown J, Melo-Gomes JA, Gruber BL, Yanover MJ, Leite MO, Siminoski KG, Nevitt MC, Sharp JT, Malice MP, Dumortier T, Czachur M, Carofano W, Daifotis A. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44(1): 202-211. Evidenzgrad SIGN 1+

Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Kaufman JM, Poubelle PE, Hawkins F, Correa-Rotter R, Menkes CJ, Seeman E, Lane NE, Rodriguez-Portales JA, Schnitzer TJ, Block JA, Wing J, McIlwain HH, Westhovens R, Brown J, Melo-Gomes JA, Gruber BL, Yanover MJ, Leite MO, Siminoski KG, Nevitt MC, Sharp JT, Malice MP, Dumortier T, Czachur M, Carofano W, Daifotis A. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44(1): 202-211. **Evidenzgrad SIGN 1+**

Adachi JD1, Roux C, Pitt PI, Cooper C, Moniz C, Dequeker J, Ioannidis G, Cawley MI, Jenkins EA, Walker-Bone KE, Pack S, Stephenson GF, Laan RF, Brown J, Geusens P. A pooled data analysis on the use of intermittent cyclical etidronat therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol* 2000; 27(10): 2424-2431. Evidenzgrad SIGN 1-

Adachi JD1, Roux C, Pitt PI, Cooper C, Moniz C, Dequeker J, Ioannidis G, Cawley MI, Jenkins EA, Walker-Bone KE, Pack S, Stephenson GF, Laan RF, Brown J, Geusens P. A pooled data analysis on the use of intermittent cyclical etidronat therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol* 2000; 27(10): 2424-2431. Evidenzgrad SIGN 1-

Adachi JD1, Roux C, Pitt PI, Cooper C, Moniz C, Dequeker J, Ioannidis G, Cawley MI, Jenkins EA, Walker-Bone KE, Pack S, Stephenson GF, Laan RF, Brown J, Geusens P. A pooled data analysis on the use of intermittent cyclical etidronat therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol* 2000; 27(10): 2424-2431. **Evidenzgrad SIGN 1-**

Adami S, San Martin J, Muñoz-Torres M, Econs MJ, Xie L, Dalsky GP, McClung M, Felsenberg D, Brown JP, Brandi ML, Sipos A. Effect of raloxifene after recombinant teriparatide [hPTH(1-34)] treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2008 Jan;19(1):87-94. doi: 10.1007/s00198-007-0485-y. Epub 2007 Oct 16. PMID: 17938984.

Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, Camacho PM, Clarke BL, Clines GA, Compston JE, Drake MT, Edwards BJ, Favus MJ, Greenspan SL, McKinney R Jr, Pignolo RJ, Sellmeyer DE. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016 Jan;31(1):16-35. doi: 10.1002/jbmr.2708. Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2016 Oct;31(10):1910. PMID: 26350171; PMCID: PMC4906542.

Alibhai SMH, Zukotynski K, Walker-Dilks C, Emmenegger U, Finelli A, Morgan SC, Hotte SJ, Tomlinson GA, Winkler E. Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Nonmetastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2017 Sep 5;167(5):341-350. doi: 10.7326/M16-2577. Epub 2017 Aug 8. PMID: 28785760. LoE 1

Allen CS, Yeung JH, Vandermeer B, Homik J. Bisphosphonates for steroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 5;10(10):CD001347. doi: 10.1002/14651858.CD001347.pub2. PMID: 27706804; PMCID: PMC6461188.

Amanat N, McDonald M, Godfrey C, Bilston L, Little D. Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J Bone Miner Res*. 2007 Jun;22(6):867-76. doi: 10.1359/jbmr.070318. PMID: 17371160.

Anagnostis P, Paschou SA, Gekas NN, Artzouchaltzi AM, Christou K, Stogiannou D, Vryonidou A, Potoupnis M, Goulis DG. Efficacy of anti-osteoporotic medications in patients with type 1 and 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Endocrine*. 2018 Jun;60(3):373-383. doi: 10.1007/s12020-018-1548-x. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29411304. LoE 1

Anagnostis P, Paschou SA, Mintziori G, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki I, Mueck A, Pérez-López FR, Rees M, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC, Stute P, Trémollières FA, Goulis DG. Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas*. 2017 Jul;101:23-30. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.04.008. Epub 2017 Apr 15. PMID: 28539165. LoE 3

Armingeat T, Brondino R, Pham T, Legre V, Lafforgue P. Intravenous pamidronate for pain relief in recent osteoporotic vertebral compression fracture: a randomized double-blind controlled study. *Osteoporos Int*. 2006; Nov;17(11):1659-65. Evidenzgrad 1++ SIGN

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

Azuma, K.; Casey, S.C.; Ito, M.; Urano, T.; Horie, K.; Ouchi, Y.; Kirchner, S.; Blumberg, B.; Inoue, S. Pregnane X receptor knockout mice display osteopenia with reduced bone formation and enhanced bone resorption. *J Endocrinol* 2010, 207, 257-263, doi:10.1677/JOE-10-0208.

Azuma, K.; Inoue, S. Multiple Modes of Vitamin K Actions in Aging-Related Musculoskeletal Disorders. *Int J Mol Sci* 2019, 20, doi:10.3390/ijms20112844.

Bachmann S, Finger C, Huss A, Egger M, Stuck AE, Clough-Gorr KM. Inpatient rehabilitation specifically designed for geriatric patients: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010; Apr 20;340:c1718. doi: 10.1136/bmj.c1718.

Badave, K.D.; Khan, A.A.; Rane, S.Y. Anticancer Vitamin K3 Analogs: A Review. *Anticancer Agents Med Chem* 2016, 16, 1017-1030, doi:10.2174/1871520616666160310143316.

Bauer DC, Black DM, Bouxsein ML, Lui LY, Cauley JA, de Papp AE, Grauer A, Khosla S, McCulloch CE, Eastell R; Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Bone Quality Project. Treatment-Related Changes in Bone Turnover and Fracture Risk Reduction in Clinical Trials of Anti-Resorptive Drugs: A Meta-Regression. *J Bone Miner Res*. 2018 Apr;33(4):634-642. doi: 10.1002/jbmr.3355. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29318649. LoE 2

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 Aug;82(8):2386-90. doi: 10.1210/jcem.82.8.4163. PMID: 9253305.

Bell KJ, Hayen A, Glasziou P, Irwig L, Eastell R, Harrison SL, Black DM, Bauer DC. Potential Usefulness of BMD and Bone Turnover Monitoring of Zoledronic Acid Therapy Among Women With Osteoporosis: Secondary Analysis of Randomized Controlled Trial Data. *J Bone Miner Res*. 2016 Sep;31(9):1767-73. doi: 10.1002/jbmr.2847. Epub 2016 Apr 25. PMID: 27027655. LoE 2

Bettina Begerow, David Bühne, Rüdiger Meierjürgen, Achim Kleinfeld, Klaus Schüle, Thorsten Freikamp. „Rehabilitationssport und Funktionstraining: Leistungen der GKV am Beispiel Osteoporose“ Auszug aus GEK Gesundheitswesen aktuell 2013 (Seite 314-331)

Bilezikian, J.P.; Formenti, A.M.; Adler, R.A.; Binkley, N.; Bouillon, R.; Lazaretti-Castro, M.; Marcocci, C.; Napoli, N.; Rizzoli, R.; Giustina, A. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord* 2021, 22, 1201-1218, doi:10.1007/s11154-021-09693-7.

Bischoff-Ferrari, H.A. [Hype about vitamin D substitution: what remains?]. *Internist (Berl)* 2020, 61, 1196-1203, doi:10.1007/s00108-020-00869-y.

Black DM, Geiger EJ, Eastell R, Vittinghoff E, Li BH, Ryan DS, Dell RM, Adams AL. Atypical Femur Fracture Risk versus Fragility Fracture Prevention with Bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2020 Aug 20;383(8):743-753. doi: 10.1056/NEJMoa1916525. PMID: 32813950.

Black DM, Reid IR, Boonen S, Bucci-Rechtweg C, Cauley JA, Cosman F, Cummings SR, Hue TF, Lippuner K, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Martinez RL, Tan M, Ruzzyck ME, Su G, Eastell R. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res*. 2012 Feb;27(2):243-54. doi: 10.1002/jbmr.1494. Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2012 Dec;27(12):2612. PMID: 22161728; PMCID: PMC3427916. LoE 1+ SIGN

Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA*. 2006 Dec 27;296(24):2927-38. doi: 10.1001/jama.296.24.2927. PMID: 17190893. LoE 1+ SIGN

Blattert TR, Schnake KJ, Gonschorek O, Gercek E, Hartmann F, Katscher S, Mörk S, Morrison R, Müller M, Partenheimer A, Piltz S, Scherer MA, Ullrich BW, Verheyden A, Zimmermann V; Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma. Nonsurgical and Surgical Management of Osteoporotic Vertebral Body Fractures: Recommendations of the Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Global Spine J*. 2018 Sep;8(2 Suppl):50S-55S. doi: 10.1177/2192568217745823. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30210962; PMCID: PMC6130106.

Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, Grazette L, San Martin J, Gallagher JC. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;96(4):972-80. doi: 10.1210/jc.2010-1502. Epub 2011 Feb 2. PMID: 21289258.

Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, Brown JP, Czerwinski E, Krieg MA, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Daizadeh NS, Wang A, Bradley MN, Franchimont N, Geller ML, Wagman RB, Cummings SR, Papapoulos S. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Nov;98(11):4483-92. doi: 10.1210/jc.2013-1597. Epub 2013 Aug 26. PMID: 23979955; PMCID: PMC4207950. LoE 2- SIGN

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2004 Mar 18;350(12):1189-99. doi: 10.1056/NEJMoa030897. PMID: 15028823.

Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, Brown JP, Chapurlat R, Cummings SR, Czerwiński E, Fahrleitner-Pammer A, Kendler DL, Lippuner K, Reginster JY, Roux C, Malouf J, Bradley MN, Daizadeh NS, Wang A, Dakin P, Pannacciulli N, Dempster DW, Papapoulos S. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Jul;5(7):513-523. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9. Epub 2017 May 22. PMID: 28546097.

