

**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

Gynäkologische Endokrinologie am Klinikum rechts der Isar

# Einflussfaktoren auf die Knochendichte von Osteoporose- und Brustkrebspatientinnen

Ergebnis der Screening-Untersuchung als Basis für die  
Bisphosphonat-Compliance-Studie (BCS)

**Veronika Maria Christina Popescu**

**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**  
Gynäkologische Endokrinologie am Klinikum rechts der Isar

# Einflussfaktoren auf die Knochendichte von Osteoporose- und Brustkrebspatientinnen

Ergebnis der Screening-Untersuchung als Basis für die  
Bisphosphonat-Compliance-Studie (BCS)

**Veronika Maria Christina Popescu**

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: *Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny*

Prüfer der Dissertation: *1. Priv.-Doz. Dr. R. V. Seifert-Klauss*

*2. Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger*

Die Dissertation wurde am *20.06.2012* bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am *12.12.2012* angenommen.

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1.</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>S. 6</b>
<hr/>		
1.1.	Alter als Risikofaktor für Osteoporose	S. 6
1.2.	Brustkrebs als Risikofaktor für Osteoporose	S. 7
1.3.	Identifikation von Risikopatientinnen für Osteoporose	S. 8
1.4.	FRAX als Case-Finding-Strategie	S. 9
1.5.	Ziel der Studie	S. 9
<b>2.</b>	<b>STUDIEN-TEILNEHMERINNEN UND METHODEN</b>	<b>S. 11</b>
<hr/>		
2.1.	Studiendesign	S. 12
2.2.	Patientinnen-Screening	S. 12
2.2.1.	Risikofaktor-Fragebogen	S. 12
2.2.2.	Knochendichtemessung	S. 13
2.3.	Rekrutierung der Studienpopulation	S. 14
2.3.1.	Auswahlkriterien	S. 14
2.3.2.	Gruppeneinteilung	S. 15
2.3.3.	Interview	S. 15
2.4.	Telefonische Follow-up-Befragung	S. 17
2.5.	Evaluierung des FRAX-Rechenmodells	S. 17
2.6.	Statistik	S. 18
<b>3.</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>S. 19</b>
<hr/>		
3.1.	Ergebnis der Screening-Untersuchung: Consort-Diagramm	S. 19
3.2.	Charakterisierung der untersuchten Kollektive	S. 22
3.2.1.	Fragebogen-Screening-Population ohne Screening-DXA (N = 177)	S. 22
3.2.2.	Fragebogen-Screening-Population mit Screening-DXA (N = 184)	S. 22
3.2.3.	Studienpopulation (N = 103)	S. 23
3.3.	Telefonische Follow-up-Befragung (N = 177)	S. 28
3.3.1.	Überblick: Knochendichtemessung, Bisphosphonate und Frakturereignis	S. 28
3.3.2.	Zusammenhang zwischen Frakturereignis und Risikoprofil	S. 32

<b>3.4. Prävalenz einzelner Risikofaktoren (N = 184)</b>	<b>S. 34</b>
3.4.1. in Abhängigkeit vom Alter	S. 34
3.4.2. in Abhängigkeit von einer Brustkrebsdiagnose	S. 35
<b>3.5. Knochendichtebefunde (N = 184)</b>	<b>S. 37</b>
3.5.1. in Abhängigkeit vom Alter	S. 37
3.5.2. in Abhängigkeit von einer Brustkrebsdiagnose	S. 39
<b>3.6. Zusammenhang zwischen Risikoprofil und Knochendichte (N = 184)</b>	<b>S. 42</b>
<b>3.7. Evaluierung des FRAX-Rechenmodells (N = 103)</b>	<b>S. 46</b>
3.7.1. 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter	S. 46
3.7.2. Indikation zur antiresorptiven Therapie: FRAX versus DVO-Leitlinie 2006	S. 47
3.7.3. Diskrepanzen zwischen FRAX und DVO-Leitlinie 2006: 3 Kasuistiken	S. 49
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>S. 51</b>
<hr/>	
<b>4.1. Diskussion der Methode</b>	<b>S. 51</b>
<b>4.2. Evaluierung des Risikofaktor-Fragebogens</b>	<b>S. 55</b>
4.2.1. Ergebnis der Screening-Untersuchung	S. 55
4.2.2. Ergebnis der telefonischen Follow-up-Befragung	S. 55
4.2.3. Auswahl der Risikofaktoren	S. 57
<b>4.3. Analyse in Abhängigkeit vom Alter</b>	<b>S. 61</b>
4.3.1. Risikoprofil	S. 61
4.3.2. Knochendichtebefund	S. 61
<b>4.4. Analyse in Abhängigkeit von einer Brustkrebsdiagnose</b>	<b>S. 67</b>
4.4.1. Risikoprofil	S. 67
4.4.2. Knochendichtebefund	S. 69
<b>4.5. Evaluierung des FRAX-Modells als Algorithmus zur Therapieentscheidung</b>	<b>S. 72</b>
4.5.1. 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter	S. 72
4.5.2. Indikation zur antiresorptiven Therapie: FRAX versus DVO-Leitlinie 2006	S. 72
4.5.3. Diskussion der Kasuistiken	S. 75
<b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>S. 78</b>
<hr/>	
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>S. 81</b>
<hr/>	



## VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN

Abb.	Abbildung
AI	Aromatase-Inhibitoren
ART	Antiresorptive Therapie
BCS	Bisphosphonat-Compliance-Studie
ß	Korrelationskoeffizient Beta
BMI	Body Mass Index (= kg/m <sup>2</sup> )
BP	Bisphosphonate
CRF	Case Report Form
DVO-LL	Leitlinien des Dachverbandes Osteologie e.V.
DXA	Dual-X-Ray-Absorptiometry
FRAX	WHO Fracture Risk Assessment Tool
HP	Hip Fracture (Hüft-Fraktur)
KD	Knochendichte
KI	Konfidenzintervall
LWS	Lendenwirbelsäule
MOF	Major Osteoporotic Fracture (Osteoporose-typische Fraktur)
MW	Mittelwert
N	Absolute Häufigkeit
p-Wert	Wahrscheinlichkeit der Signifikanz
RF	Risikofaktor
R <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SH	Schenkelhals
Tab.	Tabelle
WHO	World Health Organization

## 1. EINLEITUNG

---

### 1.1. Alter als Risikofaktor für Osteoporose

Osteoporose gilt als Erkrankung des hohen Lebensalters. Sie betrifft vorwiegend Frauen ab dem 50. Lebensjahr, dann, wenn um die Menopause die Knochendichte rapide abnimmt. Die Prävalenz einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen steigt dabei mit zunehmendem Alter exponentiell an (*DVO 2009*). Parallel dazu nimmt auch die Häufigkeit einer osteoporotisch bedingten Fraktur zu. Das Frakturrisiko verdoppelt sich dabei mit jeder Lebensdekade und erreicht einen Peak um das 75. Lebensjahr (*DVO 2009, Lane et al. 2006*). Das Alter per se stellt somit eine wichtige Determinante in der Pathogenese der Osteoporose dar, wobei ältere postmenopausale Frauen als Hochrisikokollektiv für die Entwicklung einer klinisch relevanten Osteoporose-Erkrankung anzusehen sind.

Vereinzelte Studien der letzten Jahre weisen jedoch darauf hin, dass eine Osteoporose bereits bei jungen postmenopausalen Frauen hochprävalent sein kann und dass diese ein gleich hohes Frakturrisiko aufweisen, wie ältere Frauen (*Siris et al. 2004a, Miller et al 2004*). Da bislang wenige Studien existieren, die die Prävalenz einer Osteoporose bzw. von Osteoporose-fördernden Risikofaktoren bei jungen postmenopausalen Frauen < 60 Jahren untersuchten und gängige Leitlinien zum Osteoporose-Management ihre Empfehlungen vorwiegend an postmenopausale Frauen  $\geq 65$  Jahre adressieren (*NOF 2008; AACE 2010, ISCE 2007, AAFP 2002*), kann das Frakturrisiko von jungen postmenopausalen Frauen unterschätzt werden.

Die Analyse der Häufigkeitsverteilung einzelner Risikofaktoren bei postmenopausalen Frauen unterschiedlicher Alterskategorien kann dazu beitragen, mögliche Unterschiede zwischen dem Risikoprofil von jüngeren und älteren Frauen zu identifizieren. Eine komplementäre Knochendichtemessung bei diesen Frauen erlaubt es ferner, die Prävalenz einer verminderten Knochendichte in verschiedenen Altersgruppen zu erheben und somit das Frakturrisiko insbesondere von jüngeren Frauen besser abschätzen zu können.

## 1.2. Brustkrebs als Risikofaktor für Osteoporose

Aromatase-Inhibitoren haben sich in der Therapie des Hormonrezeptor-positiven Mamma-Karzinoms bei postmenopausalen Frauen weltweit etabliert (*Yamamoto et al. 2009*). Aufgrund ihres anti-Östrogenen Wirkmechanismus haben sie jedoch einen dezimierenden Effekt auf die Knochendichte. Der nachteilige Effekt von Aromatase-Inhibitoren auf die Knochendichte konnte in zahlreichen epidemiologischen Studien belegt werden (*Eastell et al. 2008; Perez et al. 2006*).

Es ist bekannt, dass Brustkrebspatientinnen für eine verminderte Knochendichte prädisponiert sind und entsprechend ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen (*Hadji et al. 2008, Lester et al. 2005*). Dies ist zum Einen bedingt durch die Tumorpathologie, die zu einer gesteigerten Osteoklasten-Aktivität mit konsekutiv gesteigerter Knochenresorption führt, zum Anderen durch die Tumor-Therapie, die auf das Absenken des endogenen Östrogenspiegels abzielt.

Kritiker monieren, dass die meisten dieser Studien den Effekt von Aromatase-Inhibitoren mit dem von Tamoxifen verglichen oder diesen Effekt nach vorgängiger Behandlung mit Tamoxifen untersucht haben (*Meier et al. 2007; Berutti et al. 2006*). Durch den osteoprotektiven Effekt von Tamoxifen wird der Knochenmineralgehalt während der Therapie konstant gehalten oder sogar ausgebaut, sodass in direkten Vergleichsstudien die ungünstige Wirkung der Aromatase-Inhibitoren überschätzt werden kann. Ebenso kann bei Cross-Over-Studien mit sequenzieller Therapie das Absetzen von Tamoxifen selbst zum beschleunigten Knochenabbau beitragen.

Neben Tamoxifen existieren noch weitere potenzielle Co-Faktoren, die die Wirkung der Aromatase-Inhibitoren auf die Knochendichte modifizieren können. Studien, die den Einfluss von Aromatase-Inhibitoren auf die Knochendichte im Kontext mit anderen klinischen Risikofaktoren untersucht haben, fehlen bislang (*DVO 2009*).

Die Erhebung des Risikoprofils sowie der Knochendichtebefunde im Vergleich zu gesunden Frauen kann dazu beitragen, das Risiko von Brustkrebspatientinnen für eine Osteoporose bzw. für eine osteoporotische Fraktur besser abzuschätzen. Die Analyse des Einflusses von Aromatase-Inhibitoren auf die Knochendichte im Kontext mit anderen Osteoporose-

fördernden Risikofaktoren ermöglicht es ferner, dessen Ausmaß hinsichtlich des Frakturrisikos besser einzustufen.

### **1.3. Identifikation von Risikopatientinnen für Osteoporose**

Die Knochendichtemessung mittels Dual-X-Ray-Absorptiometry (DXA) ist weit verbreitet und gilt derzeit als Standardverfahren, um eine Osteoporose zu diagnostizieren (*Black et al. 1992, Cummings et al. 2002*).

Laut WHO-Definition liegt eine Osteoporose vor, wenn der Knochendichtewert um 2,5 Standardabweichungen unter dem statistischen Mittelwert gesunder prämenopausaler Frauen liegt (T-Score  $\leq -2,5$  SD) (*WHO 1994*). Studien zeigten jedoch, dass sich der Großteil der Frakturen bei Frauen mit verminderter Knochendichte im Sinne einer Osteopenie (T-Score  $> -2,5$  SD  $\leq -1,0$  SD), und nicht bei messtechnisch nachgewiesener Osteoporose ereignete (*Cummings et al. 1993; Wainwright et al. 2001; Broe et al. 2000; Cummings et al. 1990; Henry et al. 2001*). Mittels DXA-Messung lassen sich somit nicht all jene Individuen identifizieren, die tatsächlich eine Fraktur erleiden werden. Aus Gründen einer zu geringen Sensitivität und Kostenineffizienz wird eine singuläre Knochendichtemessung als Massenscreening nicht empfohlen (*Marshall et al. 1996; Law et al. 1991*).

In den letzten Jahren konnten zahlreiche, Osteoporose-fördernde Risikofaktoren identifiziert werden, die das Frakturrisiko unabhängig von der Knochendichte beeinflussen können (*Cummings et al. 1995; Kanis et al. 1998; van der Klift et al. 2004*). Mit der Erkenntnis, dass durch Berücksichtigung dieser Risikofaktoren die Sensitivität der Knochendichtemessung gesteigert werden kann und aufgrund der Verfügbarkeit wirksamer Medikamente in Hinblick auf Therapie und Prävention einer Osteoporose bzw. osteoporotischen Fraktur, wurden vielfältige sogenannte Risiko-Scores entwickelt (*Nelson et al. 2010*). Diese setzen sich aus einer unterschiedlich großen Anzahl an etablierten Risikofaktoren für Osteoporose zusammen und dienen der Identifikation von Risikopatientinnen für osteoporotische Frakturen.

Auf dem gleichen Prinzip beruht der von uns entwickelte Risikofaktor-Fragebogen - ein Versuch, Patientinnen mit verminderter Knochendichte und dadurch erhöhtem Frakturrisiko im Sinne einer Case-Finding-Strategie zu detektieren, um diesen sekundär eine

antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten sowie ggf. die Teilnahme an der Bisphosphonat-Compliance-Studie anbieten zu können.

#### **1.4. FRAX als Case-Finding-Strategie**

2008 wurde ein Risiko-Score namens Fracture Risk Assessment Score (FRAX) von der Welt-Gesundheits-Organisation veröffentlicht (*FRAX 2008*). Das Modell umfasst insgesamt zehn klinische Risikofaktoren, die in neun internationalen Kohorten unabhängig voneinander validiert wurden. In Abhängigkeit vom Alter lässt sich, mit bzw. ohne Kenntnis der Schenkelhals-Knochendichte, die absolute 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit einer Osteoporose-typischen respektive einer Hüftfraktur berechnen. Da sich die berechneten Wahrscheinlichkeiten von den Mortalitätszahlen einzelner Länder ableiten, existieren entsprechend verschiedene, länderspezifische FRAX-Versionen.

Das FRAX-Modell wurde primär konzipiert, um Risikokandidaten für osteoporotische Frakturen zu identifizieren. Für die USA, für England und für Schweden wurden sogenannte Interventionsschwellenwerte auf Basis von Kosteneffizienz-Analysen definiert, ab denen die Indikation zur antiresorptiven Therapie aus ökonomischen Gründen gewährleistet ist (*Tosteson et al. 2008; Kanis et al. 2005a; Kanis et al. 2005b*).

Eine Validierung der deutschen FRAX-Version fehlt bislang, erscheint jedoch wünschenswert, um die klinische Anwendbarkeit dieses Modells im Osteoporose-Management zu überprüfen. Da ferner das FRAX-Modell und die DVO-Leitlinien auf einem ähnlichen Prinzip beruhen - beide verwenden multiple klinische Risikofaktoren, um das individuelle absolute Frakturrisiko zu berechnen - erscheint ein direkter Vergleich dieser beiden Modelle sinnvoll, um Stärken bzw. Schwächen von FRAX herauszuarbeiten.

#### **1.5. Ziel der Studie**

Ziel der Studie war es, mit Hilfe eines Fragebogens aus etablierten Risikofaktoren für Osteoporose, Patientinnen mit verminderter Knochendichte zu identifizieren und somit geeignete Kandidatinnen für die Bisphosphonat-Compliance-Studie zu selektieren. Die

Verfügbarkeit von ausreichendem Datenmaterial erlaubte es ferner, verschiedene Analysen auf explorativer Basis durchzuführen.

Neben der Erhebung der Basisdaten für die Bisphosphonat-Compliance-Studie soll die Studie im Einzelnen über folgende Fragestellungen Aufschluss geben:

- Erwies sich der Risikofaktor-Fragebogen als geeignetes Screening-Instrument, um Patientinnen mit reduzierter Knochendichte zu identifizieren (Ergebnis der Screening- und der telefonischen Follow-up-Untersuchung)? Welche Risikofaktoren erwiesen sich dabei als signifikante Prädiktoren für eine verminderte Knochendichte und ließe sich der Fragebogen auf wenige Variablen reduzieren (Ergebnis der ein- und multifaktoriellen Regressionsanalyse)?
- Unterscheidet sich das Risikoprofil jüngerer postmenopausaler Frauen von älteren und wie verteilt sich die Knochendichte der Lendenwirbelsäule bzw. des Schenkelhalses in den verschiedenen Alterskategorien (Analyse in Abhängigkeit vom Alter)?
- Weisen Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu gesunden Frauen ein anderes Risikoprofil auf und sind sie aufgrund ihrer Tumortherapie für eine verminderte Knochendichte prädisponiert (Analyse in Abhängigkeit von einer Brustkrebsdiagnose)? Welchen Einfluss hat eine Therapie mit Aromatase-Inhibitoren auf die Knochendichte im Kontext mit anderen Risikofaktoren (Ergebnis der ein- und multifaktoriellen Regressionsanalyse)?
- Eignet sich das FRAX-Rechenmodell als Entscheidungsalgorithmus zur antiresorptiven Therapie und zeigen sich dabei Diskrepanzen zu den DVO-Leitlinien (Evaluierung des FRAX-Rechenmodells)?

## 2. STUDIENTEILNEHMERINNEN UND METHODEN

---

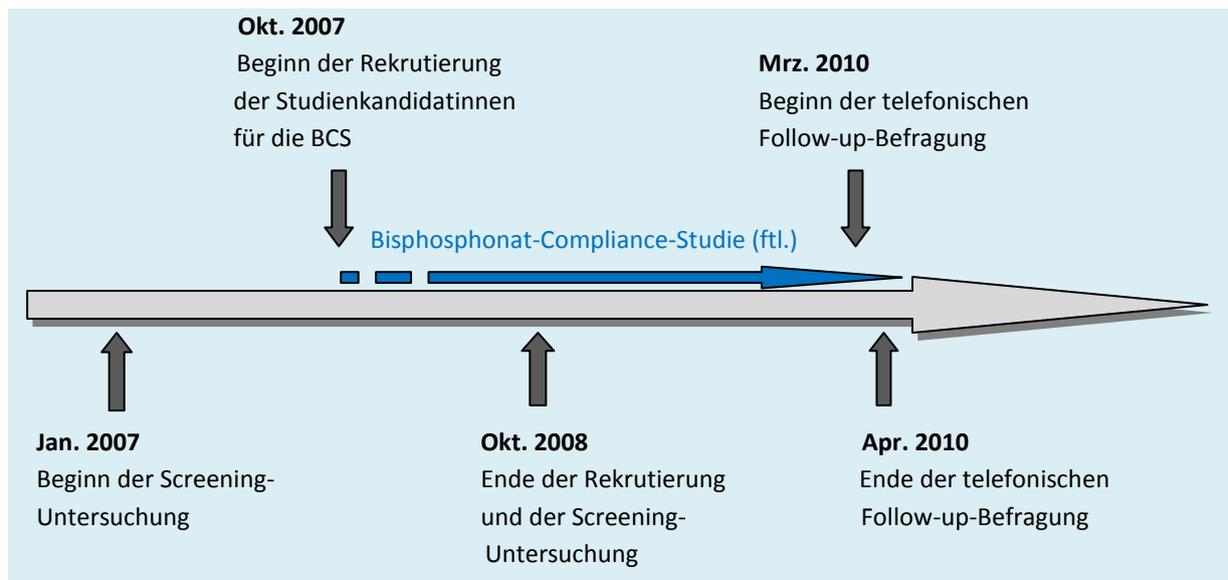
Alle an dieser Studie teilnehmenden Frauen wurden über die Frauenklinik und Poliklinik der Technischen Universität München (Direktorin: Frau Prof. M. Kiechle) im Klinikum rechts der Isar rekrutiert.

Bei der Bisphosphonat-Compliance-Studie (BCS) handelt es sich um eine prospektive, longitudinale Beobachtungsstudie an Frauen, welche den Einfluss der Compliance/Adhärenz auf die Differenz der Knochendichte über einen Zeitraum von 2 Jahren systematisch untersucht. Hierzu werden drei Patientinnen-Gruppen mit jeweils drei verschiedenen Indikationen zur Bisphosphonat-Therapie regelmäßig zu Medikamenten-Compliance und Lebensqualität befragt und mit einer Kontrollgruppe ohne Bisphosphonat-Indikation bezüglich ihrer Knochendichteentwicklung verglichen.

Zur Identifikation geeigneter Studienkandidatinnen wurde eine Screening-Untersuchung initiiert, mit dem Ziel, Frauen mit verminderter Knochendichte und erhöhtem Frakturrisiko zu detektieren. Die Screening-Untersuchung beinhaltete eine Befragung mittels Risikofaktor-Fragebogen sowie eine Knochendichtemessung, die entsprechenden Interviews und Untersuchungen fanden im Zeitraum zwischen Januar 2007 und Oktober 2008 statt. Überlappend hierzu wurde ab Oktober 2007 mit der Rekrutierung geeigneter Studienpatientinnen begonnen und die Basisdaten für die BCS erhoben. Nach 2 Jahren wurden alle Patientinnen, die von der Screening-Knochendichtemessung ausgeschlossen wurden, telefonisch kontaktiert, um den Status ihrer Knochengesundheit zu eruieren.

Einen Überblick über den zeitlichen Ablauf der Studie gibt Abbildung 1.

In dieser Arbeit sollen die Ergebnisse der Screening-Untersuchung sowie der telefonischen Follow-up-Befragung präsentiert werden.



**Abb. 1: Zeitlicher Ablauf von Patientinnen-Screening, -rekrutierung und telefonischer Follow-up-Befragung**

## 2.1. Studiendesign

Patientinnen zwischen 30 und 90 Jahren wurden über verschiedene Fachdisziplinen der Gynäkologie anhand eines Fragebogens zu etablierten Risikofaktoren für Osteoporose gescreent. Bei Vorliegen von mindestens sechs Risikofaktoren oder bei geplanter Aromatase-Inhibitor-Therapie wurde den Patientinnen eine Knochendichtemessung angeboten. Ausschlussgründe hierfür waren die Durchführung einer Knochendichtemessung innerhalb der letzten 12 Monate sowie eine Bisphosphonat-Einnahme im Vorfeld.

In Zusammenschau von Knochendichtebefund und Risikoprofil wurde anhand der DVO-Leitlinien die Indikation zur antiresorptiven Therapie geprüft und die Teilnahme an der Bisphosphonat-Compliance-Studie angeboten. Studienaspirantinnen mit Indikation zur Bisphosphonat-Therapie wurden der Therapiegruppe (Gruppe I) zugeteilt, welche drei Subgruppen mit jeweils verschiedenen Indikationen zur antiresorptiven Therapie subsummiert, Frauen ohne Bisphosphonat-Indikation wurden dem Kontrollarm (Gruppe II) zugordnet.

Eine ausführliche Befragung der eingeschlossenen Studienteilnehmerinnen zu Eigenanamnese und Lebensqualität soll neben den Auswertungen des Risikofaktor-Fragebogens und der Knochendichtemessung die Basisdaten als Ausgangspunkt für die

Bisphosphonat-Compliance-Studie liefern. Diese Daten wurden ferner retrospektiv zur Validierung des FRAX-Rechenmodells herangezogen.

Nach 2 Jahren wurden alle Patientinnen, die von der Screening-Knochendichtemessung ausgeschlossen wurden, telefonisch kontaktiert, um den Status ihrer Knochengesundheit zu eruieren.

