

## Knochendichtemessung zur Früherkennung einer Osteoporose

### Entscheidungshilfe oder Selbstzweck?

#### *Einleitung*

In den letzten Jahren ist das Krankheitsbild der Osteoporose, auch Knochenschwund genannt, mehr und mehr zum Gegenstand medizinisch-wissenschaftlichen Interesses geworden. Die Osteoporose wird als »Volkskrankheit«, als »wachsende Epidemie« oder schlechthin als »die häufigste Erkrankung überhaupt« bezeichnet. Eine große sozialmedizinische Bedeutung erlangt der Knochenschwund durch seine Folgen, nämlich das Erleiden von Knochenbrüchen ohne adäquates Trauma. Als typische Osteoporose-assoziierte Frakturen werden Wirbelkörperfrakturen, Frakturen des distalen Radius und Frakturen des proximalen Oberschenkels (Oberschenkelhals- und pertrochantäre Femurfrakturen<sup>1</sup>) angesehen.

Die zuletzt genannte Frakturgruppe hat für die Betroffenen die gravierendsten Konsequenzen. Neben einer im Vergleich zur übrigen gleichaltrigen Bevölkerung deutlich gesteigerten Sterblichkeit [33], insbesondere infolge Immobilisierung und Hospitalisierung, ist ein Großteil der Patienten nach einer Hüftfraktur auf ständige fremde Hilfe selbst bei den einfachsten Verrichtungen des täglichen Lebens angewiesen [1].

Wirbelkörperfrakturen verursachen akut und chronisch Schmerzen sowie Bewegungseinschränkungen; in ausgeprägten Fällen stellen sie eine bedeutsame Verminderung der Lebensqualität dar [30]. Vereinzelt wurden so hochgradige Verformungen der Wirbelsäule nach multiplen Frakturen beschrieben, daß sie zu einer respiratorischen Insuffizienz und zum Tod des Patienten führten [44].

Demgegenüber haben distale Radiusfrakturen eine eher untergeordnete Bedeutung, da meist keine stationäre Behandlung und anschließende Rehabilitation notwendig ist, und die chirurgische Behandlung im allgemeinen ein befriedigendes Resultat ohne (bedeutsamen) Funktionsverlust verspricht.

Schätzungen gehen davon aus, daß sich die Folgekosten von Osteoporose-bedingten Frakturen in den Vereinigten Staaten auf ca. 7 bis 10 Milliarden US Dollar jährlich belaufen [32]. Auf deutsche Verhältnisse umgerechnet bedeutet dies Kosten in Höhe von 3.2 bis 4.5 Milliarden DM jährlich (alte Bundesländer) [44].

Eine derart weit verbreitete, mit erheblicher Morbidität und hohen Folgekosten behaftete Krankheit bedarf also der besonderen Aufmerksamkeit und erscheint geradezu prädestiniert für Präventionsmaßnahmen. Kennzeichnend für die Osteoporose ist allerdings, daß sie vor dem Auftreten von Frakturen asymptomatisch verläuft. Laborbefunde sind – fast definitionsgemäß – normal, und anhand einfacher Röntgenübersichtsaufnahmen lassen sich erst höhergradige Mineralisationsverluste erkennen.

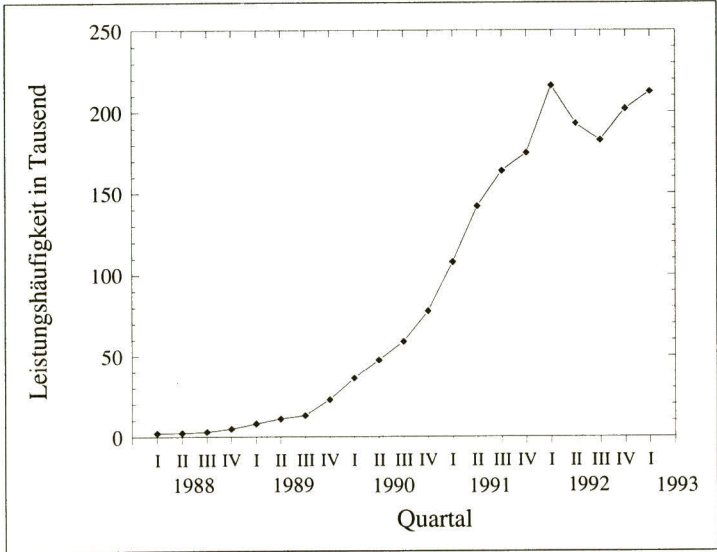
Diesem Problem der mangelhaften Früherkennungsmöglichkeit versucht man mit Hilfe der sogenannten »Knochendichtemessung« (Osteodensitometrie) zu begegnen. Dieser Begriff umfaßt Verfahren, die auf nicht invasive Weise eine Abschätzung des Knochenmineralgehaltes erlauben, dessen Verminderung ursächlich an der Entstehung einer Osteoporose beteiligt sein soll [50].

In der Bundesrepublik Deutschland (alte Bundesländer) ist die Zahl von ambulant durchgeführten und im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechneten und erstatteten Knochendichtemessungen in einem Zeitraum von drei Jahren um mehr als das 25fache gestiegen (Abbildung 1).

Während Befürworter der Osteodensitometrie dieser eine hohe Aussagekraft hinsichtlich des zukünftigen Auftretens Osteoporose-assoziiierter Frakturen zuschreiben [45], wird dies von Kritikern der Methode (mitunter heftig) bestritten [24, 25].

Die Unsicherheit in der Bewertung führte im Herbst 1993 zu einer Konsensuskonferenz (»Rationaler Gebrauch der Osteodensitometrie«) von in Deutschland tätigen Osteologen [36]. Ziel der Konferenz war es, eine Indikationsempfehlung für die Durchführung von Knochendichtemessungen zu erstellen, um so die wachsende Zahl der diesbezüglichen Leistungen zu begrenzen. In dem erarbeiteten Papier, aber auch in internationalen Empfehlungen [31] und in Vorschlägen aus Übersichtsarbeiten [41, 51], wird unter anderem der Östrogen-Mangel der Frau (in der Postmenopause) als eine Indikation zur Bestimmung der Knochendichte (Knochenmasse) genannt, um anhand des Meßresultats eine Entscheidung über die Einleitung einer entsprechenden Substitutionstherapie zu treffen. Eine solche Empfehlung betrifft allerdings *alle* Frauen im Zeitraum der Perimenopause bzw.

Abb. 1: Häufigkeit der im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechneten und erstatteten (ambulanten) Leistungen von Knochendichtemessungen [Quelle: Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen]



frühen Postmenopause, was letztlich eine klassische Screening-Situation darstellt. Als Screening-Verfahren wird allgemein eine Untersuchungsmethode bezeichnet, die der Erfassung eines klinisch symptomlosen oder prämorbidem Krankheitsstatus dient. Auch wenn immer wieder betont wird, die Knochendichtemessung solle eben nicht als Screening-Untersuchung eingesetzt werden, so kann dies allenfalls als eine semantische Diskussion um die zu wählende Terminologie aufgefasst werden. Unbestreitbar ist, daß die oben zitierte Indikation breite Bevölkerungsschichten betrifft, die sich subjektiv in den meisten Fällen nicht als »krank« empfinden. In diesem Zusammenhang erwähnenswert ist denn auch, daß von manchen Herstellern entsprechender Geräte – nicht ohne einen Anflug von Stolz und unter Nennung von renommierten Universitätsinstituten – auf eine diesbezüglich erfolgreiche Mobilisierung der Massenmedien hingewiesen wird [37].

Von *Wilson und Jungner* wurden schon 1968 Kriterien vorgestellt, anhand derer die Sinnhaftigkeit und der Nutzen von Reihenuntersuchungen zur Früherkennung von Krankheiten geprüft werden

kann. Hierbei lassen sich vier fundamentale Fragestellungen formulieren:

- (1) Hat die Erkrankung eine hohe sozialmedizinische Bedeutung?
- (2) Gibt es eine ausreichend präzise Definition der Erkrankung?
- (3) Sind die diagnostischen Verfahren evaluiert und ist ihre Güte für eine Frühdiagnose ausreichend?
- (4) Existieren effektive Interventionsmöglichkeiten?