Bouxsein ML, Eastell R, Lui LY, Wu LA, de Papp AE, Grauer A, Marin F, Cauley JA, Bauer DC, Black DM; FNHI Bone Quality Project. Change in Bone Density and Reduction in Fracture Risk: A Meta-Regression of Published Trials. *J Bone Miner Res*. 2019 Apr;34(4):632-642. doi: 10.1002/jbmr.3641. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30674078. LoE 1

Brown JP, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung AM, Davison KS, Goltzman D, Hanley DA, Hodsmann A, Josse R, Jovaisas A, Jubay A, Kaiser S, Karaplis A, Kendler D, Khan A, Ngui D, Olszynski W, Ste-Marie LG, Adachi J. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential

harms, and drug holidays. *Can Fam Physician*. 2014 Apr;60(4):324-33. PMID: 24733321; PMCID: PMC4046542.

Buchbinder R, Johnston RV, Rischin KJ, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 4;4:CD006349. Evidenzlevel OXFORD 1

Burckhardt P, Faouzi M, Buclin T, Lamy O; The Swiss Denosumab Study Group. Fractures After Denosumab Discontinuation: A Retrospective Study of 797 Cases. *J Bone Miner Res*. 2021 Sep;36(9):1717-1728. doi: 10.1002/jbmr.4335. Epub 2021 May 19. PMID: 34009703; PMCID: PMC8518625.

Cao, J., Kong, L., Meng, F., Zhang, Y., & Shen, Y. (2016). Risk factors for new vertebral compression fractures after vertebroplasty: a meta-analysis. *ANZ Journal of Surgery*, 86(7-8), 549-554. Evidenzlevel OXFORD 3

Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int*. 2012; Oct;23(10):2479-87. doi: 10.1007/s00198-011-1868-7. Epub 2012 Jan 12. Evidenzgrad 3+ SIGN

Cha KH, Cho TG, Kim CH, Lee HK, Moon JG. *Korean J Spine*. 2013 Sep;10(3):144-8.

Chan, D. C., Chang, C. B., Han, D. S., Hong, C. H., Hwang, J. S., Tsai, K. S., & Yang, R. S. (2018). Effects of exercise improves muscle strength and fat mass in patients with high fracture risk: a randomized control trial. *Journal of the Formosan Medical Association*, 117(7), 572-582. OXFORD 2

Chen, Z., Song, C., Lin, H. et al. Does prophylactic vertebral augmentation reduce the refracture rate in osteoporotic vertebral fracture patients: a meta-analysis. *Eur Spine J30*, 2691–2697 (2021)

Cheung, A.M.; Tile, L.; Lee, Y.; Tomlinson, G.; Hawker, G.; Scher, J.; Hu, H.; Vieth, R.; Thompson, L.; Jamal, S., et al. Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial. *PLoS Med* 2008, 5, e196, doi:10.1371/journal.pmed.0050196.

Cho ST, Kim SJ, Nam BJ, Kim KW, Lee GH, Kim JH. *Asian Spine J*. 2022 Dec;16(6):898-905.

Choi NK, Solomon DH, Tsacogianis TN, Landon JE, Song HJ, Kim SC. Comparative Safety and Effectiveness of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients With Osteoporosis: A Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2017 Mar;32(3):611-617. doi: 10.1002/jbmr.3019. Epub 2017 Feb 7. PMID: 27736041; PMCID: PMC5340628.

Chotiyarnwong P, et al. *Journal of Bone and Mineral Research*, Vol. 35, No. 6, June 2020, pp 1014–1021

Clark, William, et al. "Cochrane vertebroplasty review misrepresented evidence for vertebroplasty with early intervention in severely affected patients." *BMJ evidence-based medicine* 25.3 (2020): 85-89.

Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, Oudard S, Bruland Ø, Flamen P, Kurth A, Van Poznak C, Aapro M, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address:

clinicalguidelines@esmo.org. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1650-1663. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.019. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32801018.

Copanitsanou. Community rehabilitation interventions after hip fracture: Pragmatic evidence-based practice recommendations. *International Journal of Orthopaedic and Trauma Nursing* 35 (2019) 100712

Cornelissen D, de Kunder S, Si L, Reginster JY, Evers S, Boonen A, Hilgsmann M; European Society for Clinical and Economic Aspect of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Interventions to improve adherence to anti-osteoporosis medications: an updated systematic review. *Osteoporos Int*. 2020 Sep;31(9):1645-1669. doi: 10.1007/s00198-020-05378-0. Epub 2020 May 1. PMID: 32358684; PMCID: PMC7423788.

Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbin CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016 Oct 20;375(16):1532-1543. doi: 10.1056/NEJMoa1607948. Epub 2016 Sep 18. PMID: 27641143. LoE 2

Cosman F, Crittenden DB, Ferrari S, Khan A, Lane NE, Lippuner K, Matsumoto T, Milmont CE, Libanati C, Grauer A. FRAME Study: The Foundation Effect of Building Bone With 1 Year of Romosozumab Leads to Continued Lower Fracture Risk After Transition to Denosumab. *J Bone Miner Res*. 2018 Jul;33(7):1219-1226. doi: 10.1002/jbmr.3427. Epub 2018 May 17. PMID: 29573473.

Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, Miller PD, Guañabens N, Kasperk C, Papanastasiou P, Readie A, Rao H, Gasser JA, Bucci-Rechtweg C, Boonen S. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2011 Mar;26(3):503-11. doi: 10.1002/jbmr.238. PMID: 20814967.

Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, Bilezikian JP, Russell RGG. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Jun;85(6):1052-1062. doi: 10.1111/bcp.13867. Epub 2019 Feb 28. PMID: 30650219; PMCID: PMC6533426.

Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Nov 5;361(19):1914. PMID: 19671655.

Cummings SR, Cosman F, Lewiecki EM, Schousboe JT, Bauer DC, Black DM, Brown TD, Cheung AM, Cody K, Cooper C, Diez-Perez A, Eastell R, Hadji P, Hosoi T, Jan De Beur S, Kagan R, Kiel DP, Reid IR, Solomon DH, Randall S. Goal-Directed Treatment for Osteoporosis: A Progress Report From the ASBMR-NOF Working Group on Goal-Directed Treatment for Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2017 Jan;32(1):3-10. doi: 10.1002/jbmr.3039. Epub 2016 Dec 27. PMID: 27864889.

Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA*. 1999 Jun 16;281(23):2189-97. doi: 10.1001/jama.281.23.2189. Erratum in: *JAMA* 1999 Dec 8;282(22):2124. PMID: 10376571.

Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008 Aug 14;359(7):697-708. doi: 10.1056/NEJMoa0800743. PMID: 18703472; PMCID: PMC3684062.

Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JB, McClung M, Roux C, Törring O, Valter I, Wang AT, Brown JP. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res*. 2018 Feb;33(2):190-198. doi: 10.1002/jbmr.3337. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29105841.

Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009 Aug 20;361(8):756-65. doi: 10.1056/NEJMoa0809493. Epub 2009 Aug 11. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009 Nov 5;361(19):1914. PMID: 19671655. LoE 1+ SIGN

D. Nielsen, J. Ryg, W. Nielsen, B. Knold, N. Nissen and K. Brixen. Patient education in groups increases knowledge of osteoporosis and adherence to treatment: a two-year randomized controlled trial. *Patient Educ Couns* 2010 Vol. 81 Issue 2 Pages 155-60

Dai, Z.; McKenzie, J.E.; McDonald, S.; Baram, L.; Page, M.J.; Allman-Farinelli, M.; Raubenheimer, D.; Bero, L.A. Assessment of the Methods Used to Develop Vitamin D and Calcium Recommendations-A Systematic Review of Bone Health Guidelines. *Nutrients* 2021, 13, doi:10.3390/nu13072423.

Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM, Rawdin A, Wong R, Goka E, Gittoes N, Selby P. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2020 Jun;24(29):1-314. doi: 10.3310/hta24290. PMID: 32588816; PMCID: PMC7357239.

Dawson-Hughes B, 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 Sep 27;323(13):878-83 Evidenzgrad 1++ SIGN

Diab DL, Watts NB. Bisphosphonate drug holiday: who, when and how long. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2013 Jun;5(3):107-11. doi: 10.1177/1759720X13477714. PMID: 23858334; PMCID: PMC3707342.

Díez-Pérez A, Marin F, Eriksen EF, Kendler DL, Krege JH, Delgado-Rodríguez M. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2019 Mar;120:1-8. doi: 10.1016/j.bone.2018.09.020. Epub 2018 Sep 27. PMID: 30268814.

Díez-Pérez A, Olmos J, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón J, Pérez- Cano R, Muñoz-Torres M, Torrijos A, Jodar E, Del Rio L, Caeiro-Rey J, Farrerons J, Vila J, Arnaud C, González- Macías J. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J Bone Miner Res.* 2012; Apr;27(4):817-24. doi: 10.1002/jbmr.1496. Evidenzgrad 3+ SIGN

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2015 Oct 3;386(10001):1353-1361. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60908-4. Epub 2015 Jul 23. Erratum in: *Lancet.* 2016 Jan 2;387(10013):30. Erratum in: *Lancet.* 2017 Jun 24;389(10088):2472. PMID: 26211824.

Eastell R, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons J, Audran M, Boonen S, Brixen K, Gomes JM, Obermayer-Pietsch B, Avramidis A, Sigurdsson G, Glüer CC. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide: final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res.* 2009 Apr;24(4):726-36. doi: 10.1359/jbmr.081215. PMID: 19049337.

Ebeling, P.R., Akesson, K., Bauer, D.C., Buchbinder, R., Eastell, R., Fink, H.A., Giangregorio, L., Guanabens, N., Kado, D., Kallmes, D., Katzman, W., Rodriguez, A., Wermers, R., Wilson, H.A. and Bouxsein, M.L. (2019), The Efficacy and Safety of Vertebral Augmentation: A Second ASBMR Task Force Report. *J Bone Miner Res*, 34: 3-21.