## **2.2. Patientinnen-Screening**

### 2.2.1. Risikofaktor-Fragebogen

Zur Identifikation von Patientinnen mit verminderter Knochendichte wurde ein Fragebogen aus etablierten Risikofaktoren für Osteoporose entwickelt (Abb. 2 im Anhang). Dieser Fragebogen setzt sich aus insgesamt elf Items zusammen:

- Gewicht < 57kg bzw. Gewichtsverlust > 10% in den letzten 6 Monaten
- Bekannte Osteoporose in der Familie
- Mangel an körperlicher Bewegung bzw. Immobilität
- Akute starke Rückenschmerzen
- Positive Frakturanamnese
- Nikotinkonsum
- Geringe Sonnenlichtexposition
- Menopause < 45. Lebensjahr
- Geringe Zufuhr von Milchprodukten bzw. Milchunverträglichkeit
- Cortison-Einnahme > 7,5mg/Tag > 6 Monate
- Aromatase-Inhibitoren

Zusätzlich wurden die Patientinnen nach der Durchführung einer Knochendichtemessung sowie nach der Einnahme von Bisphosphonaten im Vorfeld befragt.

Die Fragebögen wurden sowohl an nicht-onkologische Patientinnen über die Poliklinik, als auch an onkologische Patientinnen über die Fachbereiche Chemotherapie-Einheit, Tumorboard und Nachsorgesprechstunde verteilt.

### 2.2.2. Knochendichtemessung

Die Knochendichtemessung wurde bei allen Patientinnen im Institut für Nuklearmedizin (Direktor: Herr Prof. Dr. med. Schwaiger) der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar durchgeführt. Sie erfolgte mittels Dual-X-Ray-Absorptiometry und wurde sowohl an der Lendenwirbelsäule, als auch an beiden Schenkelhälsen durchgeführt. Entsprechende Ergebnisse wurden als absoluter Knochendichtewert in  $\text{g/cm}^2$  sowie als T-Score als Standardabweichung vom Durchschnitt eines 30-jährigen geschlechtsgleichen Kollektivs angegeben.

## **2.3. Rekrutierung der Studienpatientinnen**

### 2.3.1. Auswahlkriterien

Voraussetzungen für die Teilnahme an der Bisphosphonat-Compliance-Studie waren ein komplett ausgefüllter Risikofaktor-Fragebogen sowie eine stattgehabte Screening-DXA-Messung.

Folgende Einschlusskriterien mussten von allen Studienkandidatinnen erfüllt werden:

- ECOG-Leistungsstatus 0 oder 1/Karnofsky-Leistungsstatus  $\geq 80\%$
- Lebenserwartung  $> 2$  Jahre
- Alter  $\geq 45$  Jahre
- Vitamin-D-Spiegel und Serum-Kalzium im Normbereich

Ausschlusskriterien waren:

- Männliche Patienten
- Schwangere oder stillende Frauen
- Unbehandelte Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus
- Klinisch relevante Hyperkalzämie
- Bekannte Einschränkung der Nierenfunktion bzw. Nierensteine
- Bekannte Magenulzera, rezidivierende Gastritis, Ösophagitis
- Bekanntes Vorhofflimmern

### 2.3.2. Gruppeneinteilung

Studienpatientinnen, bei denen gemäß den DVO-Leitlinien 2006 ([www.dv-osteologie.de](http://www.dv-osteologie.de)) eine Indikation zur Bisphosphonat-Therapie bestand, wurden der Therapiegruppe („Gruppe I“ im Studiendesign) zugeteilt. Diese umfasst insgesamt 60 Patientinnen und subsummiert drei Untergruppen mit jeweils unterschiedlicher Therapieindikation:

- **Gruppe IA:** Frauen mit ossär-metastasiertem Brustkrebs, Chemo- oder Hormontherapie und hierzu palliativer Bisphosphonat-Therapie
- **Gruppe IB:** Frauen mit Brustkrebs, adjuvanter Hormontherapie mit Aromatase-Inhibitoren und erniedrigter Knochendichte, bei denen eine Bisphosphonat-Therapie indiziert ist
- **Gruppe IC:** Frauen mit postmenopausaler Osteoporose und indizierter Bisphosphonat-Therapie

Als Kontrollgruppe („Gruppe II“ im Studiendesign) wurden 60 Frauen mit altersentsprechender oder erniedrigter Knochendichte noch ohne Indikation zur Bisphosphonat-Therapie beobachtet.

### 2.3.3. Interview

Die Befragung der Studienkandidatinnen erfolgte zu Studienbeginn mittels standardisierter Fragebögen. Hierzu fanden ein CRF-Prüfbogen sowie der Qualeffo-Fragebogen Anwendung.

Mittels CRF-Fragebogen wurden alle Studienteilnehmerinnen bezüglich folgender Themen befragt:

- Allgemeine Angaben zu Alter, Körpergröße (in m) und -gewicht (in kg)
- Absolute Knochendichtewerte (in  $\text{g/cm}^2$ ) und T-Score-Werte (in SD) der Lendenwirbelsäule und der Schenkelhalse
- Bisphosphonat-Einnahme im Vorfeld mit entsprechender Angabe der Einnahmedauer
- Begleitmedikation, mit besonderem Augenmerk auf alle Medikamente, welche den Knochenstoffwechsel beeinflussen können (Diuretika, Laxantien, Antikoagulantien, Antiepileptika, Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide, Aromatase-Inhibitoren)

- Internistische Anamnese bezüglich Erkrankungen des Herzens, der Lunge, der Leber, der Niere, des Skeletts sowie Ernährungsbesonderheiten (mit einhergehendem Calcium- oder Vitamin-D-Mangel)
- Chirurgische Anamnese mit Frage nach stattgehabten Operationen und Frakturen
- Familienanamnese in Hinblick auf Osteoporose, Mammakarzinom und anderen gynäkologischen Karzinomen
- Gynäkologische Anamnese mit Frage nach Menarche, Gravidität, Parität, Abort, Adnektomie und Hysterektomie
- Zyklusanamnese mit Frage nach der letzten Periode, Zyklusschwankungen, Hormonexposition (Pille, Hormonersatztherapie) und Wechseljahresbeschwerden
- Mammakarzinom-Anamnese mit Frage nach Erstdiagnose, Lymphknoten-Status, Metastasierung, sowie eingeleitete Therapieformen (im Einzelnen Chirurgie, Chemotherapie, Antikörpertherapie, Radiotherapie, endokrine Therapie)
- Lebensgewohnheiten mit Frage nach Berufstätigkeit, Mobilität und Nikotinabusus (in pack years)
- Befindlichkeitseinschätzung mit Frage nach familiärer Situation, Beruf, Osteoporose, Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Krebserkrankungen

Der Qualeffo-Fragebogen diente der Erfassung der Lebensqualität der Studienprobandinnen und wurde eigenständig von diesen ausgefüllt. Der Fragebogen beinhaltete folgende Items:

- Fragen zu Schmerzen, insbesondere Rückenschmerzen
- Physische Funktion mit Frage nach täglichen Aktivitäten und Mobilität
- Freizeit und soziale Aktivitäten
- Wahrnehmung der allgemeinen Gesundheit
- Wahrnehmung der eigenen Stimmungslage

Zusätzlich wurde allen Probandinnen der Therapiegruppe ein Patienten-Tagebuch ausgehändigt, in dem unerwünschte Ereignisse bzw. Medikamenten-Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Bisphosphonat-Therapie festgehalten werden sollten.

## **2.4. Telefonische Follow-up-Befragung**

Patientinnen, die im Rahmen der Screening-Untersuchung keine Knochendichtemessung angeboten bekommen haben, wurden nach zwei Jahren telefonisch kontaktiert, um den Status ihrer Knochengesundheit zu eruieren.

Im Einzelnen wurde gefragt, ob die Patientinnen seit der Screening-Untersuchung eine externe Knochendichtemessung privat durchführen ließen (ggf. mit Mitteilung des Befundes), ob seither eine neue Indikation zur Bisphosphonat-Therapie gestellt wurde und ob sich seither eine Fraktur ereignet hatte.

Die Ergebnisse dienen mitunter der Evaluierung des Risikofaktor-Fragebogens.

## **2.5. Evaluierung des FRAX-Rechenmodells**

Die Verfügbarkeit ausreichenden Datenmaterials ermöglichte es, retrospektiv eine Validierung des FRAX-Rechenmodells für die Studienpopulation durchzuführen.

Zur Berechnung der 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit einer Osteoporose-typischen Fraktur (sog. Major Osteoporotic Fracture, MOF) bzw. einer Hüftfraktur (sog. Hip Fracture, HF) wurde die deutsche Online-Version von FRAX verwendet ([www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)).

Die darin abgefragten Items beinhalteten Angaben zu Alter, Körpergröße und -Gewicht, Eigen- und Familienanamnese für osteoporotische Frakturen, Nikotinkonsum, Kortison-Einnahme, rheumatoider Arthritis, anderen Ursachen für eine sekundäre Osteoporose, Alkoholkonsum sowie zur Knochendichte des Schenkelhalses und konnten dem Risikofaktor- und CRF-Fragebogen entnommen werden.

Von Interesse war die Evaluierung des FRAX-Rechenmodells in Hinblick auf eine Indikationsstellung zur antiresorptiven Therapie. Patientinnen wurden für eine Therapie mit Bisphosphonaten als geeignet erachtet, wenn ihre 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit für eine MOF  $\geq 20\%$  bzw. für eine HF  $\geq 3\%$  betrug, wobei die Interventionsschwellenwerte in Anlehnung an den Leitlinien der National Osteoporosis Foundation ([www.nof.org](http://www.nof.org)) gewählt wurden. Entsprechende Ergebnisse wurden mit denen der DVO-Leitlinien 2006 verglichen, um mögliche Diskrepanzen zwischen beiden Modelle zu identifizieren.

## 2.6. Statistik

Alle Daten wurden auf Papier in Studienordnern gesammelt und in Microsoft Windows Excel-Tabellen übertragen.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 18.0 in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik und Epidemiologie (Direktor: Herr Prof. K. A. Kuhn) der Technischen Universität München.

Für die Auswertungen in Abhängigkeit vom Alter wurden die Patientinnen in sieben Alterskategorien eingeteilt: < 55 Jahre, 55-59 Jahre, 60-64 Jahre, 65-69 Jahre, 70-74 Jahre, 75-79 Jahre und > 79 Jahre.

Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwerte mit Standardabweichungen berechnet.

Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung nominaler Variablen wurden mittels Chi<sup>2</sup>-Test überprüft; bei einer Fallzahl < 5 wurde der exakte Test nach Fisher verwendet.

Für Mittelwert-Vergleiche wurden der T-Test sowie die einfaktorielle Varianzanalyse verwendet. Vergleiche innerhalb einer Fallgruppe wurden mittels T-Test für abhängige Stichproben untersucht, Vergleiche zwischen zwei Fallgruppen mittels T-Test für unabhängige Stichproben. Für Mittelwert-Vergleiche zwischen mehreren Fallgruppen wurden post-Hoc-Mehrfachtests durchgeführt, wobei bei Varianzhomogenität der Bonferroni-Test, bei Varianzheterogenität der Tamhane-T<sub>2</sub>-Test angewendet wurden.

Der Zusammenhang zwischen Risikoprofil und Knochendichte wurde mittels bivariater Varianzanalyse untersucht: per einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA) wurde der singuläre Effekt einzelner Risikofaktoren auf die Knochendichte untersucht, per multifaktorieller Varianzanalyse (MANOVA) der Gesamteinfluss aller Risikofaktoren auf die Knochendichte. Als abhängige Variable wurde der T-Score der Lendenwirbelsäule bzw. des Schenkelhalses gewählt, unabhängige Variablen bildeten die elf Risikofaktoren des Screening-Fragebogens.

Für alle Analysen wurde eine statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$  angenommen; für den standardisierten Korrelationskoeffizienten  $\beta$  wurde ein 95%-Konfidenzintervall gewählt.

### 3. ERGEBNISSE

---

#### 3.1. Ergebnis der Screening-Untersuchung: Consort-Diagramm

Insgesamt wurden 500 Risikofaktor-Fragebögen an Patientinnen aus den Fachbereichen Nachsorge-Sprechstunde, Tumor-Board, Chemotherapie-Einheit und Endokrinologische Ambulanz ausgeteilt. Der Fragebogen-Rücklauf beläuft sich auf 361, wobei 314 Fragebögen komplett und 47 inkomplett ausgefüllt wurden (Abb. 3).

Die verbliebenen 186 Patientinnen hatten ihren Fragebogen entweder nicht ausgefüllt oder rechtzeitig abgegeben, sodass diese von der weiteren Screening-Untersuchung ausgeschlossen wurden.

Das Gros der 361 Patientinnen stammte zu 73,4 % aus der Nachsorge-Sprechstunde, 20,2 % wurden über die Endokrinologische Ambulanz rekrutiert, die restlichen verteilen sich mit 3,9% und 1,4% auf das Tumor-Board respektive auf die Chemotherapie-Einheit.

184 Patientinnen<sup>1</sup> wurde eine Knochendichtemessung mittels DXA angeboten; hiervon erfüllten 116 Frauen das Einschluss-Kriterium des Risikoprofils, bei 56 Patientinnen war eine Therapie mit Aromatase-Inhibitoren in naher Zukunft geplant.

Von der Screening-DXA-Messung ausgeschlossen wurden insgesamt 177 Patientinnen<sup>2</sup>. Hiervon hatten 103 Patientinnen kein Interesse bzw. wollten eine Knochendichtemessung privat durchführen lassen, 35 hatten bereits eine DXA-Messung innerhalb der letzten 12 Monate durchführen lassen, 32 wiesen kein entsprechendes Risikoprofil auf und sieben nahmen bereits an einer anderen Studien Teil, im Rahmen derer eine Knochendichtemessung vorgesehen war.

Von den 184 Patientinnen mit einer Screening-DXA-Messung wurden 103 Frauen<sup>3</sup> als geeignete Kandidatinnen für die Bisphosphonat-Compliance-Studie angesehen und

---

<sup>1</sup> Im Folgenden als „Fragebogen-Screening-Population mit Screening-DXA“ beschrieben

<sup>2</sup> Im Folgenden als „Fragebogen-Screening-Population ohne Screening-DXA“ beschrieben

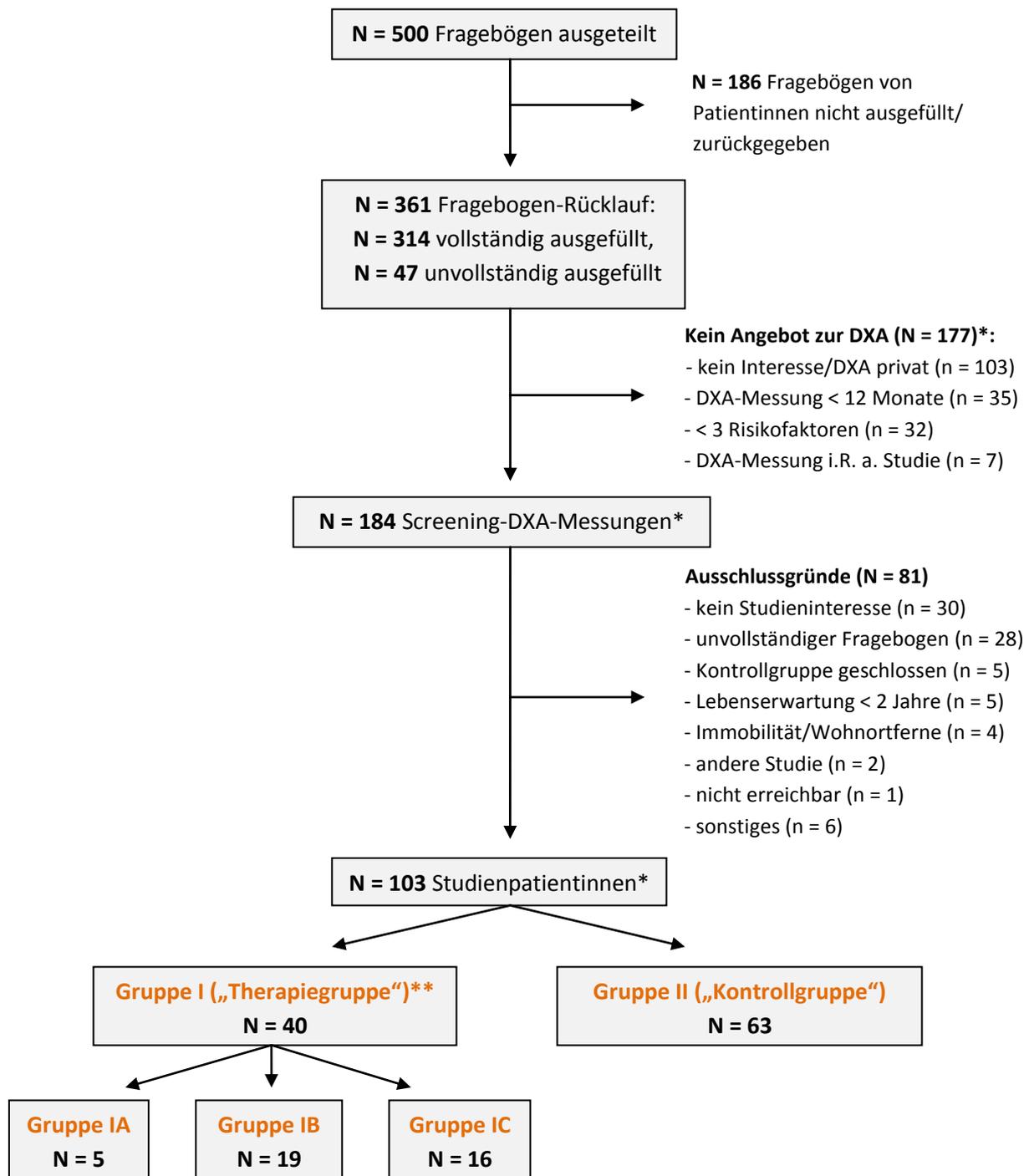
<sup>3</sup> Im Folgenden als „Studienpopulation“ beschrieben

eingeschlossen. Bei 40 Patientinnen bestand gemäß den DVO-Leitlinien 2006 die Indikation zur antiresorptiven Therapie, sodass diese in die Therapiegruppe (Gruppe I) eingeteilt wurden. Davon wurden fünf der Gruppe der ossär-metastasierten Brustkrebspatientinnen (Gruppe IA) zugeteilt, 19 der Gruppe der Brustkrebspatientinnen mit adjuvanter Aromatase-Inhibitor-Therapie (Gruppe IB) und 16 der Gruppe der Frauen mit postmenopausaler Osteoporose (Gruppe IC). Die restlichen 63 Patientinnen wiesen eine verminderte Knochendichte jedoch noch ohne Bisphosphonat-Indikation auf und wurden dem Kontrollarm (Gruppe II) zugeteilt.

Ausschlussgründe für die Teilnahme an der Bisphosphonat-Compliance-Studie waren ein fehlendes Studieninteresse (n = 30), ein unvollständig ausgefüllter Fragebogen (n = 28), eine bereits geschlossene Kontrollgruppe (n = 5), eine Lebenserwartung unter 2 Jahren (n = 5) sowie Immobilität bzw. eine zu große Wohnortentfernung (n = 4). Zwei Probandinnen waren bereits in einer anderen Studie eingeschlossen und lehnten die Teilnahme an einer weiteren ab, eine Patientin war telefonisch nicht erreichbar, bei insgesamt sechs Frauen ließ sich der Grund nicht mehr nachvollziehen.

Die Dauer der Screening-Untersuchung bis zu Rekrutierungsbeginn geeigneter Studienkandidatinnen betrug insgesamt 24 Monate, der Rekrutierungszeitraum belief sich auf 12 Monate.

Das Durchschnittsalter aller 361 gescreenten Patientinnen betrug  $59,9 \pm 10,1$  Jahre, wobei die jüngste Patientin 32, die älteste 88 Jahre alt war.



\* Nomenklatur der einzelnen Kollektive, welche in der Studie analysiert wurden: „Fragebogen-Screening-Population ohne Screening-DXA“ (N = 177), „Fragebogen-Screening-Population mit Screening-DXA“ (N = 184), „Studienpopulation“ (N = 103)

\*\* **Gruppe IA** = Frauen mit ossär-metastasiertem Brustkrebs und hierzu palliativer Bisphosphonat-Therapie  
**Gruppe IB** = Frauen mit Brustkrebs, adjuvanter Aromatase-Inhibitor-Therapie und erniedrigter Knochendichte, bei denen eine Bisphosphonat-Therapie indiziert ist  
**Gruppe IC** = Frauen mit postmenopausaler Osteoporose und indizierter Bisphosphonat-Therapie

**Abb. 3: Consort-Diagramm: Übersicht über das Patientinnen-Screening und die Rekrutierung geeigneter Studienkandidatinnen mit Gruppeneinteilung**

### **3.2. Charakterisierung der untersuchten Kollektive**

Einen Überblick über die Charakteristika der einzelnen, in dieser Arbeit untersuchten Kollektive gibt Tabelle 1. Sie basieren auf der Auswertung des Risikofaktor-Fragebogens und der Screening-DXA-Messung und wurden für alle Analysen in dieser Arbeit herangezogen. Für die Studienpopulation wurde zusätzlich das Interview mittels CRF-Fragebogen ausgewertet; zwischen der Befragung mittels Risikofaktor- und CRF-Fragebogen vergingen im Durchschnitt  $2,8 \pm 2,2$  Monate.

#### 3.2.1. Fragebogen-Screening-Population ohne Screening-DXA (N = 177)

Das durchschnittliche Alter in der Fragebogen-Screening-Population ohne Screening-DXA-Messung betrug  $58,1 \pm 11,2$  Jahre.

59 (33,3%) Patientinnen nahmen zum Befragungszeitpunkt Aromatase-Inhibitoren ein, 53 (29,9%) gaben an, sich körperlich wenig zu bewegen und jeweils 40 (25,2%) gaben eine positive Familienanamnese für Osteoporose sowie akute starke Rückenschmerzen als Risikofaktoren an. 38 (23,9%) der Patientinnen hatten sich bereits einmal in ihrem Leben eine Fraktur zugezogen, bei 35 (22,0%) setzte die Menopause vor dem 45. Lebensjahr ein und 20 (12,6%) Patientinnen wogen zum Befragungszeitpunkt weniger als 57kg.

69 (39,0%) Patientinnen ließen vor der Screening-Untersuchung bereits eine Knochendichtemessung durchführen. Davon wiesen 30 (43,5%) einen altersentsprechenden Befund, 18 (26,1%) eine Osteopenie und 21 (30,4%) eine Osteoporose auf. Eine Bisphosphonat-Einnahme im Vorfeld wurde von insgesamt 36 (20,3%) Patientinnen bejaht.

#### 3.2.2. Fragebogen-Screening-Population mit Screening-DXA (N = 184)

Das Alter in der Fragebogen-Screening-Population mit Screening-DXA-Messung lag im Durchschnitt bei  $61,7 \pm 8,5$  Jahre. Die 184 Patientinnen verteilten sich dabei auf die einzelnen Alterskategorien folgendermaßen: 36 Patientinnen waren unter 55 Jahre alt, 33 zwischen 55 und 59 Jahre, 49 zwischen 60 und 64 Jahre, 38 zwischen 65 und 69 Jahre, 17 zwischen 70 und 74 Jahre, sieben zwischen 75 und 79 Jahre und vier über 79 Jahre.

138 (75,0%) Patientinnen wiesen eine positive Brustkrebsdiagnose auf, davon nahmen 101 (73,2%) Aromatase-Inhibitoren ein. 64 (40,8%) Patientinnen gaben eine positive Frakturanamnese und 55 (35,5%) eine positive Familienanamnese für Osteoporose an. 48 (31,0%) Patientinnen klagten zum Befragungszeitpunkt über akute starke Rückenschmerzen und jeweils 33 (21,3%) Patientinnen gaben an, sich körperlich wenig zu betätigen bzw. zu rauchen.

Insgesamt ließen 109 (54,9%) Patientinnen eine Knochendichtemessung im Vorfeld durchführen, wobei 41 (37,6%) eine altersentsprechende Knochendichte, 36 (33,0%) eine Osteopenie und 32 (29,4%) eine Osteoporose aufwiesen. 48 (26,1%) Patientinnen gaben an, vorab bereits Bisphosphonate eingenommen zu haben.

