

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Sinnvolle Osteoporosetherapie

Bonelli J, Resch H, Stoll M

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskelettale Erkrankungen

2006; 13 (2), 40-46

Homepage:

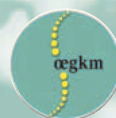
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Sinnvolle Osteoporosetherapie*

J. Bonelli, H. Resch¹, M. Stoll

In der heute weltweit eingeforderten EBM (Evidence-based Medicine) werden die praktisch tätigen Ärzte mit einer Unmenge von statistischen Daten konfrontiert, aus denen die verschiedenen Verantwortungsträger in unserem Gesundheitssystem ihre Argumente für oder gegen eine neue Therapie beziehen. Ärzte fühlen sich dann verpflichtet, ein neues Medikament zu verschreiben, einerseits aus dem Verantwortungsgefühl heraus, ihren Patienten die bestmögliche Medizin anzubieten, andererseits aber auch, weil sie Regreßansprüche durch die Patienten und ihre Anverwandten fürchten, wenn sie ein neues Medikament nicht verschreiben. Dabei spielt die Art und Weise, wie eine neue Therapie in der Öffentlichkeit dargestellt wird, eine erhebliche Rolle, und es stellt sich immer mehr die Frage, wie relevant die sog. signifikanten Daten wirklich sind, d. h. wie sinnvoll eine bestimmte Therapie für den konkreten Patienten ist. So wird z. B. auf der Basis von relativen Risikozahlen immer wieder behauptet, daß mit bestimmten Medikamenten Leben gerettet oder Knochenbrüche, Herzinfarkte, Schlaganfälle usw. „verhindert“ werden können. In Wirklichkeit kommt es jedoch meist nur zu einer relativ geringen Verschiebung des Todeszeitpunktes bzw. des „verhinderten“ Ereignisses. So kann z. B. durch eine Therapie der Osteoporose eine Schenkelhalsfraktur bestenfalls um zwei Jahre hinausgeschoben, jedoch nicht gänzlich verhindert werden. Dabei ist darauf zu achten, daß die Behandlung zum optimalen Zeitpunkt begonnen wird, um den Patienten, aber auch das Gesundheitsbudget, nicht durch eine unnötig lang dauernde Behandlung zu belasten. Bei der präklinischen Osteoporose z. B. ist der Effekt einer Behandlung, die mit dem 65. Lebensjahr begonnen wird, gleich effektiv wie eine Behandlung ab dem 50. Lebensjahr (Einsparung von 15 Behandlungsjahren!). Die Sinnorientierte Medizin (S.O.M.) beschäftigt sich auf Basis der EBM-Daten mit der mathematischen Berechnung solcher Fragen.

Today's Evidence-based Medicine (EBM) has brought the practicing physician a vast amount of statistical evidence from which various stakeholders in the health care system obtain their arguments for and against the use of new therapies. Physicians assume an obligation to prescribe these new treatment options for their patients, firstly because of their eagerness to provide the best medicine and secondly because of their fear of litigations. The way, how research data are presented, however, influences help care decisions and can greatly affect a physician's perception of treatment benefits and his willingness to prescribe. Results of randomised controlled trials for instance mostly are presented in terms of relative risk reduction and commonly declare this treatment to be "life saving" or to "prevent" definite events. Sometimes the data show that the effect of treatment in real terms is only a relatively small event-free lifetime gain depending also on age. E. g. the expected event-free lifetime gain of hip fracture due to therapy of osteoporosis is about 2 years. Thereby it makes no difference whether a therapy is started at age 50 or at age 65 (saving 15 treatment years!). It is concluded, that EBM-based concepts such as Number Needed to Treat (NNT), absolute risk and relative risk fall short in ensuring real benefit for the patient, thus data should better express in terms of expected lifetime gain according to the mathematic model of Sense Oriented Medicine (S.O.M.). **J Miner Stoffwechs** 2006; 13 (2): 40–46.

1. Sinnorientierte Medizin (S.O.M.) – Ein Konzept zur Beurteilung der Relevanz von EBM-Daten

Heute wird weltweit eine sog. Evidence Based Medicine (EBM) eingefordert [1]. Dazu werden immer mehr groß-angelegte kontrollierte randomisierte Multicenterstudien durchgeführt und mit Hilfe bestimmter statistischer Techniken zu Metaanalysen zusammengefaßt.

Wenngleich die EBM sicherlich sehr positive Seiten hat – z. B. zur Eindämmung der Scharlatanerie jeglicher Provenienz –, so besteht die Kehrseite dieser Entwicklung nun darin, daß Ärzte heute mit einer Unmenge von Daten konfrontiert werden, aufgrund derer eine ganz bestimmte Therapie zum Teil mit einer Unbedingtheit gefordert wird, die den Arzt in ein fast unlösbares Entscheidungsdilemma stürzen kann. Da steht auf der einen Seite die Pharmaindustrie, dann die Leitlinienmedizin von sog. Expertenkommissionen und Konsenskonferenzen. Da steht die Begehrlichkeit mancher Patienten, halbgebildet aus Boulevardpresse und Internet, bis hin zu gerichtlichen Drohungen, wenn gewisse medizinische Maßnahmen nicht prompt bereitgestellt werden [2]. Auf der anderen Seite steht der Arzt unter den bekannten ökonomischen Zwängen, vor allem unter dem Druck der Krankenkassen, die die Verantwortung für jede Art von Sparmaßnahmen in Kooperation mit den Ärzten tragen müssen.

*) Dieser Artikel bringt Teilergebnisse der Studie „S.O.M. Sinnorientierte Medizin. Eine Methode zur Risiko-/Nutzen-Analyse medizinischer Maßnahmen am Beispiel der Hormonersatztherapie und Osteoporosebehandlung“, die vom Fonds „Gesundes Österreich“ unterstützt wurde.

Aus dem IMABE-Institut für Medizinische Anthropologie und Bioethik und dem ¹Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Wien

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Johannes Bonelli, IMABE-Institut für Medizinische Anthropologie und Bioethik, A-1030 Wien, Landstraßer Hauptstraße 4/13, E-mail: bonelli@imabe.org

So stellt sich hier immer deutlicher die Frage, wie die Fülle von Daten der EBM sinnvoll für den einzelnen Patienten angewendet werden soll. Oder anders gefragt: Wie relevant sind die signifikanten Daten der präsentierten Studien wirklich? Wissenschaftlich gesicherte Daten sind zwar ein notwendiger, keinesfalls aber schon ein hinreichender Grund, um eine Therapie im Einzelfall zu beginnen. EBM legitimiert zu einem KANN, verpflichtet aber nicht zu einem MUSS! Immer sollte in einem weiteren Schritt die Frage gestellt werden: Wie sinnvoll (relevant) ist diese Therapie für den konkreten Patienten?