Ebina K, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Kaneshiro S, Miyama A, Nakaya H, Kunugiza Y, Hirao M, Okamura G, Etani Y, Takami K, Goshima A, Miura T, Nakata K, Okada S. Effects of prior osteoporosis treatment on 12-month treatment response of romosozumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2021 Oct;88(5):105219. doi: 10.1016/j.jbspin.2021.105219. Epub 2021 May 19. PMID: 34020048.

Elbers LPB, Raterman HG, Lems WF. Bone Mineral Density Loss and Fracture Risk After Discontinuation of Anti-osteoporotic Drug Treatment: A Narrative Review. *Drugs.* 2021 Sep;81(14):1645-1655. doi: 10.1007/s40265-021-01587-x. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34524681; PMCID: PMC8519894.

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

Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS, Pieper CF, Magaziner JS, Adachi JD, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Lavecchia C, Hu H, Boonen S, Mesenbrink P. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2009 Jul;24(7):1308-13. doi: 10.1359/jbmr.090209. PMID: 19257818; PMCID: PMC5770985. 1+ SIGN

Fan, B. et al. Does vertebral augmentation lead to an increasing incidence of adjacent vertebral failure? A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 36. 369-376. 2016. Evidenzlevel OXFORD 1

Ferrari S, Eastell R, Napoli N, Schwartz A, Hofbauer LC, Chines A, Wang A, Pannacciulli N, Cummings SR. Denosumab in postmenopausal women with osteoporosis and diabetes: Subgroup analysis of FREEDOM and FREEDOM extension. *Bone*. 2020 May;134:115268. doi: 10.1016/j.bone.2020.115268. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32058020.

Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Doppelt SH, Rosenthal DI, Segre GV, Crowley WF Jr. Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 Oct;69(4):776-83. doi: 10.1210/jcem-69-4-776. PMID: 2674186.

Fontalis A, Kenanidis E, Prousalis E, Potoupnis M, Tsiridis E. Safety and efficacy of denosumab in osteoporotic patients previously treated with other medications: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2018 Apr;17(4):413-428. doi: 10.1080/14740338.2018.1430764. Epub 2018 Jan 25. PMID: 29350565.

Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, Gitlin M, Radcliffe H, Shepherd S, Roux C. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):209-17. doi: 10.1007/s00198-012-2068-9. Epub 2012 Jul 26. PMID: 22832638; PMCID: PMC3662000. LoE 1++ SIGN

Fusaro, M.; Gallieni, M.; Rizzo, M.A.; Stucchi, A.; Delanaye, P.; Cavalier, E.; Moyses, R.M.A.; Jorgetti, V.; Iervasi, G.; Giannini, S., et al. Vitamin K plasma levels determination in human health. *Clin Chem Lab Med* 2017, 55, 789-799, doi:10.1515/cclm-2016-0783.

Galior, K.; Grebe, S.; Singh, R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients* 2018, 10, doi:10.3390/nu10080953.

Gangij V, Appelboom T. Analgesic Effect of Intravenous Pamidronate on chronic back pain due to osteoporotic vertebral fractures. *Clin Rheumatol*. 1999; 18: 266-267. Evidenzgrad 3 SIGN

Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, Weber RP, Long R, Mullican K, Boland E, Lux L, Viswanathan M. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017 Dec 12;318(22):2234-2249. doi: 10.1001/jama.2017.16952. PMID: 29234813.

Gehlbach S, Saag KG, Adachi JD, Hooven FH, Flahive J, Boonen S, Chapurlat RD, Compston JE, Cooper C, Díez-Perez A, Greenspan SL, LaCroix AZ, Netelenbos JC, Pfeilschifter J, Rossini M, Roux C, Sambrook PN, Silverman S, Siris ES, Watts NB, Lindsay R. Previous fractures at multiple sites increase the risk for subsequent fractures: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *J Bone Miner Res*. 2012 Mar;27(3):645-53. doi: 10.1002/jbmr.1476. PMID: 22113888; PMCID: PMC4881741.

Geusens P, Marin F, Kendler DL, Russo LA, Zerbini CA, Minisola S, Body JJ, Lespessailles E, Greenspan SL, Bagur A, Stepan JJ, Lakatos P, Casado E, Moericke R, López-Romero P, Fahrleitner-Pammer A. Effects of Teriparatide Compared with Risedronate on the Risk of Fractures in Subgroups of

Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis: The VERO Trial. *J Bone Miner Res.* 2018 May;33(5):783-794. doi: 10.1002/jbmr.3384. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29329484.

Gilsenan A, Harris D, Reynolds M, McSorley D, Midkiff K, Jackson L, Muldavin B, Kellier-Steele N, Andrews E. Long-term cancer surveillance: results from the Forteo Patient Registry Surveillance Study. *Osteoporos Int.* 2021 Apr;32(4):645-651. doi: 10.1007/s00198-020-05718-0. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33151378; PMCID: PMC8026426.

Gilsenan A, Midkiff K, Harris D, Kellier-Steele N, McSorley D, Andrews EB. Teriparatide Did Not Increase Adult Osteosarcoma Incidence in a 15-Year US Postmarketing Surveillance Study. *J Bone Miner Res.* 2021 Feb;36(2):244-251. doi: 10.1002/jbmr.4188. Epub 2020 Oct 13. PMID: 32990990; PMCID: PMC7988650.

Gilsenan A, Midkiff K, Harris D, McQuay L, Hunter S, Kellier-Steele N, Andrews E. Assessing the incidence of osteosarcoma among teriparatide users based on Medicare Part D and US State Cancer Registry Data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020 Dec;29(12):1616-1626. doi: 10.1002/pds.5103. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32894794; PMCID: PMC7754479.

Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC, Hubalek M, Greil R, Jakesz R, Wette V, Balic M, Haslbauer F, Melbinger E, Bjelic-Radistic V, Artner-Matuschek S, Fitzal F, Marth C, Sevela P, Mlineritsch B, Steger GG, Manfreda D, Exner R, Egle D, Bergh J, Kainberger F, Talbot S, Warner D, Fesl C, Singer CF; Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSCG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015 Aug 1;386(9992):433-43. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60995-3. Epub 2015 May 31. PMID: 26040499.

Gourlay ML1, Fine JP, Preisser JS, May RC, Li C, Lui LY, Ransohoff DF, Cauley JA, Ensrud KE; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone-density testing interval and transition to osteoporosis in older women. *N Engl J Med.* 2012; Jan 19;366(3):225-33 Evidenzgrad 1b Oxford

H. H. Handoll, I. D. Cameron, J. C. Mak, C. E. Panagoda and T. P. Finnegan. Multidisciplinary rehabilitation for older people with hip fractures. *Cochrane Database Syst Rev* 2021 Vol. 11 Pages CD007125

Hadji P, Felsenberg D, Amling M, Hofbauer LC, Kandenwein JA, Kurth A. The non-interventional BonViva Intravenous Versus Alendronate (VIVA) study: real-world adherence and persistence to medication, efficacy, and safety, in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014 Jan;25(1):339-47. doi: 10.1007/s00198-013-2515-2. Epub 2013 Oct 3. PMID: 24091594.

Hadji P, Hardtstock F, Wilke T, Joeres L, Toth E, Möckel L, Gille P. Estimated epidemiology of osteoporosis diagnoses and osteoporosis-related high fracture risk in Germany: a German claims data analysis. *Arch Osteoporos.* 2020 Aug 12;15(1):127. doi: 10.1007/s11657-020-00800-w. PMID: 32783079.

Hadji P, Papaioannou N, Gielen E, Feudjo Tepie M, Zhang E, Frieling I, Geusens P, Makras P, Resch H, Möller G, Kalouche-Khalil L, Fahrleitner-Pammer A. Persistence, adherence, and medication-taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12-month results from a European non-interventional study.

Osteoporos Int. 2015 Oct;26(10):2479-89. doi: 10.1007/s00198-015-3164-4. Epub 2015 May 28. PMID: 26018090; PMCID: PMC4575374.

Hadji P, Schweikert B, Kloppmann E, Gille P, Joeres L, Toth E, Möckel L, Glüer CC. Osteoporotic fractures and subsequent fractures: imminent fracture risk from an analysis of German real-world claims data. Arch Gynecol Obstet. 2021 Sep;304(3):703-712. doi: 10.1007/s00404-021-06123-6. Epub 2021 Jul 11. PMID: 34247254; PMCID: PMC8325652.

Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE, Silverman SL, Alam J, Burge RT, Kregge JH, Lakshmanan MC, Masica DN, Mitlak BH, Stock JL. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. Osteoporos Int. 2012 Aug;23(8):2141-50. doi: 10.1007/s00198-011-1856-y. Epub 2011 Dec 13. PMID: 22159672.

Häuser W, Bock F, Hüppe M, Nothacker M, Norda H, Radbruch L, Schiltenwolf M, Schuler M, Tölle T, Viniol A, Petzke F; Koautoren für die Konsensusgruppe der 2. Aktualisierung der S3-Leitlinie LONTS. Schmerz. 2020 Jun;34(3):204-244.

Handoll, H. H., Cameron, I. D., Mak, J. C., Panagoda, C. E., & Finnegan, T. P. (2021). Multidisciplinary rehabilitation for older people with hip fractures. Cochrane Database of Systematic Reviews, (11).

Hesse E, Böcker W, Kammerlander C, Stumpf U, Weber I, Maus U. Etablierung von Frakturnetzwerken in Deutschland [Establishment of fracture liaison services in Germany]. Unfallchirurg. 2019 Oct;122(10):766-770. German. doi: 10.1007/s00113-019-00705-5. PMID: 31414147.

Hettchen M, Willert S, von Stengel S, Kohl M, Kemmler W. Effects of the "Spinomed active" orthosis on chronic back pain in kyphotic women with osteoporotic vertebral fractures three months and older: A randomized controlled study. Front Pain Res (Lausanne). 2022 Dec 21;3:1038269. doi: 10.3389/fpain.2022.1038269. PMID: 36618579; PMCID: PMC9811681.