Von den insgesamt 184 im Rahmen der Screening-Untersuchung durchgeführten Knochendichtemessungen sind zwei aus technischen Gründen fehlgeschlagen. Eine Probandin hatte sich zusätzlich einen Deckplattenbruch der Lendenwirbelsäule zugezogen, zwei Patientinnen hatten eine beidseitige Total-Endoprothese der Hüfte, sodass von diesen Bereichen nur 181 respektive 180 Messwerte zur Auswertung vorlagen. Der durchschnittliche T-Score der Lendenwirbelsäule betrug  $-1,1 \pm 1,4$  SD, der der Schenkelhalse  $-0,6 \pm 1,1$  SD.

### 3.2.3. Studienpopulation (N = 103)

Das Durchschnittsalter der Studienpopulation betrug  $62,1 \pm 7,2$  Jahre und war in der Gruppe IB mit  $64,9 \pm 7,9$  Jahren am höchsten und in Gruppe IA mit  $61,2 \pm 12,6$  Jahren am niedrigsten. Die Altersverteilung der 103 Studienpatientinnen entsprach annähernd einer Gauß'schen Normalverteilung: 17 Patientinnen waren unter 55 Jahre alt, 22 waren zwischen 55 und 59 Jahre, 27 zwischen 60 und 64 Jahre, 24 zwischen 65-69 Jahre, acht zwischen 70 und 74 Jahre, vier zwischen 75 und 79 Jahre und eine über 79 Jahre.

Von den 84 Patientinnen mit Brustkrebs nahmen 66 (64,1%) zum Befragungszeitpunkt Aromatase-Inhibitoren ein. 48 (46,6%) Studienkandidatinnen gaben an, sich im Laufe ihres Lebens mindestens eine Fraktur zugezogen zu haben, 39 (37,9%) gaben eine positive Familienanamnese für Osteoporose an und 33 (32,0%) klagten zum Befragungszeitpunkt

über akute starke Rückenschmerzen. Insgesamt 24 (23,3%) der Patientinnen rauchten und 19 gaben ein Körpergewicht unter 57kg an.

Eine Knochendichtemessung vor der Screening-Untersuchung ließen insgesamt 66 (64,1%) Studienprobandinnen durchführen. Dabei ergab sich für 24 (36,4%) der Patientinnen ein altersentsprechender Befund, 23 (34,8%) wiesen eine verminderte Knochendichte im Sinne einer Osteopenie auf und bei 19 (28,8%) Patientinnen lag eine Osteoporose vor.

Für die gesamte Studienpopulation ergab sich für den Bereich der Lendenwirbelsäule und der Schenkelhalse eine durchschnittliche Knochendichte von  $-1,3 \pm 1,2$  SD bzw.  $-0,6 \pm 1,0$  SD. Frauen der Gruppe IC zeigten dabei mit  $-2,3 \pm 0,8$  SD respektive  $-1,3 \pm 0,9$  SD die niedrigsten durchschnittlichen Knochendichtewerte, Frauen mit ossär-metastasiertem Brustkrebs (Gruppe IA) die höchsten ( $-1,2 \pm 1,4$  SD respektive  $-0,3 \pm 0,4$  SD).

Eine ausführliche Auswertung des CRF-Fragebogens für die Studienpopulation mit entsprechender Gruppeneinteilung findet sich im Anhang (Tab. 2-10).

Der durchschnittliche Body Mass Index betrug in der Studienpopulation  $25,4 \pm 4,4$  kg/m<sup>2</sup> und war in der Gruppe IA am höchsten ( $27,6 \pm 3,0$  kg/m<sup>2</sup>) und in der Gruppe IC am niedrigsten ( $24,7 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup>, Tab. 2).

Insgesamt gaben 94 Patientinnen zu Studienbeginn an, Medikamente einzunehmen; darunter nahmen 90 solche ein, welche den Knochenstoffwechsel nachweislich beeinflussen können (Tab. 3). Bisphosphonate wurden im Vorfeld von insgesamt 33 Patientinnen eingenommen; die durchschnittliche Einnahme-Dauer betrug dabei  $34,0 \pm 3,1$  Monate.

Internistische Erkrankungen waren, mit Ausnahme von Erkrankungen der Lunge, im Allgemeinen häufiger in der Kontrollgruppe als in der Therapiegruppe vertreten (Tab. 4). Dabei wurden Erkrankungen des muskuloskeletalen Systems (65,0%) am häufigsten angegeben, gefolgt von Schilddrüsenerkrankungen (45,6%) und Blutdruckerkrankungen (44,7%).

Insgesamt gaben 48 (46,6%) Studienpatientinnen an, sich im Laufe ihres Lebens mindestens eine Fraktur zugezogen zu haben (Tab. 5). Je nach Ätiologie traten dabei atraumatische Frakturereignisse häufiger bei Frauen aus der Therapiegruppe auf (7 versus 2 Fälle), während sich traumatische Frakturen häufiger in der Kontrollgruppe ereigneten (32 versus 18 Fälle).

Von einer positiven Familienanamnese für Osteoporose bzw. osteoporotische Frakturen berichteten 22 Frauen aus der Therapiegruppe und 17 Frauen aus der Kontrollgruppe (Tab. 6). Dabei war in beiden Gruppen mit insgesamt 18 respektive 14 Fällen jeweils die Eltern-Generation mit Abstand am häufigsten betroffen.

Das durchschnittliche Alter bei der ersten Menstruationsblutung lag in der Therapiegruppe bei  $13,5 \pm 0,1$  Jahren, in der Kontrollgruppe bei  $13,1 \pm 1,5$  Jahren. Zyklusunregelmäßigkeiten wurden von Frauen aus der Therapiegruppe häufiger angegeben, als von Frauen aus der Kontrollgruppe (21 versus 14 Fälle). Die durchschnittliche Dauer der Postmenopause betrug zum Befragungszeitpunkt bei Frauen der Therapiegruppe  $172,9 \pm 113,8$  Monate, bei Frauen der Kontrollgruppe  $157,2 \pm 105,6$  Monate. Insgesamt 59 Patientinnen gaben an, im Laufe ihres Lebens einmal Hormone eingenommen zu haben; die durchschnittliche kumulative Hormonexposition betrug dabei  $105,4 \pm 72$  Monate bei Frauen aus der Kontrollgruppe respektive  $75,0 \pm 16,2$  Monate bei Frauen aus der Therapiegruppe (Tab. 7).

Von den insgesamt 84 Brustkrebspatientinnen entfielen 55 (65,5%) Fälle auf die Kontrollgruppe und 29 (34,5%) auf die Therapiegruppe (Tab. 8). Alle 84 Brustkrebspatientinnen erhielten im Rahmen des Therapieregimes eine operative Resektion des Tumorgewebes. Eine additive endokrine Therapie mit Aromatase-Inhibitoren wurde bei 44 Patientinnen der Kontrollgruppe und bei 22 Patientinnen der Therapiegruppe durchgeführt; die entsprechende Einnahmedauer betrug dabei durchschnittlich  $11,5 \pm 14,3$  Monate respektive  $11,1 \pm 20,2$  Monate. Eine Therapie mit Tamoxifen erhielten insgesamt 23 Patientinnen der Kontrollgruppe und 13 Patientinnen der Therapiegruppe; die durchschnittliche Einnahmedauer betrug  $9,9 \pm 17,2$  Monate respektive  $12,0 \pm 25,0$  Monate.

Zum Befragungszeitpunkt waren insgesamt noch 30 Frauen berufstätig, davon 19 aus der Kontrollgruppe und 11 aus der Therapiegruppe; Schichtdienst wurde von insgesamt drei Studienteilnehmerinnen ausgeübt (Tab. 9). Insgesamt 45 Frauen gaben an, in der Vergangenheit geraucht zu haben, nur noch 10 taten dies aktuell. Die konsumierte Nikotinmenge betrug dabei durchschnittlich  $10,4 \pm 15,6$  py und war bei Frauen der Gruppe IC am höchsten ( $12,9 \pm 15,3$  py).

Mit einem durchschnittlichen Skalenwert von  $6,0 \pm 3,1$  beschäftigte die familiäre Situation die Studienpopulation am meisten (Tab. 10). Die eigene Krebserkrankung beschäftigte

Frauen der Gruppe IA am häufigsten ( $6,8 \pm 2,9$ ), gefolgt von Frauen der Gruppe IB ( $5,7 \pm 2,3$ ). Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems beeinflussten den Alltag der Studienpatientinnen am wenigsten ( $1,6 \pm 2,4$ ).

Tab. 1: Charakteristika der untersuchten Kollektive: Fragebogen-Screening-Population ohne bzw. mit Screening-DXA und Studienpopulation

Kollektiv	Anzahl	Alter (Jahre)	Gewicht < 57kg	Osteoporose in der Familie	Immobilität	Akute starke Rückenschmerzen	Positive Frakturanamnese	Nikotinkonsum	Geringe Sonnenlichtexposition	Menopause < 45. Lebensjahr	Milchunverträglichkeit	Cortison > 7,5 mg > 6 Monate	Aromatase-Inhibitoren	Knochen dichtemessung im Vorfeld	Bisphosphonate im Vorfeld	Mammakarzinom	T-Score der Lendenwirbelsäule (SD)	T-Score des Schenkelhalses (SD)*
<b>FB-Scr.-Pop. ohne Scr.-DXA</b>	177	58,1 (± 11,2)	20 (12,6)	40 (25,2)	53 (29,9)	40 (25,2)	38 (23,9)	18 (11,3)	18 (11,3)	35 (22,0)	5 (3,1)	4 (2,5)	59 (33,3)	69 (39,0)	36 (20,3)	**	***	***
<b>FB-Scr.-Pop. mit Scr.-DXA</b>	184 <sup>a</sup>	61,7 (± 8,5)	31 (20,0)	55 (35,5)	33 (21,3)	48 (31,0)	64 (40,8)	33 (21,3)	10 (6,5)	25 (16,1)	15 (9,7)	8 (5,2)	101 (54,9)	109 (59,2)	48 (26,1)	138 (75,0)	-1,1 (± 1,4)	-0,6 (± 1,1)
<b>Studienpop.</b>	103 <sup>b</sup>	62,1 (± 7,2)	19 (18,4)	39 (37,9)	18 (17,5)	33 (32,0)	48 (46,6)	24 (23,3)	5 (4,9)	18 (17,5)	10 (9,7)	6 (5,8)	66 (64,1)	66 (64,1)	33 (32,0)	84 (81,6)	-1,3 (± 1,2)	-0,6 (± 1,0)
<b>Gruppe IA</b>	5	61,2 (±12,6)	0 (0,0)	3 (60,0)	1 (20,0)	1 (20,0)	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	3 (60,0)	4 (80,0)	5 (100)	-1,2 (± 1,4)	-0,3 (± 0,4)
<b>Gruppe IB</b>	19	64,9 (± 7,9)	5 (26,3)	9 (47,4)	4 (21,1)	7 (36,8)	9 (47,4)	2 (10,5)	0 (0,0)	4 (21,1)	1 (5,3)	1 (5,3)	17 (89,5)	13 (68,4)	11 (57,9)	19 (100)	-2,2 (± 0,8)	-1,2 (± 0,7)
<b>Gruppe IC</b>	16	62,4 (± 6,1)	5 (31,3)	10 (62,5)	1 (6,3)	9 (56,3)	12 (75,0)	7 (43,8)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (6,3)	3 (18,8)	2 (12,5)	13 (81,3)	14 (87,5)	5 (31,3)	-2,3 (± 0,8)	-1,3 (± 0,9)
<b>Gruppe II</b>	63	61,3 (± 6,6)	9 (14,3)	17 (27,0)	12 (19,0)	16 (25,4)	24 (38,1)	13 (20,6)	5 (7,9)	11 (17,5)	8 (12,7)	2 (3,2)	44 (69,8)	37 (58,7)	4 (6,3)	55 (87,3)	-1,3 (± 1,2)	-0,6 (± 1,9)

<sup>a</sup> Alterskategorien: < 55 Jahre (n = 36), 55-59 Jahre (n = 33), 60-64 Jahre (n = 49), 65-69 Jahre (n = 38), 70-74 Jahre (n = 17), 75-79 Jahre (n = 7), > 79 Jahre (n = 4)

<sup>b</sup> Alterskategorien: < 55 Jahre (n = 17), 55-59 Jahre (n = 22), 60-64 Jahre (n = 27), 65-69 Jahre (n = 24), 70-74 Jahre (n = 8), 75-79 Jahre (n = 4), > 79 Jahre (n = 1)

\* MW des rechten und linken Schenkelhalses, \*\* wurde nicht abgefragt, \*\*\* keine Screening-DXA-Messung vorgesehen, Alter und T-Score-Werte als MW ± SD

### 3.3. Telefonische Follow-up-Befragung (N = 177)

#### 3.3.1 Überblick: Knochendichtemessung, Bisphosphonate und Frakturereignis

Von 177 Patientinnen, die im Rahmen der Screening-Untersuchung von einer DXA-Messung ausgeschlossen wurden, konnten insgesamt 160 (90,4%) telefonisch erreicht werden. Die telefonische Kontaktaufnahme erfolgte nach durchschnittlich  $20,5 \pm 2,0$  Monaten. Das Durchschnittsalter aller telefonisch erreichten Patientinnen lag bei  $60,2 \pm 11,2$  Jahren.

Einen Überblick über privat durchgeführte Knochendichtemessungen, Bisphosphonat-Einnahmen und Frakturereignisse vor und nach der Screening-Untersuchung geben die Abbildungen 4 und 5.

Von den 108 Frauen *ohne* Baseline-Knochendichtebefund (Abb. 4) ließen insgesamt neun eine Knochendichtemessung seit der Screening-Befragung privat durchführen. Dabei zeigte sich bei drei ein altersentsprechender, bei einer ein osteopener und bei fünf ein osteoporotischer Befund.

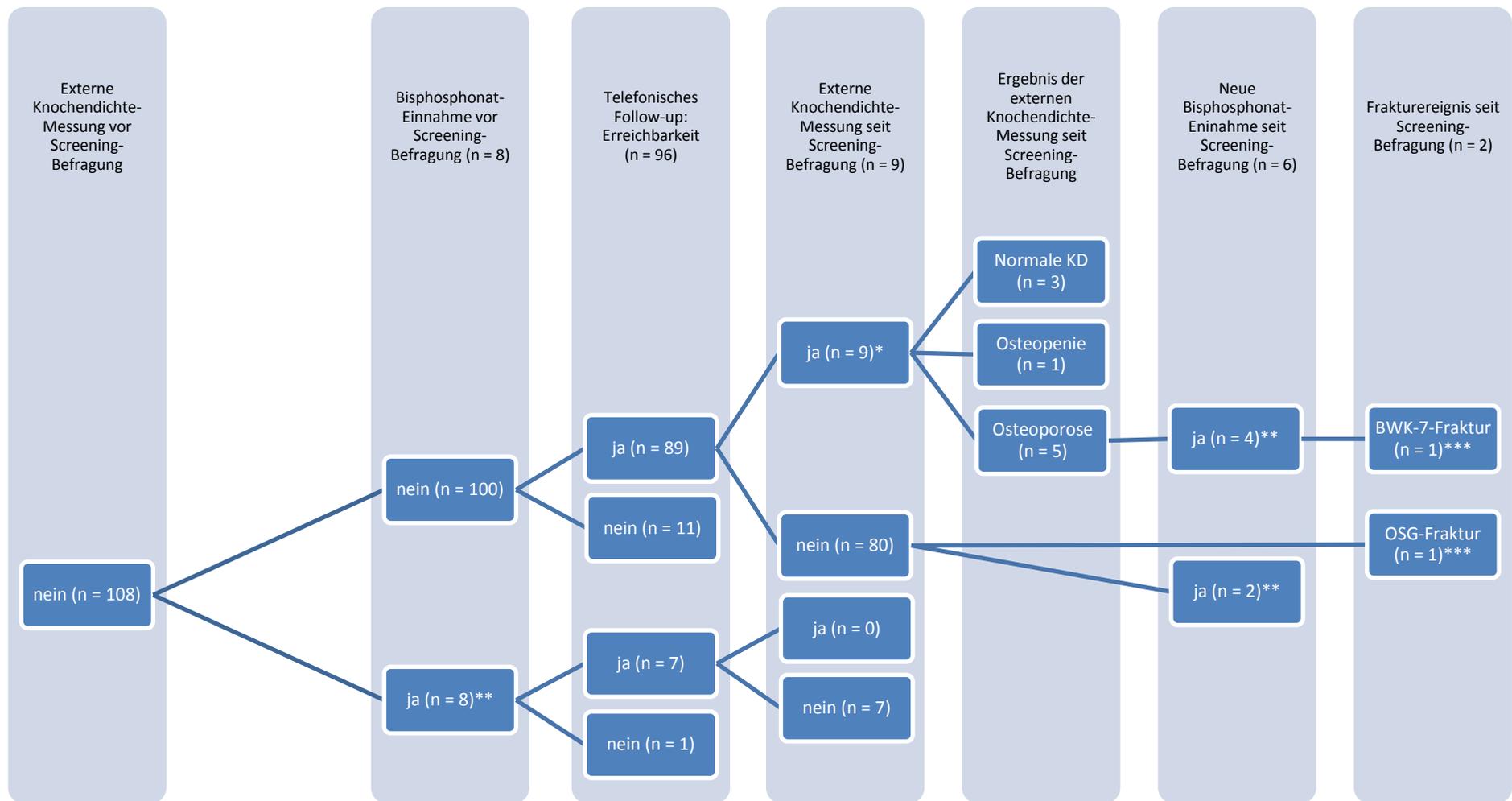
Bei insgesamt sechs Frauen wurde seit der Screening-Untersuchung die Indikation zur Bisphosphonat-Therapie neu gestellt, in vier Fällen auf Boden einer neu-diagnostizierten Osteoporose, in zwei Fällen aufgrund einer ossären Metastasierung bei vorbekannter Brustkrebserkrankung.

Bei 2 Frauen ereignete sich in der Follow-up-Periode eine Fraktur: ein atraumatisch bedingter Deckplattenbruch des 7. Brustwirbelkörpers bei einer 88-jährigen Frau auf dem Boden einer neu-diagnostizierten Osteoporose sowie eine traumatisch bedingte Fraktur des oberen Sprunggelenks bei einer 68-jährigen Frau ohne vorbekannten Knochendichtebefund.

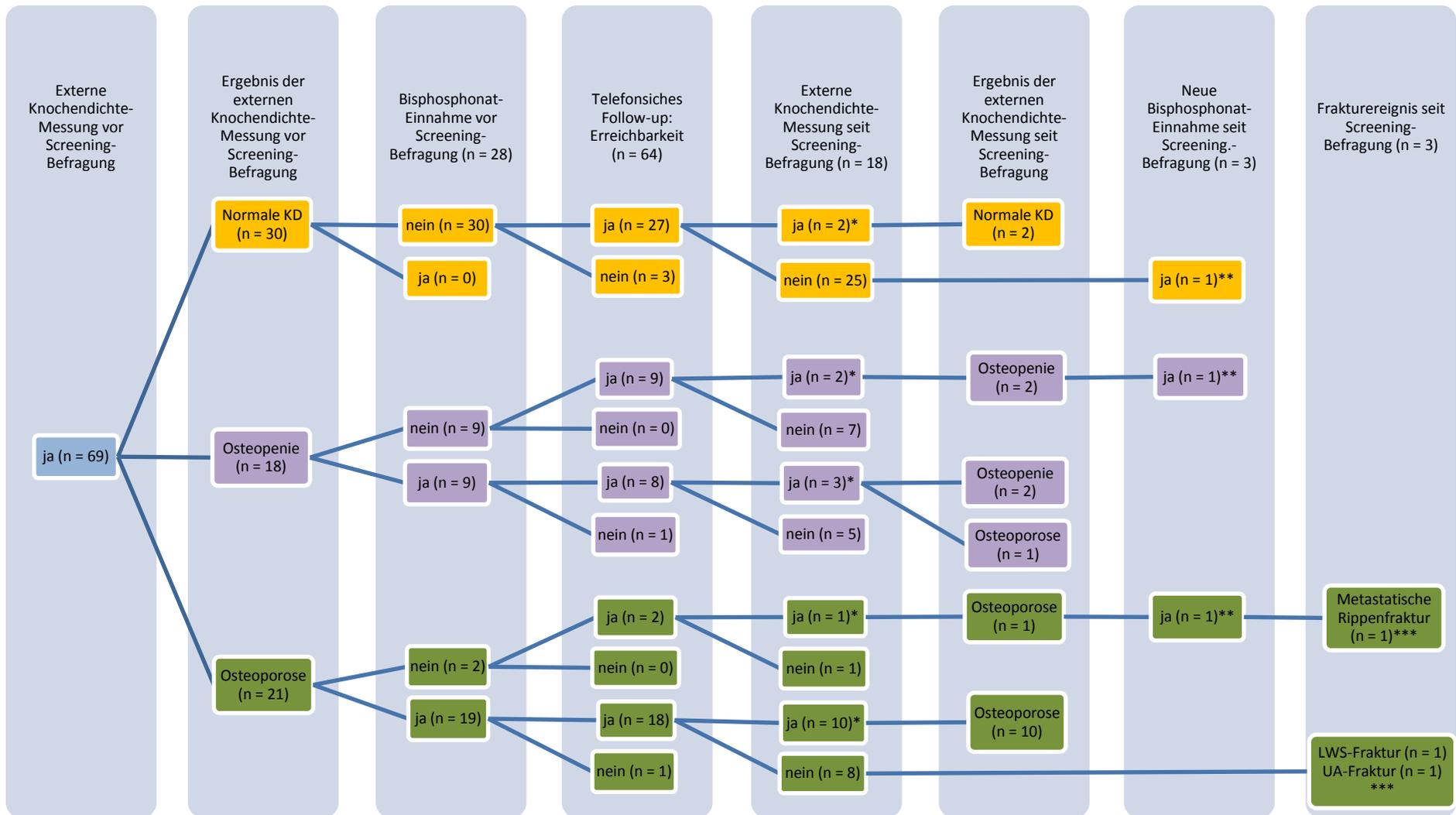
Aus der Gruppe der Frauen *mit* Baseline-Knochendichtebefund (n = 69) ließen insgesamt 18 eine private Knochendichtemessung seit der Screening-Untersuchung durchführen (Abb. 5). Davon wiesen zwei Frauen einen altersentsprechenden, vier einen osteopenen und 12 einen osteoporotischen Befund auf.

Bei insgesamt drei Brustkrebspatientinnen wurde aufgrund einer Knochenmetastasierung die Indikation zur Bisphosphonat-Therapie neu gestellt.

Drei Patientinnen mit osteoporotischer Baseline-Knochendichte erfuhren in der Follow-up-Periode eine atraumatisch bedingte Fraktur: eine 54-jährige Brustkrebspatientin erlitt eine metastatische Rippenfraktur ohne vorherige Bisphosphonat-Prämedikation, eine 71-jährige Frau sowie eine 54-jährige Frau erlitten einen Lendenwirbelbruch respektive eine Unterarm-Fraktur trotz Bisphosphonat-Prämedikation (durchschnittliche Einnahmedauer:  $24,0 \pm 16,9$  Monate).



**Abb. 4: Überblick über Knochendichtemessung, Bisphosphonat-Einnahme und Frakturereignis in der Fragebogen-Screening-Population ohne Screening-DXA (N = 177): Patientinnen ohne externer Knochendichtemessung vor der Screening-Befragung: \***in allen Fällen DXA-Messungen, **\*\***Indikation: Knochenmetastasen bei Brustkrebsdiagnose, **\*\*\***BWK-7-Fraktur (atraumatisch, Deckplatteneinbruch, Alter: 88 J.), Obere Sprunggelenksfraktur (traumatisch, Alter: 68 J.)



**Abb. 5: Überblick über Knochendichtemessung, Bisphosphonat-Einnahme und Frakturereignis in der Fragebogen-Screening-Population ohne Screening-DXA (N = 177): Patientinnen mit externer Knochendichtemessung vor der Screening-Befragung:** \* in allen Fällen DXA-Messungen, \*\*Indikation: Knochenmetastasen bei Brustkrebsdiagnose, \*\*\*Metast. Rippenfraktur (atraumatisch, Alter: 54 J.), LWS-Fraktur (atraumatisch, Alter: 71 J.), Unterarm-Fraktur (atraumatisch, Alter: 54 J.)