Ziel ärztlichen Handelns ist immer das Wohl des einzelnen Patienten und nicht der statistische Benefit eines Gesamtkollektivs, das am grünen Tisch diverser Expertengruppen bzw. Gesundheitsökonomien existiert. Dieses Dilemma wird weiter kompliziert durch eine oft unsachgemäß übertriebene Interpretation und Präsentation von Studienergebnissen. Das Konzept einer sinnorientierten Medizin (S.O.M.) beschäftigt sich eingehend mit dieser Problematik und bietet Ansätze für eine Lösung, bei der versucht wird, die Ergebnisse der EBM zu quantifizieren und für den einzelnen Patienten auf sinnvolle Weise nutzbar zu machen [3]. In der Folge werden diese Ansätze und deren Anwendbarkeit anhand der Osteoporosebehandlung erläutert.

1.1. Absolutes und relatives Risiko

Es ist heute allgemein üblich, Behandlungserfolge durch die relative Risikoreduktion anzugeben. So wird z. B. bei der Osteoporosebehandlung von einer Reduktion der Frakturaten um 20 bis 50 Prozent (Relative Risikoreduktion 0,8 bis 0,5) gesprochen (oder in der Kardiologie von einer Risikoreduktion in bezug auf das Auftreten eines tödlichen Herzinfarkts z. B. um 37 %) [4]. Diese Art der Präsentation von Studienergebnissen ist allerdings irreführend, weil sie das absolute Risiko und damit das wahre Ausmaß des therapeutischen Effektes verschleiert. Die Reduktion des Risikos für eine Schenkelhalsfraktur von 12,5 % auf 8,75 %

(entspricht einer relativen Reduktion von 30 %) bei Hochrisikopatienten ist wohl anders zu werten als eine Reduktion von absolut 0,004 % auf 0,0028 % (ebenfalls relative Reduktion 30 %) bei einer 50jährigen gesunden Frau. Im letzteren Fall ist eine Therapie kaum relevant, weil davon nur jede 83.000. Frau betroffen ist. Daraus ist ersichtlich, daß die Angabe der relativen Risikozahlen ohne detaillierte Kenntnis der Daten in Wirklichkeit für die klinische Praxis wenig brauchbar ist.

Sie ist auch deshalb problematisch, weil die Art und Weise, wie Studienergebnisse präsentiert werden, einen enormen Einfluß auf die Verschreibungsgewohnheiten von Ärzten hat. So konnte in einer Studie zur Cholesterinsenkung gezeigt werden, daß 77 % der Ärzte geneigt waren, ein neues Medikament zu verschreiben, wenn relative Risikozahlen angegeben wurden, jedoch nur mehr 24 %, wenn dasselbe Ergebnis in absoluten Werten präsentiert wurde [5]. Aber auch die Angabe der absoluten Risikoreduktion reicht umgekehrt nicht aus, um das Ausmaß, d. h. die Effektivität einer Behandlung richtig einzuschätzen, denn sie läßt die krankheitsunabhängige, alterskorrelierte Lebenserwartung (Mortalitätsrate) des jeweiligen Patienten unberücksichtigt. Bei einer Mortalitätsrate von 0,6 % (z. B. bei einer 50jährigen Patientin) ist eine Risikoreduktion um 0,5 % viel, während bei einer Mortalitätsrate von 10 % oder mehr eine Risikoreduktion von 0,5 % zu vernachlässigen ist.

1.2. Verschiebung statt „Verhinderung“!

Häufig wird heute in der EBM zur Abschätzung der Effektivität einer Behandlung die sog. Number Needed to Treat (NNT = Anzahl der Personen, die behandelt werden müssen, damit ein Ereignis „verhindert“ werden kann) angegeben. Die NNT ist einfach der reziproke Wert des absoluten Risikos und hat daher keine zusätzliche Aussagekraft. Im Gegenteil – eine Risikoreduktion (z. B. durch Blutdrucksenkung, Cholesterinsenkung oder Erhöhung der Knochendichte) ist kein Lotteriespiel nach dem Alles-oder-nichts-Gesetz, das nur einen einzigen „Glückspilz“ trifft, während alle anderen leer ausgehen, sondern es profitiert natürlich in gewisser Weise jeder von einer Blutdrucksenkung oder von einer erhöhten Knochendichte. Deshalb ist die sog. NNT eher irreführend und man sollte daher mit der Behauptung vorsichtig sein, daß durch eine bestimmte Therapie Ereignisse, wie z. B. eine Schenkelhalsfraktur oder ein Herzinfarkt, gänzlich verhindert werden könnten, wie dies immer wieder auf Basis von Risikozahlen der EBM (NNT) kolportiert wird [6].

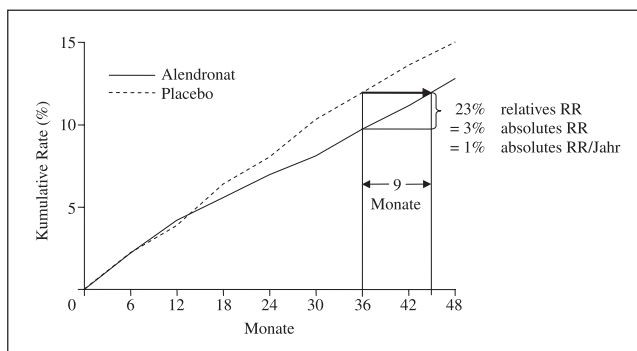


Abbildung 1: Kumulative Rate von Wirbelkörperfrakturen unter Placebo und unter Alendronat: Mit 9 Monaten Verspätung sind in der Behandlungsgruppe genauso viele Frakturen zu verzeichnen wie in der Kontrollgruppe (mod. nach [7]).

In Wirklichkeit können natürlich koronare Ereignisse, Schenkelhals- oder Wirbelkörperbrüche in den meisten Fällen nicht gänzlich verhindert, sondern bestenfalls hinausgezögert werden. Zur Illustration betrachte man die kumulative Frakturrate an Knochenbrüchen aus der Studie von Cummings und Mitarbeitern mit Alendronat (Abb. 1) [7]. Nach 3 Jahren betrug die Frakturrate in der Placebogruppe ca. 13 %, in der Behandlungsgruppe mit dem Bisphosphonat hingegen nur 10 %, d. h. aber nicht, daß die Differenz von 3 % der Patienten (relative Risikoreduktion von 23 %) keine Frakturen erleiden – dann müßte die Kurve der kumulativen Frakturrate in der Alendronat-Gruppe in Abbildung 1 nach 36 Monaten in ein Plateau auslaufen –, sondern bereits 9 Monate später hatten in der Bisphosphonatgruppe genauso viele Patienten eine Fraktur erlitten wie in der Kontrollgruppe. Es kann also durch die Osteoporosetherapie innerhalb von 4 Jahren bei 10 % aller Frauen nur eine relativ geringe Verschiebung des Frakturzeitpunktes um einige wenige Monate (im Mittel 4,5 Monate) erreicht werden. Dieser Effekt ist wohl ganz anders zu werten, als wenn von Frakturverhinderung gesprochen wird.