Unabhängig vom Sprachgebrauch (Screening oder nicht) sollten alle diese Fragen mit »ja« beantwortet werden, um die Bestimmung der Knochendichte zur »Früherkennung der Östrogenmangel-Osteoporose« als sinnvoll und von Nutzen für die zu untersuchenden Frauen ansehen zu können. Im folgenden wird denn auch versucht, eine Antwort auf die vier gestellten Fragen zu geben.

### *Sozialmedizinische Bedeutung*

Wie in den einleitenden Bemerkungen dargestellt, ist die sozialmedizinische Bedeutung der Osteoporose, bzw. der Osteoporose-assoziierten Frakturen, sicherlich als hoch einzuschätzen. Wenngleich Angaben zu ihrer Verbreitung, je nach Definition des Krankheitsbildes, innerhalb eines großen Bereichs schwanken, ist dennoch mit einer vergleichsweise hohen Prävalenz der teilweise mit großem Verlust an Lebensqualität und gesteigerter Sterblichkeit behafteten Erkrankung zu rechnen. Außerdem erreichen aufgrund der sich verändernden Altersstruktur der Bevölkerung (nicht nur in den westlichen Industrienationen) immer mehr Menschen ein »Osteoporosegefährdetes« Alter.

In diesem Zusammenhang sollte allerdings berücksichtigt werden, daß die Osteoporose samt Konsequenzen keine Entität darstellt. Es wird vielmehr die postmenopausale (im anglo-amerikanischen Schrifttum auch Typ-1)-Osteoporose, mit Manifestationsform Wirbelkörperfrakturen, zunehmenden Verformungen der Wirbelsäule und Rundrückenbildung (»Witwenbuckel«) in Erscheinung tretend, von der senilen (Typ-2)-Osteoporose mit konsekutiven Oberschenkelhalsfrakturen unterschieden. Die Typ-1-Osteoporose betrifft hauptsächlich Frauen etwa 10 bis 15 Jahre nach Eintritt der Menopause, während bei der senilen Form Männer immerhin ein Drittel der Betroffenen stellen und das Manifestationsalter deutlich höher ist.

Diese Unterscheidung ist deshalb von Bedeutung, weil sich einerseits die klinisch-therapeutische Forschung (im Sinne von Arznei-

mittelprüfungen) zu einem überwiegenden Teil mit der postmenopausalen Form befaßt, Kosten-Nutzen-Abschätzungen sich aber andererseits hauptsächlich auf die senile Osteoporose beziehen. Inwieweit jedoch (beispielsweise) Erfolge hinsichtlich der Typ-1-Osteoporose auch auf die Typ-2-Osteoporose übertragen werden können (und umgekehrt), ist zur Zeit völlig offen und eigentlich auch nicht Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.

### *Definition*

»Osteoporosis very simply means porous bone«, so eine amerikanische Informationsschrift zur Osteoporose und Knochendichtebestimmung [38]. Die Definition der Sektion »Kalzium regulierende Hormone und Knochenstoffwechsel« der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (CRHUKS) lautet: »Ein mit Frakturen einhergehender Verlust bzw. Verminderung von Knochenmasse, -struktur und -funktion« [44].

Beide Definitionen lassen ein Grunddilemma der Erkrankung Osteoporose erkennen, nämlich die schwierige Abgrenzung des Gesunden vom Krankhaften, des normalen Alterungsprozesses vom pathologischen Knochenabbau.

Während die erste Definition nur eine Wortumkehr darstellt, ist die zweite ein Hilfskonstrukt, das aus einer Aufzählung zu erwartender Befunde besteht. Eine Fraktur zu diagnostizieren ist verhältnismäßig einfach, die Beurteilung der Knochenstruktur jedoch bedarf einer sehr eingreifenden Maßnahme (Knochenbiopsie), und eine verminderte Knochenfunktion im Sinne von herabgesetzter statischer Belastbarkeit erscheint zunächst nicht meßbar.

Auf der letzten Internationalen Konsensuskonferenz zur Osteoporose in Hongkong wurde die nachfolgende Definition verabschiedet: »Eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Zerstörung der Mikroarchitektur des Knochengewebes gekennzeichnet ist, mit nachfolgend erhöhter Knochenbrüchigkeit und Frakturgefährdung« [34].

Hierbei wird aus der Fraktur nur noch die Frakturgefährdung, und zur Beschreibung dieses Risikos, einer statistischen und für den Einzelfall wenig aussagenden Größe, werden die Knochenmasse und die Knochenstruktur herangezogen.

Die Struktur bzw. Mikroarchitektur des Knochens ist, wie erwähnt, zur Zeit allenfalls durch ein invasives Verfahren (Knochenbiopsie) erfassbar und scheidet folglich als ein routinemäßig an einer großen

Zahl von Patienten zu erhebendes diagnostisches Kriterium aus. Die Bestimmung der Knochenmasse muß demnach als Ersatz für die Diagnosestellung einer Osteoporose dienen, die jetzt allerdings keine Krankheit mehr im eigentlichen Sinne beschreibt, sondern – mit Einschränkungen – nur noch das Risiko, Knochenbrüche zu erleiden.

Daraus resultiert der Zirkelschluß, daß ein erst noch auf seinen Nutzen hin zu überprüfendes diagnostisches Verfahren, nämlich die Bestimmung der Knochenmasse (bzw. Knochendichte), in die Definition der zu diagnostizierenden Erkrankung mit einfließt. Will man also die Osteodensitometrie auf ihre Eignung zum frühzeitigen Erkennen einer Osteoporose hin überprüfen, existiert bei einer derartigen Krankheitsdefinition kein unabhängiges Kriterium (sog. Goldstandard) mehr, an dem sie gemessen werden kann. Aus dem Meßwert selbst wird eine »Diagnose«, und jede Evaluierung des diagnostischen Tests für diese Diagnose kann nur zu einem idealen Resultat führen, ist somit überflüssig und sinnlos.

Als Fazit bleibt, daß es gegenwärtig eine klinisch brauchbare und eindeutige Definition der Osteoporose wohl nicht gibt. Dies leitet denn auch nahtlos zur dritten Fragestellung nach der ausreichenden Evaluierung der diagnostischen Verfahren, also hier der Knochendichtemessung, über.

### *Diagnostik*

An dieser Stelle sollte zunächst ein Überblick über die Methodik zur Evaluierung diagnostischer Verfahren gegeben werden, bevor versucht wird, die Frage zu beantworten, ob überhaupt und inwieweit die Bestimmung der Knochenmasse hinsichtlich dieser methodischen Grundsätze als ausreichend untersucht und effektiv beurteilt werden kann.

Im Gegensatz zur Prüfung von Arzneimitteln (z.B. nach dem Arzneimittelgesetz), die inzwischen nach einer ausgereiften und anspruchsvollen Methodik vorgenommen wird, existieren für die Evaluierung von Diagnoseverfahren keine allgemein akzeptierten methodischen Richtlinien. Um diese Lücke zu füllen, wurde von der Arbeitsgruppe »Methoden der Prognose und Entscheidungsfindung« der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) das »Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen« erarbeitet, welches 1989 national [21] und 1990 auch international [22] publiziert wurde und als Leitfaden dienen kann.

In diesem Memorandum wird vorgeschlagen, zunächst eine Einteilung der Diagnose-Studien in Analogie zur Arzneimittelprüfung in vier aufeinanderfolgenden Phasen vorzunehmen (Abbildung 2):

Abb. 2: Phaseneinteilung von diagnostischen Studien in Analogie zur Arzneimittelprüfung

Phase 1: Technische und methodische Voruntersuchungen als Basis für die weitere klinische Evaluierung

- Analytische Sensitivität und Spezifität, Störfaktoren.
- Reproduzierbarkeit, Richtigkeit, Akzeptanz, Risiko.