### 3.3.2. Zusammenhang zwischen Frakturereignis und Risikoprofil

Unter den 160 telefonisch erreichten Patientinnen erlitten insgesamt fünf (3,1%) seit der Screening-Untersuchung eine Fraktur.

Das durchschnittliche Alter aller Patientinnen mit Frakturereignis betrug  $69,0 \pm 14,1$  Jahre und unterschied sich nicht signifikant vom Alter der Patientinnen ohne Frakturereignis ( $60,0 \pm 11,0$  Jahre, Tab. 13)

Tab. 13: Vergleich der Risikoprofile von Patientinnen mit und ohne Frakturereignis (n = 160)

	Frakturereignis laut telefonischer Follow-up-Befragung							
	Nein (n = 155)				Ja (n = 5)			
	MW	SD	N	%	MW	SD	N	%
Alter (in Jahren)	60,0	11,0			69,0	14,1		
Gewicht < 57kg			15	10,8			3	60,0*
Osteoporose in der Familie			34	24,5			4	80,0*
Immobilität			46	33,1			1	20,0
Akute starke Rückenschmerzen			34	24,5			4	20,0
Positive Frakturanamnese			31	22,3			3	20,0
Nikotinabusus			14	10,1			2	40,0
Geringe Sonnenlichtexposition			15	10,8			1	20,0
Menopause < 45. Lebensjahr			30	21,6			1	20,0
Milchunverträglichkeit			3	2,2			0	0,0
Cortison > 7,5mg/d > 6 Monate			3	2,2			0	0,0
Aromatase-Inhibitoren			50	32,3			3	40,0

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = absolute Häufigkeit, % = relative Häufigkeit, \* p < 0,05

Hingegen wiesen Frauen mit einem Gewicht unter 57kg sowie mit einer positiven Familienanamnese für Osteoporose signifikant häufiger ein Frakturereignis auf, verglichen mit Frauen ohne diese Risikofaktoren (60,0% versus 10,8%, p = 0,014 respektive 80,0% versus 24,5%, p = 0,017)

Einen Überblick über die einzelnen Risikoprofile aller fünf Patientinnen mit Frakturereignis gibt Tabelle 14.

Die Patientin mit adäquater Fraktur war zum Zeitpunkt des Frakturgeschehens 68 Jahre alt; als einzigen Risikofaktor wies sie Aromatase-Inhibitoren bei bekannter Brustkrebsdiagnose auf, die Einnahmedauer betrug 11 Monate.

Die Patientinnen mit inadäquater Fraktur waren zum Zeitpunkt des Frakturgeschehens durchschnittlich  $66,8 \pm 16,3$  Jahre alt, wobei sich zwei Frakturen bei jeweils 54-jährigen Frauen ereigneten. Zwei Patientinnen nahmen vor dem Frakturereignis bereits regelmäßig Bisphosphonate ein, die durchschnittliche Einnahmedauer betrug dabei  $24,0 \pm 16,9$  Monate.

Bezüglich ihres individuellen Risikoprofils unterschieden sich die vier Patientinnen mit inadäquater Fraktur von der Patientin mit adäquater Fraktur: Alle vier wiesen eine positive Familienanamnese für Osteoporose auf, drei von ihnen wogen zum Befragungszeitpunkt weniger als 57kg, zwei rauchten und jeweils eine gab akute starke Rückenschmerzen bzw. eine Menopause vor dem 45. Lebensjahr als Risikofaktor an.

Tab. 14: Risikoprofil aller Patientinnen mit Frakturereignis in der telefonischen Follow-up-Befragung

	Ätiologie des Frakturereignisses				
	Adäquat (n = 1)	Inadäquat (n = 4)			
Alter zum Frakturzeitpunkt	68 Jahre	54 Jahre*	88 Jahre	54 Jahre	71 Jahre*
Gewicht < 57kg	0	1	0	1	1
Osteoporose in der Familie	0	1	1	1	1
Immobilität	0	0	0	0	1
Akute starke Rückenschmerzen	0	0	1	0	0
Positive Frakturanamnese	0	0	0	0	1
Nikotinabusus	0	0	0	1	1
Geringe Sonnenlichtexposition	0	1	0	0	0
Menopause < 45. Lebensjahr	0	0	0	1	0
Milchunverträglichkeit	0	0	0	0	0
Cortison > 7,5mg/d > 6 Monate	0	0	0	0	0
Aromatase-Inhibitoren	1	1	0	0	0

\* Patientinnen mit Bisphosphonat-Prämedikation (durchschnittliche Einnahmedauer:  $24,0 \pm 16,9$  Monate)

### 3.4. Prävalenz einzelner Risikofaktoren (N = 184)

#### 3.4.1. in Abhängigkeit vom Alter

Frauen verschiedener Alterskategorien unterschieden sich hinsichtlich ihres Risikoprofils nicht signifikant voneinander. Einen Überblick über die Häufigkeitsverteilung einzelner Risikofaktoren in den jeweiligen Alterskategorien gibt Abbildung 4.

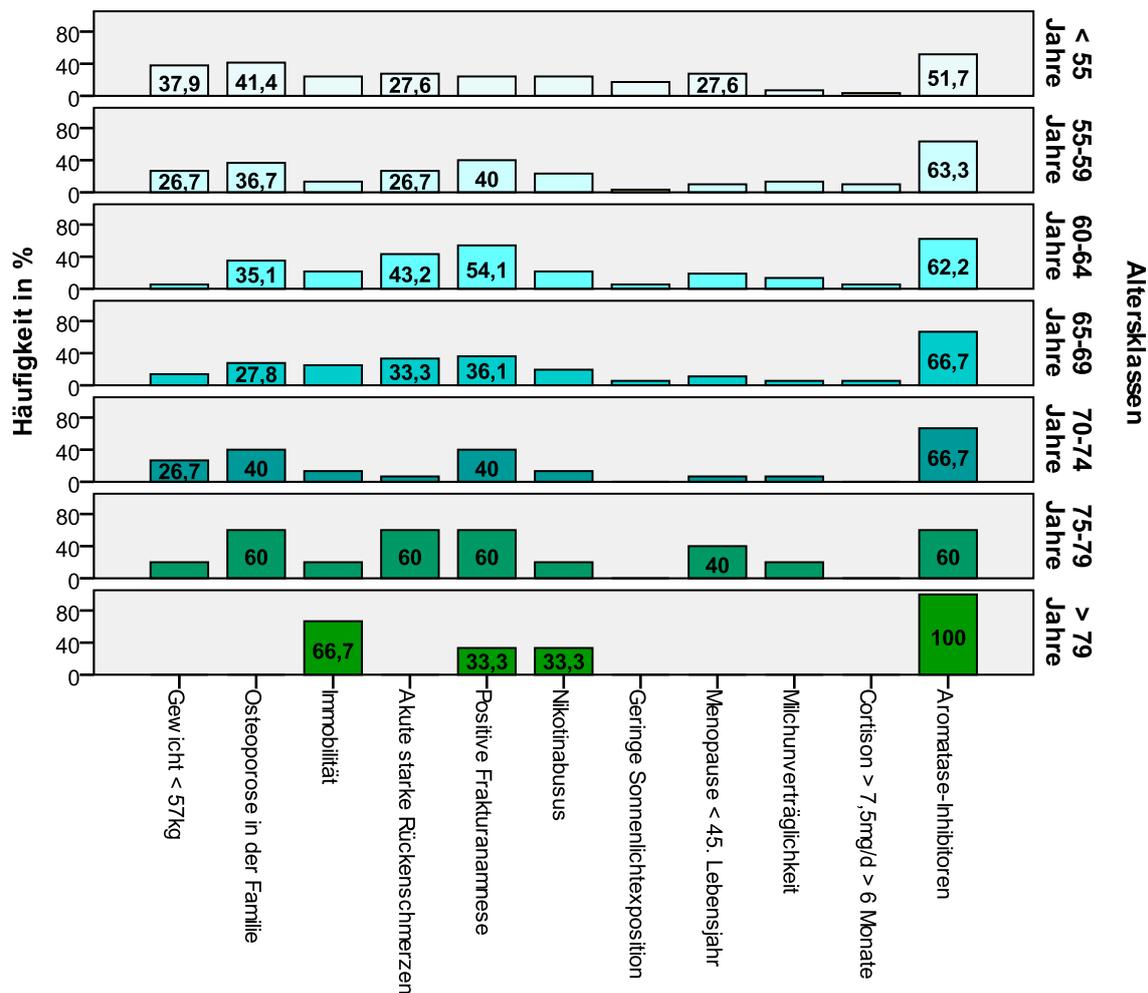


Abb. 4: Prävalenz einzelner Risikofaktoren in Abhängigkeit von Alter

Risikofaktoren mit hoher Prävalenz ( $\geq 30\%$ ), sowohl im Gesamtkollektiv, als auch in den einzelnen Altersgruppen, waren: Aromatase-Inhibitoren (54,9%), eine positive Frakturanamnese (40,8%), eine positive Familienanamnese für Osteoporose (35,5%) sowie

akute starke Rückenschmerzen (31,0%). Zusammen genommen machten sie in den einzelnen Alterskategorien zwischen 50% und 70% aller Risikofaktoren aus. Die Häufigkeit von Aromatase-Inhibitoren nahm dabei mit zunehmendem Alter zu (von 51,7% bei den < 55-Jährigen auf 100% bei den > 79-Jährigen). Eine durchweg hohe Prävalenz fand sich für die Risikofaktoren „positive Frakturanamnese“ und „positive Familienanamnese für Osteoporose“. Akute starke Rückenschmerzen wurden vorwiegend von Frauen mittleren Alters angegeben (60% der 75-79-jährigen und 43,2% der 60-64-jährigen Frauen).

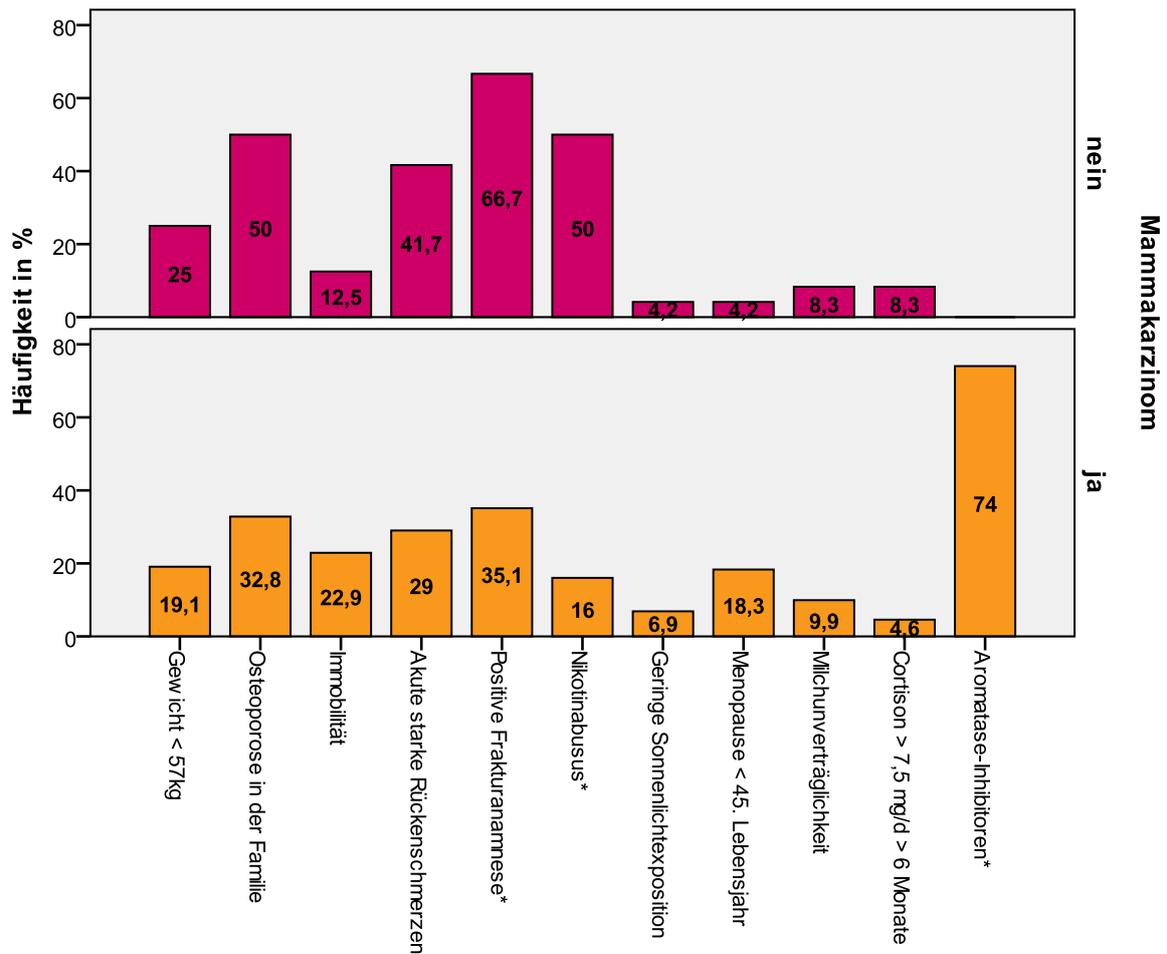
Risikofaktoren mit moderater Prävalenz ( $\geq 20\% < 30\%$ ) waren: Nikotinkonsum (21,3%), Immobilität (21,3%) und ein Körpergewicht  $< 57\text{kg}$  bzw. ein Gewichtsverlust  $> 10\%$  in den letzten 6 Monaten (20,0%). Dabei war der Anteil der Frauen, die rauchten, in allen Alterskategorien annähernd gleich hoch. Während eine mangelnde körperliche Aktivität insbesondere von älteren Frauen angegeben wurde (66,7% der > 79-Jährigen), fand sich die höchste Prävalenz an einem geringen Körpergewicht bei jungen Frauen (37,9% der < 55-Jährigen und 26,7% der 55-59-Jährigen).

Risikofaktoren mit niedriger Prävalenz ( $< 20\%$ ) waren: eine Menopause  $< 45.$  Lebensjahr (16,1%), Milchunverträglichkeit bzw. eine geringe Calcium-Zufuhr (9,7%), eine geringe Sonnenlichtexposition (6,5%) sowie die tägliche Einnahme von  $> 7,5\text{mg}$  Cortison  $> 6$  Monate (5,2%). Dabei zeigte sich für den Risikofaktor „Menopause  $< 45.$  Lebensjahr zwei Peaks: bei 75-79-jährigen und bei < 55-jährigen Frauen (40% respektive 27,6%). Milchunverträglichkeit war in allen Altersgruppen selten vertreten, eine geringe Sonnenlichtexposition sowie die Einnahmen von Cortison-Präparaten wurden häufiger von Frauen jüngerer Alterskategorien angegeben.

#### 3.4.2. in Abhängigkeit von einer Brustkrebsdiagnose

Brustkrebspatientinnen unterschieden sich von gesunden Frauen hinsichtlich ihres Risikoprofils zum Teil signifikant voneinander (\* in Abb. 5).

So gaben Brustkrebspatientinnen gegenüber gesunden Frauen deutlich häufiger Aromatase-Inhibitoren (74% versus 0%), eine Menopause  $< 45.$  Lebensjahr (18,3% versus 4,2%) sowie Immobilität (22,9% versus 12,5%) an. Für Aromatase-Inhibitoren war der Unterschied statistisch signifikant ( $p = 0,001$ ).



**Abb. 5: Prävalenz einzelner Risikofaktoren in Abhängigkeit von einer Brustkrebsdiagnose**

\*signifikante Unterschiede ( $p < 0,05$ )

Gesunde Frauen hingegen wiesen deutlich häufiger einen Nikotinkonsum (50% versus 16%), eine positive Frakturanamnese (66,7% versus 35,1%), eine positive Familienanamnese für Osteoporose (50% versus 32,8%), akute starke Rückenschmerzen (41,7% versus 29%) sowie ein Körpergewicht < 57kg (25% versus 19,1%) auf. Für die Risikofaktoren „Nikotinkonsum“ und „positive Frakturanamnese“ war der Unterschied jeweils statistisch signifikant ( $p = 0,001$ ).

Geringe Unterschiede fanden sich bei den niedrigprävalenten Risikofaktoren „geringe Sonnenlichtexposition (6,9% versus 4,2%), Milchunverträglichkeit (9,9% versus 8,3%) sowie Cortison-Einnahme (8,3% versus 4,6%).

### 3.5 Knochendichtebefunde (N = 184)

#### 3.5.1. in Abhängigkeit vom Alter

Einen Überblick über die durchschnittlichen Knochendichtewerte sowie über deren Verteilung in den jeweiligen Alterskategorien geben Tabelle 15 und Abbildung 6.

Tab. 15: Durchschnittliche Knochendichtewerte in Abhängigkeit vom Alter

	T-Score LWS		T-Score SH	
	MW	SD	MW	SD
<b>Altersklassen</b> < 55 Jahre	-0,2 <sup>abc</sup>	1,8	-0,2	1,4
55-59 Jahre	-1,5 <sup>ad</sup>	1,1	-0,7 <sup>d</sup>	0,9
60-64 Jahre	-1,3 <sup>be</sup>	1,1	-0,6 <sup>e</sup>	1,0
65-69 Jahre	-1,2 <sup>cf</sup>	1,2	-0,7 <sup>f</sup>	1,0
70-74 Jahre	-1,5 <sup>g</sup>	1,3	-0,6 <sup>g</sup>	1,2
75-79 Jahre	-1,2	1,3	-1,1	1,1
> 79 Jahre	-1,7	1,2	-2,0	1,1

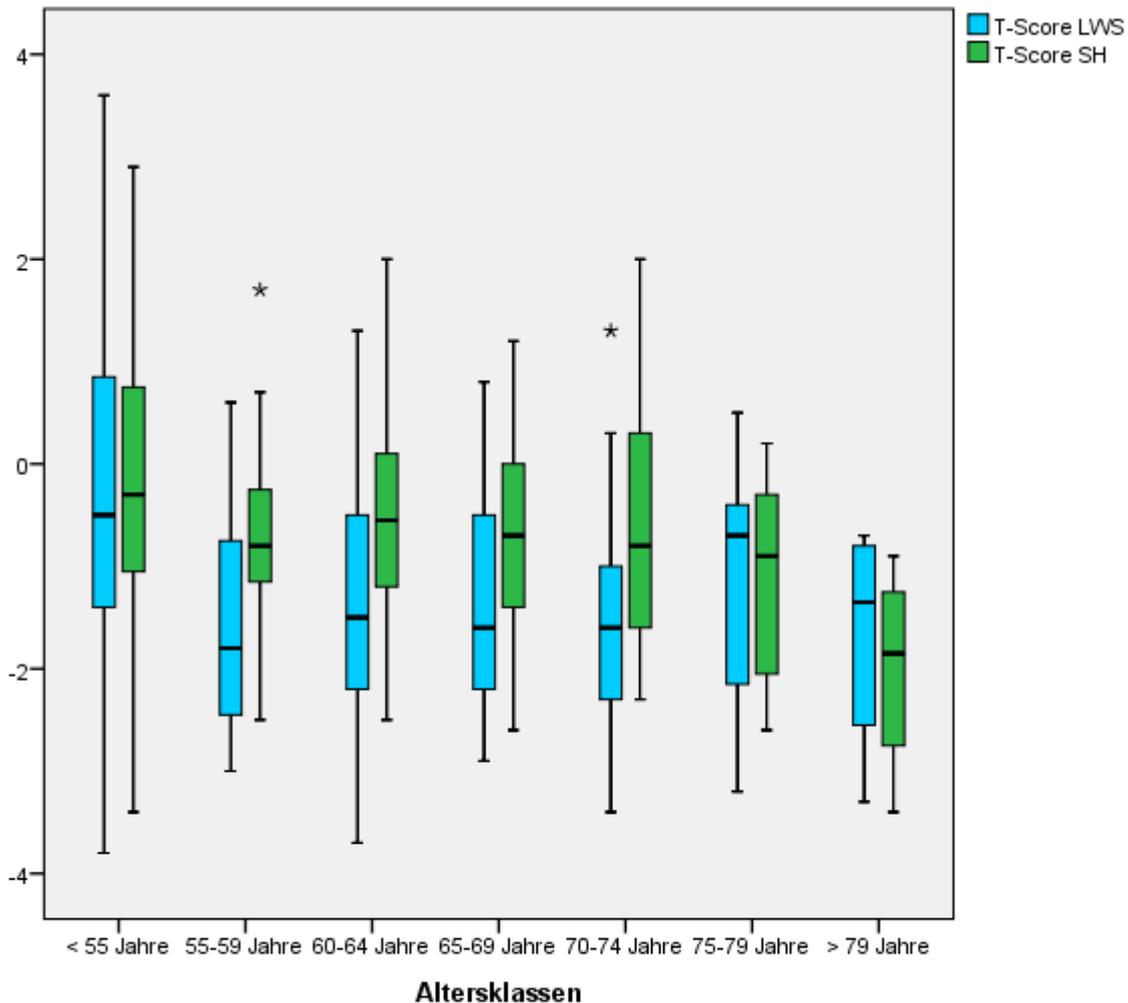
LWS = Lendenwirbelsäule, SH = Schenkelhals, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung  
Zueinander signifikant unterschiedliche Werte innerhalb der gleichen Spalte tragen den gleichen hochgestellten Buchstaben: a)  $p = 0,001$ , b)  $p = 0,006$ , c)  $p = 0,020$

Zueinander signifikant unterschiedliche Werte innerhalb der gleichen Zeile tragen den gleichen hochgestellten Buchstaben: d)  $p = 0,001$ , e)  $p = 0,001$ , f)  $p = 0,002$ , g)  $p = 0,001$

Erwartungsgemäß nahm die Knochendichte sowohl im Bereich der Lendenwirbelsäule, als auch im Bereich der Schenkelhäse mit zunehmendem Alter ab (Tab. 15). Auffallend ist dabei ein deutlicher Knochendichteverlust bei den 55-59-jährigen Frauen gegenüber Frauen < 55 Jahren (LWS:  $-1,5 \pm 1,1$  SD versus  $-0,2 \pm 1,8$  SD, SH:  $-0,7 \pm 0,9$  SD versus  $-0,2 \pm 1,4$  SD); für den Bereich der Lendenwirbelsäule war der Unterschied statistisch signifikant ( $p = 0,001$ , 95%-KI: 0,347 bis 2,287). Die durchschnittliche Knochendichte der 55-59-jährigen Frauen entsprach der von 70-74-jährigen.

Innerhalb einzelner Alterskategorien zeigten sich zum Teil signifikante Diskrepanzen zwischen der Lendenwirbelsäulen- und der Schenkelhals-Knochendichte. Jüngere Frauen zwischen 55 und 74 Jahre wiesen eine signifikant niedrigere Knochendichte der Lendenwirbelsäule auf, verglichen mit der des Schenkelhalses. Bei Frauen  $\geq 75$  Jahre nahm

die Knochendichte des Schenkelhalses in einem stärkeren Maße ab, als die der Lendenwirbelsäule und lag entsprechend bei den > 79-jährigen Frauen deutlich unterhalb dieser (Tab. 15).



**Abb. 6: Verteilung der T-Score-Werte der Lendenwirbelsäule (LWS) und des Schenkelhalses (SH) in Abhängigkeit vom Alter**

Einen Überblick über die Knochendichtebefunde gibt Tabelle 16.

Die Häufigkeit einer altersentsprechenden Knochendichte nahm mit zunehmenden Alter von 50,0% bei den < 55-Jährigen auf 25,0% bei den > 79-Jährigen ab; reziprok dazu nahm die Häufigkeit einer Osteoporose zu, wobei Frauen der Alterskategorie 55-59 Jahre mit 30,3% den höchsten Anteil an einer Osteoporose aufwiesen, gefolgt von Frauen der Alterskategorie 70-74 Jahre (29,4%) und 75-79 Jahre (28,6%).