Man kann mit Hilfe eines mathematischen Computermodells die durchschnittliche Ereignisverschiebung (oder auch Lebensverlängerung) sehr gut berechnen (Methode K.Felsenstein [3]). In Abbildung 2 ist der Sachverhalt anhand eines Diagramms anschaulich dargestellt: Die Kurven zeigen die frakturfreie Überlebenszeit (alle Frakturen) von Frauen ab dem 50. Lebensjahr. Die punktierte Linie gibt die Verhältnisse des Normalkollektives wieder. Wie man sieht, fällt das frakturfreie Überleben etwa ab dem 70. Lebensjahr exponentiell ab. Die ausgezogene Kurve zeigt die Frakturrate bei 5fachem Risiko (manifeste Osteoporose). Durch die Therapie in diesem Kollektiv mit einer Risikoreduktion von 40 % (strichlierte Linie) kommt es zwar zu einer deutlichen Rechtsverschiebung der Frakturereignisse, keinesfalls aber kommt es zu einer Normalisierung oder gar zu einem völligen Sistieren der Frakturraten (was einer echten „Verhinderung“ entsprechen würde). Die Fraktur tritt allerdings deutlich später auf (Verschiebung um ca. 2 Jahre). Das Diagramm kann horizontal und vertikal ab-

gelesen werden (Pfeile!). Der horizontale Pfeil zeichnet den Median (0,5) der frakturfreien Überlebenszeit von 50 Jahre alten Frauen an. Daraus ist ersichtlich, daß im Normalkollektiv (punktierte Linie) der Zeitpunkt, bei dem 50 % der Patienten davor und 50 % danach eine Fraktur erleiden, um das 80. Lebensjahr anzusetzen ist (Schnittpunkt mit der punktierten Linie). Bei schwerer Osteoporose (ausgezogene Linie) kommt es zu einer Vorverschiebung der Frakturereignisse um ca. 8 Jahre (Schnittpunkt ausgezogene Linie). Durch eine Therapie mit einer Risikoreduktion um 40 % kann wie gesagt eine Verzögerung der Frakturereignisse um ca. 2 Jahre, nicht aber eine effektive „Verhinderung“ erreicht werden (Schnittpunkt mit der strichlierten Linie). Liest man das Diagramm vertikal, so kann daraus abgelesen werden, daß eine 50jährige Frau ohne Osteoporose (punktierte Linie) mit 50 %iger Wahrscheinlichkeit bis zum 80. Lebensjahr eine Knochenfraktur erleidet, eine Frau mit schwerer Osteoporose hingegen mit 90 %iger Wahrscheinlichkeit. Durch eine Therapie reduziert sich die Wahrscheinlichkeit im konkreten Fall auf ca. 75 %.

Diese Art der Darstellung als Ereignisverschiebung kombiniert das absolute und relative Risiko unter Berücksichtigung der Lebenserwartung und ist bei weitem realistischer und konkreter als die eher unanschaulichen Angaben über relative oder absolute Risiken bzw. die irreführende NNT. Deshalb wird in der S.O.M.-Analyse zur jeweiligen Risikoreduktion stets auch die entsprechende Ereignisverschiebung in Abhängigkeit vom Alter des Patienten berechnet (siehe Abschnitt 2.2).

Von Verhinderung im eigentlichen Sinne kann nur insofern gesprochen werden, als das Risiko, im Laufe des Lebens eine Fraktur zu bekommen (Lebenszeitrisko), dadurch sinkt, daß Patienten, die erst am Ende des Lebens eine Fraktur erlitten hätten, diese durch die therapiebedingte Verschiebung des Frakturereignisses nicht mehr erleben, weil ihre Lebenserwartung kürzer ist als das Verschiebungsintervall. Sie sterben sozusagen vorzeitig (vgl. Tab. 2).

1.3. Effektivitätsquotient (Wirkungsgrad)

Die quantitative Wirksamkeit einer Therapie kann auch durch den Effektivitätsquotient (E-Quotient) ausgedrückt werden. Er errechnet sich aus dem Verhältnis von Effekt (= gewonnene Lebensjahre bzw. gewonnene krankheitsfreie Lebenszeit = Differenz Ereigniseintritt) zur Behandlungsdauer und wird in Prozent angegeben. Die Effektivität berücksichtigt nicht nur das Ausmaß des Gewinns, sondern auch den Zeitfaktor, um diesen Gewinn zu erreichen.

$$\text{Formel: Effektivität (Wirkungsgrad)} = \frac{\text{Gewinn} \times 100 \%}{\text{Behandlungsdauer}}$$

Ein Wert von 100 % würde eine hocheffektive Therapie anzeigen (z. B. eine Insulintherapie bei Typ-I-Diabetes, denn die Lebensverlängerung dauert so lange, so lange Insulin verabreicht wird, d. h. 1:1). Werte von 5 % und darunter würden die Sinnhaftigkeit einer Behandlung in Frage stellen, denn man müßte die 20fache Behandlungzeit aufwenden, um eine bestimmte Lebenszeitverlängerung zu erreichen (z. B. müßte 20 Jahre behandelt werden, um ein Jahr Lebensverlängerung zu erreichen: $1/20 = 0,05 = 5 \%$).