Hiligsmann M, Salas M, Hughes DA, Manias E, Gwadry-Sridhar FH, Linck P, Cowell W. Interventions to improve osteoporosis medication adherence and persistence: a systematic review and literature appraisal by the ISPOR Medication Adherence & Persistence Special Interest Group. Osteoporos Int. 2013 Dec;24(12):2907-18. doi: 10.1007/s00198-013-2364-z. Epub 2013 May 1. PMID: 23636230. LoE 2+

Hoffmann I, Kohl M, von Stengel S, Jakob F, Kersch-Schindl K, Lange U, Peters S, Schoene D, Sieber C, Thomasius F, Bischoff-Ferrari HA, Uder M, Kemmler W. Exercise and the prevention of major osteoporotic fractures in adults: a systematic review and meta-analysis with special emphasis on intensity progression and study duration. Osteoporos Int. 2023 Jan;34(1):15-28.

Hoffmann I, Shojaa M, Kohl M, von Stengel S, Becker C, Gosch M, Jakob F, Kersch-Schindl K, Kladny B, Clausen J, Lange U, Middeldorf S, Peters S, Schoene D, Sieber C, Tholen R, Thomasius F, Bischoff-Ferrari HA, Uder M, Kemmler W. Exercise Reduces the Number of Overall and Major Osteoporotic Fractures in Adults. Does Supervision Make a Difference? Systematic Review and Meta-Analysis. J Bone Miner Res. 2022 Nov;37(11):2132-2148

Hu, L.; Ji, J.; Li, D.; Meng, J.; Yu, B. The combined effect of vitamin K and calcium on bone mineral density in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 2021, 16, 592, doi:10.1186/s13018-021-02728-4.

Huang, Z.B.; Wan, S.L.; Lu, Y.J.; Ning, L.; Liu, C.; Fan, S.W. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2015, 26, 1175-1186, doi:10.1007/s00198-014-2989-6.

J. C. Gibbs, N. J. MacIntyre, M. Ponzano, J. A. Templeton, L. Thabane, A. Papaioannou, et al. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 Vol. 7 Pages CD008618

Jin, Y. Z., & Lee, J. H. (2016). Effect of brace to osteoporotic vertebral fracture: a meta-analysis. *Journal of Korean medical science*,31(10), 1641-1649. OXFORD LoE 1

Jones, G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008, 88, 582S-586S, doi:10.1093/ajcn/88.2.582S.

Kanis et al. 2005 SIGN 1++ Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int*. 2005; May;16(5):475-82. Epub 2004 Jul 23. Evidenzgrad 1++ SIGN

[Kanis et al.](#) 2005 SIGN 1++ Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int*. 2005; May;16(5):475-82. Epub 2004 Jul 23. Evidenzgrad 1++ SIGN

Kanis JA, Barton IP, Johnell O. Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture. *Osteoporos Int*. 2005; May;16(5):475-82. Epub 2004 Jul 23. Evidenzgrad 1++ SIGN

Karlsson L, Lundkvist J, Psachoulia E, Intorcchia M, Ström O. Persistence with denosumab and persistence with oral bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a retrospective, observational study, and a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2015 Oct;26(10):2401-11. doi: 10.1007/s00198-015-3253-4. Epub 2015 Aug 18. PMID: 26282229; PMCID: PMC4575381.

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 Dec;81(12):4358-65. doi: 10.1210/jcem.81.12.8954042. PMID: 8954042.

Kemmler W, Kohl M, Jakob F, Engelke K, von Stengel. Effects of High Intensity Dynamic Resistance Exercise and Whey Protein Supplements on Osteosarcopenia in Older Men with Low Bone and Muscle Mass. Final Results of the Randomized Controlled FrOST Study. *S.Nutrients*. 2020 Aug 5;12(8):2341. doi: 10.3390/nu12082341.PMID: 32764397

Kemmler, Shoja, Kohl, von Stengel (2018): Exercise effects on bone mineral density in older men: a systematic review with special emphasis on study interventions. *Osteoporosis International* (2018) 29:1493–1504 <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4482-0>

Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, Bagur A, Malouf-Sierra J, Lakatos P, Fahrleitner-Pammer A, Lespessailles E, Minisola S, Body JJ, Geusens P, Möricke R, López-Romero P. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):230-240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2. Epub 2017 Nov 9. Erratum in: *Lancet*. 2017 Nov 30;; Erratum in: *Lancet*. 2018 Dec 1;392(10162):2352. PMID: 29129436. LoE 2

Khalid S, Calderon-Larrañaga S, Hawley S, Ali MS, Judge A, Arden N, van Staa T, Cooper C, Javaid MK, Prieto-Alhambra D. Comparative anti-fracture effectiveness of different oral anti-osteoporosis therapies based on "real-world" data: a meta-analysis of propensity-matched cohort findings from the UK Clinical Practice Research Database and the Catalan SIDIAP Database. *Clin Epidemiol*. 2018 Oct 9;10:1417-1431. doi: 10.2147/CLEP.S164112. PMID: 30349390; PMCID: PMC6183551.

Kim Y, Tian Y, Yang J, Huser V, Jin P, Lambert CG, Park H, You SC, Park RW, Rijnbeek PR, Van Zandt M, Reich C, Vashisht R, Wu Y, Duke J, Hripcsak G, Madigan D, Shah NH, Ryan PB, Schuemie MJ, Suchard MA. Comparative safety and effectiveness of alendronate versus raloxifene in women with osteoporosis. *Sci Rep*. 2020 Jul 6;10(1):11115. doi: 10.1038/s41598-020-68037-8. PMID: 32632237; PMCID: PMC7338498.

Kim, G. H., & Cho, T. G. (2022). A Comparative Study on the Treatment of Osteoporotic Vertebral Compression Fractures With Early Ambulation and at Least 1 Week of Absolute Bed Rest. *Korean Journal of Neurotrauma*, 18(1), 56.

Kimball, S.M.; Holick, M.F. Official recommendations for vitamin D through the life stages in developed countries. *Eur J Clin Nutr* 2020, 74, 1514-1518, doi:10.1038/s41430-020-00706-3.

Kobayakawa T, Miyazaki A, Saito M, Suzuki T, Takahashi J, Nakamura Y. Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment. *Sci Rep*. 2021 Jun 3;11(1):11801. doi: 10.1038/s41598-021-91248-6. PMID: 34083636; PMCID: PMC8175428.

Kranenburg, G., Bartstra, J. W., Weijmans, M., de Jong, P. A., Mali, W. P., Verhaar, H. J., ... & Spiering, W. (2016). Bisphosphonates for cardiovascular risk reduction: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 252, 106-115.

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

Laura I, Felicia B, Alexia C, Aude M, Florence B, Murielle S, Rafik K, Jean-Jacques B, Pierre B. Which treatment to prevent an imminent fracture? *Bone Rep*. 2021 Jul 9;15:101105. doi: 10.1016/j.bonr.2021.101105. PMID: 34386562; PMCID: PMC8342786.

Lawson MA, Xia Z, Barnett BL, Triffitt JT, Phipps RJ, Dunford JE, Locklin RM, Ebetino FH, Russell RG. Differences between bisphosphonates in binding affinities for hydroxyapatite. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2010 Jan;92(1):149-55. doi: 10.1002/jbm.b.31500. PMID: 19904734.

Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Zhu Y, Foley K, Lee H, Neer RM. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 May;99(5):1694-700. doi: 10.1210/jc.2013-4440. Epub 2014 Feb 11. PMID: 24517156; PMCID: PMC4010689.

Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Wallace PM, Lee H, Neer RM, Burnett-Bowie SA. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1147-55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5. Epub 2015 Jul 2. PMID: 26144908; PMCID: PMC4620731. LoE SIGN 1++.

Leipe J, Holle JU, Weseloh C, Pfeil A, Krüger K; die Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e. V. (DGRh). Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zum Management der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose [German Society of Rheumatology Recommendations for the management of glucocorticoid-induced Osteoporosis. German version]. *Z Rheumatol*. 2021 Sep;80(7):670-687. German. doi: 10.1007/s00393-021-01028-w. Epub 2021 Aug 6. Erratum in: *Z Rheumatol*. 2022 Apr;81(3):263. PMID: 34357436.

Leslie WD, Morin SN, Martineau P, Bryanton M, Lix LM. Association of Bone Density Monitoring in Routine Clinical Practice With Anti-Osteoporosis Medication Use and Incident Fractures: A Matched Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2019 Oct;34(10):1808-1814. doi: 10.1002/jbmr.3813. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31211871.

Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, Ebeling PR, Adachi JD, Miyauchi A, Gielen E, Milmont CE, Libanati C, Grauer A. One Year of Romosozumab Followed by Two Years of Denosumab Maintains Fracture Risk Reductions: Results of the FRAME Extension Study. *J Bone Miner Res*. 2019 Mar;34(3):419-428. doi: 10.1002/jbmr.3622. Epub 2018 Dec 3. PMID: 30508316.

Lewiecki EM. Safety of long-term bisphosphonate therapy for the management of osteoporosis. *Drugs*. 2011; Apr 16;71(6):791-814. doi: 10.2165/11585470-000000000-00000, Evidenzgrad 3 SIGN.

Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, Reginster JY, Stepan JJ, Myers SL, Mitlak BH. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med*. 2004 Oct 11;164(18):2024-30. doi: 10.1001/archinte.164.18.2024. PMID: 15477438. LoE 1+ SIGN

Liu C, Kuang X, Li K, Guo X, Deng Q, Li D. Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct* 2020; 11: 10817

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

Lou, S., Shi, X., Zhang, X. et al. Percutaneous vertebroplasty versus non-operative treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 30, 2369–2380 (2019).

Lv F, Cai X, Yang W, Gao L, Chen L, Wu J, Ji L. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2020 Jan;130:115121. doi: 10.1016/j.bone.2019.115121. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31678488.

Lyu H, Jundi B, Xu C, Tedeschi SK, Yoshida K, Zhao S, Nigwekar SU, Leder BZ, Solomon DH. Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 1;104(5):1753-1765. doi: 10.1210/jc.2018-02236. PMID: 30535289; PMCID: PMC6447951.