Tab. 16: Knochendichtebefunde in Abhängigkeit vom Alter

		Altersentsprechend		Osteopenie		Osteoporose	
		N	%	N	%	N	%
<b>Altersklassen</b>	< 55 Jahre	18	50,0	15	41,7	3	8,3
	55-59 Jahre	9	27,3	14	42,4	10	30,3
	60-64 Jahre	17	36,2	22	46,8	8	17,0
	65-69 Jahre	12	31,6	18	47,4	8	21,1
	70-74 Jahre	4	23,5	8	47,1	5	29,4
	75-79 Jahre	2	28,6	3	42,9	2	28,6
	> 79 Jahre	1	25,0	2	50,0	1	25,0

Gemäß den WHO-Kriterien: altersentsprechend (T-Score > -1,0 SD), Osteopenie (T-Score ≤ -1,0 SD > -2,5 SD), Osteoporose (T-Score ≤ -2,5 SD); N = absolute Häufigkeit, % = relative Häufigkeit

### 3.5.2. in Abhängigkeit von einer Brustkrebsdiagnose

Einen Überblick über die durchschnittlichen Knochendichtewerte sowie über deren Verteilung in Abhängigkeit von einer Brustkrebsdiagnose mit bzw. ohne eine Therapie mit Aromatase-Inhibitoren geben Tabelle 17 und Abbildung 7.

Tab. 17: Durchschnittliche Knochendichtewerte in Abhängigkeit von einer Brustkrebsdiagnose (mit bzw. ohne Aromatase-Inhibitor-Therapie)

	T-Score LWS		T-Score SH	
	MW	SD	MW	SD
<b>Kein Mammakarzinom</b>	-1,5 <sup>ab</sup>	1,6	-0,9	1,2
<b>Mammakarzinom (gesamt)</b>	-1,0 <sup>a</sup>	1,3	-0,5	1,1
• Ohne Aromatase-Inhibitor-Therapie	-1,0	1,4	-0,4	1,2
• Mit Aromatase-Inhibitor-Therapie	-1,0 <sup>b</sup>	1,2	-0,6	1,0

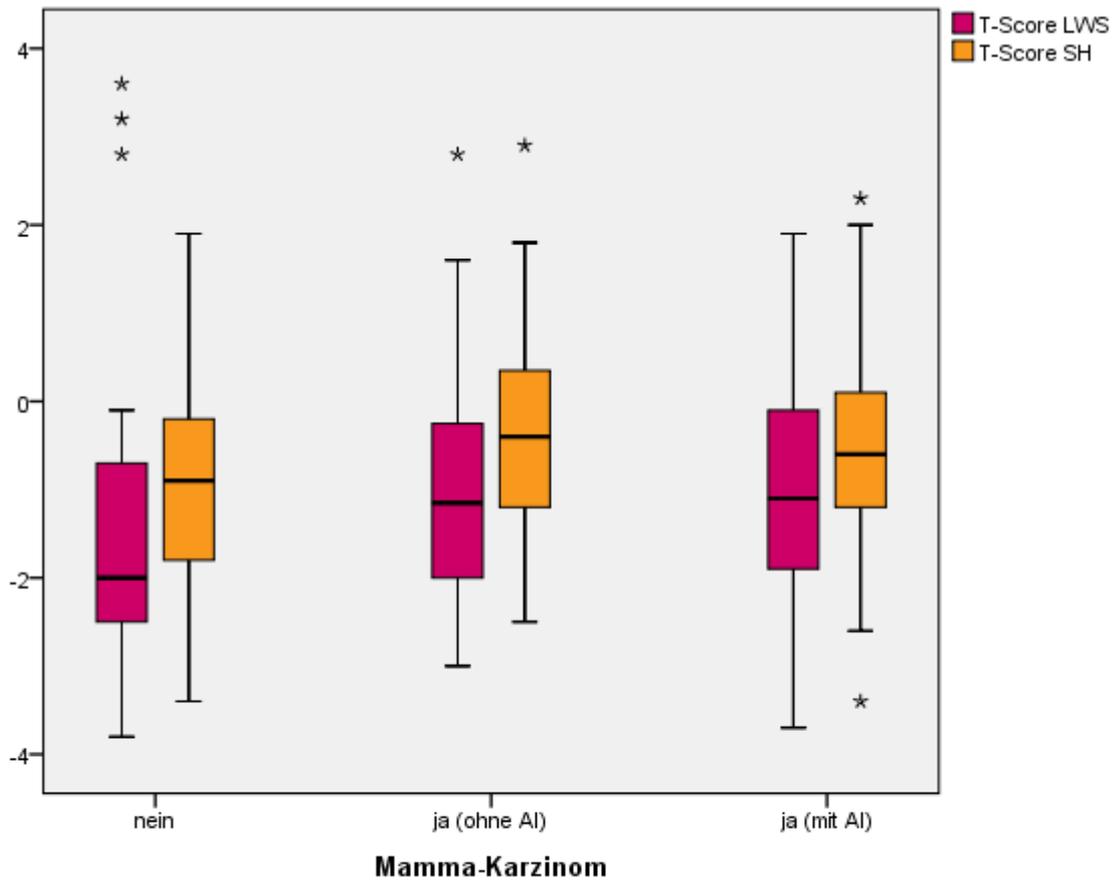
LWS = Lendenwirbelsäule, SH = Schenkelhals, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Zueinander signifikant unterschiedliche Werte tragen den gleichen hochgestellten Buchstaben:

a) p = 0,032, b) p = 0,047

Frauen mit Brustkrebserkrankung wiesen im Vergleich zu gesunden Frauen eine durchschnittlich höhere Knochendichte sowohl der Lendenwirbelsäule (-1,0 ± 1,3 SD versus -1,5 ± 1,6 SD), als auch der Schenkelhalse (-0,5 ± 1,1 SD versus -0,9 ± 1,2 SD) auf. Für den Bereich der Lendenwirbelsäule war der Unterschied statistisch signifikant (p = 0,032, 95%-KI:

-0,964 bis -0,045). Analoge Verhältnisse zeigten sich beim Vergleich von Brustkrebspatientinnen, die eine endokrine Therapie mit Aromatase-Inhibitoren erhielten, und gesunden Frauen (Tab. 17).



**Abb. 7: Verteilung der T-Score-Werte der Lendenwirbelsäule (LWS) und des Schenkelhalses (SH) in Abhängigkeit von einer Brustkrebsdiagnose (mit bzw. ohne Aromatase-Inhibitor-Therapie)**

Einen Überblick über die entsprechenden Knochendichtebefunde gibt Tabelle 18.

Tab. 18: Knochendichtebefunde in Abhängigkeit von einer Brustkrebsdiagnose (mit bzw. ohne Aromatase-Inhibitor-Therapie)

	Altersentsprechend		Osteopenie		Osteoporose	
	N	%	N	%	N	%
<b>Kein Mammakarzinom</b>	10	22,2	19	42,2	16	35,6
<b>Mammakarzinom (gesamt)</b>	53	38,7	63	46,0	21	15,3
• Ohne Aromatase-Inhibitor-Therapie	15	41,7	15	41,7	6	16,6
• Mit Aromatase-Inhibitor-Therapie	38	37,6	48	47,5	15	14,9

Gemäß den WHO-Kriterien: altersentsprechend (T-Score > -1,0 SD), Osteopenie (T-Score ≤ -1,0 SD > -2,5 SD), Osteoporose (T-Score ≤ -2,5 SD); N = absolute Häufigkeit, % = relative Häufigkeit

Während Brustkrebspatientinnen häufiger einen altersentsprechenden Befund (38,7% versus 22,2%) bzw. eine Osteopenie (46,0% versus 42,2%) aufwiesen, war der Anteil der gesunden Frauen mit einer Osteoporose deutlich höher (35,6% versus 15,3%).

In Abhängigkeit von einer Therapie mit Aromatase-Inhibitoren wiesen Brustkrebspatientinnen ohne diese Medikamente häufiger eine Osteoporose auf als Frauen mit diesen Medikamente (16,6% versus 14,9%).

### 3.6. Zusammenhang zwischen Risikoprofil und Knochendichte (N = 184)

Die Ergebnisse der einfaktoriellen Varianzanalyse mit der Knochendichte der Lendenwirbelsäule bzw. des Schenkelhalses als abhängige Variablen und den einzelnen Risikofaktoren als erklärende Variablen sind in den Tabellen 19 und 20 dargestellt.

Tab. 19: Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA): Einfluss einzelner Risikofaktoren auf die Knochendichte der Lendenwirbelsäule

Erklärende Variable	$\beta$	95% KI für $\beta$	p-Wert
Gewicht < 57kg/Gewichtsverlust > 10% < 6 Monaten	-0,150	-0,982 bis 0,029	0,065
<b>Positive Familienanamnese für Osteoporose</b>	<b>-0,166</b>	<b>-0,864 bis -0,019</b>	<b>0,041*</b>
Immobilität	0,100	-0,185 bis 0,809	0,217
Akute starke Rückenschmerzen	-0,003	-0,457 bis 0,439	0,968
Positive Frakturanamnese	-0,139	-0,772 bis 0,050	0,085
Nikotinkonsum	-0,126	-0,896 bis 0,106	0,121
Geringe Sonnenlichtexposition	0,062	-0,507 bis 1,153	0,443
Menopause < 45. Lebensjahr	0,092	-0,242 bis 0,903	0,256
Milchunverträglichkeit	0,022	-0,596 bis 0,785	0,787
Cortison > 7,5 mg/Tag > 6 Monate	0,048	-0,648 bis 1,196	0,558
Aromatase-Inhibitoren	0,088	-1,630 bis 0,643	0,241

Abhängige Variable: T-Score der Lendenwirbelsäule

$\beta$  = standardisierter Korrelationskoeffizient mit einem Konfidenzintervall von 95%

\* Statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

Tab. 20: Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA): Einfluss einzelner Risikofaktoren auf die Knochendichte des Schenkelhalses

Erklärende Variable	$\beta$	95% KI für $\beta$	p-Wert
<b>Gewicht &lt; 57kg/Gewichtsverlust &gt; 10% &lt; 6 Monaten</b>	<b>-0,209</b>	<b>-0,956 bis -0,134</b>	<b>0,010*</b>
Positive Familienanamnese für Osteoporose	-0,062	-0,489 bis 0,216	0,446
Immobilität	-0,023	-0,474 bis 0,357	0,781
Akute starke Rückenschmerzen	0,037	-0,282 bis 0,450	0,651
Positive Frakturanamnese	-0,122	-0,604 bis 0,080	0,132
Nikotinkonsum	-0,104	-0,681 bis 0,145	0,202
<b>Geringe Sonnenlichtexposition</b>	<b>-0,176</b>	<b>-1,421 bis 0,075</b>	<b>0,030*</b>
Menopause < 45. Lebensjahr	-0,077	-0,685 bis 0,242	0,346
Milchunverträglichkeit	0,023	-0,486 bis 0,650	0,776
Cortison > 7,5 mg/Tag > 6 Monate	0,109	-0,239 bis 1,269	0,179
Aromatase-Inhibitoren	0,042	-0,236 bis 0,424	0,576

Abhängige Variable: T-Score des Schenkelhalses

$\beta$  = standardisierter Korrelationskoeffizient mit einem Konfidenzintervall von 95%

\* Statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

Einzel betrachtet erwiesen sich insgesamt drei Risikofaktoren als signifikante Prädiktoren für eine verminderte Knochendichte: eine positive Familienanamnese für Osteoporose korrelierte negativ mit der Knochendichte der Lendenwirbelsäule ( $p = 0,041$ ; 95%-KI: -0,864 bis -0,019), ein Gewicht  $< 57\text{kg}$  sowie eine geringe Sonnenlichtexposition korrelierten jeweils negativ mit der Knochendichte des Schenkelhalses ( $p = 0,010$ ; 95%-KI: -0,956 bis -0,134 respektive  $p = 0,030$ ; 95%-KI: -1,421 bis 0,075). Ein geringes Körpergewicht zeigte dabei den stärksten Einfluss auf die Knochendichte; so z.B. wiesen Frauen mit diesem Risikofaktor eine durchschnittlich um 0,209 T-Score-Einheiten niedrigere Knochendichte des Schenkelhalses auf, verglichen mit Frauen ohne diesen Risikofaktor (Tab. 20).

Einen negativen, jedoch statistisch nicht signifikanten Einfluss auf die Knochendichte der Lendenwirbelsäule hatten ferner (in absteigender Reihenfolge der Einflussstärke) die Risikofaktoren „Gewicht  $< 57\text{kg}$ “ ( $p = 0,065$ ; 95%-KI: -0,982 bis 0,029), „Nikotinkonsum“ ( $p = 0,121$ ; 95%-KI: -0,896 bis 0,106), „positive Frakturanamnese“ ( $p = 0,085$ ; 95%-KI: -0,772 bis 0,050) sowie „akute starke Rückenschmerzen“ ( $p = 0,968$ ; 95%-KI: -0,457 bis 0,439); auf die des Schenkelhalses die Risikofaktoren „positive Frakturanamnese“ ( $p = 0,132$ ; 95%-KI: -0,604 bis 0,080), „Nikotinkonsum“ ( $p = 0,202$ ; 95%-KI: -0,681 bis 0,145), „Menopause  $< 45$ . Lebensjahr“ ( $p = 0,345$ ; 95%-KI: -0,685 bis 0,242), „positive Familienanamnese für Osteoporose“ ( $p = 0,446$ ; 95%-KI: -0,489 bis 0,216) sowie „Immobilität“ ( $p = 0,781$ ; 95%-KI: -0,474 bis 0,357).

Alle anderen von uns untersuchten Risikofaktoren korrelierten positiv mit der Knochendichte. Die Einnahme von Aromatase-Inhibitoren war dabei mit einer durchschnittlich erhöhten Knochendichte sowohl der Lendenwirbelsäule, als auch des Schenkelhalses assoziiert ( $p = 0,241$ ; 95%-KI: -1,630 bis 0,643 respektive  $p = 0,576$ ; 95%-KI: -0,236 bis 0,424).

Eine graphische Darstellung der Knochendichteverteilung in Abhängigkeit von den einzelnen Risikofaktoren findet sich im Anhang (Abb. 8 und 9).

Die Ergebnisse der multifaktoriellen Varianzanalyse, welche eine Interaktion zwischen den einzelnen Risikofaktoren berücksichtigt, sind in den Tabellen 21 und 22 dargestellt.

Tab. 21: Multifaktorielle Varianzanalyse (MANOVA): Gesamteinfluss aller 11 Risikofaktoren auf die Knochendichte der Lendenwirbelsäule

Erklärende Variable	$\beta$	95% KI für $\beta$	p-Wert
Gewicht < 57kg/Gewichtsverlust > 10% < 6 Monaten	-0,167	-1,070 bis 0,008	0,053
Positive Familienanamnese für Osteoporose	-0,144	-0,832 bis 0,067	0,094
Immobilität	0,053	-0,344 bis 0,671	0,525
Akute starke Rückenschmerzen	0,050	-0,331 bis 0,610	0,559
Positive Frakturanamnese	-0,109	-0,725 bis 0,157	0,205
Nikotinkonsum	-0,074	-0,762 bis 0,298	0,389
Geringe Sonnenlichtexposition	0,085	-0,441 bis 1,316	0,326
Menopause < 45. Lebensjahr	0,078	-0,304 bis 0,861	0,346
Milchunverträglichkeit	0,058	-0,450 bis 0,949	0,482
Cortison > 7,5 mg/Tag > 6 Monate	0,078	-0,475 bis 1,370	0,339
Aromatase-Inhibitoren	0,109	-0,158 bis 0,732	0,204

Abhängige Variable: T-Score der Lendenwirbelsäule

$\beta$  = standardisierter Korrelationskoeffizient mit einem Konfidenzintervall von 95%

\* Statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

$R^2$  (Gesamtmodell) = 11,5,  $p$  (Gesamtmodell) = 0,089

Tab. 22: Multifaktorielle Varianzanalyse (MANOVA): Gesamteinfluss aller 11 Risikofaktoren auf die Knochendichte des Schenkelhalses

Erklärende Variable	$\beta$	95% KI für $\beta$	p-Wert
<b>Gewicht &lt; 57kg/Gewichtsverlust &gt; 10% &lt; 6 Monaten</b>	<b>-0,208</b>	<b>-0,990 bis -0,101</b>	<b>0,016*</b>
Positive Familienanamnese für Osteoporose	-0,036	-0,450 bis 0,292	0,675
Immobilität	-0,040	-0,528 bis 0,319	0,626
Akute starke Rückenschmerzen	0,052	-0,266 bis 0,502	0,545
Positive Frakturanamnese	-0,164	-0,716 bis 0,009	0,056
Nikotinkonsum	-0,070	-0,618 bis 0,256	0,414
Geringe Sonnenlichtexposition	-0,120	-1,237 bis 0,212	0,164
Menopause < 45. Lebensjahr	-0,076	-0,689 bis 0,250	0,357
Milchunverträglichkeit	0,069	-0,333 bis 0,819	0,406
Cortison > 7,5 mg/Tag > 6 Monate	0,100	-0,286 bis 1,235	0,219
Aromatase-Inhibitoren	0,039	-0,281 bis 0,450	0,649

Abhängige Variable: T-Score des Schenkelhalses

$\beta$  = standardisierter Korrelationskoeffizient mit einem Konfidenzintervall von 95%

\* Statistische Signifikanz bei  $p < 0,05$

$R^2$  (Gesamtmodell) = 11,8;  $p$  (Gesamtmodell) = 0,080

Im multifaktoriellen Regressionsmodell erwies sich lediglich ein Körpergewicht < 57kg als signifikanter Prädiktor für eine verminderte Knochendichte und korrelierte negativ mit der des Schenkelhalses ( $p = 0,016$ ; 95%-KI: -0,450 bis -0,101); für den Bereich der Lendenwirbelsäule war der Wert grenzwertig signifikant ( $p = 0,053$ ; 95%-KI: -1,070 bis -

0,008). Im Vergleich zum einfaktoriellen Modell ändert sich der Beitrag dieses Risikofaktors im Gesamtmodell nicht (konstanter Korrelationskoeffizient  $\beta$ ), sodass von einer Unabhängigkeit des Risikofaktors auszugehen ist.

Der positive Einfluss der Aromatase-Inhibitoren auf die Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des Schenkelhalses blieb im Kontext mit anderen Risikofaktoren, im Vergleich zum einfaktoriellen Modell, unverändert.

Mittels multifaktoriellen Modell aus insgesamt 11 Risikofaktoren ließen sich 11,5% respektive 11,8% der Knochendichtewaranz der Lendenwirbelsäule bzw. des Schenkelhalses erklären; beide Modelle waren jeweils statistisch nicht signifikant ( $p = 0,089$  respektive  $p = 0,080$ ).

### 3.7. Evaluierung des FRAX-Rechenmodells (N = 103)

#### 3.7.1. Berechnung der 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeiten

Einen Überblick über die errechneten 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeiten einer Osteoporose-typischen Fraktur (MOF) bzw. einer Hüftfraktur (HF) mit entsprechenden T-Score-Werten der Lendenwirbelsäule und des Schenkelhalses, jeweils in Abhängigkeit vom Alter, zeigt Tabelle 23.

Tab. 23: 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit einer Osteoporose-typischen Fraktur (MOF) bzw. einer Hüftfraktur (HF) und durchschnittliche T-Score-Werte in der Studienpopulation in Abhängigkeit vom Alter

		MOF		HF		T-Score LWS		T-Score SH	
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Altersklasse	< 55 Jahre	4,8	2,0	0,6	0,8	-0,6	1,4	-0,3	1,3
	55-59 Jahre	5,9	4,1	0,8	1,2	-1,4	1,0	-0,7	0,9
	60-64 Jahre	6,6	3,4	0,7	0,7	-1,3	1,2	-0,5	0,8
	65-69 Jahre	7,7	2,9	1,3	1,2	-1,7	0,9	-0,7	0,8
	70-74 Jahre	10,0	2,5	2,6	1,5	-1,7	1,2	-0,9	0,9
	75-79 Jahre	15,5	5,9	6,7	3,4	-1,8	1,6	-1,7	0,6
	> 79 Jahre	11,0	*	3,7	*	-0,9	*	-1,6	*
	Gesamt	7,1	3,9	1,3	1,7	-1,3	1,2	-0,6	1,0

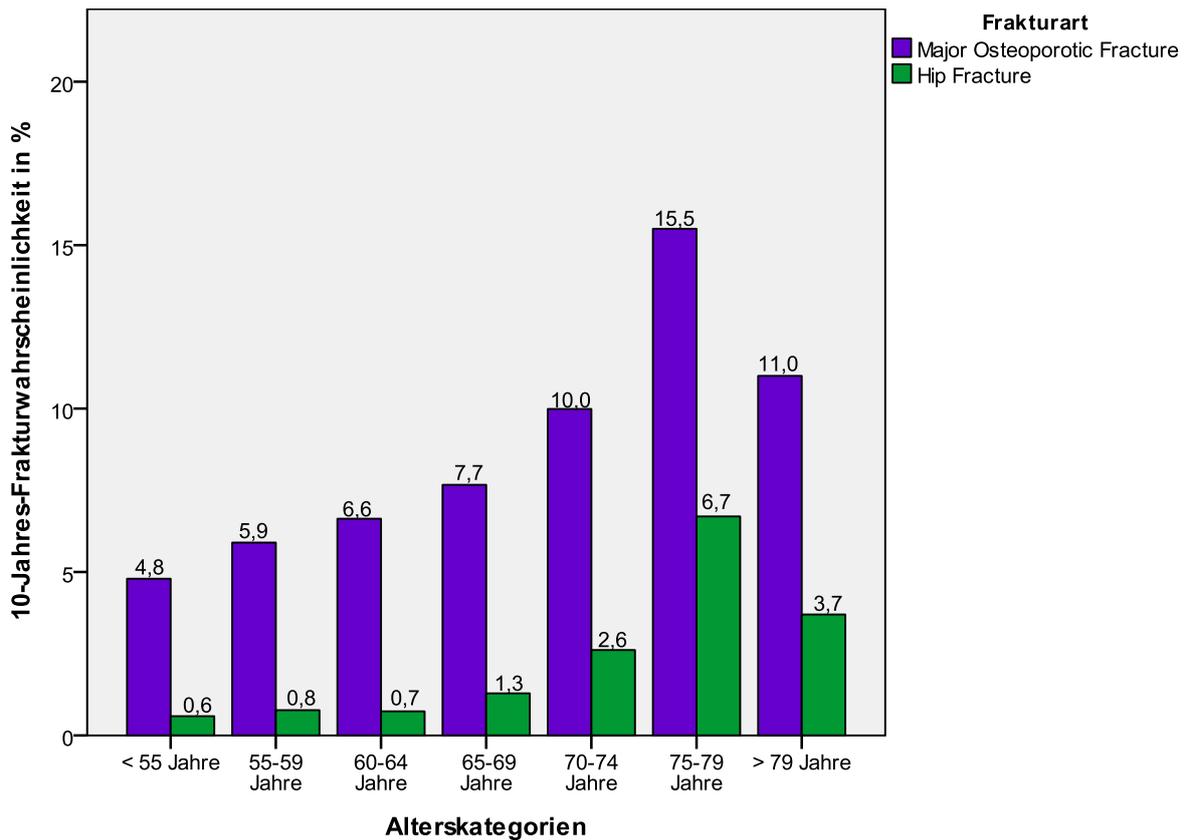
LWS = Lendenwirbelsäule, SH = Schenkelhals, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

MOF = 10-Jahres-Frakturrisiko einer Wirbelkörper-, Hüft-, Ober- oder Unterarmfraktur (in %)

HF = 10-Jahres-Frakturrisiko einer Hüftfraktur (in %)

\* kein Mittelwert berechenbar, da diese Gruppe nur durch eine Patientin repräsentiert wird

Die durchschnittliche 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit einer Osteoporose-typischen Fraktur betrug für die gesamte Studienpopulation  $7,1 \pm 3,9\%$ , die einer Hüftfraktur  $1,3 \pm 1,7\%$ . Mit Ausnahme der Altersgruppe der > 79-Jährigen nahm das Frakturrisiko mit zunehmendem Alter exponentiell zu, während die durchschnittlichen T-Score-Werte sowohl der Lendenwirbelsäule, als auch der Schenkelhäse reziprok dazu abnahmen (Tab. 23 und Abb. 10).