1.4. Effizienz

Die Berechnung der Ereignisverschiebung und der Effektivität nach der S.O.M.-Methode ist auch deshalb von erheblicher Bedeutung, weil nur so eine Kosteneffizienz berech-

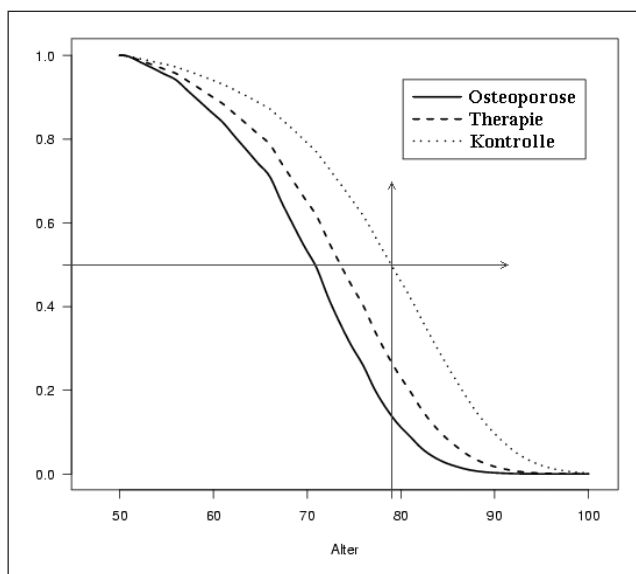


Abbildung 2: Frakturfreie Überlebenskurven bei Frauen ab dem 50. Lebensjahr: Bei Patienten mit manifester Osteoporose kommt es zu einer Vorverlegung (Linksverschiebung) der Frakturrate gegenüber der Normalbevölkerung um ca. 8 Jahre. Durch eine effektive Osteoporosetherapie kann die Kurve nach rechts verschoben, aber nicht normalisiert werden.

net werden kann, indem die Kosten der Behandlungsdauer in Relation zum erzielten Effekt (Lebensverlängerung, Ereignisverschiebung) gestellt werden.

1.5. Korrekturfaktoren der Effektivität [Toxizitätsindex (TI), Lebensqualitätsindex (LQI), QUALY, Risiken]

In diesem Zusammenhang muß ergänzt werden, daß eine Langzeitbehandlung (in welcher Indikation auch immer) nicht nur die Risikoreduktion (bzw. Lebensverlängerung und Ereignisverzögerung) im Auge behalten darf, sondern auch die Lebensqualität und die mit der Behandlung verbundenen unerwünschten Wirkungen. Auf einen geringen Gewinn an Lebensverlängerung (bzw. Ereignisverzögerung) wird man möglicherweise verzichten, wenn als Preis erhebliche Nebenwirkungen bzw. ein Verlust an Lebensqualität in Kauf genommen werden müssen. Deshalb werden sog. gewonnene Jahre in sog. qualitätsangepaßte Lebensjahre (QUALY) umgerechnet, wo gleichsam eine Schaden-/Nutzen-Relation hergestellt wird [8]. Dabei werden die mit der Behandlung verbundenen Nebenwirkungen in die Kalkulation miteinbezogen, indem die Behandlungsjahre mit einem Toxizitätsfaktor und ggf. einem Lebensqualitätsindex korrigiert werden. Ein Beispiel wäre die Hormonersatztherapie der Osteoporose. Hier ist der Schaden durch die verursachten Nebenwirkungen größer als der günstige Effekt auf die Osteoporose [9].

2. Effektivität der Osteoporosetherapie

Im folgenden soll die Effektivität der Osteoporosetherapie mit Hilfe der S.O.M.-Kriterien untersucht werden.

2.1. Die Besonderheit der Osteoporosebehandlung

2.1.1. Exponentieller Anstieg der Frakturnraten im Alter

Die Osteoporose betrifft schätzungsweise 75 Millionen Menschen in Europa, USA und Japan [10]. Dabei ist die Inzidenz der Osteoporose bei Frauen deutlich höher als bei Männern. Legt man die WHO-Definition zugrunde, die von einer Knochendichte von mindestens $-2,5$ Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes junger knochen gesunder Frauen ausgeht (sog. T-Score [11]), so hat etwa ein Viertel aller postmenopausalen Frauen in Europa eine Osteoporose [12]. Es besteht eine Korrelation zwischen Osteoporose und Frakturrisiko. Dabei steigt das Risiko für Schenkelhalsfrakturen im höheren Alter dramatisch [13, 14]. Das Durchschnittsalter bei der ersten Hüftfraktur liegt in etwa zwischen 75 und 79 Jahren [15, 16]. Während die Schenkelhalsfrakturrate bei einer 50jährigen Frau mit normaler Knochendichte unter 0,004 % und im 60. Lebensjahr bei ca. 0,15 % liegt, steigt das Risiko im 80. Lebensjahr auf 1,5 % und im 85. Jahr auf 2,5 % an [13, 15, 17–20]. Bei verminderter Knochendichte ist das Frakturrisiko 2- bis 2,5-mal höher [21], bei bereits vorhandenen Wirbelkörperfrakturen um das 5-fache höher als unter Normalbedingungen [22]. Dies würde bedeuten, daß die Frakturrate einer 85jährigen Hochrisikopatientin mit bereits bestehenden Wirbelkörperfrakturen bei 12,5 % jährlich liegt. Daraus ergibt sich eine Risikobandbreite von 0,004 % (jüngere, gesunde Frau) bis zu 12 und mehr Prozent (alte Hochrisikopatientin), was das eigentliche Dilemma bei der Effektivitätsanalyse einer Osteoporosebehandlung darstellt. Ähnliche Zahlen ergeben sich auch für die Wirbelkörper- und andere Frakturen, wenngleich der Frakturanstieg im höheren Alter nicht so ausgeprägt ist wie bei Schenkelhalsfrakturen (vgl. auch Abb. 3).

Wegen der zu erwartenden, weiter ansteigenden Lebenserwartung ist ein gewaltiger Anstieg von Frakturen in der Zukunft zu erwarten. Für die Europäische Union wurde eine Verdoppelung der Schenkelhalsfrakturen von 400.000 im Jahr 2000 auf 950.000 im Jahre 2050 geschätzt [23, 24].

2.1.2. Knochendichteniveau und Therapiebeginn

Durch eine Osteoporosebehandlung zumindest mit anti-resorptiven Substanzen wie den Östrogenen und den Bisphosphonaten steigt die Knochendichte nicht kontinuierlich mit der Dauer der Therapie an, sondern es wird nach ca. 2–3 Jahren ein Plateau erreicht, nach welchem dann kein nennenswerter Zugewinn mehr erzielt werden kann, weil sich sozusagen ein neues Gleichgewicht zwischen Knochenresorption und -anbau auf einem höheren Dichtenniveau eingestellt hat [25, 26]. Es kann also durch eine medikamentöse Therapie kein Knochenvorrat über diese 3 Jahre hinaus angesammelt werden, wie dies in jüngeren Jahren bis etwa zum 30. Lebensjahr der Fall ist (Peak Bone Mass). Mit anderen Worten: Eine vorzeitige prophylaktische Einnahme von Medikamenten zur Erhöhung des Kontingents an Knochensubstanz auf Reserve ist weder zielführend noch möglich, sobald eine kritische Grenze erreicht ist, über die hinaus der Knochen nicht weiter gefestigt werden kann [25–27]. Hier bestünde ein begründeter Ansatz, eine vorschnelle Osteoporosetherapie im frühen Lebensalter zu vermeiden und den Beginn der Behandlung in das Alter der aktuellen Frakturgefährdung zu verlegen, was auch durch Studien unterstützt wird, nach denen sich die Effektivität der Behandlung nicht unterscheidet, egal ob sie zum Zeitpunkt der Menopause (Behandlungsdauer ca. 25 Jahre) oder erst nach dem 60. Lebensjahr (Behandlungsdauer 15 Jahre) begonnen wird [28–33].