Lyles, K. W., Colón-Emeric, C. S., Magaziner, J. S., Adachi, J. D., Pieper, C. F., Mautalen, C., ... & Boonen, S. (2007). Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *New England Journal of Medicine*, 357(18), 1799-1809

M. Pfeifer, M. Gehlen and C. Hinz. [Spinal orthoses in the treatment of vertebral fractures with osteoporosis : A systematic review article]. *Z Rheumatol* 2017 Vol. 76 Issue 10 Pages 860-868

M. Sato, M. Tsujimoto, K. Kajimoto, H. Uetake, H. Shimoda and S. Fujiwara. Effect of a patient-support program on once-daily teriparatide adherence and persistence in the Japan Fracture Observational Study (JFOS). *Arch Osteoporos* 2018 Vol. 13 Issue 1 Pages 74

Malmir, H., Shab-Bidar, S., & Djafarian, K. (2018). Vitamin C intake in relation to bone mineral density and risk of hip fracture and osteoporosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *British Journal of Nutrition*, 119(8), 847-858

Mandatori, D.; Pelusi, L.; Schiavone, V.; Pipino, C.; Di Pietro, N.; Pandolfi, A. The Dual Role of Vitamin K2 in "Bone-Vascular Crosstalk": Opposite Effects on Bone Loss and Vascular Calcification. *Nutrients* 2021, 13, doi:10.3390/nu13041222.

Marchand D, Loshak H. Duration of Bisphosphonate Treatment for Patients with Osteoporosis: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Oct 4. PMID: 31893493. LoE 1

Marcinowska-Suchowierska, E.; Kupisz-Urbanska, M.; Lukaszewicz, J.; Pludowski, P.; Jones, G. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018, 9, 550, doi:10.3389/fendo.2018.00550.

Mattie R, Laimi K, Yu S, et al. Comparing percutaneous vertebroplasty and conservative therapy for treating osteoporotic compression fractures in the thoracic and lumbar spine: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2016 Jun 15;98(12):1041-51.

Mayer, O.; Bruthans, J.; Seidlerova, J.; Gelzinsky, J.; Kucera, R.; Karnosova, P.; Materankova, M.; Rychicka, M.; Wohlfahrt, P.; Cifkova, R., et al. Low vitamin K status, high sclerostin and mortality risk

of stable coronary heart disease patients. *Biomark Med* 2021, 15, 1465-1477, doi:10.2217/bmm-2021-0168.

Mazess, R.B.; Bischoff-Ferrari, H.A.; Dawson-Hughes, B. Vitamin D: Bolus Is Bogus-A Narrative Review. *JBMR Plus* 2021, 5, e10567, doi:10.1002/jbm4.10567.

Mazess, Richard B., Heike A. Bischoff-Ferrari, and Bess Dawson-Hughes. "Vitamin D: bolus is bogus—a narrative review." *JBMR plus* 5.12 (2021): e10567.

McCloskey E, Rathi J, Heijmans S, Blagden M, Cortet B, Czerwinski E, Hadji P, Payer J, Palmer K, Stad R, O'Kelly J, Papapoulos S. The osteoporosis treatment gap in patients at risk of fracture in European primary care: a multi-country cross-sectional observational study. *Osteoporos Int.* 2021 Feb;32(2):251-259. doi: 10.1007/s00198-020-05557-z. Epub 2020 Aug 23. PMID: 32829471; PMCID: PMC7838133.

McClung, M. R., Miller, P. D., Brown, J. P., et al. & Recker, R. R. (2012). Efficacy and safety of a novel delayed-release risedronate 35 mg once-a-week tablet. *Osteoporosis International*, 23, 267-276.

McClung, M. R., Balske, A., Burgio, D. E., Wenderoth, D., & Recker, R. R. (2013). Treatment of postmenopausal osteoporosis with delayed-release risedronate 35 mg weekly for 2 years. *Osteoporosis International*, 24, 301-310.

McClung MR, Brown JP, Diez-Perez A, Resch H, Caminis J, Meisner P, Bolognese MA, Goemaere S, Bone HG, Zanchetta JR, Maddox J, Bray S, Grauer A. Effects of 24 Months of Treatment With Romosozumab Followed by 12 Months of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density: A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Parallel Group Study. *J Bone Miner Res.* 2018 Aug;33(8):1397-1406. doi: 10.1002/jbmr.3452. Epub 2018 May 22. PMID: 29694685.

McClung MR. Romosozumab for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Sarcopenia.* 2018 Mar;4(1):11-15. doi: 10.1016/j.afos.2018.03.002. Epub 2018 Mar 27. PMID: 30775535; PMCID: PMC6362945.

Miedany YE, Gaafary ME, Toth M et al. Egyptian Academy of Bone Health, Metabolic Bone Diseases. Is there a potential dual effect of denosumab for treatment of osteoporosis and sarcopenia? *Clin Rheumatol.* 2021 Oct;40(10):4225-4232. doi: 10.1007/s10067-021-05757-w. Epub 2021 May 19. PMID: 34008069.

Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, Alexandersen P, Zerbini CA, Hu MY, Harris AG, Fitzpatrick LA, Cosman F, Christiansen C; ACTIVE Study Investigators. Effect of

Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Aug 16;316(7):722-33. doi: 10.1001/jama.2016.11136. Erratum in: *JAMA*. 2017 Jan 24;317(4):442. PMID: 27533157.

Miyauchi A, Matsumoto T, Sugimoto T, Tsujimoto M, Warner MR, Nakamura T. Effects of teriparatide on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese subjects with osteoporosis at high risk of fracture in a 24-month clinical study: 12-month, randomized, placebo-controlled, double-blind and 12-month open-label phases. *Bone*. 2010 Sep;47(3):493-502. doi: 10.1016/j.bone.2010.05.022. Epub 2010 May 24. PMID: 20580870.

Mladenka, P.; Macakova, K.; Kujovska Krcmova, L.; Javorska, L.; Mrstna, K.; Carazo, A.; Protti, M.; Remiao, F.; Novakova, L.; researchers, O., et al. Vitamin K - sources, physiological role, kinetics, deficiency, detection, therapeutic use, and toxicity. *Nutr Rev* 2021, 10.1093/nutrit/nuab061, doi:10.1093/nutrit/nuab061.

Mok CC, Ho LY, Ma KM. Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial. *Bone*. 2015 Jun;75:222-8. doi: 10.1016/j.bone.2015.03.002. Epub 2015 Mar 8. PMID: 25761434.

Morfeld JC, Vennedey V, Müller D, Pieper D, Stock S. Patient education in osteoporosis prevention: a systematic review focusing on methodological quality of randomised controlled trials. *Osteoporos Int*. 2017 Jun;28(6):1779-1803. doi: 10.1007/s00198-017-3946-y. Epub 2017 Feb 24. PMID: 28236127.

Mott, A.; Bradley, T.; Wright, K.; Cockayne, E.S.; Shearer, M.J.; Adamson, J.; Lanham-New, S.A.; Torgerson, D.J. Effect of vitamin K on bone mineral density and fractures in adults: an updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Osteoporos Int* 2019, 30, 1543-1559, doi:10.1007/s00198-019-04949-0.

Mott, A.; Bradley, T.; Wright, K.; Cockayne, E.S.; Shearer, M.J.; Adamson, J.; Lanham-New, S.A.; Torgerson, D.J. Correction to Effect of vitamin K on bone mineral density and fractures in adults: an updated systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Osteoporos Int* 2020, 31, 2269-2270, doi:10.1007/s00198-020-05586-8.

Nayak S, Greenspan SL. A systematic review and meta-analysis of the effect of bisphosphonate drug holidays on bone mineral density and osteoporotic fracture risk. *Osteoporos Int*. 2019 Apr;30(4):705-720. doi: 10.1007/s00198-018-4791-3. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30623214; PMCID: PMC6499675.

Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1434-41. doi: 10.1056/NEJM200105103441904. PMID: 11346808.

Nevitt-MC, Chen-P, Dore-RK, Reginster-JY, Kiel-DP, Zanchetta-JR, Glass-EV, Kregge- JH. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2006; 17: 273-280. Evidenzgrad 1++ SIGN

Newman, M. et al. Spinal Orthoses for Vertebral Osteoporosis an Osteoporotic Vertebral Fracture: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 97. 1013-25. 2016.

Nielsen, D., Ryg, J., Nielsen, W., Knold, B., Nissen, N., & Brixen, K. (2010). Patient education in groups increases knowledge of osteoporosis and adherence to treatment: a two-year randomized controlled trial. *Patient education and counseling*, 81(2), 155-160.

Niimi R, Kono T, Nishihara A, Hasegawa M, Kono T, Sudo A. Efficacy of Switching From Teriparatide to Bisphosphonate or Denosumab: A Prospective, Randomized, Open-Label Trial. *JBMR Plus.* 2018 Jun 2;2(5):289-294. doi: 10.1002/jbm4.10054. PMID: 30283910; PMCID: PMC6139701.

Online:

*https://www.schmerzgesellschaft.de/fileadmin/2019/lonts/LONTS_2._Aktualisierung_Empfehlungen_2019.pdf

Oswald AJ, Berg J, Milne G, Ralston SH. Teriparatide treatment of severe osteoporosis reduces the risk of vertebral fractures compared with standard care in routine clinical practice. *Calcif Tissue Int.* 2014 Feb;94(2):176-82. doi: 10.1007/s00223-013-9788-5. Epub 2013 Sep 13. PMID: 24026567. SIGN 2+.

Palmer, C.R.; Bellinge, J.W.; Dalgaard, F.; Sim, M.; Murray, K.; Connolly, E.; Blekkenhorst, L.C.; Bondonno, C.P.; Croft, K.D.; Gislason, G., et al. Association between vitamin K1 intake and mortality in the Danish Diet, Cancer, and Health cohort. *Eur J Epidemiol* 2021, 36, 1005-1014, doi:10.1007/s10654-021-00806-9.