**Abb. 10: 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeiten einer Osteoporose-typischen Fraktur (MOF) bzw. einer Hüftfraktur (HF) in der Studienpopulation in Abhängigkeit vom Alter**

### 3.7.2. Indikationsstellung zur antiresorptiven Therapie: Vergleich zwischen FRAX und DVO-Leitlinie 2006

Gemäß FRAX erfüllten insgesamt 15 Patientinnen die Kriterien für eine antiresorptive Therapie (= FRAX-Therapieindikationsgruppe): eine Patientin wies eine MOF  $\geq 20\%$  auf, zwei Patientinnen wiesen jeweils eine MOF  $\geq 20\%$  und eine HF  $\geq 3\%$  auf, bei 12 Patientinnen lag eine HF  $\geq 3\%$  vor. Dabei nahm der Anteil der Patientinnen mit einer HF  $\geq 3\%$  mit zunehmendem Alter zu; entsprechend dazu nahm auch der Anteil der Patientinnen, bei denen gemäß FRAX eine antiresorptive Therapie indiziert war, mit zunehmendem Alter zu (Tab. 24). Das Durchschnittsalter in der FRAX-Therapieindikationsgruppe lag bei  $68,5 \pm 8,8$  Jahren, die durchschnittlichen T-Score-Werte der Lendenwirbelsäule und der Schenkelhalse betragen  $-2,3 \pm 1,1$  SD respektive  $-1,9 \pm 0,6$  SD.

Tab. 24: Indikationsstellung zur antiresorptiven Therapie gemäß FRAX-Algorithmus bzw. gemäß den DVO-Leitlinien 2006 in Abhängigkeit vom Alter

	Altersklasse							
	< 55 Jahre	55-59 Jahre	60-64 Jahre	65-69 Jahre	70-74 Jahre	75-79 Jahre	> 79 Jahre	Gesamt
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)
<b>Therapieindikation gemäß FRAX*</b>	1 (5,9%)	3 (13,6%)	1 (3,7%)	3 (12,5%)	3 (37,5%)	3 (75,0%)	1 (100%)	15 (14,6%)
<b>Therapieindikation gemäß DVO-LL</b>	5 (29,4%)	9 (40,9%)	7 (25,9%)	10 (4,7%)	6 (75,0%)	3 (75,0%)	0 (0,0%)	40 (38,8%)

\*Indikation zur ART gemäß FRAX bei einer MOF > 20% bzw. bei einer HF > 3%, % = relative Häufigkeit

Hingegen wurden mittels DVO-Leitlinien insgesamt 40 Patientinnen für eine antiresorptive Therapie als geeignet erachtet (= DVO-Therapieindikationsgruppe). Im Vergleich zu FRAX wurden dabei deutlich mehr junge Patientinnen identifiziert (Tab. 24). Das Durchschnittsalter der DVO-Therapieindikationsgruppe betrug  $63,4 \pm 7,8$  Jahre, die durchschnittlichen T-Score-Werte der Lendenwirbelsäule und der Schenkelhalse betragen  $-2,1 \pm 0,9$  SD respektive  $-1,1 \pm 0,8$  SD.

Zwei Patientinnen kamen gemäß FRAX-Algorithmus für eine antiresorptive Therapie infrage, bei denen gemäß den DVO-Leitlinien jedoch keine Therapieindikation bestanden hat (= FRAX+/DVO- -Therapieindikationsgruppe, lila Pfad in Tab. 25). Umgekehrt wurden gemäß den DVO-Leitlinien insgesamt 27 Patientinnen für eine Therapie mit Bisphosphonaten als geeignet erachtet, nicht jedoch gemäß FRAX (= DVO+/FRAX- -Therapieindikationsgruppe, grüner Pfad in Tab. 25). Patientinnen der ersten Gruppe waren im Durchschnitt älter als Patientinnen der zweiten Gruppe ( $75,5 \pm 9,2$  Jahre versus  $61,5 \pm 6,8$  Jahre) und wiesen einen durchschnittlich niedrigeren T-Score des Schenkelhalses auf ( $-1,7 \pm 0,1$  SD versus  $-0,8 \pm 0,6$  SD); der Unterschied war jeweils statistisch signifikant ( $p = 0,010$  respektive  $p = 0,045$ ). Frauen, die gemäß den DVO-Leitlinien, nicht jedoch gemäß FRAX für eine antiresorptive Therapie infrage kamen, wiesen einen durchschnittlichen T-Score der Lendenwirbelsäule von  $-2,0 \pm 0,8$  SD auf.

Tab. 25: Alter und T-Score-Werte der Studienpatientinnen bei diskrepanter Therapie-Indikationsstellung gemäß FRAX-Algorithmus und DVO-Leitlinie 2006

				Alter		LWS T-Score		SH T-Score	
				MW	SD	MW	SD	MW	SD
Therapieindikation gemäß DVO-LL	nein	Therapieindikation gemäß FRAX	nein	60,8	6,1	-0,8	1,1	-0,2	0,9
		ja	ja	75,5 <sup>a</sup>	9,2	-1,6	0,9	-1,7 <sup>b</sup>	0,1
	ja	Therapieindikation gemäß FRAX	nein	61,5 <sup>a</sup>	6,8	-2,0	0,8	-0,8 <sup>b</sup>	0,6
		ja	ja	67,5	8,6	-2,4	1,1	-1,9	0,6

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, LWS = Lendenwirbelsäule, SH = Schenkelhals

Lila Pfad: Patientinnen mit Therapieindikation gemäß FRAX, nicht jedoch gemäß DVO-LL

Grüner Pfad: Patientinnen mit Therapieindikation gemäß DVO-LL, nicht jedoch gemäß FRAX

Zueinander signifikant unterschiedliche Werte tragen die gleiche hochgestellte Zahl:

a) p = 0,010, b) p = 0,045

### 3.7.3. Diskrepanzen zwischen FRAX und DVO-Leitlinien: 3 Kasuistiken

Exemplarisch werden im Folgenden drei Patientinnen vorgestellt, die sich in Hinblick auf Alter, Risikoprofil und Knochendichtebefund unterschieden und bei denen die Indikationsstellung zur antiresorptiven Therapie gemäß FRAX bzw. den DVO-Leitlinien diskrepanz war (Tab. 26).

Tab. 26: Charakteristika von drei Studienkandidatinnen mit unterschiedlicher Indikation zur antiresorptiven Therapie gemäß FRAX-Algorithmus bzw. DVO-Leitlinie 2006

Variable	Kandidatin 1	Kandidatin 2	Kandidatin 3
Alter (Jahre)	82	67	65
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31,6	32,4	23,8
Risikoprofil	AI	Nikotin AI	FA für Osteoporose Periphere Fraktur Nikotin
T-Score LWS (SD)	-0,9	-2,5	-2,2
T-Score SH (SD)	-1,6	0,0	-0,9
Prävalente WK-Fraktur	nein	nein	ja*
Therapieindikation gemäß FRAX	ja	nein	nein
Therapieindikation gemäß DVO	nein	ja	ja

AI = Aromatase-Inhibitoren, FA = Familienanamnese, LWS = Lendenwirbelsäule, SH = Schenkelhals,

WK = Wirbelkörper, BMI = Body Mass Index

\* atraumatisch bedingt

Studienkandidatin 1 war zum Befragungszeitpunkt 82 Jahre alt, ihr Body Mass Index betrug  $31,6 \text{ kg/m}^2$ . Als Risikofaktoren gab sie lediglich die Einnahme von Aromatase-Inhibitoren bei bekannter Brustkrebsdiagnose an. Ihr durchschnittlicher T-Score-Wert der Lendenwirbelsäule betrug  $-0,9 \text{ SD}$ , der des Schenkelhalses  $-1,6 \text{ SD}$ . Eine prävalente Fraktur der Wirbelkörper lag nicht vor. Gemäß FRAX bestand aufgrund des hohen Alters und dem niedrigen T-Score des Schenkelhalses die Indikation zur antiresorptiven Therapie, nicht jedoch gemäß den DVO-Leitlinien.

Studienkandidatin 2 war 67 Jahre alt, ihr Body Mass Index betrug  $32,4 \text{ kg/m}^2$ . Als Risikofaktoren gab die Patientin Rauchen sowie die Einnahme von Aromatase-Inhibitoren an. Der durchschnittliche T-Score-Wert der Lendenwirbelsäule betrug  $-2,5 \text{ SD}$ , der des Schenkelhalses  $0,0 \text{ SD}$ . Eine prävalente Wirbelkörperfraktur wurde verneint. Gemäß den DVO-Leitlinien bestand bei entsprechend niedrigem T-Score der Lendenwirbelsäule und vorliegendem Risikoprofil die Indikation zur Bisphosphonat-Therapie, nicht jedoch gemäß FRAX.

Studienkandidatin 3 war 65 Jahre alt, ihr Body Mass Index betrug  $23,8 \text{ kg/m}^2$ . Ihr Risikoprofil beinhaltete eine positive Familienanamnese für Osteoporose, eine positive Frakturanamnese sowie Nikotinkonsum. Ihr durchschnittlicher T-Score-Wert der Lendenwirbelsäule betrug  $-2,2 \text{ SD}$ , der des Schenkelhalses  $-0,9 \text{ SD}$ . Eine atraumatische Fraktur der Wirbelkörper ereignete sich ein halbes Jahr vor dem Befragungszeitpunkt. Gemäß den DVO-Leitlinien bestand aufgrund der prävalenten Wirbelkörperfraktur die Indikation zur antiresorptiven Therapie, nicht jedoch gemäß FRAX.

## 4. DISKUSSION

---

Hauptziel der Studie war es, Frauen mit verminderter Knochendichte anhand eines selbstentwickelten Risikofaktor-Fragebogens zu identifizieren, um diesen sekundär die Durchführung einer Knochendichtemessung und ggf. die Teilnahme an der Bisphosphonat-Compliance-Studie anzubieten. Ob sich der Fragebogen zu diesem Zweck als Case-Finding-Strategie bewährt hat, soll erörtert werden.

Die Verfügbarkeit ausreichenden Datenmaterials erlaubte ferner die Durchführung explorativer Analysen, zu denen bislang wenige Daten in der gängigen Literatur vorliegen und deren Ergebnisse zum Management einer Osteoporose beitragen können. Im Einzelnen waren dies die Untersuchung der Risikofaktor- sowie der Knochendichte-Verteilung in Abhängigkeit von den beiden Parametern Alter und Brustkrebs sowie die Evaluierung der deutschen FRAX-Version in Hinblick auf eine Indikationsstellung zur antiresorptiven Therapie.

### 4.1. Diskussion der Methode

#### *Risikofaktor-Fragebogen*

Auf Anregung der Landeshauptstadt München wurde 2003 von Frau Dr. Vanadin Seifert-Klauss, Leiterin der Gynäkologischen Endokrinologie am Klinikum rechts der Isar, ein 10-Punkte-Osteoporose-Risiko-Fragebogen für Frauen zwischen 40 und 60 Jahren entwickelt und auf einem Symposium zur Osteoporose-Prävention vorgestellt (siehe Anhang). Dieser Fragebogen setzte sich aus insgesamt 10 Risikofaktoren zusammen, welche, basierend auf Ergebnissen europäischer Risikostudien, als relevant erachtet wurden, um das Risiko für eine Osteoporose vorauszusagen.

Das Screening für die Bisphosphonat-Compliance-Studie wurde zum Anlass genommen, eine bislang ausgebliebene Evaluierung dieses Risikofaktor-Fragebogens nachzuholen. Mit Ausnahme weniger Modifikationen wurde der Fragebogen in seiner Urfassung als Screening-Tool verwendet. Erweitert wurde er um die Risikofaktoren „geringe Sonnenlichtexposition“

und „Aromatase-Inhibitoren“, zwei Risikofaktoren, die sich in Studien als signifikante Einflussfaktoren für das Frakturrisiko erwiesen haben (*Kanis et al. 1999, Eastell et al. 2008*).

Da sich zu Beginn der Screening-Untersuchung herauskristallisierte, dass nur ein geringer Anteil der befragten Frauen 6 oder mehr Risikofaktoren aufweisen würde (insgesamt N = 10 zum Ende der Screening-Untersuchung) und der vorgegebene Rekrutierungszeitraum von zwei Jahren eingehalten werden musste, wurde das Auswahlkriterium für eine Screening-DXA-Messung gelockert. Gleichfalls wurde das Ausschlusskriterium „Bisphosphonate im Vorfeld“ fallengelassen, da ein beträchtlicher Anteil der befragten Frauen diese Medikamente bereits einmal eingenommen hatte bzw. dies noch immer tat (insgesamt N = 82 zum Ende der Screening-Untersuchung).

### *Knochendichtemessung*

Die im Rahmen der Screening-Untersuchung durchgeführte Knochendichtemessung wurde mittels Dual-X-Ray-Absorptiometry sowohl an der Lendenwirbelsäule, als auch an beiden Schenkelhälsen durchgeführt, wie bereits 2006 und auch aktuell von den DVO-Leitlinien empfohlen ([www.dv-osteologie.de](http://www.dv-osteologie.de)).

Zwecks Übersichtlichkeit und aufgrund nur geringfügiger Differenzen wurden die durchschnittlichen Knochendichtewerte des rechten und linken Schenkelhalses als Mittelwert zusammengefasst.

Für die vorliegenden Analysen wurde jeweils der T-Score verwendet. Es handelt sich hierbei um eine Abweichung der gemessenen Knochendichte von der Durchschnittsknochendichte eines jungen, erwachsenen Referenzkollektivs, angegeben als Vielfaches in Standardabweichung. Um den Einfluss der einzelnen Risikofaktoren auf die Knochendichte *unabhängig* vom Alter beurteilen zu können, wurde probatorisch neben dem T-Score auch die absolute Knochendichte als abhängige Variable in die Varianzanalyse aufgenommen; es zeigten sich jedoch keine Unterschiede bezüglich der Ergebnisse.

### *Rekrutierung der Studienpopulation*

Die ursprünglich vorgesehene Gruppenstärke von je 60 Studienprobandinnen wurde sowohl für die Therapie-, als auch für die Kontrollgruppe nicht eingehalten. Mit insgesamt 40 Studienkandidatinnen war die Therapiegruppe deutlich unterrepräsentiert. Insbesondere die Rekrutierung der ossär-metastasierten Patientinnen (Gruppe IA) erwies sich im vorgegebenen Rekrutierungszeitraum als schwierig, da ein Großteil dieser Patientinnen bereits in anderen Studien involviert war und die Teilnahme an einer weiteren ablehnte. Die Kontrollgruppe hingegen war mit 63 Kandidatinnen überrepräsentiert. Dieser Umstand wurde belassen, um eine unerwartet hohe Abbruchquote während des 2-jährigen Studienzeitraums kompensieren zu können.

Die Auswertung des Risikofaktor- und CRF-Fragebogens für alle Studienpatientinnen ergab Diskrepanzen bezüglich ihres Risikoprofils (siehe 3.2.3.). Im Einzelnen waren dies Unterschiede in Hinblick auf die Nikotin- und Frakturanamnese. Sie lassen sich zum einen dadurch erklären, dass zwischen der Befragung mittels Risikofaktor- und CRF-Fragebogen im Durchschnitt  $2,8 \pm 2,2$  Monate vergingen (in diesem Zeitraum gaben 14 Patientinnen das Rauchen auf und 4 Patientinnen erlitten eine Fraktur), zum anderen durch Informationsbias.

### *Telefonische Follow-up-Befragung*

Um die Güte des Risikofaktor-Fragebogens als Screening-Instrument besser abschätzen zu können, wurden alle Patientinnen, die im Rahmen der Screening-Untersuchung von einer DXA-Messung ausgeschlossen wurden, telefonisch kontaktiert, um den Status ihrer Knochengesundheit zu eruieren. Pro Patientin wurden drei Kontaktierungsversuche unternommen, darüber hinaus wurden die Patientinnen als „nicht erreichbar“ deklariert. Die Befragung erfolgte ausnahmslos telefonisch, eine Verifizierung der mitgeteilten Befunde war somit nicht möglich (Recall-Bias).

### *Evaluierung des FRAX-Rechenmodells*

Die Berechnung der 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeiten einer Osteoporose-typischen respektive einer Hüftfraktur für die Studienpopulation erfolgte mittels Online-Rechner der deutschen FRAX-Version ([www.sheffield.ac.uk/FRAX](http://www.sheffield.ac.uk/FRAX)). Alle erforderlichen Angaben ließen sich aus den Patientendaten im CRF-Fragebogen extrahieren.

Zur Validierung des FRAX-Rechenmodells in Hinblick auf eine Indikationsstellung zur antiresorptiven Therapie mit Bisphosphonaten wurden die Interventionsschwellenwerte auf 20% (für eine Osteoporose-typische Fraktur) bzw. auf 3% (für eine Hüftfraktur) festgesetzt. Die Wahl des Cut-Offs erfolgte, aufgrund einer bislang fehlenden Definition von geeigneten Schwellenwerten für die deutsche Bevölkerung, in Anlehnung an die derzeit gültigen Leitlinien der National Osteoporosis Foundation ([www.nof.org](http://www.nof.org)). Da sich kosteneffiziente Interventionsschwellenwerte unter anderem von den Fraktur- und Mortalitätsraten des jeweilig betrachteten Landes ableiten, sind geringgradige Abweichungen des von uns gewählten Cut-Offs für die deutsche Bevölkerung in Betracht zu ziehen. Unsere Studienergebnisse sind somit als nur approximativ anzusehen. Nichtsdestotrotz liefern sie wichtige Hinweise auf mögliche Defizite des FRAX-Modells, die es gilt, im Osteoporose-Management zu berücksichtigen.

## 4.2. Evaluierung des Risikofaktor-Fragebogens

### 4.2.1. Ergebnis der Screening-Untersuchung

Von insgesamt 361 mittels Risikofaktor-Fragebogen gescreenten und erfassten Frauen erhielten 184 (51,0%) eine DXA-Messung. Hiervon wiesen, auf Grundlage der WHO-Definition, 63 (34,6%) Probandinnen einen normalen Knochendichtebefund, 82 (45,1%) eine Osteopenie und 37 (22,8%) eine Osteoporose auf. Mittels Screening-Fragebogen konnten somit etwa zwei Drittel (68,9%) richtig als Individuen mit erniedrigter Knochendichte und damit erhöhtem Frakturrisiko identifiziert werden.

Die Prävalenz einer Osteoporose in Deutschland wird bei postmenopausalen Frauen im Alter von 55 Jahren auf 7% geschätzt und steigt im Alter von 80 Jahren auf 19% an (*Glüer et al. 2004*). Entsprechende Zahlen für eine Osteopenie rangieren zwischen 37 und 50% (*Looker et al. 1995*). Gemessen an der Tatsache, dass das von uns untersuchte Kollektiv verhältnismäßig jung war ( $59,9 \pm 10,1$  Jahre), ist die Detektionsrate als gut einzustufen.

Die prognostische Wertigkeit eines Screening-Tests lässt sich anhand verschiedener Parameter beschreiben. Meist werden hierzu die Sensitivität und die Spezifität als geeignete Kriterien herangezogen. Aufgrund der nur unvollständig vorhandenen Daten zu den einzelnen Knochendichtebefunden aller von der Screening-DXA-Messung ausgeschlossenen Patientinnen (N = 177), ist eine exakte Berechnung dieser Gütekriterien für unseren Risikofaktor-Fragebogen nicht möglich, was wiederum einen objektiven Vergleich mit anderen Risiko-Scores erschwert. Ergebnisse der telefonischen Follow-up-Befragung erlauben jedoch eine grobe Abschätzung des Fragebogen-Outcome.

### 4.2.2. Ergebnis der telefonischen Follow-up-Befragung

Von den 160 (90,4%) telefonisch erreichten Probandinnen ließen insgesamt nur 27 (16,9%) seit der Screening-Befragung eine private Knochendichtemessung durchführen. Hiervon berichteten jeweils fünf (18,6%) von einem altersentsprechendem respektive osteopenen Knochendichtebefund, 17 (63,0%) Frauen gaben hingegen eine Osteoporose an. In Zusammenschau mit der Screening-Detektionsrate von 68,9% deuten die Ergebnisse auf eine

gute Sensitivität (Richtig-positiv-Rate) bei gleichzeitig niedriger Spezifität (Richtig-negativ-Rate) des Risikofaktor-Fragebogens hin.

Nelson führte zwischen 2001 und 2009 eine systematische Literaturrecherche durch, um das Outcome verschiedener Risiko-Scores als Screening-Instrument zu beurteilen. Insgesamt 36 Studien konnten selektiert werden, die die prognostische Wertigkeit von insgesamt 14 Risiko-Scores in Hinblick auf die Identifikation von Individuen mit verminderter Knochendichte beschrieben. Die Ergebnisse dieser Studien zeigen auf, dass die Risiko-Scores im überwiegenden Teil durch eine hohe Sensitivität und niedrige Spezifität gekennzeichnet sind. Trotz geringen Spezifitätswerten betont der Autor den Nutzen dieser Screening-Instrumente, da sich hiermit der Großteil der Risikopatientinnen identifizieren lasse und sich ferner Kosten durch unnötige Knochendichtemessungen einsparen ließen (*Nelson et al. 2010*).

In der Follow-up-Periode von  $20,5 \pm 2,0$  Monaten berichteten insgesamt fünf (3,1%) Patientinnen von einem Frakturereignis. Hiervon waren vier niedrig-traumatisch bedingt und entstanden auf dem Boden einer vorbekannten Osteoporose, ein Frakturereignis war traumatischer Genese. Unter den vier osteoporotisch bedingten Frakturen handelte es sich in zwei Fällen (1,3%) um eine nicht-vertebrale Fraktur, in den anderen beiden Fällen (1,3%) um eine Wirbelkörperfraktur.

Für genannten Beobachtungszeitraum ist die Frakturinzidenzrate als niedrig einzuschätzen. Basierend auf Daten der Europäischen Prospektiven Osteoporose-Studie (EPOS) beträgt die *jährliche* Inzidenzrate für periphere Frakturen bei 50-79-jährigen Frauen durchschnittlich 1,9% und für Wirbelkörperfrakturen 1% (Felsenberg et al. 2002).

Auffallend und von den Ergebnissen hervorzuheben ist der relativ hohe Anteil jüngerer Frauen an einer osteoporotisch bedingten Fraktur: bereits zwei der vier betroffenen Probandinnen waren zum Zeitpunkt der Fraktur 54 Jahre alt. Mit 1,3% lag die Frakturinzidenzrate der < 55-Jährigen somit höher, als die der älteren Frauen (jeweils 0,63% bei den 70-74- und >79-Jährigen).

Auch die Ergebnisse von Miller et al. deuten darauf hin, dass bereits jüngere Frauen einem erhöhten Risiko für osteoporotische Frakturen ausgesetzt sein können. Er zeigte, dass Frauen der Altersgruppe 50-59 Jahre eine gleich hohe 1-Jahres-Frakturinzidenz aufwiesen, wie Frauen im Alter von 60-69 Jahren (1,6% versus 1,7%). Darüber hinaus konnten 2,6% der

50-59-jährigen Frauen als Risikokandidatinnen für eine zukünftige osteoporotische Fraktur klassifiziert werden, was in etwa dem Prozentsatz der gesamten Studienpopulation entsprach (2,2%) (Miller et al. 2004). Ein hoher Anteil jüngerer Frauen an einer osteoporotisch bedingten Fraktur konnte auch in der NORA-Studie beobachtet werden. Hier machte die Gruppe der 50-59-jährigen Frauen bereits 37% der neu aufgetretenen, osteoporotisch bedingten Frakturen aus, verglichen mit älteren Frauen zwischen 60 und 69 Jahren (Siris et al. 2004).

Die Zusammenhangsanalyse zwischen Frakturereignis und Risikoprofil zeigte auf, dass Frauen mit erlittener Fraktur signifikant häufiger ein Körpergewicht < 57kg sowie eine positive Familienanamnese für Osteoporose aufwiesen. Unter den Frauen mit osteoporotischen Frakturereignis wiesen alle vier (100%) eine positive Familienanamnese auf, drei (75%) gaben ein Gewicht < 57kg an.

Die Ergebnisse decken sich mit denen von Black, der nachwies, dass Frauen mit erlittener osteoporotischer Fraktur gegenüber Frauen ohne Frakturereignis signifikant älter waren, eine niedrigere Knochendichte und ein geringeres Körpergewicht aufwiesen, sowie häufiger eine positive Familienanamnese für Osteoporose angaben (Black et al. 2001). Sie sind ferner konsistent mit den Studienergebnissen von van der Voort, der als wesentliche Risikofaktoren für eine osteoporotische Fraktur ein hohes Alter, einen geringen Body-Mass-Index sowie eine positive Familienanamnese für Osteoporose identifizierte (van der Voort et al. 2003).