Für diese Vorgangsweise würden auch die Ergebnisse einiger Studien sprechen, denen zufolge der Zuwachs an Knochendichte unter einer Osteoporosetherapie anscheinend bei älteren Frauen größer ist als bei Frauen, bei denen der Beginn der Behandlung kurz nach der Menopause erfolgt [32–36]. Die größeren Zuwächse könnten möglicherweise mit der niedrigeren Knochendichte zu Therapiebeginn bei älteren Frauen zusammenhängen und würden dafür sprechen, daß ein bestimmtes Steady-State-Niveau an BMD unabhängig von der Ausgangslage immer erreicht wird, auch wenn der Therapiebeginn herausgezögert wird. An-

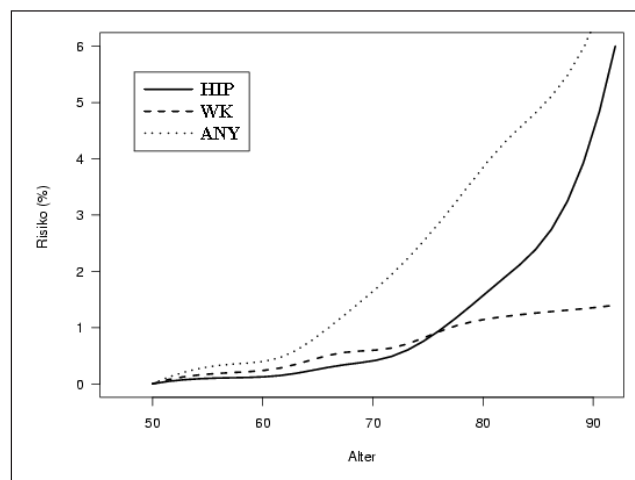


Abbildung 3: Exponentieller Anstieg der Frakturnraten im Alter bei Frauen ohne Osteoporose (HIP = Schenkelhalsfraktur, WK = Wirbelkörperfraktur, ANY = alle Frakturen)

scheinend wird der anfängliche Verlust im behandlungsfreien Intervall schnell ausgeglichen [32, 33, 37, 38]. Es wird daher die Forderung erhoben, zu klären, für welches Ausgangsrisiko welches „Einstiegsalter“ optimal wäre [23, 29]. Die Tatsache, daß die eigentliche Frakturgefährdung nicht allein durch die Osteoporose, sondern zusätzlich auch durch andere altersbedingte Faktoren (z. B. größere Fallneigung) bedingt ist [6, 39–42], würde auch dafür sprechen, die Therapie ins höhere Alter zu verlegen. Es kommt also darauf an, den optimalen Zeitpunkt zu bestimmen, bei welchem die Therapie begonnen werden soll [23, 29, 43]. Dieser wäre aufgrund der obigen Überlegungen ca. 3–5 Jahre vor dem ersten zu erwartenden Frakturereignis anzusetzen. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der theoretischen Berechnung dieses Zeitpunkts.

2.1.3. Behandlungsdauer

Auf der anderen Seite handelt es sich bei der Osteoporosetherapie, wenn sie einmal begonnen wurde, um eine lebenslange Behandlung, da nach dem Absetzen innerhalb kürzester Zeit wieder der ursprüngliche Knochendichtewert erreicht wird bzw. das individuelle Frakturrisiko wieder ansteigt [28–30, 44–47]. Auch aus dieser Perspektive ist ein zielgenauer Therapiebeginn erstrebenswert, da insbesondere auch für die neueren Medikamente keine Langzeitstudien vorliegen, sodaß nicht abgeschätzt werden kann, welche Risiken (zumindest über 5–10 Jahre hinaus) in Kauf genommen werden müssen.

Der Tatsache, daß die Dichtelücke nur bis zu einem Plateau immer wieder aufgefüllt werden kann und nach Absetzen langsam wieder abnimmt, wird heute auch durch das Angebot einer sequentiellen Therapie (z. B. mit Bisphosphonaten) Rechnung getragen [26].

2.2. Der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer Osteoporosebehandlung

Bei der Osteoporosebehandlung sind also vier Besonderheiten zu bedenken. Erstens kann durch eine Langzeittherapie keine kumulative Anreicherung von Knochengewebe erreicht und daher kein Vorrat angesammelt werden. Zweitens sind die Frakturraten bis zum 75. Lebensjahr wie gezeigt minimal und drittens geht ein Absetzen der Therapie mit einem Wirkungsverlust parallel. Dies bedeutet, daß die Effektivität einer frühzeitigen Behandlung nicht viel größer ist als eine Therapie wenige Jahre vor dem ersten zu erwartenden Frakturereignis. Viertens ist zu bedenken, daß durch die Osteoporosetherapie Frakturen nicht verhindert, sondern diese in Wirklichkeit nur hinausgeschoben werden können (vgl. 1.2).

Man kann mit Hilfe unseres Computermodells das Lebensalter für die erste zu erwartende Fraktur und das Lebenszeitrisiko für das Gesamtkollektiv und aufgeschlüsselt für die verschiedenen Lebensalter gut berechnen (vgl. Methode Felsenstein [3]).

In Tabelle 1 sind die wichtigsten Daten für das Gesamtkollektiv aller Frauen zusammengestellt und zwar für die verschiedenen Risikogruppen (Normalkollektiv, präklinische Osteoporose, manifeste Osteoporose).

2.2.1. Normalkollektiv

Unter Primärprävention wäre eine prophylaktische Behandlung bei Frauen ohne definitive Osteoporose zu verstehen. In Abbildung 3 sind die Frakturraten (absolutes Risiko) des Normalkollektivs, wie sie aus der Literatur zu entnehmen sind, graphisch dargestellt [13, 15, 17–20].