Phase 2: Verteilung der Testergebnisse bei Gesunden und Kranken. Schätzung der *diagnostischen* Sensitivität und Spezifität bei bekanntem Krankheitsstatus.

Phase 3: Die sogenannte »kontrollierte diagnostische Studie«, durchgeführt in der konkreten klinischen Anwendungssituation. Unverzerrte Schätzung von diagnostischer Sensitivität und Spezifität. Schätzung der Prävalenz und der prädiktiven Werte.

Phase 4: »Wirksamkeitsuntersuchung« der Anwendung.

Einzelheiten zu diesem Konzept der Evaluierung von diagnostischen Maßnahmen sind an anderer Stelle ausführlich beschrieben und können dort nachgelesen werden [23]. Hervorzuheben ist, daß ein Großteil der publizierten diagnostischen Studien nur der ersten Phase zugeordnet werden kann, deren (möglicherweise gute) Ergebnisse zwar als Hinweis auf einen erfolgversprechenden Einsatz gewertet werden können, aber auf keinen Fall Ersatz für die nachfolgenden »klinischen« Phasen sein können. Wichtig ist auch die Unterscheidung zwischen Phase 2 und 3, da die »künstliche« Studiensituation der Phase 2 in aller Regel zu einer Überschätzung von Sensitivität und Spezifität führt.

Die vierte Phase stellt letztlich die Wirksamkeitsprüfung der Anwendung des diagnostischen Verfahrens analog zur dritten Phase bei der Arzneimittelprüfung dar. Hier wird geprüft, ob die Durchführung des Tests, also der Erkenntnisgewinn zusammen mit der daraus resultierenden – meist therapeutischen – Konsequenz, Vorteile für den Patienten bringt. Fehlt eine solche Konsequenz (unbeeinflussbare Erkrankung) oder kann sie allen Patienten empfohlen werden und muß also nicht vom Testergebnis abhängig gemacht werden, dann kann in aller Regel auf die diagnostische Maßnahme verzichtet werden.

Von zentraler Bedeutung bei der Beurteilung von diagnostischen Verfahren in den Evaluierungsphasen 2 und 3 sind die sog. »Gütekriterien« (diagnostische) Sensitivität und Spezifität sowie die A-priori-Wahrscheinlichkeit (Krankheitswahrscheinlichkeit vor Testdurchführung, im allgemeinen als Prävalenz bezeichnet) und die A-posteriori-Wahrscheinlichkeit (Krankheitswahrscheinlichkeit nach Testdurchführung, als prädiktive Werte bezeichnet). Es soll deshalb kurz erläutert werden, was sich hinter diesen Begriffen verbirgt. Dabei wird vorausgesetzt, daß sich die Ergebnisse einer diagnostischen Studie in einer sogenannten »Vier-Felder-Tafel« darstellen lassen (Abbildung 3).

Abb. 3: Vier-Felder-Tafel

		Zustand des Patienten		Σ
		krank	nicht krank	
Diagnostischer Test	pathologisch	<i>richtig positiv (rp)</i>	<i>falsch positiv (fp)</i>	rp + fp
	nicht pathologisch	<i>falsch negativ (fn)</i>	<i>richtig negativ (rn)</i>	fn + rn
Σ		rp + fn	fp + rn	rp + fp + fn + rn
		Sensitivität = $rp / (rp + fn)$ positiver prädiktiver Wert = $rp / (rp + fp)$ Spezifität = $rn / (fn + rn)$ negativer prädiktiver Wert = $rn / (fn + rn)$		

Die Sensitivität ist dann der Anteil der Patienten mit einem richtig positiven Testergebnis unter allen Kranken, während die Spezifität als der Anteil der Patienten mit einem richtig negativen Testresultat unter allen Nicht-Kranken definiert ist.

Für die klinische Entscheidungssituation interessanter als Sensitivität und Spezifität ist jedoch die Wahrscheinlichkeit, mit der die auf dem Testergebnis basierende »Diagnose« tatsächlich zutrifft. Dies wird durch die prädiktiven Werte ausgedrückt:

Der positive prädiktive Wert ist der Anteil der Kranken (Patienten mit einem richtig positiven Testergebnis) unter allen Testpositiven, während der negative prädiktive Wert als der Anteil der Nicht-Kranken (Patienten mit einem richtig negativen Testresultat) unter allen Testnegativen definiert ist. Die prädiktiven Werte hängen aber, im Gegensatz zu Sensitivität und Spezifität, von der Prävalenz bzw. A-priori-Wahrscheinlichkeit der Zielkrankheit ab. Dementsprechend



können prädiktive Werte, die in einer Spezialambulanz mit hoher Krankheitsprävalenz gewonnen wurden, nicht auf ein Bevölkerungsscreening mit niedriger Krankheitsprävalenz übertragen werden [61].

Versucht man, eine Einteilung der in den vergangenen 25 Jahren publizierten Literatur zur Knochendichtemessung beim Krankheitsbild der Osteoporose im Sinne der oben beschriebenen Phasen vorzunehmen, so läßt sich feststellen, daß die überwältigende Mehrzahl dieser Studien den Phasen 1 und 2 zuzuordnen ist, während nur eine kleine Zahl der dritten, also klinisch relevanten Phase, entspricht.

Die Situation bei der Osteoporose wird dadurch kompliziert, daß es keine eindeutige Definition der Erkrankung gibt (siehe oben). Dementsprechend kann es eigentlich auch keine Goldstandard-Diagnostik geben, die eine eindeutige Zuordnung in »an Osteoporose erkrankt« und »nicht an Osteoporose erkrankt« erlaubt. Deshalb wird in den diagnostischen Studien zur Knochendichtemessung auf das Ersatzkriterium (mutmaßlich) Osteoporose-bedingte Fraktur als Goldstandard zurückgegriffen. Dies ist jedoch ebenfalls nicht unproblematisch, da die einzelnen Frakturarten (Wirbelkörper-, Hüft-, distale Radiusfrakturen) nicht in einem Krankheitsbegriff zusammengefaßt werden können. Daraus resultieren also mehrere »Goldstandards«, wobei die an ihnen erhobenen Ergebnisse nicht zwangsläufig miteinander vergleichbar sind. Schließlich gibt es inzwischen (mindestens) fünf verschiedene Techniken zur Bestimmung der Knochendichte (Abbildung 4), die an durchschnittlich jeweils zwei bis drei verschiedenen Meßorten (Wirbelsäule, Unterarm, Oberschenkel) vorgenommen werden können, so daß letztendlich eine Unzahl vorstellbarer, klinisch unterschiedlicher Anwendungs- und Entscheidungssituationen resultiert.