#### 4.2.3 Auswahl der Risikofaktoren

Singulär betrachtet erwiesen sich insgesamt drei Risikofaktoren als signifikante Prädiktoren für eine verminderte Knochendichte: ein Gewicht < 57kg bzw. ein Gewichtsverlust > 10%, eine positive Familienanamnese für Osteoporose sowie eine geringe Sonnenlichtexposition. Im multifaktoriellen Modell, welches eine Interaktion zwischen den einzelnen Risikofaktoren berücksichtigt, konnte einzig ein geringes Körpergewicht als signifikanter, starker und von anderen Risikofaktoren unabhängiger Prädiktor identifiziert werden.

Die Ergebnisse sind konsistent mit denen anderer Studien, in denen sich genannte Risikofaktoren als signifikante Prädiktoren für eine verminderte Knochendichte erwiesen. Wildner untersuchte den Einfluss zahlreicher etablierter Risikofaktoren für Osteoporose auf

die Schenkelhals-Knochendichte von insgesamt 959 postmenopausalen Frauen. Aus einem Pool von insgesamt 20 Risikofaktoren konnte, analog zu unseren Studienergebnissen, das Körpergewicht als mit Abstand stärkster Prädiktor für eine verminderte Knochendichte identifiziert werden (*Wildner et al. 2003*). Bainbridge et al. untersuchten den Einfluss potentieller Osteoporose-fördernder Risikofaktoren auf die Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des Schenkelhalses über einen Zeitraum von 6 Jahren bei insgesamt 614 Frauen im Alter von 24-50 Jahren. Als Haupt-Risikofaktor für eine verminderte Knochendichte des Schenkelhalses stellte sich eine positive Familienanamnese für Osteoporose heraus, Haupt-Risikofaktor für eine reduzierte Knochendichte der Lendenwirbelsäule war eine positive Frakturanamnese (*Bainbridge et al. 2004*). Die Arbeitsgruppe um Mac Donald untersuchte den Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Status, dem Körpergewicht, der Sonnenlichtexposition und der Knochendichte bzw. der Knochenresorption. Eine geringe Sonnenlichtexposition korrelierte dabei mit dem Vitamin-D-Spiegel, welcher seinerseits signifikant mit einer verminderten Knochendichte und gleichzeitig erhöhten Knochenresorption assoziiert war (*Mac Donald et al. 2008*).

Für alle anderen von uns untersuchten Risikofaktoren konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang mit einer verminderten Knochendichte nachgewiesen werden, weder im ein-, noch im multifaktoriellen Regressionsmodell. Dennoch haben sich diese Risikofaktoren in zahlreichen Studien als evident erwiesen und gelten gemäß den DVO-Leitlinien als etablierte Risikofaktoren für Osteoporose (*DVO 2009*). Mögliche Ursachen für Diskrepanzen zwischen unseren und anderen Studienergebnissen sind die multifaktorielle Genese der Osteoporose und die damit einhergehende Interaktionsmöglichkeit zwischen den einzelnen Risikofaktoren im Sinne einer Kollinearität, unterschiedliche Definitionen der Zielvariablen bzw. des Studienendpunktes oder aber ein zu geringer Stichprobenumfang bzw. eine zu geringe Fallzahl. Auch sind ein Mangel an Objektivierbarkeit bzw. eine ungeeignete Wahl des Cut-Offs als Ursachen in Betracht zu ziehen.

Zusammengenommen ließen sich mittels elf Risikofaktoren des Screening-Fragebogens nur 11,5% respektive 11,8% der Knochendichtevarianz der Lendenwirbelsäule bzw. des Schenkelhalses erklären.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Tuppurainen und Pouilles, die den Einfluss von multiplen, Osteoporose-fördernden Risikofaktoren auf die Knochendichte hin untersuchten.

Tuppurainen evaluierte den Einfluss von gynäkologischen Risikofaktoren auf die Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des Schenkelhalses bei insgesamt 1605 perimenopausalen Frauen. Während eine Postmenopause, eine späte Menarche und eine bilaterale Oophorektomie signifikant mit einer verminderten Knochendichte assoziiert waren, waren ein erhöhtes Körpergewicht, eine hohe Anzahl an Schwangerschaften sowie eine Hysterektomie mit einer signifikant erhöhten Knochendichte verbunden; keine Korrelation fand sich hingegen für die Risikofaktoren Nulliparität, Stillen und Amenorrhoe vor dem 30. Lebensjahr. Im multivariablen Regressionsmodell ließen sich mittels dieser Variablen zwischen 18,4% und 26,8% der Knochendichteverianz erklären (*Tuppurainen et al. 1995*). Pouilles evaluierte den Einfluss von klinischen Risikofaktoren auf die Knochendichte der Lendenwirbelsäule von insgesamt 2279 perimenopausalen Frauen. Einen negativen Einfluss auf die Knochendichte hatten die Risikofaktoren Alter, Alter bei der 1. Menstruationsblutung und der Menopausen-Status; die Einnahme von Östrogenen, ein Übergewicht, das Vorliegen einer Osteoarthritis und der Vitamin-D-Spiegel korrelierten hingegen positiv mit der Knochendichte. Seinen Ergebnissen zufolge ließen sich mittels aller Risikofaktoren 25% der Knochendichteverianz erklären (*Pouilles et al. 1991*).

Die Ergebnisse zeigen auf, dass sich trotz hoher Gesamtzahl an Risikofaktoren nur ein Bruchteil der Knochendichteverianz erklären ließ und demnach noch weitere Co-Faktoren existieren müssen, die einen Einfluss auf die Knochendichte ausüben können. In Betracht zu ziehen sind hierbei insbesondere genetische Faktoren sowie sekundäre Ursachen für eine Osteoporose (*Pouilles et al. 1991*).

In diesem Zusammenhang interessant erscheint die Frage, inwiefern die Quantität der Risikofaktoren mit der Knochendichte korreliert und inwiefern sie die prädiktive Fähigkeit eines Screening-Fragebogens beeinflusst.

Während Cummings und Tsang jeweils einen direkten Zusammenhang zwischen der Gesamtzahl der Risikofaktoren und dem Risiko für eine Hüft- respektive Wirbelkörperfraktur nachwiesen (*Cummings et al. 1995, Tsang et al. 2011*), konnte eine solche Korrelation von anderen Autoren nicht bestätigt werden (*Wildner et al. 2003, Dargent-Molina et al. 2006*). Darüber hinaus konnte in Studien gezeigt werden, dass simpel gestrickte Risiko-Scores ein besseres Outcome hinsichtlich der Prädiktion einer verminderten Knochendichte bzw. eines

erhöhten Frakturrisikos aufwiesen, verglichen mit komplexen Scores, die aus mehreren Risikofaktoren bestehen (*Ensrud et al. 2009, Gourlay et al. 2008*).

Eine probatorisch von uns durchgeführte Korrelationsanalyse unterstützt ebenfalls nicht die Hypothese, dass die Gesamtzahl der Risikofaktoren und die Knochendichte im Zusammenhang stehen: so z.B. wiesen Frauen mit insgesamt sechs Risikofaktoren eine durchschnittlich gleich hohe Knochendichte auf, wie Frauen mit drei Risikofaktoren und eine sogar höhere Knochendichte, als Frauen mit nur einem Risikofaktor (Ergebnisse nicht gezeigt).

Der Zusammenhang zwischen der Quantität der Risikofaktoren und der Knochendichte bzw. dem Frakturrisiko scheint somit noch nicht abschließend geklärt zu sein, obige Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass die Qualität der Risikofaktoren die Quantität überwiegt.

Die Ergebnisse der Regressionsanalyse zeigen auf, dass der von uns entwickelte Risikofaktor-Fragebogen nur einen geringen prozentualen Anteil der Knochendichteverianz erklären konnte und somit wenig als Screening-Instrument geeignet ist. Gleichzeitig zeigen sie die Bedeutsamkeit des Körpergewichts als starken und unabhängigen Prädiktor der Knochendichte auf, den es gilt, im Osteoporose-Management mit zu berücksichtigen. Einige Autoren plädieren sogar dafür, das Gewicht als singuläres Entscheidungskriterium für eine Screening-DXA-Messung heranzuziehen (*Cadarette et al. 2000, Michaëlson et al. 1996, Dargent-Molina et al. 2006*). Als leicht zu erhebender Risikofaktor lasse sich hierdurch die Knochendichte sowohl von jungen, als auch von älteren Frauen adäquat präzisieren. Darüber hinaus stelle das Körpergewicht eine Art Stellvertreter für andere Einflussfaktoren wie körperliche Aktivität, Ernährungszustand und Alter bei der ersten Menstruationsblutung dar und sei demnach anderen Prädiktoren überlegen.

### 4.3. Analyse in Abhängigkeit vom Alter

#### 4.3.1. Risikoprofil

Die Analyse des Risikoprofils von Frauen unterschiedlicher Alterskategorien erbrachte kein eindeutiges Verteilungsmuster (Abb. 4). Als Best-vergleichbare Studie soll die von Luz Rentero herangezogen werden, die die Häufigkeitsverteilung von verschiedenen Risikofaktoren bei insgesamt 4.960 spanischen Frauen der Alterskategorien 50-55, 56-59 und 60-65 Jahre untersuchte (*Luz Rentero et al. 2008*).

Eine Therapie mit Aromatase-Inhibitoren war in allen Altersgruppen der mit Abstand am häufigsten vertretene Risikofaktor, wobei die Prävalenz mit steigendem Alter zunahm (von 51,7% bei den < 55-Jährigen auf 100% bei den > 79-Jährigen). Vor dem Hintergrund, dass insgesamt 75% der untersuchten Studienpatientinnen eine positive Brustkrebsdiagnose aufwiesen und dass im Allgemeinen etwa drei Viertel der diagnostizierten Brustkrebsfälle Hormonrezeptor-positiv sind (*Chu et al. 2002*), ist die Prävalenz erwartungsgemäß hoch ausgefallen.

Zweithäufigster Risikofaktor war mit insgesamt 40,8% eine positive Fraktur-Eigenanamnese. Eine hohe Prävalenz dieses Risikofaktors fand sich insbesondere bei Frauen der mittleren Alterskategorien. In der Studie von Luz Rentero wurde mit durchschnittlich 10,3% von einer deutlich niedrigeren Prävalenz berichtet. Sie nahm dabei von 7,1% bei den 50-55-jährigen Frauen auf 15,2% bei den 60-65-jährigen Frauen zu. In Gegensatz zu unserer Studie wurden jedoch nur osteoporotisch bedingte Frakturen berücksichtigt. Auch in der Studie um van der Voort nahm die Häufigkeit einer bereits erlittenen Fraktur von 21,0% bei den 50-54-jährigen auf 38,0% bei den 75-80-jährigen Frauen zu (*van der Voort et al. 2001*).

Eine positive Familienanamnese für Osteoporose fand sich mit 35,5% als dritthäufigster Risikofaktor im Studienkollektiv. Höhere Prävalenzen fanden sich tendenziell häufiger bei älteren Frauen, jedoch gaben bereits 41,4% der < 55-Jährigen eine positive Familienanamnese an. Luz Rentero berichtete in ihrer Studie zwar von einer etwas niedrigeren Prävalenz (22,3%), diese nahm jedoch, analog zu unseren Ergebnissen, mit zunehmendem Alter zu. In einer Studie von Cadarette gaben 31,4% der > 45-jährigen Frauen eine positive Anamnese für elterliche Frakturen an (*Cadarette et al. 2001*).

Akute starke Rückenschmerzen und Immobilität waren im untersuchten Kollektiv mit insgesamt 31% respektive 21,3% relativ häufig vertreten. Als typische geriatrische Symptome waren beide Risikofaktoren insbesondere im hohen Alter prävalent (66,7% der > 79-Jährigen respektive 60,0% der 75-79-Jährigen); nichtsdestotrotz wies bereits jede vierte Patientin < 55 Jahre gleichfalls diese Risikofaktoren auf. Luz Rentero berichtete in ihrer Studien von einer durchweg gleich hohe Prävalenz an mangelnder körperlicher Aktivität in allen drei von ihr untersuchten Altersgruppen (32,0%, 30,6% und 33,1%). Die Punktprävalenz von Rückenschmerzen wird in Deutschland auf 35% geschätzt, wobei 16% auf akute starke Rückenschmerzen fallen (*Schmidt et al. 2007*).

Der Anteil der Patientinnen, die aktiv rauchten, war in allen Alterskategorien ähnlich hoch und schwankte zwischen 16,0% (bei den 70-74-Jährigen) und 33,3% (bei den > 79-Jährigen). Anders hingegen bei Luz Rentero et al., die eine deutliche Abnahme des Nikotinkonsums mit zunehmendem Alter nachwies (von 32,0% bei den 50-55-Jährigen auf 13,1% bei den 60-65-Jährigen). In einer Studie um Gonzalez et al. betrug die Prävalenz bei den > 65-jährigen Frauen nur noch 2,3% (*González et al. 2004*).

Ein Gewicht < 57kg bzw. ein Gewichtsverlust von > 10% innerhalb der letzten 6 Monate fand sich durchschnittlich bei jeder fünften Studienpatientin. Jüngere Frauen schienen dabei häufiger davon betroffen zu sein, als ältere Frauen (37,9% der < 55-Jährigen und 0% der > 79-Jährigen). Die Ergebnisse von Luz Rentero deuten hingegen auf einen umgekehrten Trend hin: hier nahm der Anteil der Patientinnen, die einen Gewichtsverlust angaben, mit steigendem Alter tendenziell zu (von 7,5% auf 9,0%). In einer anderen Studie um van der Voort et al. herum zeigte sich wiederum, dass der Body-Mass-Index mit steigendem Alter zunahm (*van der Voort et al. 2001*).

Eine Menopause < 45. Lebensjahr fand sich durchschnittlich bei 16% der Studienpatientinnen, wobei sich bei Frauen der Alterskategorie < 55 Jahre und 75-79 Jahre jeweils ein Peak von 27,6% respektive 40,0% zeigte. In der Studie von Luz Rentero setzte die Menopause bei 95% der Studienprobandinnen nach dem 45. Lebensjahr ein (durchschnittliches Alter: 48,49 Jahre). Aufgrund des hohen Brustkrebsanteils in unserem Kollektiv scheint eine prämatüre Menopause als Folgeerscheinung einer Chemotherapie eine mögliche Erklärung für die höhere Prävalenz zu sein.

Eine geringe Sonnenlichtexposition, Milchunverträglichkeit bzw. eine geringe Aufnahme von Calcium-Produkten sowie die tägliche Einnahme von 7,5mg Cortison > 6 Monate fanden sich als Risikofaktoren relativ selten im untersuchten Kollektiv (9,7%, 6,5% respektive 5,2%). Aufgrund der geringen Fallzahl lässt sich eine Aussage über die Häufigkeitsverteilung dieser Risikofaktoren in den einzelnen Alterskategorien kaum machen. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen war eine geringe Calcium-Zufuhr in der Studie von Luz Rentero der mit Abstand am häufigsten vertretene Risikofaktor (43,1%); die Prävalenz einer oralen Glukokortikoide-Therapie war hingegen, analog zu unseren Studienergebnissen, mit insgesamt 2,6% sehr niedrig.

#### 4.3.2. Knochendichtebefund

Im vorliegenden Studienkollektiv nahm die Knochendichte sowohl der Lendenwirbelsäule, als auch der Schenkelhalse mit zunehmendem Alter ab, wies in ihrem Verlauf jedoch zwei Besonderheiten auf:

1. Ausgehend von einer altersentsprechenden Knochendichte bei den < 55-jährigen Frauen ( $-0,2 \pm 1,8$  SD) wiesen Frauen der Alterskategorie 55-59 Jahre eine signifikant niedrigere Knochendichte der Lendenwirbelsäule auf. Mit durchschnittlich  $-1,5 \pm 1,1$  SD lag sie sogar unterhalb der Knochendichte von Frauen der Alterskategorie 60-64 und 65-69 Jahren und entsprach der von 70-74-jährigen Frauen. Darüber hinaus wiesen Frauen im Alter von 55-59 Jahren mit 30,3% die höchste Osteoporose-Prävalenz unter allen Alterskategorien auf (Tab. 15 und 16).

Die Knochendichtebefunde in den einzelnen Alterskategorien spiegeln nicht den erwarteten Alters-assozierten, exponentiellen Anstieg der Osteoporose-Prävalenz in Deutschland wider. Während Frauen < 55 Jahre und > 79 Jahre mit 8,3% respektive 25,0% eine nahezu Alters-typische Osteoporose-Prävalenz aufwiesen, lag sie bei Frauen der Altersgruppe 55-59 Jahre mit 30,3% deutlich über dem Durchschnitt (*Glüer et al. 2004*). Ferner wiesen 42,4% der 55-59-jährigen Frauen eine verminderte Knochendichte im Sinne einer Osteopenie auf.

Die Ergebnisse zeigen auf, dass bereits ein hoher Prozentsatz jüngerer Frauen unter 60 Jahren einen klinisch relevanten Knochendichteverlust aufweisen kann.

Es existieren zahlreiche Risikofaktoren, die nachweislich einen dezimierenden Effekt auf die Knochendichte haben können (DVO 2009). Die von uns erhobenen Risikofaktoren scheinen jedoch keine suffiziente Erklärung für die Knochendichte-Verteilung in den einzelnen Alterskategorien zu liefern: Frauen der Alterskategorien < 55 Jahre (durchschnittliches Alter:  $50 \pm 4$  Jahre), 55-59 Jahre (durchschnittliches Alter:  $57 \pm 1$  Jahre) und 70-74 Jahre (durchschnittliches Alter:  $72 \pm 1$  Jahre) wiesen im direkten Vergleich ein nahezu identisches Risikoprofil auf (Abb. 4). Frauen ersterer beider Gruppen unterschieden sich dennoch hinsichtlich ihrer Knochendichte signifikant voneinander, Frauen letzterer beider Gruppen hingegen nicht (Tab. 15).

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass einzelne Risikofaktoren in Abhängigkeit vom Alter bzw. vom zugrundeliegenden Menopausen-Status einen unterschiedlich starken Einfluss auf die Knochendichte ausüben können. Auch ist denkbar, dass Frauen der Alterskategorie 55-59 Jahre additive, von uns nicht erhobene Risikofaktoren aufwiesen, die zum deutlichen Knochendichteverlust beitrugen. Studien zeigten in diesem Zusammenhang eine hohe Prävalenz an sekundären Ursachen für eine Osteoporose wie Anorexia nervosa oder rheumatoider Arthritis bei prä- und perimenopausalen Frauen mit Osteopenie bzw. Osteoporose (Moreira et al. 2000).

Unabhängig vom zugrundeliegenden Risikoprofil weisen auch jüngere Frauen mit reduzierter Knochendichte ein erhöhtes Frakturrisiko auf (Leib et al. 2005, Marshall et al. 1996, Kanis et al. 1997).

In der NORA-Studie untersuchten Siris et al. den Einfluss einer verminderten Knochendichte auf das 1-Jahres-Frakturrisiko von insgesamt über 200.000 Frauen im Alter von 50 bis 99 Jahren. Es stellte sich heraus, dass Frauen im Alter von 50-64 Jahren mit einem T-Score < -1,0 SD ein gleich hohes Frakturrisiko hatten, wie ältere Frauen  $\geq 65$  Jahre (Siris et al. 2004a). Ähnliche Beobachtungen konnte Miller machen, der 50-59-jährige Frauen mit 60-69-jährigen Frauen bezüglich ihres Frakturrisikos miteinander verglich (Miller et al. 2004). Einige Studien deuten sogar an, dass die Knochendichte für Frauen unter 70 Jahren einen stärkeren Prädiktor für das zukünftige Frakturrisiko darstellt, verglichen mit dem Alter (Gardsell et al. 1993, de Laet et al. 1997, Ott et al. 2003), während es für Frauen über 70 Jahren das Lebensalter per se ist (van der Voort et al. 2001).

Die Knochendichtemessung scheint demnach einen wichtigen Eckpfeiler im Osteoporose-Management insbesondere von jüngeren Frauen darzustellen, während sie bei älteren Frauen nur geringe oder sogar keine zusätzlichen Informationen zum Frakturrisiko liefert (*Ignaszak-Szczepaniak et al. 2009*).

2. Im Studienkollektiv zeigten sich Alters-assoziierte Diskrepanzen zwischen der Lendenwirbelsäulen- und der Schenkelhals-Knochendichte: Während Frauen der jüngeren Alterskategorien (zwischen 55 und 74 Jahre) eine im Vergleich zum Schenkelhals signifikant niedrigere Knochendichte der Lendenwirbelsäule aufwiesen, nahm die Knochendichte des Schenkelhalses bei Frauen ab dem 75. Lebensjahr in einem stärkeren Maße ab, als die der Lendenwirbelsäule und lag bei Frauen > 79 Jahre entsprechend unterhalb der der Lendenwirbelsäule (Tab. 15).

Unsere Studienergebnisse decken sich mit denen von Schaadt, der zeigte, dass die Knochendichte der Lendenwirbelsäule vorwiegend um die Menopause abnimmt, während die des Schenkelhalses kontinuierlich mit dem Alter abnimmt (*Schaadt et al. 1989*). Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen liefert die unterschiedliche Zusammensetzung des Knochens (*Cummings et al. 2002*): In der Lendenwirbelsäule findet sich vorwiegend stoffwechselaktiver, trabekulärer Knochen, der störanfällig und entsprechend sensitiv auf Hormonschwankungen reagiert. Der beschleunigte Knochendichteverlust infolge einer Abnahme der endogenen Östrogenproduktion in der späten Peri- und zu Beginn der Postmenopause scheint eine mögliche Erklärung für die erniedrigte Lendenwirbelsäulen-Knochendichte von Frauen jüngerer Alterskategorien zu sein. Gleichzeitig nehmen mit steigendem Alter sklerotische Prozesse im Bereich der Wirbelkörper zu, was eine falsch hohe Knochendichte insbesondere bei älteren Frauen imitieren kann; dies erklärt die verhältnismäßig geringe Abnahme der Lendenwirbelsäulen-Knochendichte bei älteren Frauen > 74 Jahre in unserem Studienkollektiv. Der Schenkelhals hingegen besteht vornehmlich aus kortikalem Knochen und ist gegenüber Hormoneinflüssen bzw. arthrotischen Veränderungen wenig empfindlich; erwartungsgemäß ist die Schenkelhals-Knochendichte bei älteren Frauen in unserem Kollektiv stärker dezimiert, als dies der Fall für die Lendenwirbelsäule ist.

Die Ergebnisse sind insofern von klinischem Belang, als dass sich durch erwähnte Knochendichte-Diskrepanzen unterschiedliche Therapie-Indikationen ergeben können (*Yoon*

*et al. 2010, Donaldson et al. 2009*). Leitlinien, die ihre Empfehlungen zur antiresorptiven Therapie lediglich auf die Messung *einer* Knochendichteregion stützen, können zu einer Unterschätzung des Frakturrisikos sowohl der jüngeren (bei singulärer Messung der Schenkelhals-Knochendichte), als auch der älteren Generation (bei singulärer Messung der Lendenwirbelsäulen-Knochendichte) führen. Die Messung beider Knochendichteareale, wie derzeit von den DVO-Leitlinien empfohlen, stellt einen möglichen Lösungsansatz dar, um das Frakturrisiko sowohl von jüngeren, als auch von älteren Frauen adäquat abschätzen zu können.

## 4.4. Analyse in Abhängigkeit von einer Brustkrebsdiagnose

### 4.4.1. Risikoprofil

Frauen mit einer positiven Brustkrebsdiagnose wiesen im Vergleich zu gesunden Frauen deutlich häufiger die Risikofaktoren „Aromatase-Inhibitoren“ (74,0% versus 0%), „Menopause < 45. Lebensjahr“ (18,3% versus 4,2%) und „Immobilität“ (22,9% versus 12,5%) auf (Abb. 5).