Panico A, Lupoli GA, Marciello F, Lupoli R, Cacciapuoti M, Martinelli A, Granieri L, Iacono D, Lupoli G. Teriparatide vs. alendronate as a treatment for osteoporosis: changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. *Med Sci Monit.* 2011 Aug;17(8):CR442-448. doi: 10.12659/msm.881905. PMID: 21804463; PMCID: PMC3539612.

Papadokostakis-G, Katonis-P, Damilakis-J, Hadjipavlou-A. Does raloxifene treatment influence back pain and disability among postmenopausal women with osteoporosis. *Eur Spine J.* 2005; 14: 977-981.

Pedersen AB, Heide-Jørgensen U, Sørensen HT, Prieto-Alhambra D, Ehrenstein V. Comparison of Risk of Osteoporotic Fracture in Denosumab vs Alendronate Treatment Within 3 Years of Initiation. *JAMA Netw Open.* 2019 Apr 5;2(4):e192416. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2416. PMID: 31002319; PMCID: PMC6481596.

Peris P, González-Roca E, Rodríguez-García SC, Del Mar López-Cobo M, Monegal A, Guañabens N. Incidence of Mutations in the ALPL, GGPS1, and CYP1A1 Genes in Patients With Atypical Femoral Fractures. *JBMR Plus.* 2018 Jun 22;3(1):29-36. doi: 10.1002/jbm4.10064. PMID: 30680361; PMCID: PMC6339546.

Pinto D, Alshahrani M, Chapurlat R, Chevalley T, Dennison E, Camargos BM, Papaioannou A, Silverman S, Kaux JF, Lane NE, Morales Torres J, Paccou J, Rizzoli R, Bruyere O; Rehabilitation Working Group of IOF Committee of Scientific Advisors. The global approach to rehabilitation following an osteoporotic fragility fracture: A review of the rehabilitation working group of the

International Osteoporosis Foundation (IOF) committee of scientific advisors. *Osteoporos Int.* 2022 Mar;33(3):527-540. doi: 10.1007/s00198-021-06240-7. Epub 2022 Jan 20. PMID: 35048200.

Pinto, D., Alshahrani, M., Chapurlat, R., Chevalley, T., Dennison, E., Camargos, B. M., ... & Bruyère, O. (2022). The global approach to rehabilitation following an osteoporotic fragility fracture: A review of the rehabilitation working group of the International Osteoporosis Foundation (IOF) committee of scientific advisors. *Osteoporos Int.* 2022 Mar;33(3):527-540. doi: 10.1007/s00198-021-06240-7

Poon Y, Pechlivanoglou P, Alibhai SMH, Naimark D, Hoch JS, Papadimitropoulos E, Hogan ME, Krahn M. Systematic review and network meta-analysis on the relative efficacy of osteoporotic medications: men with prostate cancer on continuous androgen-deprivation therapy to reduce risk of fragility fractures. *BJU Int.* 2018 Jan;121(1):17-28. doi: 10.1111/bju.14015. Epub 2017 Oct 15. PMID: 28921820. LoE 1

Popa, D.S.; Bigman, G.; Rusu, M.E. The Role of Vitamin K in Humans: Implication in Aging and Age-Associated Diseases. *Antioxidants (Basel)* 2021, 10, doi:10.3390/antiox10040566.

Pourtaheri S, Luo W, Cui C, Garfin S. Vertebral augmentation is superior to nonoperative care at reducing lower back pain for symptomatic osteoporotic compression fractures: a meta-analysis. *Clin Spine Surg.* 2018 Oct;31(8):339-344. Evidenzlevel OXFORD 2

Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Judge A, Murray D, Carr A, Cooper C, Arden NK. Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2011 Dec 6;343:d7222. doi: 10.1136/bmj.d7222. PMID: 22147909; PMCID: PMC3232250.

R. C. Hofler and G. A. Jones. Bracing for Acute and Subacute Osteoporotic Compression Fractures: A Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg* 2020 Vol. 141 Pages e453-e460

Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2001; 69(4): 242-247. Evidenzgrad SIGN 1-

Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2001; 69(4): 242-247. Evidenzgrad SIGN 1-

Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2001; 69(4): 242-247. **Evidenzgrad SIGN 1-**

Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, Papanastasiou P, Ferreira A, Hartl F, Fashola T, Mesenbrink P, Sambrook PN; HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Apr 11;373(9671):1253-63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60250-6. PMID: 19362675.

Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ (1995) Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Am J Med* 98:331-335 Evidenzgrad 1+ SIGN

Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Bastin S, Gamble GD. Effects of Zoledronate on Cancer, Cardiac Events, and Mortality in Osteopenic Older Women. *J Bone Miner Res.* 2020 Jan;35(1):20-27. doi: 10.1002/jbmr.3860. Epub 2019 Oct 11. PMID: 31603996.

Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, Garratt E, Wiessing KR, Bolland MJ, Bastin S, Gamble GD. Anti-fracture efficacy of zoledronate in subgroups of osteopenic postmenopausal women: secondary analysis of a randomized controlled trial. *J Intern Med.* 2019 Aug;286(2):221-229. doi: 10.1111/joim.12901. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30887607.

Riphagen, I.J.; Keyzer, C.A.; Drummen, N.E.A.; de Borst, M.H.; Beulens, J.W.J.; Gansevoort, R.T.; Geleijnse, J.M.; Muskiet, F.A.J.; Navis, G.; Visser, S.T., et al. Prevalence and Effects of Functional Vitamin K Insufficiency: The PREVEND Study. *Nutrients* 2017, 9, doi:10.3390/nu9121334.

Rodríguez AJ, Abrahamsen B. Cardiovascular Safety of Antifracture Medications in Patients With Osteoporosis: A Narrative Review of Evidence From Randomized Studies. *JBMR Plus.* 2021 Jun 23;5(7):e10522. doi: 10.1002/jbm4.10522. Erratum in: *JBMR Plus.* 2022 May 11;6(6):e10628. PMID: 34258509; PMCID: PMC8260817.

Rodriguez AJ, Fink HA, Mirigian L, et al. Pain, quality of life and safety outcomes of kyphoplasty for vertebral compression fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2017 Sep;32(9):1935-1944. Evidenzlevel OXFORD 1

Roh YH, Noh JH, Gong HS, Baek GH. Comparative adherence to weekly oral and quarterly intravenous bisphosphonates among patients with limited health literacy who sustained distal radius fractures. *J Bone Miner Metab.* 2018 Sep;36(5):589-595. doi: 10.1007/s00774-017-0867-y. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28983705. LoE 2

Ronn, S.H.; Harslof, T.; Oei, L.; Pedersen, S.B.; Langdahl, B.L. The effect of vitamin MK-7 on bone mineral density and microarchitecture in postmenopausal women with osteopenia, a 3-year randomized, placebo-controlled clinical trial. *Osteoporos Int* 2021, 32, 185-191, doi:10.1007/s00198-020-05638-z.

Ronn, S.H.; Harslof, T.; Pedersen, S.B.; Langdahl, B.L. Vitamin K2 (menaquinone-7) prevents age-related deterioration of trabecular bone microarchitecture at the tibia in postmenopausal women. *Eur J Endocrinol* 2016, 175, 541-549, doi:10.1530/EJE-16-0498.

Rossini M, Viapiana O, Gatti D, de Terlizzi F, Adami S, Capacitively coupled electric field for pain relief in patients with vertebral fractures and chronic pain. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(3):735-40.

Ruan, J., Gong, X., Kong, J., Wang, H., Zheng, X., & Chen, T. (2015). Effect of B vitamin (folate, B6, and B12) supplementation on osteoporotic fracture and bone turnover markers: a meta-analysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 21, 875. Evidenzgrad 1- SIGN

Rubæk M, Hitz MF, Holmberg T, Schönwandt BMT, Andersen S. Effectiveness of patient education for patients with osteoporosis: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2022 May;33(5):959-977. doi: 10.1007/s00198-021-06226-5. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34773131.

Ryg, Jesper, et al. "Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977–2001." *Journal of bone and mineral research* 24.7 (2009): 1299-1307. LoE 2

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

S. Shorey and V. Chan. Women Living With Osteoporosis: A Meta-Synthesis. *Gerontologist* 2021 Vol. 61 Issue 3 Pages e39-e47

S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrose (AR-ONJ) AWMF Registernummer 007 – 091. Zuletzt aufgerufen am 12.12.2022.

S3-Leitlinie Antiresorptiva-assoziierte Kiefernekrosen [2017], AWMF Registernummer: 007-091, Schiegnitz E, Al-Nawas B, Hoefert S, Otto S, Pautke C, Ristow O, Voss P, Grötz KA

S3 Leitlinie Körperliches Training zur Frakturprophylaxe des DVO mit geplanter Fertigstellung Juni 2023

Saag KG, Pannacciulli N, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Morales-Torres J, Emkey R, Butler PW, Yin X, Lems WF. Denosumab Versus Risedronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Final Results of a Twenty-Four-Month Randomized, Double-Blind, Double-Dummy Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Jul;71(7):1174-1184. doi: 10.1002/art.40874. Epub 2019 May 25. PMID: 30816640; PMCID: PMC6619388.

Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017 Oct 12;377(15):1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892457. LoE 2

Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2028-39. doi: 10.1056/NEJMoa071408. PMID: 18003959. LoE 1+ SIGN

Saag KG, Wagman RB, Geusens P, Adachi JD, Messina OD, Emkey R, Chapurlat R, Wang A, Pannacciulli N, Lems WF. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Jun;6(6):445-454. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30075-5. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29631782.

Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K, Krege JH, Krohn K, Warner MR. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-

month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;60(11):3346-55. doi: 10.1002/art.24879. PMID: 19877063. LoE 1+SIGN

Saito M, Moore-Lotridge SN, Uppuganti S, Egawa S, Yoshii T, Robinette JP, Posey SL, Gibson BHY, Cole HA, Hawley GD, Guelcher SA, Tanner SB, McCarthy JR, Nyman JS, Schoenecker JG. Determining the pharmacologic window of bisphosphonates that mitigates severe injury-induced osteoporosis and muscle calcification, while preserving fracture repair. *Osteoporos Int.* 2022 Apr;33(4):807-820. doi: 10.1007/s00198-021-06208-7. Epub 2021 Oct 31. PMID: 34719727.