Abb. 4: Methoden zur Bestimmung der Knochendichte

- single photon absorptiometry (SPA)
- dual photon absorptiometry (DPA)
- dual X-Ray absorptiometry (DXA)
- axial quantitative computed tomography (aQCT)
- peripheral quantitative computed tomography (pQCT)

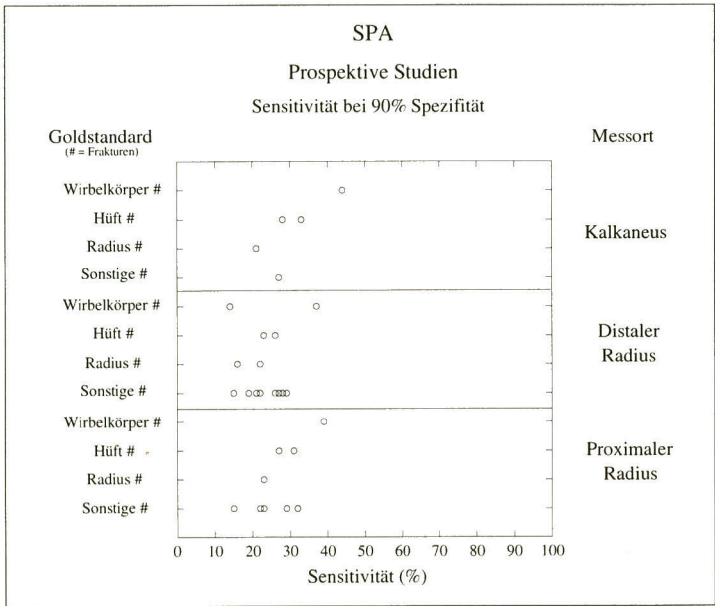
(Nicht nur) bei der Osteoporose wird den prospektiven, sog. »Kohortenstudien« die höchste Aussagekraft zugebilligt. Sie können den methodisch anspruchsvollsten diagnostischen Phase-3-Prüfungen zugeordnet werden und erlauben am ehesten unverzerrte Aussagen

zu Sensitivität und Spezifität. Bei solchen Studien wird bei einer Gruppe von Personen (im Kontext der Osteoporose zumeist postmenopausale Frauen) zu Studienbeginn eine Knochendichtemessung durchgeführt, und dann während eines vorab festgelegten Beobachtungszeitraums das Erleiden oder Nicht-Erleiden einer Osteoporose-assoziierten Fraktur (z.B. Hüftfraktur) registriert. Insofern erfolgt die »Diagnose-Sicherung« nicht in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang mit der Knochendichtebestimmung, sondern unter Umständen erst Jahre später. Nach Ende der Studie kann der Status der untersuchten Personen (Fraktur erlitten = »an Osteoporose erkrankt«, keine Fraktur erlitten = »nicht an Osteoporose erkrankt«) mit der anfangs gemessenen Knochendichte in Beziehung gesetzt werden. Da die Knochendichte ein quantitatives Merkmal darstellt, muß ein Trennpunkt (cut off point) zwischen »pathologisch« und »normal« gewählt werden, um bei diesem Trennpunkt Sensitivität und Spezifität zu ermitteln. Dabei besteht eine wechselseitige Abhängigkeit zwischen beiden Parametern. Bei einem cut off point, der zu einer hohen Spezifität (z.B. 90 %) führt, wird die Sensitivität eher niedrig liegen, umgekehrt läßt ein Trennpunkt mit hoher Sensitivität eine vergleichsweise niedrigere Spezifität erwarten.

Von den bislang in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen Kohortenstudien [2, 4, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 18, 19, 26, 46, 47, 48, 49, 52, 53, 54, 57, 58, 59] lassen sich die in der Abbildung 5 wiedergegebenen Werte für die Sensitivität bei einer festgesetzten Spezifität von 90 % ermitteln. Diese prospektiven Kohorten-Studien wurden fast ausschließlich mit der inzwischen als veraltet angesehenen Methode SPA durchgeführt. Die Ergebnisse sind nach den verschiedenen »Goldstandards« und Meßorten aufgeschlüsselt. Unter die Rubrik »Sonstige Frakturen« fallen solche Studien, bei denen mehrere Frakturarten – beispielsweise »alle Frakturen nach minimalem Trauma« – das Zielkriterium bildeten bzw. andere Frakturen als die oben genannten (Frakturen des proximalen Humerus, Beckenfrakturen, etc.).

Der Median der Sensitivität liegt bei der auf 90 % festgesetzten Spezifität bei etwa 30 %, umgekehrt ergeben sich ähnlich niedrige Spezifitätswerte bei einer festgelegten Sensitivität von 90 %<sup>2</sup>. Eine Arbeitsgruppe aus Hawaii, die in regelmäßigen Abständen immer wieder über neue Teilaspekte bzw. -ergebnisse *einer* Kohortenstudie einer Gruppe japanisch-stämmiger Amerikanerinnen berichten<sup>3</sup>, gibt in ihren Publikationen ausschließlich Werte für das *relative Risiko* (für das Erleiden von Osteoporose-assoziierten Frakturen)

Abb. 5: Sensitivität bei festgesetzter Spezifität von 90 Prozent

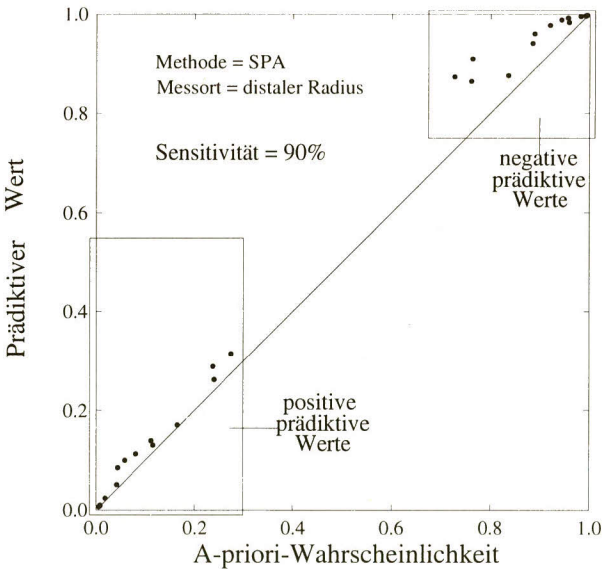
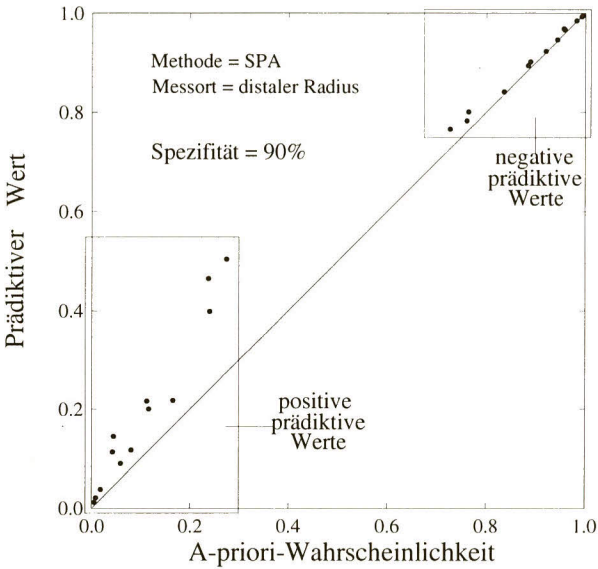


an. So fanden sie in einer Arbeit, daß das relative Risiko, eine Wirbelkörperfraktur zu erleiden, für Frauen mit Knochendichtemesswerten 1 Standardabweichung (SD) unterhalb des Mittelwertes (aller untersuchten Frauen) etwa 5 bis 5.8 mal so hoch war, wie bei Frauen mit einem Meßwert 1 SD oberhalb dieses Mittelwertes (also für einen Unterschied von 2 SD).

Eine solche Angabe zeigt zwar, daß eine niedrige Knochendichte mit einem erhöhten Risiko für das Erleiden einer Osteoporose-assoziierten Fraktur einhergeht, sie sagt aber nichts über die *absolute* Höhe des Risikos aus, das einerseits von der A-priori-Wahrscheinlichkeit (für das Erleiden einer Fraktur) und andererseits von Sensitivität und Spezifität abhängt.

Dieses *absolute* Risiko ist aber nichts anderes als der positive prädiktive Wert, der angibt wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, mit einer niedrigen (»pathologischen«) Knochendichte eine Fraktur zu erleiden. In Abbildung 6 sind die aus den prospektiven Studien gewonnenen prädiktiven Werte zusammen mit den in den einzelnen Studien beobachteten A-priori-Wahrscheinlichkeiten (bzw. 1 minus

Abb. 6: Prädiktive Werte in Abhängigkeit von der A-priori-Wahrscheinlichkeit



A-priori-Wahrscheinlichkeit bei Betrachtung der negativen prädiktiven Werte, auf der Abszisse) einerseits bei einer Spezifität von 90 %, andererseits bei einer Sensitivität von 90 % dargestellt. Neben den positiven prädiktiven Werten (»unten links«) sind jeweils auch die negativen prädiktiven Werte (»oben rechts«) mit abgebildet. Die gleichfalls mit eingezeichnete Diagonale entspräche einem Test, bei dem die A-posteriori-Wahrscheinlichkeit gleich der A-priori-Wahrscheinlichkeit ist, der Untersucher also nach Testdurchführung, salopp ausgedrückt, genauso schlaue ist wie vorher.