Tabelle 1: Lebenszeitrisiko und Eintritt der ersten Fraktur für das Gesamtkollektiv (HIP = Schenkelhalsfraktur, WK = Wirbelkörperfraktur, ANY = alle Frakturen)

	Lebenszeitrisiko	Eintritt der ersten Fraktur
Normalkollektiv		
HIP	18,30 %	78,0 Jahre
WK	15,29 %	77,7 Jahre
ANY	36,78 %	75,6 Jahre
Präklinische Osteoporose (2,5-faches Risiko)		
HIP	36,18 %	76,1 Jahre
WK	32,83 %	75,4 Jahre
ANY	61,55 %	71,7 Jahre
Manifeste Osteoporose (5-faches Risiko)		
HIP	53,17 %	73,7 Jahre
WK	52,26 %	72,4 Jahre
ANY	76,69 %	68,0 Jahre

Daraus geht wie bereits gesagt hervor, daß die Frakturraten jedenfalls bis zum 65. Lebensjahr minimal sind und im Promille-Bereich liegen, während sie ab dem 75. Lebensjahr stark, bei den Hüftgelenksfrakturen sogar exponentiell ansteigen.

In Tabelle 2a sind Therapieeffekte für die verschiedenen Altersgruppen nach der S.O.M.-Methode berechnet. Daraus kann abgelesen werden, daß z. B. der Eintritt der ersten Wirbelkörperfraktur bei 50jährigen Frauen, deren Knochendichte noch im Normbereich liegt, in 30,6 Jahren (also im 80,6. Lebensjahr) zu erwarten ist (EE in der Tabelle). Unter der fiktiven Annahme einer Risikoreduktion um 30 % (die allerdings mit der heutigen Osteoporosetherapie in der Primärprävention bisher nicht erreicht wurde) kann eine Wirbelkörperfraktur um bestenfalls 0,6 Jahre (also 7 Monate) hinausgeschoben werden (Diff in der Tabelle), was zu einer Reduktion des Lebenszeitrisikos um ca. 4 % führt (Spalte Diff LZ). Dabei ergibt sich kein wesentlicher Unterschied, ob die Therapie nun mit 50 oder mit 65 Jahren begonnen wird. Wesentlich erscheint auch, daß der Effektivitätsgrad um 5 % und darunter liegt (Effekt %), womit bestätigt wird, daß eine prophylaktische Osteoporosetherapie auch nach den S.O.M.-Kriterien nicht sinnvoll erscheint.

2.2.2. Präklinische Osteoporose

Bei präklinischer Osteoporose (T-Score > 2,5 SD) steigt das Risiko von Knochenbrüchen um das 2,5fache (wenn noch keine Knochenbrüche vorhanden sind). Die entsprechenden Eckdaten sind in Tabelle 2b zusammengestellt. Danach erfolgt die erste Wirbelkörperfraktur bei 50jährigen Frauen in 28,3 Jahren (das ist um 2,3 Jahre früher als bei normaler Knochendichte). Das kumulative Lebenszeitrisiko beträgt immerhin 34,39 % (16,49 % beim Normalkollektiv). Bei einer Risikoreduktion um 40 % für Wirbelkörperfrakturen, wie dies in der Sekundärprophylaxe heute möglich ist, kann das erste Ereignis um ca. 1,5 Jahre hinausgeschoben werden, was dazu führt, daß 11 % der behandelten Patienten die Fraktur aufgrund der Therapie nicht mehr erleben. Mit anderen Worten: 11 % der behandelten Patienten hätten innerhalb der letzten 1,5 Jahre ihres Lebens noch eine Wirbelkörperfraktur erlitten und erleben diese aufgrund einer Behandlung (mit einer Risikoreduktion um 40 %) nicht mehr. Die anderen Patienten (das sind immerhin 89 % der behandelten Patienten) erfahren zwar eine Verzögerung des Frakturereignisses (um ca. 1,5 Jahre), die Fraktur an sich kann aber letztlich nicht verhindert werden.

In Tabelle 2b fällt auf, daß es kaum einen Unterschied ausmacht, ob nun die Therapie mit 50 oder erst mit 65 Jahren

Tabelle 2a–c: Erstes Frakturereignis, Lebenszeitrisko und Effektivität einer Osteoporosebehandlung, aufgeschlüsselt nach Alter bei Therapiebeginn und Frakturlokalisation (Alter = Alter des Patienten bei Behandlungsbeginn (Jahre), EE = Zeit bis zum Event (Fraktur oder Tod) ohne Behandlung (Jahre), EE treat = Zeit bis zum Event (Fraktur oder Tod) mit Behandlung (Jahre), Diff = EE treat – EE (Jahre), LZ = Lebenszeitrisko für eine Fraktur (in %) ohne Behandlung, LZ treat = Lebenszeitrisko für eine Fraktur (in %) mit Behandlung, Effekt = Effektivität in %, HIP = Schenkelhalsfraktur, WK = Wirbelkörperfraktur, ANY = alle Frakturen)

a. Behandlungseffekte in der Primärprävention (Risikoreduktion 30 %)

Alter	EE	EE treat	Diff	LZ (%)	LZ treat (%)	Diff LZ	Effekt (%)
<i>Wirbelkörperfrakturen</i>							
50	30,6	31,2	0,6	16,49	12,18	4,31	1,92
60	22,0	22,4	0,4	16,05	11,86	4,19	1,79
65	17,9	18,3	0,4	15,44	11,41	4,03	2,19
70	14,3	14,6	0,3	14,19	10,51	3,68	2,05
75	10,9	11,1	0,2	12,86	9,56	3,30	1,80
80	8,0	8,2	0,2	10,98	8,26	2,72	2,44
<i>Schenkelhalsfrakturen</i>							
50	30,9	31,3	0,4	19,34	14,49	4,85	1,28
60	22,1	22,5	0,4	19,51	14,62	4,89	1,78
65	17,9	18,3	0,4	19,62	14,71	4,91	2,19
70	14,1	14,4	0,3	19,62	14,72	4,90	2,08
75	10,6	10,9	0,3	19,78	14,86	4,92	2,75
80	7,7	7,9	0,2	19,62	14,79	4,83	2,53
<i>Alle Frakturen</i>							
50	28,4	29,4	1,0	38,39	29,73	8,66	3,40
60	19,8	20,7	0,9	38,56	29,83	8,73	4,35
65	15,8	16,7	0,9	38,51	29,75	8,76	5,39
70	12,3	13,1	0,8	37,60	28,97	8,63	6,11
75	9,3	9,9	0,6	35,54	27,27	8,27	6,06
80	6,9	7,3	0,4	32,22	24,59	7,63	5,48

b. Behandlungseffekte bei präklinischer Osteoporose (Risikoreduktion 40 %)