Sambrook PN, Roux C, Devogelaer JP, Saag K, Lau CS, Reginster JY, Bucci-Rechtweg C, Su G, Reid DM. Bisphosphonates and glucocorticoid osteoporosis in men: results of a randomized controlled trial comparing zoledronic acid with risedronate. *Bone.* 2012 Jan;50(1):289-95. doi: 10.1016/j.bone.2011.10.024. Epub 2011 Oct 29. Erratum in: *Bone.* 2012 Mar;50(3):811. PMID: 22061864.

Sambrook, P. N., Cameron, I. D., Chen, J. S., March, L. M., Simpson, J. M., Cumming, R. G., & Seibel, M. J. (2011). Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality in frail older people: a prospective five-year study. *Osteoporosis international*, 22, 2551-2556.

Sánchez-Pinto-Pinto B, Romero-Morales C, López-López D, de-Labra C, García-Pérez-de-Sevilla G. Efficacy of Bracing on Thoracic Kyphotic Angle and Functionality in Women with Osteoporosis: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2022 May 24;58(6):693. doi: 10.3390/medicina58060693. PMID: 35743956; PMCID: PMC9228437.

Sanders, K.M.; Stuart, A.L.; Williamson, E.J.; Simpson, J.A.; Kotowicz, M.A.; Young, D.; Nicholson, G.C. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010, 303, 1815-1822, doi:10.1001/jama.2010.594. Evidenzgrad 1++ SIGN

Schnake KJ, Blattert TR, Hahn P, Franck A, Hartmann F, Ullrich B, Verheyden A, Mörk S, Zimmermann V, Gonschorek O, Müller M, Katscher S, Saman AE, Pajenda G, Morrison R, Schinkel C, Piltz S, Partenheimer A, Müller CW, Gercek E, Scherer M, Bouzraki N, Kandziora F; Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma. Classification of Osteoporotic Thoracolumbar Spine Fractures: Recommendations of the Spine Section of the German Society for Orthopaedics and Trauma (DGOU). *Global Spine J.* 2018 Sep;8(2 Suppl):46S-49S. doi: 10.1177/2192568217717972. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30210960; PMCID: PMC6130101.

Schnake KJ, Bula P, Spiegl UJ, Müller M, Hartmann F, Ullrich BW, Blattert TR. Thorakolumbale Wirbelsäulenfrakturen beim alten Menschen : Klassifikation und Therapie [Thoracolumbar spinal fractures in the elderly : Classification and treatment]. *Unfallchirurg.* 2017 Dec;120(12):1071-1085. German. doi: 10.1007/s00113-017-0435-x. PMID:

Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, Cauley JA, Ensrud KE, Palermo L, Wallace RB, Hochberg MC, Feldstein AC, Lombardi A, Black DM; FLEX Research Group. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res.* 2010 May;25(5):976-82. doi: 10.1002/jbmr.11. PMID: 20200926. LoE 1+ SIGN

Shea, M. Kyla, et al. "Vitamin K status, all-cause mortality, and cardiovascular disease in adults with chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort." *The American journal of clinical nutrition* 115.3 (2022): 941-948.

Shojaa M, Von Stengel S, Schoene D, Kohl M, Barone G, Bragonzoni L, Dallolio L, Marini S, Murphy MH, Stephenson A, Mänty M, Julin M, Risto T, Kemmler W. Effect of Exercise Training on Bone Mineral Density in Post-menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intervention Studies. *Front Physiol.* 2020 Jun 23;11:652.

Shojaa, von Stengel, Kohl, Schoene, Kemmler (2020): Effects of dynamic resistance exercise on bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis with special emphasis on exercise parameters. *Osteoporosis International* 31:1427–1444
<https://doi.org/10.1007/s00198-020-05441-w>

Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008; Dec;23(12):1923-34. doi: 10.1359/jbmr.080710. Evidenzgrad 1++ SIGN

Silvermann et al. 2008, SIGN 1++ Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008; Dec;23(12):1923-34. doi: 10.1359/jbmr.080710. Evidenzgrad 1++ SIGN

[Silvermann et al.](#) 2008, SIGN 1++ Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2008; Dec;23(12):1923-34. doi: 10.1359/jbmr.080710. Evidenzgrad 1++ SIGN

Simes, D.C.; Viegas, C.S.B.; Araujo, N.; Marreiros, C. Vitamin K as a Diet Supplement with Impact in Human Health: Current Evidence in Age-Related Diseases. *Nutrients* 2020, 12, doi:10.3390/nu12010138.

Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, Wong R, Gittoes N, Selby P, Davis S. Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone.* 2020 Jan;130:115081. doi: 10.1016/j.bone.2019.115081. Epub 2019 Oct 15. PMID: 31626995.

Sing CW, Wong AY, Kiel DP, Cheung EY, Lam JK, Cheung TT, Chan EW, Kung AW, Wong IC, Cheung CL. Association of Alendronate and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Hip Fracture. *J Bone Miner Res.* 2018 Aug;33(8):1422-1434. doi: 10.1002/jbmr.3448. Epub 2018 May 9. PMID: 29744914.

Singh NA, Quine S, Clemson LM, Williams EJ, Williamson DA, Stavrinou TM, Grady JN, Perry TJ, Lloyd BD, Smith EU, Singh MA. Effects of high-intensity progressive resistance training and targeted multidisciplinary treatment of frailty on mortality and nursing home admissions after hip fracture: a

randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2012; Jan;13(1):24-30. doi: 10.1016/j.jamda.2011.08.005.

Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A, Leder BZ, Goessl C; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009 Aug 20;361(8):745-55. doi: 10.1056/NEJMoa0809003. Epub 2009 Aug 11. PMID: 19671656; PMCID: PMC3038121. LoE 1+SIGN

Smith, H.; Anderson, F.; Raphael, H.; Maslin, P.; Crozier, S.; Cooper, C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46, 1852-1857, doi:10.1093/rheumatology/kem240.

Snyder PJ, Kopperdahl DL, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Cauley JA, Ensrud KE, Lewis CE, Barrett-Connor E, Schwartz AV, Lee DC, Bhasin S, Cunningham GR, Gill TM, Matsumoto AM, Swerdloff RS, Basaria S, Diem SJ, Wang C, Hou X, Cifelli D, Dougar D, Zeldow B, Bauer DC, Keaveny TM. Effect of Testosterone Treatment on Volumetric Bone Density and Strength in Older Men With Low Testosterone: A Controlled Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2017 Apr 1;177(4):471-479. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9539. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2017 Apr 1;177(4):600. Erratum in: *JAMA Intern Med.* 2019 Mar 1;179(3):457. PMID: 28241231; PMCID: PMC5433755.

Ste-Marie LG, Schwartz SL, Hossain A, Desai D, Gaich GA. Effect of teriparatide [rhPTH(1-34)] on BMD when given to postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *J Bone Miner Res.* 2006 Feb;21(2):283-91. doi: 10.1359/JBMR.051020. Epub 2005 Oct 31. PMID: 16418784. 2006 SIGN 1-

Sun, Y., Liu, C., Bo, Y., You, J., Zhu, Y., Duan, D., ... & Lu, Q. (2018). Dietary vitamin C intake and the risk of hip fracture: a dose-response meta-analysis. *Osteoporosis International*, 29(1), 79-87

T. O. Smith, A. W. Gilbert, A. Sreekanta, O. Sahota, X. L. Griffin, J. L. Cross, et al. Enhanced rehabilitation and care models for adults with dementia following hip fracture surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2020 Vol. 2 Pages CD010569

Talevski J, Sanders KM, Duque G, Connaughton C, Beauchamp A, Green D, Millar L, Brennan-Olsen SL. Effect of Clinical Care Pathways on Quality of Life and Physical Function After Fragility Fracture: A Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2019 Jul;20(7):926.e1-926.e11. doi: 10.1016/j.jamda.2019.02.022. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30975586.

Thomas T, Casado E, Geusens P, Lems WF, Timoshanko J, Taylor D, Hofbauer LC. Is a treat-to-target strategy in osteoporosis applicable in clinical practice? Consensus among a panel of European experts. *Osteoporos Int.* 2020 Dec;31(12):2303-2311. doi: 10.1007/s00198-020-05569-9. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32767094; PMCID: PMC7661407.

Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, Burnett-Bowie SA, Neer RM, Leder BZ. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *Lancet.* 2013 Jul 6;382(9886):50-6. doi:

10.1016/S0140-6736(13)60856-9. Epub 2013 May 15. PMID: 23683600; PMCID: PMC4083737. 1++
SIGN für Knochendichte

Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksen EF, Guañabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Zillikens MC. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017 Dec;105:11-17. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.003. Epub 2017 Aug 5. PMID: 28789921..

Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body JJ, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, Abrahamsen B, McCloskey E, Hofbauer LC, Guañabens N, Obermayer-Pietsch B, Ralston SH, Eastell R, Pepe J, Palermo A, Langdahl B. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Oct 26:dga756. doi: 10.1210/clinem/dgaa756. Epub ahead of print. PMID: 33103722.

V. A. Goodwin, A. J. Hall, E. Rogers and A. Bethel. Orthotics and taping in the management of vertebral fractures in people with osteoporosis: a systematic review. *BMJ Open* 2016 Vol. 6 Issue 5 Pages e010657

Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res*. 2000 Jun;15(6):993-1000. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.993. PMID: 10841167. Oxford 2b

Vellucci R, Terenzi R, Kanis JA, Kress HG, Mediati RD, Reginster JY, Rizzoli R, Brandi ML. Understanding osteoporotic pain and its pharmacological treatment *Osteoporos Int*. 2018 Jul;29(7):1477-1491.

Vestergaard P, Schwartz K, Pinholt EM, Rejnmark L, Mosekilde L. Stroke in relation to use of raloxifene and other drugs against osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011 Apr;22(4):1037-45. doi: 10.1007/s00198-010-1276-4. Epub 2010 May 7. PMID: 20449570.

Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, Doherty SM, Maricic M, Rosen C, Brown J, Barton I, Chines AA. Effects of Risedronate Treatment on Bone Density and Vertebral Fracture in Patients on Corticosteroid Therapy. *Calcif Tissue Int*. 2000; 67: 277-285. Evidenzgrad SIGN 1-

Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, Doherty SM, Maricic M, Rosen C, Brown J, Barton I, Chines AA. Effects of Risedronate Treatment on Bone Density and Vertebral Fracture in Patients on Corticosteroid Therapy. *Calcif Tissue Int*. 2000; 67: 277-285. Evidenzgrad SIGN 1-

Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, Doherty SM, Maricic M, Rosen C, Brown J, Barton I, Chines AA. Effects of Risedronate Treatment on Bone Density and Vertebral Fracture in Patients on Corticosteroid Therapy. *Calcif Tissue Int*. 2000; 67: 277-285.
Evidenzgrad SIGN 1-

Wang C, Cunningham G, Dobs A, Iranmanesh A, Matsumoto AM, Snyder PJ, Weber T, Berman N, Hull L, Swerdloff RS. Long-term testosterone gel (AndroGel) treatment maintains beneficial effects on

sexual function and mood, lean and fat mass, and bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May;89(5):2085-98. doi: 10.1210/jc.2003-032006. PMID: 15126525.

Watts NB, Chines A, Olszynski WP, McKeever CD, McClung MR, Zhou X, Grauer A. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int.* 2008 Mar;19(3):365-72. doi: 10.1007/s00198-007-0460-7. Epub 2007 Oct 16. PMID: 17938986.

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

Wu J Effect of home-based rehabilitation for hip fracture: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Rehabil Med* 2018; 50: 481–486

Xiang, W., Gu, K., Wang, W., & Jiang, X. (2019). Tea consumption and risk of fractures: an updated meta-analysis. *Osteoporosis International*, 30(10), 1941-1951.

Xie, L., Zhao, Z. G., Zhang, S. J., & Hu, Y. B. (2017). Percutaneous vertebroplasty versus conservative treatment for osteoporotic vertebral compression fractures: An updated meta-analysis of prospective randomized controlled trials. *International Journal of Surgery*, 47, 25-32. Evidenzlevel OXFORD 1

Yao L, Wang H, Dong W, Liu Z, Mao H. Efficacy and safety of bisphosphonates in management of low bone density in inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jan;96(3):e5861. doi: 10.1097/MD.0000000000005861. PMID: 28099343; PMCID: PMC5279088. LoE 1

Zambito A, Bianchini D, Gatti D, Rossini M, Adami S, Viapiana O. Interferential and horizontal therapies in chronic low back pain due to multiple vertebral fractures: a randomized, double blind, clinical study, *Osteoporos Int* 2007;18(11):1541-5.

Zambito A, Bianchini D, Gatti D, Viapiana O, Rossini M, Adami S. Interferential and horizontal therapies in chronic low back pain: a randomized, double blind, clinical study. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24(5):534-9

Zhang H, Xu C, Zhang T, et al. Does percutaneous vertebroplasty or balloon kyphoplasty for osteoporotic vertebral compression fractures increase the incidence of new vertebral fractures? A meta-analysis. *Pain Physician.* 2017 Jan-Feb;20(1):E13-E28. Evidenzlevel OXFORD 2

Zhang, Z. F., Yang, J. L., Jiang, H. C., Lai, Z., Wu, F., & Liu, Z. X. (2017). Updated association of tea consumption and bone mineral density: A meta-analysis. *Medicine*, 96(12).

Zhao S, Xu CY, Zhu AR, et al. Comparison of the efficacy and safety of 3 treatments for patients with osteoporotic vertebral compression fractures: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jun;96(26):e7328.

Zhao, R., Feng, F., & Wang, X. (2017). Exercise interventions and prevention of fall-related fractures in older people: a meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of epidemiology*, 46(1), 149-161 OXFORD 1

Zhou W, van Rooij JGJ, Ebeling PR, Verkerk AJMH, Zillikens MC. The Genetics of Atypical Femur Fractures-a Systematic Review. *Curr Osteoporos Rep*. 2021 Apr;19(2):123-130. doi: 10.1007/s11914-021-00658-y. Epub 2021 Feb 15. PMID: 33587247; PMCID: PMC8016774.

Zitzmann AL, Shojaa M, Kast S, Kohl M, von Stengel S, Borucki D, Gosch M, Jakob F, Kersch-Schindl K, Klady B, Lange U, Middeldorf S, Peters S, Schoene D, Sieber C, Thomasius F, Uder M, Kemmler W The effect of different training frequency on bone mineral density in older adults. A comparative systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2021 Oct 5;154:116230. doi: 10.1016/j.bone.2021.116230. Online ahead of print.PMID: 34624560

Zuo XH, Zhu XP, Bao HG, et al. Network meta-analysis of percutaneous vertebroplasty, percutaneous kyphoplasty, nerve block, and conservative treatment for non-surgery options of acute/subacute and chronic osteoporotic vertebral compression fractures (OVCFs) in short-term and long-term effects. *Medicine*. 2018 Jul;97(29):e11544.

zu Kapitel 10:

[Versorgungsaspekte](#)

[Zurück zu Kapitel 10](#)

Bischoff-Ferrari HA, Freystätter G, Vellas B, Dawson-Hughes B, Kressig RW, Kanis JA, Willett WC, Manson JE, Rizzoli R, Theiler R, Hofbauer LC, Armbrecht G, da Silva JAP, Blauth M, de Godoi Rezende Costa Molino C, Lang W, Siebert U, Egli A, Orav EJ, Wiczorek M; DO-HEALTH Research Group. Effects of vitamin D, omega-3 fatty acids, and a simple home strength exercise program on fall prevention: the DO-HEALTH randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2022 May 1;115(5):1311-1321. doi: 10.1093/ajcn/nqac022.PMID: 35136915

Davis, J. C., Hsu, C. L., Barha, C., Jehu, D. A., Chan, P., Ghag, C., ... & Liu-Ambrose, T. (2022). Comparing the cost-effectiveness of the Otago Exercise Programme among older women and men: A secondary analysis of a randomized controlled trial. *PLoS one*, 17(4), e0267247.

Eichhorn E, Münscher C, Bartz-Bazanella P, Niedhart C. Intensivierte multimodale Therapie senkt die Zahl der Krankenhauseinweisungen aufgrund osteoporose-assoziiierter Frakturen signifikant. *Osteologie* 2011;20(2):143-148. Evidenzgrad 2+ SIGN

Gagesch M, Wiczorek M, Vellas B, Kressig RW, Rizzoli R, Kanis J, Willett WC, Egli A, Lang W, Orav EJ, Bischoff-Ferrari HA. Effects of Vitamin D, Omega-3 Fatty Acids and a Home Exercise Program on Prevention of Pre-Frailty in Older Adults: The DO-HEALTH Randomized Clinical Trial. *Frailty Aging*. 2023;12(1):71-77. doi: 10.14283/jfa.2022.48.

Ghimire, E. et al. Effects of a Community-Based Fall Management Program on Medicare Cost Savings. *Am J Prev Med.* 49. E109-16.2015.

Hammouda, N., Carpenter, C. R., Hung, W. W., Lesser, A., Nyamu, S., Liu, S., ... & GEAR Network. (2021). Moving the needle on fall prevention: a geriatric emergency care applied research (GEAR) network scoping review and consensus statement. *Academic Emergency Medicine*, 28(11), 1214-1227.

Hopewell, S., Adedire, O., Copsey, B. J., Boniface, G. J., Sherrington, C., Clemson, L., ... & Lamb, S. E. (2018). Multifactorial and multiple component interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane database of systematic reviews*, OXFORD LoE 1

Li, N., Hiligsmann, M., Boonen, A., van Oostwaard, M. M., de Bot, R. T. A. L., Wyers, C. E., ... & van den Bergh, J. P. (2021). The impact of fracture liaison services on subsequent fractures and mortality: a systematic literature review and meta-analysis. *Osteoporosis International*, 32(8), 1517-1530. OXFORD LoE 1

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

Niedhart C, Preising A, Eichhorn C. Signifikante Reduktion von Krankenhauseinweisungen aufgrund Osteoporose-assoziiierter Frakturen durch eine intensiviertere multimodale Therapie. *Ergebnisse der Integrierten Versorgung Osteoporose Nordrhein. Z Orthop Unfall* 2013; 151:20-24. Evidenzgrad 2+ SIGN

Shafizadeh, M., Parvinpour, S., & Ali, K. (2022). Effect of home-based exercise on falls in community-dwelling older adults: an umbrella review. *Sport sciences for health*, 1-14.

Huberty S, Freystätter G, Wieczorek M, Dawson-Hughes B, Kanis JA, Rizzoli R, Kressig RW, Vellas B, Da Silva JAP, Armbrecht G, Theiler R, Egli A, Orav EJ, Bischoff-Ferrari HA; DO-HEALTH Research Group. Association Between Multimorbidity and Rate of Falls: A 3-Year 5-Country Prospective Study in Generally Healthy and Active Community-Dwelling Adults Aged ≥ 70 Years. *J Am Med Dir Assoc.* 2023 Jan 16: S1525-8610(22)00971-9. doi: 10.1016/j.jamda.2022.12.011. Online ahead of print.

Wu, C. H., Tu, S. T., Chang, Y. F., Chan, D. C., Chien, J. T., Lin, C. H., ... & Tsai, K. S. (2018). Fracture liaison services improve outcomes of patients with osteoporosis-related fractures: a systematic literature review and meta-analysis. *Bone*, 111, 92-100. OXFORD LoE 1

Zhang F, Wang Z, Su H, Zhao H, Lu W, Zhou W, Zhang H.: Effect of a home-based resistance exercise program in elderly participants with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2022 Sep;33(9):1937-1947. doi: 10.1007/s00198-022-06456-1. Epub 2022 Jun 15. PMID: 35704055