Die Abbildung verdeutlicht zweierlei: Erstens weisen die A-priori-Wahrscheinlichkeiten eine erhebliche Schwankungsbreite auf (0.5 bis 27.4 %). Dies deckt sich auch mit Mitteilungen aus der Literatur, in denen Prävalenzangaben für die Osteoporose im allgemeinen, je nach Alter der untersuchten Patienten, zwischen 25 % [9] und 100 % [13] und für Wirbelkörperfrakturen im speziellen, je nach Alter der Patienten und Definition von Wirbelkörperfrakturen<sup>4</sup>, zwischen 3 % [17] und 83 % [28] gemacht werden. Somit sind auch allgemeingültige Angaben zu den prädiktiven Werten der Knochendichtemessung bei der Osteoporose sinnlos, diese müssen vielmehr im Zusammenhang mit der jeweilig beobachteten A-priori-Wahrscheinlichkeit gesehen werden.

Zweitens zeigt sich, daß der Informationsgewinn durch die Knochendichtemessung – also der Vergleich von A-priori- und A-posteriori-Wahrscheinlichkeiten – bezüglich des Kriteriums Osteoporose-assoziierte Fraktur eher gering wirkt.

Die Bedeutung der prädiktiven Werte läßt sich gut anhand eines Beispiels demonstrieren: Bei der zweitältesten Kohortenstudie von *Khairi* aus dem Jahr 1976 [19] mit einer A-priori-Wahrscheinlichkeit (Erkrankungshäufigkeit während des Beobachtungszeitraumes) von 27.4 % zeigt sich eine Sensitivität von 27 % bei festgesetzter Spezifität von 90 %. Hieraus errechnet sich ein positiver prädiktiver Wert von 50.4 %. Das heißt, bei einer Therapieentscheidung (zur Prävention Osteoporose-bedingter Frakturen) auf dieser Basis würde etwa die Hälfte der so identifizierten (also als »pathologisch« eingestuft) Frauen unnötig behandelt, während gleichzeitig nur 27 % der Patientinnen, die später eine Fraktur erleiden, richtig erkannt und einer vorbeugenden Therapie zugeführt werden könnten. Möchte man diesen Anteil erhöhen (z.B. auf 90 %), würde gleichzeitig die Spezifität deutlich reduziert und damit der positive prädiktive Wert auf 31.4 % sinken, womit schon nahezu 70 % der so erfaßten Frauen überflüssiger Weise behandelt werden müßten. Unter der Annahme

niedrigerer A-priori-Wahrscheinlichkeiten werden die positiven prädiktiven Werte noch ungünstiger ausfallen. Ob dies die Basis von Therapieentscheidungen für eine große Zahl betroffener Frauen (F Indikation: »Östrogen-Mangel der Frau«) bilden kann, erscheint – vorsichtig ausgedrückt – zweifelhaft.

Kritiker dieser Einschätzung werden einwenden, daß sich die gezeigten Zahlen nur auf die SPA beziehen, das heißt, die Methode, die inzwischen als veraltet gilt und gar nicht mehr auf dem Markt ist. Dem ist entgegenzuhalten, daß für die neueren Verfahren DXA und aQCT nur jeweils eine prospektive Studie vorliegt, für die DPA immerhin zwei. Die in diesen Arbeiten gewonnenen Ergebnisse entsprechen jedoch – gleichgültig ob als Sensitivität bzw. Spezifität oder als relatives Risiko ausgedrückt – den Studien mit der SPA-Methode.

Schließlich bleibt festzustellen, daß ein »Wirksamkeitsnachweis« der Knochendichtemessung – also die Prüfung der Frage, ob sich aus der gewonnenen Information gemeinsam mit der sich daraus ableitenden Konsequenz auch ein Nutzen für den Patienten ergibt – bislang nicht erbracht bzw. publiziert worden ist. Auch der präziseste und informativste Test hat für die klinische Anwendung nur geringe Berechtigung, wenn sich aus seinen Ergebnissen keinerlei Konsequenzen ergeben.

Die Überprüfung der »Wirksamkeit« einer Beeinflussung von Risikofaktoren sollte im Rahmen von randomisierten Interventionsstudien erfolgen. Eine solche Interventionsstudie, in der bei Patientinnen mit am Oberschenkelhals gemessener, »niedriger« Knochendichte die Hypothese geprüft werden soll, ob das Bisphosphonat »Alendronate« die Frakturrate senken kann, wird derzeit in den USA durchgeführt [3]. Mit ersten Ergebnissen ist allerdings frühestens 1997 zu rechnen. Bemerkenswert hierbei ist, daß »Alendronate« als Medikament weder zur Prävention noch zur Therapie der Osteoporose bisher zugelassen ist.

Als Fazit bleibt, daß die Knochendichtemessung rein quantitativ betrachtet zwar ein gut untersuchtes diagnostisches Verfahren zu sein scheint, die Daten zur klinischen Aussagekraft aus den (vergleichsweise wenigen) relevanten prospektiven Untersuchungen aber eher ungünstig erscheinen, und der Nachweis eines Nutzens der Kenntnis der Knochendichte (noch) nicht gezeigt worden ist.

## Therapie

Die vierte und letzte Fragestellung nach einer ausreichend gesicherten Therapie (bzw. Prophylaxe) der Osteoporose hängt – wie die Bemerkungen zu Interventionsstudien verdeutlichen sollten – auch mit der Diagnostik, also in diesem Zusammenhang mit der Knochendichtemessung, zusammen. Wird das Aufhalten eines Knochenmasseverlustes bzw. das »Anheben« der Knochenmasse als ausreichendes Ziel einer Osteoporose-Therapie angesehen, dann dürfen einige therapeutische Prinzipien einen diesbezüglichen »Wirksamkeitsnachweis« für sich in Anspruch nehmen. Das Beispiel der Fluoridtherapie hat jedoch gezeigt, daß dieses »Surrogatkriterium« für die Beurteilung der Effektivität einer Osteoporose-Therapie nicht ausreichen kann. Während mit Fluoriden, als potente Stimulatoren der Osteoblasten, dramatische Anstiege der Knochendichte erzielt werden konnten, führte dies andererseits nicht zu einer Abnahme der Frakturrate gegenüber Placebo. Dies ist das Ergebnis der beiden einzigen kontrollierten, randomisierten Therapiestudien mit Fluoriden, bei denen die Frakturrate das Zielkriterium darstellte [20, 42]. Es ist viel und kontrovers über diese beiden Studien diskutiert worden – Hauptkritikpunkt ist eine möglicherweise zu hoch gewählte Dosierung –, dennoch haben sie sicher auch mit dazu beigetragen, daß es inzwischen allgemeiner Konsens ist, nur noch Informationen über Frakturen (bzw. deren Verhinderung) als relevantes Zielkriterium von Studien zur Prävention und Therapie der Osteoporose zu akzeptieren [62].

Abbildung 7 zeigt die gegenwärtig wichtigsten, vorgeschlagenen Therapieprinzipien zur Behandlung und Prävention der Osteoporose.