<i>Wirbelkörperfrakturen</i>							
50	28,3	29,8	1,5	34,39	23,10	11,29	5,03
60	19,9	21,2	1,3	33,59	22,49	11,10	6,13
65	16,1	17,3	1,2	32,43	21,65	10,78	6,94
70	12,9	13,8	0,9	29,97	19,91	10,06	6,52
75	9,9	10,5	0,6	27,25	18,03	9,22	5,71
80	7,4	7,8	0,4	23,16	15,30	7,86	5,13
<i>Schenkelhalsfrakturen</i>							
50	28,9	30,2	1,3	37,61	26,41	11,20	4,30
60	20,3	21,4	1,1	37,96	26,65	11,31	5,14
65	16,2	17,3	1,1	38,18	26,79	11,39	6,36
70	12,6	13,5	0,9	38,19	26,79	11,40	6,67
75	9,3	10,1	0,8	38,54	27,01	11,53	7,92
80	6,6	7,3	0,7	38,23	26,76	11,47	9,59
<i>Alle Frakturen</i>							
50	24,4	26,8	2,4	63,96	49,55	14,41	8,96
60	16,2	18,4	2,2	64,54	49,87	14,67	11,96
65	12,5	14,5	2,0	64,79	49,90	14,89	13,79
70	9,5	11,2	1,7	64,01	48,94	15,07	15,18
75	7,1	8,5	1,4	61,77	46,62	15,15	16,47
80	5,3	6,3	1,0	57,69	42,71	14,98	15,87

c. Behandlungseffekte bei manifester Osteoporose (Risikoreduktion 40 %)

<i>Wirbelkörperfrakturen</i>							
50	25,1	27,6	2,5	54,34	39,22	15,12	9,06
60	17,2	19,3	2,1	53,47	38,37	15,10	10,88
65	13,8	15,6	1,8	52,04	37,10	14,94	11,54
70	11,0	12,4	1,4	48,76	34,38	14,38	11,29
75	8,5	9,6	1,1	45,08	31,37	13,71	11,46
80	6,4	7,2	0,8	39,09	26,74	12,35	11,11
<i>Schenkelhalsfrakturen</i>							
50	26,5	28,4	1,9	55,18	42,10	13,08	6,69
60	18,1	19,8	1,7	55,72	42,49	13,23	8,59
65	14,2	15,8	1,6	56,09	42,74	13,35	10,13
70	10,8	12,2	1,4	56,20	42,77	13,43	11,48
75	7,8	9,0	1,2	56,88	43,19	13,69	13,33
80	5,5	6,4	0,9	56,74	42,89	13,85	14,06
<i>Alle Frakturen</i>							
50	20,6	23,4	2,8	79,67	68,69	10,98	11,97
60	12,8	15,3	2,5	80,67	69,39	11,28	16,34
65	9,5	11,7	2,2	81,32	69,74	11,58	18,80
70	6,9	8,8	1,9	81,17	69,09	12,08	21,59
75	5,1	6,6	1,5	79,90	67,03	12,87	22,73
80	3,8	4,9	1,1	77,07	63,12	13,95	22,45

begonnen wird. Dies bedeutet, daß – gemessen am kumulativen Lebenszeitrisko – eine medikamentöse Therapie der präklinischen Osteoporose zur „Verhinderung“ von Wirbelkörper- oder anderen Frakturen erst ab dem 65. Lebensjahr sinnvoll erscheint, zumal das erste Frakturereignis im Mittel frühestens für das 78,3. Lebensjahr berechnet werden konnte. Der einzige rechnerische Unterschied besteht darin, daß die Verschiebung des Frakturereignisses bei Wirbelkörperfrakturen bei einem Therapiebeginn mit 50 Jahren minimal größer ist (1,5 Jahre) als bei 65 Jahren (1,2 Jahre). Das ist eine Differenz von 0,3 Jahren (3,6 Monaten). Diese Differenz muß allerdings durch eine 15 Jahre längere Therapie erkaufte werden (Effektivität 2 %!). Dabei muß bedacht werden, daß die langjährige Einnahme von Medikamenten (welcher Art auch immer) auf jeden Fall mit einem gewissen Toxizitätsfaktor im Sinne eines Verlustes von Qualitätsmonaten (QUALY) berücksichtigt werden muß. Dadurch wird auch dieser kleine Vorteil aufgehoben, ganz abgesehen von ökonomischen Aspekten.

Wesentlich ist jedenfalls, daß man durch den Therapiebeginn im 65. Lebensjahr nicht Frakturen in Kauf nimmt, die man durch einen früheren Therapiebeginn hätte „verhindern“ können. Sondern man nimmt (wenn überhaupt) in Kauf, daß vielleicht ein verschwindend kleiner Teil der Patientinnen früher als unter einer Therapie eine Fraktur erleidet, dafür aber werden hunderte Patienten nicht jahrelang unnötig behandelt.

Dieses Ergebnis manifestiert sich auch im Effektivitätsgrad, der bei Behandlungsbeginn im 65. Lebensjahr deutlich höher liegt als im 50. Lebensjahr (Wenngleich die Effektivität auch im 65. Lebensjahr z.B. für alle Frakturen mit 13,79 % noch relativ gering ist, verglichen z. B. mit einer Insulintherapie, deren Effektivität 100 % beträgt, siehe oben).

Ähnliche Ergebnisse wie für die Wirbelkörperfrakturen ergeben sich auch für die Schenkelhalsfrakturen (Tab. 2b), wobei hier der optimale Zeitpunkt für den Therapiebeginn sogar noch weiter hinausgeschoben werden könnte (ca. um das 70. Lebensjahr).

2.2.3. Manifeste Osteoporose

Bei manifester Osteoporose, also bei Patientinnen mit bereits vorhandener Wirbelkörperfraktur, stellt sich die Frage des optimalen Zeitpunkts des Therapiebeginns nicht, da die erste Fraktur bereits eingetreten ist und die Behandlung somit unverzüglich begonnen werden sollte. Trotzdem gilt auch hier (Tab. 2c), daß weitere Frakturen nicht verhindert, sondern nur hinausgeschoben werden können. In diesem Fall ist der Effektivitätsgrad erheblich und erreicht Werte bis zu 20 %. Das Frakturereignis kann immerhin über 2 Jahre hinausgeschoben werden. In Abbildung 2 ist wie gesagt der Sachverhalt anhand der Lebenszeitkurve für alle Frakturen anschaulich dargestellt (Risikoreduktion von 40 %).