Abb. 7: Therapieprinzipien zur Behandlung der Osteoporose

- Körperliche Aktivität, Vermeidung von Nikotin und Alkohol, gesunde Ernährung etc.
- Kalzium (-Substitution)
- Vitamin D
- Östrogen/Gestagen (-Substitution)
- Kalzitonin
- Bisphosphonate
- Anabolika
- Fluoride
- Sonstige (Parathormon, Wachstumsfaktor, ADFR)

Man könnte sich die Beantwortung der Frage nach einer gesicherten Therapie der Osteoporose leicht machen und nur eine im letzten Jahr in der Zeitschrift »Der Internist« erschienene Arbeit (»Was ist gesichert in der Behandlung der Osteoporose der Frau in der Menopause ?«) zitieren. Der Autor kommt in jener Übersichtsarbeit zu dem Schluß: »Die ungenügenden Daten zum Beweis der Wirksamkeit der genannten Therapien hinsichtlich der Abnahme von Frakturen sind ein Grund, weshalb vergleichende Therapiestudien ... in Angriff genommen werden« [62]. Trotz dieser eindeutigen Aussage erscheint es lohnend, die o.g. Therapieprinzipien kurz einzeln zu erörtern, da die zitierte Äußerung als Einzelmeinung von Vertretern anderer Fachgebiete, die das Krankheitsbild der Osteoporose ebenfalls für sich in Anspruch nehmen, abgelehnt werden könnte.

Ausreichend viel Bewegung, gesunde Ernährung und das Meiden toxischer Genußmittel können als allgemeingültige Empfehlungen angesehen werden, für die es prinzipiell keiner Bestimmung der Knochendichte bedarf. Sowohl für diese wie auch für die (alleinige) Kalzium- und Anabolika-Therapie und die unter »Sonstige« subsumierten Therapieprinzipien existieren keine den heutigen Anforderungen an Arzneimittelprüfungen genügende Studien, die eine Reduktion der Frakturrate gezeigt hätten [43].

Eine 1992 publizierte Studie konnte für eine Kombinationsbehandlung von Kalzium und Vitamin D3 gegenüber Placebo bei Bewohnerinnen von Seniorenheimen und -residenzen mit einem Durchschnittsalter von 84 Jahren (!) eine Abnahme der Frakturhäufigkeit demonstrieren [5]. Die untersuchten Patientinnen können sicher nicht als repräsentativ für die hier diskutierte Zielgruppe peri- und früh postmenopausaler Frauen angesehen werden. Möglicherweise wurde nur ein in dieser Altersgruppe wahrscheinlicher Vitamin-D-Mangel erfolgreich mit einer Vitamin-D3-Substitution behandelt, die Abgrenzung zu einer erfolgreichen Osteoporose-Therapie ist somit schwierig. In einer weiteren Studie, ebenfalls 1992 veröffentlicht, zeigte sich eine Behandlung mit Vitamin-D3 gegenüber einer Kalzium-Therapie hinsichtlich neu aufgetretener Frakturen überlegen [56]. Diese Arbeit weist jedoch methodische Schwächen auf – sie wurde nicht doppelt-blind geführt, und bei einer »drop-out-Rate« von immerhin gut 30 % wurde keine »intention-to-treat-Analyse« vorgenommen – und kann nur schwerlich als »Wirksamkeitsnachweis« akzeptiert werden.

Für die Östrogene gab es – obschon unzweifelhaft für die Verhinderung osteoporotischer Frakturen als wirksam angesehen [63] – bis



1992 keine einzige (publizierte) kontrollierte, randomisierte Prüfung mit Zielkriterium Frakturrate. Die diesbezügliche Evidenz ergab sich ausnahmslos aus epidemiologischen Fall-Kontroll- und Kohortenstudien, die bekanntermaßen keine Kausalität, sondern nur Assoziationen feststellen können. Eine 1993 auf dem Kongreß der International Epidemiological Association (IEA) in Sydney vorgestellte Meta-Analyse dieser epidemiologischen Untersuchungen [35], kam zu dem Ergebnis, daß sich das Ausmaß der in den einzelnen Studien gefundenen Risikominderung durch Östrogene (bezüglich Hüftfrakturen) umgekehrt proportional zur Qualität der jeweiligen Studien verhält. Die bisher einzige kontrollierte, randomisierte klinische Prüfung von (transdermal applizierten) Östrogenen mit Zielkriterium Frakturrate wurde schließlich 1992 veröffentlicht [27]. Die Autoren dieser Studie berichten, daß sie erstmals eine Reduktion der Wirbelkörperfrakturrate durch eine Östrogen-Substitution gegenüber einer Plazebothherapie nachweisen konnten. Die »statistische Signifikanz« für diese Aussage ergibt sich allerdings nur, wenn Patientinnen mit mehrfach erlittenen Frakturen auch mehrfach gezählt werden. Vergleicht man aber – wie sonst in Therapieprüfungen allgemein üblich – nicht die Zahl einzelner Frakturen, sondern die Zahl von Patientinnen mit Frakturen, dann zeigt sich kein »statistisch signifikantes« Ergebnis mehr (Chi-Quadrat-Test).

Zu den Bisphosphonaten wurden 1990 zwei kontrollierte, randomisierte Studien veröffentlicht, die einen Wirksamkeitsnachweis hinsichtlich der Abnahme von Wirbelkörperfrakturen für sich in Anspruch nehmen. Bei der von *Storm und Mitarbeitern* publizierten Arbeit [55] zeigte sich ein »statistisch signifikantes« Ergebnis nur in einer Untergruppenanalyse, während die positiven Ergebnisse der zweiten Arbeit von *Watts und Mitarbeitern* [60], nach zwei Jahren Beobachtungszeit veröffentlicht, im dritten Jahr wieder verschwanden [62]. Dies führte denn auch zu der Forderung, daß Studien zur Frakturrate – angesichts des natürlichen Verlaufs von osteoporotischen (Wirbelkörper-)Frakturen – auf einen deutlich längeren Beobachtungszeitraum ausgelegt sein müßten, um sichere Aussagen machen zu können [40].

In dem eben besprochenen Zusammenhang muß auch die einzige bislang für das Kalzitonin in der Literatur beschriebene kontrollierte, randomisierte Studie zur Behandlung der Osteoporose mit Zielkriterium Frakturrate gesehen werden [39]. In dieser vierarmigen Prüfung (3 Kalzitonin-Arme in aufsteigender Dosierung, 1 Plazebo-Arm) zeigte sich nach zwei Jahren eine »statistisch

signifikant« niedrigere Rate von neu aufgetretenen Wirbelkörperfrakturen in den (zu diesem Zweck zusammengefaßten) Kalzitoin-Armen gegenüber der Plazebogruppe. Neben methodischen Problemen der Arbeit (keine intention-to-treat-Auswertung bei einer relativ hohen Zahl von »drop outs«) ist bemerkenswert, daß sich die Gruppen (Plazebo/Kalzitoin) bezüglich ihrer Eingangsvoraussetzungen deutlich unterschieden: So betrug die Prävalenz vorbestehender Wirbelkörperfrakturen in der Plazebogruppe nur 4 % gegenüber 12 % in den Kalzitoin-Gruppen. Eine Randomisierung vorausgesetzt, wird man also eine solche Verteilung als ein Zufallsprodukt ansehen. Bei den neu aufgetretenen Wirbelkörperfrakturen im Verlauf der Studie ergab sich eine praktisch umgekehrte Verteilung: 3 % neu aufgetretene Frakturen in den Kalzitoin-Armen gegenüber 13 % in der Plazebo-Gruppe. Betrachtet man nun die Gesamtzahl aller Frakturen (vorbestehende + neu aufgetretene) nach zwei Jahren zwischen den beiden Gruppen ergibt sich kein Unterschied.

Zusammenfassend kann die eingangs zu diesem Abschnitt zitierte Feststellung nur uneingeschränkt bestätigt werden. Eine nach den heutzutage gültigen Kriterien ausreichend gesicherte und allgemein akzeptierte Therapie der Osteoporose gibt es gegenwärtig nicht. Für die als Indikationsbereich genannte Gruppe peri- und früh postmenopausaler Frauen ist die Situation noch schlimmer: Die Frage nach einer erfolgreichen »Therapie« zur Verhinderung Osteoporose-assoziiierter Frakturen ist nach unserem Kenntnisstand noch überhaupt nicht im Rahmen einer kontrollierten, randomisierten Studie untersucht worden. Alle zitierten Studien befaßten sich entweder mit im Senium befindlichen Frauen oder untersuchten Patientinnen mit vorbestehenden osteoporotischen Veränderungen.

### *Fazit*

Es wurde der Frage nachgegangen, ob Knochendichtemessungen zur »Früherkennung der Östrogenmangel-Osteoporose«, nach wissenschaftlichen Gesichtspunkten betrachtet, gerechtfertigt sind. Ob als Screening-Untersuchung bezeichnet oder nicht, betrifft diese »Indikation« breite Bevölkerungsschichten, weshalb bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein sollten, um die Frage bejahen zu können. Es zeigt sich, daß drei der vier zu fordernden Voraussetzungen nicht erfüllt sind:

Die Osteoporose ist zwar eine Erkrankung von hoher sozialmedizinischer Bedeutung (Voraussetzung I), es handelt sich bei ihr

allerdings um eine nicht ausreichend definierte Krankheit (II), deren Therapie- bzw. Präventionsmöglichkeiten nicht hinreichend gesichert sind (IV). Knochendichtemessungen als Basis eines Screenings bei »Östrogen-defizienten Frauen« sind nicht genügend evaluiert und in ihrer Wirksamkeit (im Sinne von Interventionsstudien) nicht untersucht (III). Somit ist nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand nicht belegt, daß die Bestimmung der Knochendichte für die betroffenen Frauen einen Nutzen erbringt.

Neben der Indikation »Früherkennung einer Östrogenmangel-Osteoporose« werden noch zahlreiche weitere Indikationen für eine Knochendichtemessung genannt:

- Patienten mit Wirbelkörperfrakturen bzw. -verformung
- Glukokortikoid-Therapie
- Asymptomatischer primärer Hyperparathyreoidismus
- Hypogonadismus des Mannes
- Sekundäre Osteoporose / komplexe Osteopathien
- Verlaufskontrolle (unter Therapie)

Auch diese Indikationen lassen sich auf ihren Nutzen hin überprüfen. Es hätte den Rahmen der vorliegenden Arbeit gesprengt, im einzelnen darauf einzugehen, aber es erscheint aus den gleichen Überlegungen wenig wahrscheinlich, daß die Kenntnis der Knochendichte hierbei eine Konsequenz nach sich zieht, bzw. das therapeutische Handeln von einem Knochendichtemeßwert abhängig gemacht werden sollte. Soll die Osteodensitometrie als Verlaufskontrolle einer Osteoporose-Therapie eingesetzt werden, muß auch hier die Sinnhaftigkeit in Frage gestellt werden, weil es keinen Beleg dafür gibt, daß die therapeutische Beeinflussung der Knochendichte einen Nutzen erbringt.

Korrespondenzadresse: Stefan Lange

Abt. f. Medizinische Informatik und Biomathematik, Ruhr-Universität Bochum  
Overbergstraße 17, D-44801 Bochum

### *Anmerkungen*

- 1 Im deutschsprachigen Raum wird häufig als übergreifende Bezeichnung für beide Lokalisationen nur die Oberschenkelhalsfraktur verwendet, während sie im anglo-amerikanischen Schrifttum oft unter dem Begriff »Hüftfraktur« zusammengefaßt wird.
- 2 Hierbei muß allerdings berücksichtigt werden, daß solche Berechnungen nicht bei allen veröffentlichten Kohortenstudien möglich sind, da die Darstellung der Ergebnisse in den jeweiligen Publikationen dies zum Teil nicht zuläßt. Allerdings

können von den bisher publizierten 13 Kohortenstudien bei zehn, zumindest von Teilergebnissen, Sensitivität und Spezifität im nachhinein berechnet werden [4, 6, 7, 8, 10, 14, 18, 19, 26, 46, 53, 54].

- 3 Die Tatsache, daß für die Beobachtung einer einzigen Kohorte mehrere Arbeiten (u.a. für unterschiedliche Frakturereignisse als Zielkriterien) veröffentlicht wurden, führt dazu, daß die Anzahl der Publikationen größer als die Anzahl der Kohortenstudien ist.
- 4 Auch für Wirbelkörperfrakturen als Hauptmanifestationsform der Typ-1-Osteoporose existiert keine allgemein akzeptierte Definition.

### Literaturverzeichnis

- [1] Avioli LV (1991) Significance of osteoporosis: a growing international health care problem. *Calcif-Tissue-Int.* 1991; 49 Suppl: S5-7
- [2] Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W (1992) Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J-Bone-Miner-Res.* 1992 Jun; 7(6): 633-8
- [3] Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR (1993) Design of the Fracture Intervention Trial. *Osteoporos-Int.* 1993; Suppl.3: S29-39
- [4] Busacchi P, Gnudi S, Mongiorgi R, Pelusi G, Gentile G (1991) Evaluation by means of radius bone densitometry of the fracture risk due to osteoporosis in post-menopause. *Clin-Exp-Obstet-Gynecol.* 1991; 18(3): 181-3
- [5] Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier, PJ (1992) Vitamin D3 and Calcium to Prevent Hip Fractures in Elderly Women. *N-Engl-J-Med.* 1992; 327(23): 1637-42
- [6] Cleghorn DB, Polley KJ, Bellon MJ, Chatterton J, Baghurst PA, Nordin BE (1991) Fracture rates as a function of forearm mineral density in normal postmenopausal women: retrospective and prospective data. *Calcif-Tissue-Int.* 1991 Sep; 49(3): 161-3
- [7] Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner WS, Cauley JA, Genant HK, Mascioli SR, Scott JC, Seeley DG, Steiger P, et al. (1990) Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA.* 1990 Feb 2; 263(5): 665-8
- [8] Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM (1993) Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet.* 1993; 341: 72-5
- [9] Felsenberg D, Kalender WA, Banzer D, Schmilinsky G, Heyse M, Fischer E, Schneider U (1988) Quantitative computertomographische Knochenmineralgehaltsbestimmung. *ROFO.* 1988 Apr; 148(4): 431-6
- [10] Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE (1989) Predicting fractures in women by using forearm bone densitometry. *Calcif-Tissue-Int.* 1989 Apr; 44(4): 235-42
- [11] Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE (1990) The predictive value of forearm bone mineral content measurements in men. *Bone.* 1990; 11(4): 229-32
- [12] Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE (1991) The predictive value of bone loss for fragility fractures in women: a longitudinal study over 15 years. *Calcif-Tissue-Int.* 1991 Aug; 49(2): 90-4