Zusammenfassung

Zusammenfassend können aus den Berechnungen allgemein folgende Schlußfolgerungen gezogen werden:

1. Durch eine Osteoporosetherapie kann eine Fraktur nicht verhindert, sondern nur hinausgezögert werden.
2. Eine präventive Osteoporosetherapie bei normaler Knochenichte erscheint nicht sinnvoll (Effektivität < 5 %).
3. Bei leichter (präklinischer) Osteoporose ist der Effekt einer Behandlung, die ab dem 65. Lebensjahr begonnen

wird, gleich gut wie ab dem 50. Lebensjahr (Einsparung von 15 Behandlungsjahren z. B. mit Bisphosphonaten = EUR 7.800,-)

4. Bei manifester Osteoporose ist die Effektivität der Behandlung am größten und erreicht Werte zwischen 10 % und 20%. Auch bei manifester Osteoporose ist die Effektivität der Behandlung im höheren Alter deutlich größer als in jungen Jahren.
5. Grundsätzlich kann gesagt werden, daß durch die Verschiebung des Frakturereignisses bei der Osteoporosetherapie eine Verbesserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden soll und auch erreicht wird. Im Prinzip ergibt sich aus unseren Berechnungen, daß bei einer effektiven Reduktion des relativen Risikos um -40% ein Gewinn an beschwerdefreier Lebenszeit je nach Ausgangsrisiko zwischen 0,5 und maximal 3 Jahren gewonnen werden. Wie bereits erwähnt, werden dabei medikamentöse Nebenwirkungen (Toxizitätsindex) und Risiken noch nicht berücksichtigt. Sie würden das Ergebnis noch zusätzlich relativieren, wie dies bei der Hormonersatztherapie reichlich bekannt ist.

Literatur:

1. Fischer MR, Bartens W. Zwischen Erfahrung und Beweis. Medizinische Entscheidungen und Evidence-based Medicine. Hans Huber, Bern, 1999.
2. Fletcher SW, Fletcher RH. Development of clinical guidelines. *Lancet* 1998; 352: 1876.
3. Bonelli J, Felsenstein K, Prat EH, Schwarz M. Medical care for individual patients: concepts beyond evidence-based medicine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42: 680-9.
4. CARE Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
5. Bobbio M et al. Completeness of reporting trial results: effect on physicians' willingness to prescribe. *Lancet* 1994; 343: 1209-11.
6. McClung MR et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-40.
7. Cummings SR et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077-82.
8. Detsky AS, Naglie IG. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 1990; 113: 147-54.
9. WHI Writing Group. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
10. Consensus Development Statement. Who are candidates for prevention and treatment for osteoporosis? *Osteoporos Int* 1997; 7: 1-6.
11. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series, 843, Genf, 1994.
12. Cooper C, Barrett-Connor E. Epidemiology of osteoporosis. In: Papapoulos SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delmas PD (eds). *Osteoporosis 1996. Proceedings of the 1996 world congress on osteoporosis*, 18-23 May, 1996. Elsevier, Amsterdam, 1996; 75-7.
13. Ringertz H et al. Bone Density Measurement - A Systematic Review. A Report from SBU, the Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *J Intern Med* 1997; 241 (Suppl): 739.
14. Samsioe G. Osteoporosis - an update. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 189-99.
15. Kiel DP et al. Hip Fracture and the Use of Estrogens in Postmenopausal Women (The Framingham Study). *N Engl J Med* 1987; 317: 1169-74.
16. Grady D et al. Hormone Therapy To Prevent Disease and Prolong Life in Postmenopausal Women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-37.
17. Schürch M-A et al. A Prospective Study on Socioeconomic Aspects of Fracture of the Proximal Femur. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1935-42.
18. Melton LJ et al. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1005-10.
19. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761-7.
20. Black DM et al. Randomised Trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-41.
21. Kanis JA et al. The Diagnosis of Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-41.
22. Grady D. Postmenopausal Hormones - Therapy for Symptoms Only. *N Engl J Med* 2003; 348: 1835-7.
23. Dören M. Primäre und sekundäre Prävention der postmenopausalen Osteoporose. Stellenwert der Hormonersatztherapie und relevanter Alternativen. *Reproduktionsmedizin* 2000; 16: 8-19.
24. European Commission and European Foundation for Osteoporosis. Summary Report on Osteoporosis in the European Community - Action for Prevention, 1998.
25. Eastell R. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 736-46.
26. Harris ST et al. Four-Year Study of Intermittent Cyclic Etidronate Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Three Years of Blinded Therapy Followed by One Year of Open Therapy. *Am J Med* 1993; 95: 557-67.
27. Ettinger B et al. Reduction of Vertebral Fracture Risk in postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene. Results From a 3-Year Randomized Clinical Trial. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
28. Christiansen C et al. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of estrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981; 318: 459-61.
29. Schneider DL et al. Timing of Postmenopausal Estrogen for Optimal Bone Mineral Density. The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1997; 277: 543-7.
30. Beral V et al. Evidence from randomised trials on the long-term effect of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002; 360: 942-4.
31. Ettinger B, Grady D. Maximizing the benefit of estrogen therapy for the prevention of osteoporosis. *J Menopause* 1994; 1: 19-24.
32. Marcus R et al. The Skeletal Response to Teriparatide Is Largely Independent of Age, Initial Bone Mineral Density, and Prevalent Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 18-23.
33. Liberman UA et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
34. Naessens T et al. Bone loss in elderly women prevented by ultralow doses of parenteral 17 β -estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 115-9.
35. Christiansen C, Riis BJ. Beta-estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 836-41.
36. Lindsay R, Tohme JF. Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 290-5.
37. PEPI Writing Group. Effects of Hormone Therapy on BMD. *JAMA* 1996; 276: 1389-96.
38. Lindsay R et al. Long-Term Prevention of Postmenopausal Osteoporosis by Oestrogen. Evidence for an Increased Bone Mass after Delayed Onset of Oestrogen Treatment. *Lancet* 1975; 306: 1038-41.
39. Cummings SR et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73.
40. Nguyen T et al. Prediction of osteoporosis fractures by postural instability and bone density. *Br Med J* 1993; 307: 1111-5.
41. Dargent-Molina P et al. Fall-rated factors and risk of hip fracture: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348: 145-9 (Erratum *Lancet* 1996; 348: 416).
42. Ensrud KE et al. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. *Am J Med* 1997; 103: 274-80.
43. Alenfeld F, Felsenberg D. HRT und Knochen. Der Stellenwert der Hormonersatztherapie in der Therapie und Prävention der postmenopausalen osteoporotischen Fraktur. *J Menopause* 2001; 8: 32-4.
44. Mortensen L et al. Risedronate Increases Bone Mass in an Early Postmenopausal Population: Two Years of Treatment Plus One Year of Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 396-402.
45. Michaelsson K et al. Hormone replacement therapy and risk of hip fracture: population based case-control study. *Br Med J* 1998; 16: 1858-63.
46. Cauley JA et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fracture Research Group. *Ann Int Med* 1995; 122: 17-23.
47. Lindsay R et al. Bone response to termination of estrogen treatment. *Lancet* 1978; 314: 1325-7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)