- [13] Hall FM (1987) Bone mineral screening for osteoporosis. *N-Engl-J-Med.* 1987; 317: 316
- [14] Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C (1991) Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ.* 1991 Oct 19; 303(6808): 961-4
- [15] Hui SL, Slemenda CW, Johnston CCJ (1988) Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J-Clin-Invest.* 1988 Jun; 81(6): 1804-9
- [16] Hui SL, Slemenda CW, Johnston CCJ (1989) Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann-Intern-Med.* 1989 Sep 1; 111(5): 355-61
- [17] Kanis JA, McCloskey EV (1992) Epidemiology of vertebral osteoporosis. *Bone.* 1992; 13 Suppl 2: S1-10
- [18] Kelsey JL, Browner WS, Seeley DG, Nevitt MC, Cummings SR (1992) 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
- [19] Khairi MR, Cronin JH, Robb JA, Smith DM, Johnston CCJ (1976) Femoral trabecular-pattern index and bone mineral content measurement by photon absorption in senile osteoporosis. *J-Bone-Joint-Surg-Am.* 1976 Mar; 58(2): 221-6
- [20] Kleerekoper M, Peterson EL, Nelson DA, Phillips E, Schork MA, Tilley BC, Parfitt AM (1991) A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for postmenopausal osteoporosis. *osteoporos-Int.* 1991 Jun; 1(3): 155-61
- [21] Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J (1989) Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen. Im Auftrag der Arbeitsgruppe »Methoden der Prognose- und Entscheidungsfindung« in der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Dokumentation, Informatik und Statistik e.V. (GMDS). *Nucl-Med.* 1989; 28: 255-60
- [22] Köbberling J, Trampisch HJ, Windeler J (1990) Memorandum for the Evaluation of Diagnostic Measures. *J-Clin-Chem-Clin-Biochem.* 1990; 20(12): 873-9
- [23] Köbberling J, Richter K, Trampisch HJ, Windeler J (1991) Methodologie der Medizinischen Diagnostik. Entwicklung, Beurteilung und Anwendung von Diagnoseverfahren in der Medizin. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1991
- [24] Law MR, Wald NJ, Meade TW (1991) Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. *BMJ.* 1991 Aug 24; 303(6800): 453-9
- [25] Law MR, Wald NJ, Meade TW (1992) Screening for osteoporosis. *Lancet.* 1992 Mar 14; 339(8794): 680
- [26] Lester GE, Anderson JJ, Tylavsky FA, Sutton WR, Stinnett SS, DeMasi RA, Talmage RV (1990) Update on the use of distal radial bone density measurements in prediction of hip and Colles' fracture risk. *J-Orthop-Res.* 1990 Mar; 8(2): 220-6
- [27] Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, Hodgson SF, Kotowicz MA, Lane AW, Judd HL, Caplan RH, Riggs BL (1992) Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann-Intern-Med.* 1992 Jul 1; 117(1): 1-9
- [28] Melton LJ, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL (1989) Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am-J-Epidemiol.* 1989 May; 129(5): 1000-11

- [29] Melton LJ, Eddy DM, Johnston CCJ (1990) Screening for osteoporosis. *Ann-Intern-Med.* 1990 Apr 1; 112(7): 516-28
- [30] Minne HW (1991) Klinik und röntgenologische Verlaufskontrolle der Osteoporose. *Internist-Berl.* 1991 Feb; 32(2): 70-5
- [31] NN (1989) Clinical indications for bone mass measurements. A report from the Scientific Advisory Board of the National Osteoporosis Foundation. *J-Bone-Miner-Res.* 1989 Nov; 4 Suppl 2: 1-28
- [32] NN (1991) Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am-J-Med.* 1991 Jan; 90(1): 107-10
- [33] NN (1992) Screening for osteoporosis to prevent fractures. *Effective Health Care*, 1992 (No 1). (Inquiries to Nick Freemantle, Effective Health Care, School of Public Health, University of Leeds, 32 Hyde Terrace, Leeds LS 29 LN, UK)
- [34] NN (1993a) Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Osteoporosis. *Am-J-Med.* 1993; 94: 646-50
- [35] O'Connell DL, Henry D, Robertson J, Lau E, Gillespie W, Sprogis A, Cumming R (1993) Oestrogens in the prevention of postmenopausal osteoporosis and fracture: A meta-analysis. (New Pathways in Epidemiology. International Epidemiological Association, Thirteenth Scientific Meeting, Sydney, 26-29 September 1993: 70)
- [36] NN (1993c) Rationale Anwendung der Osteodensitometrie. 19.-20. November in Würzburg
- [37] NN (1993d) STRATEC NEWS-LETTER. Ausgabe 1, Juni 1993: 14
- [38] NN (o.J.) Osteoporosis and Bone Densitometry. A Serious Bone Problem that Affects Mostly Women. Pacific Health Osteoporosis Center. 515 West Pueblo Street, Santa Barbara, California 93105
- [39] Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C (1992) Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ.* 1992 Sep 5; 305(6853): 556-61
- [40] Papapoulos SE, Landman JO, Bijvoet OL, Lowik CW, Valkema R, Pauwels EK, Vermeij P (1992) The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Bone.* 1992; 13 Suppl 1: S41-9
- [41] Reiners C (1992) Quantitative Bestimmung der Knochenmasse: Heutiger Stand der Methoden. *Med-Orthop-Tech.* 1992; 112: 138-46
- [42] Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, Cedel SL, Melton LJ3 (1990) Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N-Engl-J-Med.* 1990 Mar 22; 322(12): 802-9
- [43] Riggs BL, Melton LJ3 (1992) The prevention and treatment of osteoporosis. *N-Engl-J-Med* 1992; 327(9): 620-7
- [44] Ringe JD (1991) Osteoporose-Pathogenese, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten. (Ringe, J. D. ) Berlin 30, De Gruyter & Co. 1991
- [45] Ringe JD (1993) Osteoporose-Diagnose, Prophylaxe und Therapie. *Arzneimitteltherapie.* 1993; 11(9): 302-8
- [46] Ross PD, Wasnich RD, Heilbrun LK, Vogel JM (1987) Definition of a spine fracture threshold based upon prospective fracture risk. *Bone.* 1987; 8(5): 271-8
- [47] Ross PD, Wasnich RD, Vogel JM (1988) Detection of prefracture spinal osteoporosis using bone mineral absorptiometry. *J-Bone-Miner-Res.* 1988 Feb; 3(1): 1-11

- [48] Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD (1991) Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann-Intern-Med.* 1991 Jun 1; 114(11): 919-23
- [49] Ross PD, Genant HK, Davis JW, Miller PD, Wasnich RD (1993) Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteoporos-Int.* 1993; 3(3): 120-6
- [50] Schneider HP, Doren M (1992) Osteoporose aus gynäkologischer Sicht. *Zentralbl-Gynäkol.* 1992; 114(7): 333-50
- [51] Schneider P (1992) Knochendichtebestimmung: Indikation und Stellenwert. *Nuklearmediziner.* 1992; 15(4): 253-60
- [52] Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR (1991) Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann-Intern-Med.* 1991 Dec 1; 115(11): 837-42
- [53] Smith DM, Khairi MRA, Johnston CCJ (1975) The loss of bone mineral with aging and its relationship to risk of fracture. *J-Clin-Invest.* 1975 Aug; 56(2): 311-8
- [54] Stegman MR, Recker RR, Davies KM, Ryan RA, Heaney RP (1992) Fracture Risk as Determined by Prospective and Retrospective Study Designs. *Osteoporos-Int.* 1992; 2(6): 290-7
- [55] Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH (1990) Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N-Engl-J-Med.* 1990 May 3; 322(18): 1265-71
- [56] Tilyard MW, Spears GFS, Thomson J, Dovey S (1992) Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Calcitriol or Calcium. *N-Engl-J-Med.* 1992; 326(6): 357-362
- [57] Wasnich RD, Ross PD, Heilbrun LK, Vogel JM (1985) Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements. *Am-J-Obstet-Gynecol.* 1985 Dec 1; 153(7): 745-51
- [58] Wasnich RD, Ross PD, Heilbrun LK, Vogel JM (1987) Selection of the optimal skeletal site for fracture risk prediction. *Clin-Orthop.* 1987 Mar(216): 262-9
- [59] Wasnich RD, Ross PD, Davis JW, Vogel JM (1989) A comparison of single and multi-site BMC measurements for assessment of spine fracture probability. *J-Nucl-Med.* 1989 Jul; 30(7): 1166-71
- [60] Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC3, Vanover MJ, et al. (1990) Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N-Engl-J-Med.* 1990 Jul 12; 323(2): 73-9
- [61] Windeler J, Trampisch HJ (1992) Methoden Medizinischer Forschung. *Arthroskopie.* 1992; 5: 146-56
- [62] Ziegler R (1993) Was ist gesichert in der Behandlung der Osteoporose der Frau in der Menopause? *Internist-Berl.* 1993; 34: 18-24
- [63] Kruse, H P (1992) Die Effektivität der Östrogen-Gestagen-Substitution zur Prävention der Osteoporose. *Med-Welt.* 1992 Feb; 43(2): 173-6