Der hohe Anteil an Aromatase-Inhibitoren lässt sich durch den Umstand erklären, dass etwa zwei Drittel der Brustkrebsfälle Hormonrezeptor-positiv sind und Aromatase-Inhibitoren als Mittel der Wahl in diesem Setting gelten (*Christiansen et al. 2005, Yamamoto et al. 2009*). Hadji, der die Häufigkeitsverteilung einzelner Risikofaktoren speziell bei einem Kollektiv aus Brustkrebspatientinnen untersuchte, fand eine deutlich niedrigere Prävalenz von 29,6%, allerdings wurden in seiner Studie nur Studienpatientinnen berücksichtigt, bei denen die Erstdiagnose der Brustkrebserkrankung maximal 15 Tage zurücklag (*Hadji et al. 2010*).

Während Aromatase-Inhibitoren als Mittel der Wahl beim Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs gelten, findet eine Chemotherapie vorwiegend beim Hormonrezeptor-negativen Brustkrebs bzw. in der metastasierten Situation Anwendung (*Gnant et al. 2009*). Studien belegten, dass das Risiko für eine prämatüre Menopause nach polyadjuvanter Chemotherapie zwischen 53% und 89% rangiert (*del Mastro et al. 1997*). Sie ist ein möglicher Grund für die im Vergleich zu gesunden Frauen erhöhte Rate einer vorzeitigen Menopause bei den von uns befragten Brustkrebspatientinnen.

Immobilität wurde von fast doppelt so vielen Brustkrebspatientinnen angegeben, wie von gesunden Frauen. Die Ergebnisse sind konsistent mit denen von Courneya, der zeigte, dass ein hoher Anteil der von ihm befragten Brustkrebspatientinnen körperlich inaktiv (78%) und übergewichtig (18%) waren (*Courneya et al. 2008*). Der Mangel an körperlicher Bewegung kann dabei sowohl Ursache, als auch Folge eines Übergewichts sein.

Bei Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu gesunden Frauen seltener vertreten waren die Risikofaktoren „Gewicht < 57kg bzw. Gewichtsverlust > 10% (19,1% versus 25,0%), „positive Familienanamnese für Osteoporose“ (32,8% versus 50,0%), „akute starke Rückenschmerzen“ (29,0% versus 41,7%), „positive Frakturanamnese“ (35,0% versus 66,7%) sowie „Nikotinkonsum“ (16,0% versus 50,0%, Abb. 5).

Dass Brustkrebspatientinnen seltener ein geringes Körpergewicht bzw. häufiger Übergewicht aufweisen, konnte auch in anderen Studien belegt werden (*Courneya et al. 2008, Hadji et al. 2010, Romero et al. 2008*). So berichtete Hadji in seiner Studie von einem Anteil von nur 3,1% an Brustkrebspatientinnen mit einem Body-Mass-Index < 20, Romero identifizierte hingegen 35% seiner Studienpatientinnen als übergewichtig. Zwar gilt Übergewicht als protektiver Faktor für Osteoporose (*Bainbridge et al. 2004*), gleichzeitig konnte jedoch in Studien gezeigt werden, dass es mit einem erhöhten Rezidivrisiko und einer schlechteren Langzeitprognose von Brustkrebspatientinnen einhergeht (*Protani et al. 2010*). Somit kommt der Erhebung des Körpergewichts nicht nur im Osteoporose-Management, sondern auch in der Nachsorgesprechstunde von Brustkrebspatientinnen eine große Bedeutung zu.

Im Vergleich zu gesunden Frauen wiesen Brustkrebspatientinnen seltener eine positive Familienanamnese für Osteoporose auf. Hadji und Eastell berichteten in diesem Zusammenhang von einer deutlich niedrigeren Prävalenz (2,8% respektive 1,3%, Hadji et al. 2010, Eastell et al. 2008). Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Beobachtung ist die entgegengesetzte Pathogenese von Brustkrebs und Osteoporose. Schlüsselsubstanz stellt dabei das weibliche Geschlechtshormon Östrogen dar, welches maßgeblich an der Entstehung von Brustkrebs beteiligt ist, gleichzeitig jedoch protektiv hinsichtlich der Entstehung einer Osteoporose wirkt (*Lester et al. 2005*). Frauen mit einer familiären Disposition zu Osteoporose mögen somit ein geringeres Risiko haben, an Brustkrebs zu erkranken, während umgekehrt Frauen mit genetischer Vorbelastung zu Brustkrebs weniger wahrscheinlich an einer Osteoporose erkranken werden.

Zwar wurden akute starke Rückenschmerzen als Kardinalsymptom für eine Osteoporose von Brustkrebspatientinnen seltener angegeben, als von gesunden Frauen. Als Indikator für eine mögliche Wirbelkörperfraktur kommt ihrer Erhebung im Rahmen des Osteoporose-Managements, insbesondere bei Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebsleiden und erhöhtem Risiko für eine ossäre Metastasierung, jedoch eine große Bedeutung zu (*Nevitt et al. 1998*).

Eine positive Frakturanamnese fand sich in unserem Kollektiv bei 35,1% der Brustkrebspatientinnen. Hadji, Rabaglio, Eastell und Greenspan berichteten in ihren Studien von einer jeweils niedrigeren Prävalenz (5,6%-23,1%), berücksichtigten jedoch nur osteoporotisch bedingte Frakturen im Erwachsenenalter (*Hadji et al. 2010, Rabaglio et al. 2009, Eastell et al. 2008, Greenspan et al. 2006*). Inwiefern Brustkrebspatientinnen ein

erhöhtes Frakturrisiko tragen, scheint noch nicht abschließend geklärt zu sein. Während Kanis nachwies, dass Frauen mit Brustkrebs ein 5-fach erhöhtes Risiko für Wirbelkörperfrakturen tragen, zeigte Lamont in seiner Studie, dass Brustkrebspatientinnen im Vergleich zu gesunden Frauen ein signifikant niedrigeres Risiko für eine Hüftfraktur aufwiesen (*Kanis et al. 1999, Lamont et al. 2003*). In einer Studie um Adami zeigte sich kein Unterschied im Frakturrisiko zwischen Frauen mit und ohne Brustkrebserkrankung (*Adami et al. 1990*).

Bei Brustkrebspatientinnen fand sich, im Vergleich zu gesunden Frauen, ein deutlich niedrigerer Anteil an aktiven Raucherinnen. Grund hierfür mag eine Krankheits-bedingte, individuelle Lebensstilveränderung sein, nicht zuletzt aufgrund der Tatsache, dass Rauchen als etablierter Risikofaktor für Brustkrebs angesehen wird (*Jay et al. 1998*). Rabaglio und Romero berichteten in ihren Studien von jeweils höheren Prävalenzen (28,3% respektive 35,0%) (*Rabaglio et al. 2009, Romero et al. 2008*).

Die Risikofaktoren „geringe Sonnenlichtexposition“, „Milchunverträglichkeit“ und „Cortison-Einnahme > 7,5mg > 6 Monate“ waren sowohl bei gesunden Frauen, als auch bei Brustkrebspatientinnen jeweils selten vertreten (< 10%); eine Gegenüberstellung zwischen beiden Gruppen ist somit nicht zweckmäßig.

#### 4.4.2. Knochendichtebefund

Brustkrebspatientinnen wiesen im vorliegenden Kollektiv eine deutlich höhere Knochendichte auf, verglichen mit gesunden Frauen. Der Unterschied war für den Bereich der Lendenwirbelsäule signifikant. Entsprechend wiesen gesunde Frauen deutlich häufiger einen osteoporotischen Knochendichtebefund auf, als Frauen mit einer positiven Brustkrebsdiagnose (35,6% versus 15,3%, Tab. 17 und 18).

Die Beobachtung, dass Brustkrebspatientinnen zum Diagnosezeitpunkt eine sogar überdurchschnittlich hohe Knochendichte aufweisen können, konnte auch in anderen Studien gemacht werden (*van der Klift et al. 2003, Hadji et al. 2009*). Grund hierfür ist die zeitlebens hohe Östrogenexposition, die zu einer erhöhten Knochendichte, gleichzeitig jedoch zur Entstehung von Brustkrebs prädisponiert (*Cauley et al. 1996, Zhang et al. 1997, Grenier et al. 2011*). Auch in einer Studie um Hadji et al., der Therapieleitlinien bei

Brustkrebspatientinnen evaluierte, zeigte sich, dass diese, unabhängig vom zugrundeliegenden Menopausen-Status, eine durchschnittlich höhere Baseline-Knochendichte sowohl der Lendenwirbelsäule, als auch des Schenkelhalses aufwiesen, verglichen mit gesunden Frauen. Die Knochendichtemessung erfolgte dabei innerhalb der ersten 15 Tage nach Diagnosestellung (*Hadji et al. 2010*). Clunie untersuchte in einer Studie die Prävalenz Osteoporose-fördernder Risikofaktoren und der Knochendichtebefunde von insgesamt 85 Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs vor Initiierung einer Aromatase-Inhibitor-Therapie. Analog zu unseren Ergebnissen wies nur ein geringer Prozentsatz (11,0%) eine Osteoporose auf (*Clunie et al. 2009*).

Eine Brustkrebstherapie, welche auf eine Depletion des Östrogenspiegels abzielt, exponiert betroffene Frauen für einen Knochendichteverlust mit konsekutiv erhöhtem Frakturrisiko (*Hadji et al. 2008, Lester et al. 2005*). Interessant ist jedoch die Beobachtung, dass die von uns befragten Brustkrebspatientinnen, die Aromatase-Inhibitoren einnahmen, sich hinsichtlich ihrer Knochendichte nicht von Brustkrebspatientinnen ohne diese Medikamentenklasse unterschieden (Tab. 17). Die durchschnittliche Einnahmedauer betrug dabei  $11,3 \pm 16,8$  Monate. Darüber hinaus zeigten die Ergebnisse unserer Regressionsanalyse, dass Aromatase-Inhibitoren, sowohl singular betrachtet, als auch im Kontext mit anderen Risikofaktoren, mit einer durchschnittlich erhöhten Knochendichte assoziiert waren (Tab. 19-22).

Unsere Ergebnisse decken sich nicht mit denen zahlreicher anderer Studien, in denen ein nachhaltiger Effekt von Aromatase-Inhibitoren auf die Knochendichte bzw. auf das Frakturrisiko beschrieben wurde (*Eastell et al. 2008, Perez et al. 2006, Coombes et al. 2004*). Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass in diesen Studien der Effekt der Aromatase-Inhibitoren mit dem von Tamoxifen verglichen wurde bzw. nach vorangegangener Tamoxifen-Therapie überprüft wurde, was zu einer Überschätzung des nachhaltigen Effekts der Aromatase-Inhibitoren führen kann (*Meier et al. 2007*). Ferner zeigte sich in diesen Studien, dass die Knochendichte-dezimierende Wirkung der Aromatase-Inhibitoren nach 3 Jahren abebbte und dass keine Studienpatientin mit einer normalen Baseline-Knochendichte nach 5-jähriger Aromatase-Inhibitor-Therapie eine Osteoporose entwickelte, während Patientinnen mit osteopener Baseline-Knochendichte dies schon taten (*Eastell et al. 2008*).

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Aromatase-Inhibitoren nicht alleinig für den Knochendichteverlust von Brustkrebspatientinnen verantwortlich zu sein scheinen und dass das Ausmaß der ungünstigen Wirkung von anderen Co-Faktoren und der Ausgangs-Knochendichte maßgeblich mitbestimmt wird. Einige Autoren sind sogar der Auffassung, dass der nachhaltige Effekt von Aromatase-Inhibitoren überschätzt wird (*Berruti et al. 2007*). Nichtsdestotrotz wurden Aromatase-Inhibitoren auf Basis der bisherigen Studienresultate vom Dachverband Osteologie e.V. als Risikofaktor für eine Osteoporose befundet und fanden entsprechend Einzug in die aktualisierten Leitlinien 2009 (*DVO 2009*). Die unsichere Datenlage (Evidenzgrad D) macht jedoch deutlich, dass der Einfluss dieser Medikamentenklasse auf die Knochendichte bzw. auf das Frakturrisiko noch nicht abschließend geklärt zu sein scheint, was die Planung und Durchführung weiterer Studien auf diesem Gebiet notwendig macht.

## 4.5. Evaluierung des FRAX-Modells als Algorithmus zur Therapieentscheidung

### 4.5.1. 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Alter

Im vorliegenden Studienkollektiv nahm die 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit für eine Osteoporose-typische (MOF) respektive Hüftfraktur (HF) mit steigendem Alter exponentiell zu bei gleichzeitig abnehmendem T-Score (Tab. 23).

Diese Ergebnisse sind konsistent mit Beobachtungen anderer nationaler und internationaler Studien, die eine Evaluierung des FRAX-Modells zum Inhalt hatten (*van den Bergh et al. 2010, Skowronska-Józwiak et al. 2010, Fujiwara et al. 2008*). Sie spiegeln die Beziehung zwischen Alter, Knochendichte und Frakturwahrscheinlichkeit wider: während Knochendichte und Frakturwahrscheinlichkeit invers miteinander korrelieren (mit jeder Abnahme des T-Scores um eine Standardabweichung nimmt die Frakturwahrscheinlichkeit um den Faktor 1,5-3,0 zu), steigt die Frakturwahrscheinlichkeit, unabhängig vom zugrundeliegenden Risikoprofil und Knochendichtebefund, mit zunehmendem Alter an (*Kanis et al. 2008*).

### 4.5.2. Indikation zur antiresorptiven Therapie: FRAX versus DVO-Leitlinie 2006

Gemäß FRAX wurden insgesamt deutlich weniger Patientinnen für eine antiresorptive Therapie als geeignet erachtet, verglichen mit den DVO-Leitlinien 2006 (14,6% versus 38,8%, Tab. 24). Drei Gründe lassen sich für diese Diskrepanz eruieren:

**1. Lebensalter.** Der Anteil der Patientinnen an einer HF  $\geq 3\%$  nahm mit zunehmendem Alter zu; entsprechend dazu stieg auch der Anteil der Patientinnen, die gemäß FRAX für eine antiresorptive Therapie in Betracht kamen (von 5,7% der < 55-Jährigen auf 100% der > 79-Jährigen). Patientinnen der FRAX+/DVO--Therapieindikationsgruppe waren signifikant älter, als Patientinnen der DVO+/FRAX--Therapieindikationsgruppe ( $75,5 \pm 9,2$  Jahre versus  $61,5 \pm 6,8$  Jahre, Tab. 25).

Die Beobachtung, dass FRAX disproportional mehr ältere Patientinnen als geeignete Kandidatinnen für eine antiresorptive Therapie identifizierte, konnte auch in anderen Studien gemacht werden (*Skowronska-Józwiak et al. 2010, van den Bergh et al. 2010, Berry et al. 2010*). Sie erklärt sich durch den starken Beitrag des Lebensalters im FRAX-Modell: So

z.B. weist eine 80-jährige Frau allein aufgrund ihres hohen Alters ein etwa 35-fach erhöhtes Risiko für eine Hüftfraktur auf, verglichen mit einer 50-jährigen Frau. Bei Vorliegen eines Risikofaktors kann diese Differenz sogar auf das 100-fache ansteigen (*Kanis et al. 2008*).

Skowronska-Józwiak evaluierte das FRAX-Modell in Hinblick auf eine Indikationsstellung zur antiresorptiven Therapie bei 94 Frauen im Alter von 55 bis 79 Jahren. Analog zu unseren Studienergebnissen zeigte sich, dass gemäß FRAX überwiegend ältere Frauen für eine antiresorptive Therapie in Betracht kamen. Darüber hinaus kristallisierten sich zwei Gruppen heraus, die mittels FRAX nicht adäquat erfasst wurden: eine Gruppe jüngerer Frauen, bei denen trotz osteoporotischer Knochendichte die Indikation zur Bisphosphonat-Therapie nicht gegeben war, sowie eine Gruppe älterer Frauen, bei denen trotz normalem Knochendichtebefund eine Therapieindikation gegeben war (*Skowronska-Józwiak et al. 2010*). Ähnliche Diskrepanzen wurden auch von anderen Autoren berichtet (*Hamdy et al. 2009, Browner et al. 2007*). Sie erklären sich durch den potentiell stärkeren Beitrag des Lebensalters am Frakturrisiko, verglichen mit dem der Knochendichte (*Cummings et al. 1995*).

Als Kompromiss für genannte Diskrepanzen schlugen die Autoren vor, das FRAX-Modell ausschließlich bei Frauen mit Osteopenie anzuwenden, was eine Differenzierung zwischen Hochrisiko- von Niedrigrisiko-Patientinnen ermögliche (*Skowronska-Józwiak et al. 2010*). Vor dem Hintergrund, dass Frakturen vorwiegend bei Frauen mit einer Osteopenie, und seltener bei Osteoporose, beobachtet wurden (*Cummings et al. 1993, Wainwright et al. 2001, Broe et al. 2000, Cummings et al. 1990, Henry et al. 2001*), scheint dieser Lösungsansatz sinnvoll. Allerdings existieren bislang wenige Studien, die die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei einer Osteopenie belegen (*McClung et al. 2001, Cummings et al. 1998, Hochberg et al. 2005*).

Vielmehr scheint die Definition von altersspezifischen und zugleich kosteneffizienten Interventionsschwellenwerten zweckmäßig, um ein ausgewogenes Verhältnis zwischen jungen und alten, gemäß FRAX therapiebedürftigen Frauen herzustellen (*Tosteson et al. 2008, Kanis et al. 2008, Borgström et al. 2006*). Eine Absenkung des Therapieschwellenwertes für jüngere Frauen bei gleichzeitiger Anhebung des Schwellenwertes für ältere Frauen ermöglicht es, auch jüngere Frauen mit Frakturrisiko als geeignete Kandidatinnen für eine antiresorptive Therapie zu identifizieren, während zeitgleich eine Übertherapie von älteren Frauen ohne Frakturrisiko vermieden wird.

**2. Knochendichte.** Die Analyse der Knochendichtebefunde in den einzelnen Alterskategorien deckte auf, dass Frauen der jüngeren Alterskategorien (< 55 Jahre bis 74 Jahre) eine deutliche, z.T. signifikant niedrigere Knochendichte der Lendenwirbelsäule aufwiesen, verglichen mit der des Schenkelhalses (Ergebnisse nicht gezeigt).

Die Beobachtung, dass Lendenwirbelsäulen- und Schenkelhals-Knochendichte diskreant sein können, konnte auch in anderen Studien gemacht werden (*van den Bergh et al. 2010*). Diese Diskrepanz kann Einfluss auf die Entscheidung zur antiresorptiven Therapie nehmen (*Donaldson et al. 2009*).

Donaldson et al. evaluierten die Leitlinien der National Osteoporosis Foundation bei über 9000 Frauen in Hinblick auf eine Indikationsstellung zur antiresorptiven Therapie. Von allen in der Studie eingeschlossenen Patientinnen lagen die Knochendichtewerte sowohl der Lendenwirbelsäule, als auch des Schenkelhalses vor. Basierte die Entscheidung zur Bisphosphonat-Therapie alleinig auf der Schenkelhals-Knochendichte, wurden insgesamt 20,7% der Patientinnen als geeignete Kandidatinnen für eine Therapie identifiziert; wurde hingegen die Knochendichte der Lendenwirbelsäule mitberücksichtigt, stieg dieser Anteil auf 40,4% an (*Donaldson et al. 2009*).

Das Nicht-Berücksichtigen der Lendenwirbelsäulen-Knochendichte stellt einen Schwachpunkt des FRAX-Modells dar und wurde bereits von einigen Autoren kritisiert (*Crabtree et al. 2010*). Es hat zur Folge, dass das Frakturrisiko, insbesondere von jüngeren Frauen, bei denen die Knochendichte der Lendenwirbelsäule deutlich niedriger sein kann, als die des Schenkelhalses, deutlich unterschätzt wird (*DVO 2009*).

**3. Prävalente Wirbelkörperfrakturen.** Als dritte Quelle für die beobachtete Diskrepanz zwischen FRAX-Algorithmus und DVO-Leitlinie konnten prävalente Wirbelkörperfrakturen identifiziert werden. Fünf Studienpatientinnen mit stattgehabter Wirbelkörperfraktur wurden gemäß den DVO-Leitlinien, nicht jedoch gemäß FRAX für eine Bisphosphonat-Therapie als geeignet erachtet (Ergebnisse nicht gezeigt).

Studien belegten, dass prävalente Wirbelkörperfrakturen mit einem erhöhten Risiko für zukünftige Wirbelkörperfrakturen assoziiert sind. Dies gilt sowohl für symptomatische (*van der Klift et al. 2002, Black et al. 1999*), als auch für rein morphometrische (*Pongchaiyakul et al. 2005*) Wirbelkörperfrakturen.

Nevitt untersuchte diesen Zusammenhang bei insgesamt 7223 Frauen im Alter von 65 Jahren und mehr. Er zeigte, dass Frauen mit prävalenter Wirbelkörperfraktur ein 4-fach höheres

Risiko hatten, eine gleichartige Fraktur in den folgenden Jahren zu erleiden, verglichen mit Frauen ohne eine solche Frakturanamnese. Ferner zeigten seine Ergebnisse, dass Wirbelkörperfrakturen in der Allgemeinbevölkerung durchaus prävalent sind: bei jeder fünften Studienpatientin konnte radiologisch eine Wirbelkörperfraktur nachgewiesen werden, was die Bedeutsamkeit dieses Risikofaktors hinsichtlich seiner Evaluierung im Osteoporose-Management unterstreicht (*Nevitt et al. 1998*).

Wirbelkörperfrakturen werden im FRAX-Modell nicht explizit erwähnt und unter dem Risikofaktor „vorausgehende Fraktur“ subsummiert. Dies suggeriert, als ob Wirbelkörper- und periphere Frakturen mit einem gleich hohen Risiko für zukünftige Wirbelkörperfrakturen behaftet wären. Darüber hinaus erwies sich die Knochendichte der Lendenwirbelsäule in Studien als besserer Prädiktor für Wirbelkörperfrakturen, verglichen mit der des Schenkelhalses (*Kanis et al. 2008, Jacobs et al. 2010*).

Das Nicht-Berücksichtigen von prävalenten Wirbelkörperfrakturen im FRAX-Modell kann, additiv zur fehlenden Information der Lendenwirbelsäulen-Knochendichte, zu einer deutlichen Unterschätzung des Wirbelkörper-Frakturrisikos führen.

#### 4.5.3. Diskussion der Kasuistiken

Die drei Kasuistiken veranschaulichen exemplarisch die Hauptgründe für die beobachtete Diskrepanz zwischen FRAX-Modell und DVO-Leitlinie in Hinblick auf die Identifikation von für eine antiresorptive Therapie geeigneten Patientinnen.

Im Fall von **Kandidatin 1** wird nochmals der starke Beitrag des Lebensalters im FRAX-Modell aufgezeigt. Bei fehlendem Risikoprofil und osteopenen Knochendichtebefund des Schenkelhalses (-1,6 SD) ist die Indikation zur antiresorptiven Therapie gemäß FRAX gegeben, nicht jedoch gemäß den DVO-Leitlinien. Die Frage nach einer Intervention ist in diesem Fall nicht offenkundig. Zur Entscheidungsfindung gilt es, Kosten und Nutzen einer Intervention mit Bisphosphonaten abzuwägen.

Kosteneffizienzanalysen dienen mitunter dazu, Interventionsschwellenwerte aus ökonomischen Gesichtspunkten sinnvoll zu definieren. Solche Analysen wurden bereits für die USA, für Großbritannien und für Schweden durchgeführt (*Tosteson et al. 2008, Kanis et al. 2005a, Kanis et al. 2005b*). Sie zeigten, dass der Interventionsschwellenwert in Abhängigkeit von Alter und Land deutlich schwanken kann. Den Ergebnissen zufolge ist der

Interventionsschwellenwert bei jüngeren Frauen niedriger anzusetzen, als bei älteren Frauen, was mitunter durch die mit dem Alter ansteigende Morbidität und Mortalität erklärt werden kann. So z.B. wurde für britische Frauen im Alter von 50 Jahren ein Schwellenwert von 1,1% für Hüftfrakturen definiert, welcher bis auf 9,0% bei 85-jährigen Frauen anstieg (*Kanis et al. 2005a*). Für schwedische Frauen ergaben sich ähnliche Werte (1,2% respektive 7,4%, *Kanis et al. 2005b*).

In unserem Fall hätte die Patientin mit dem für sie berechneten Hüftfrakturrisiko von 3,2% den Interventionsschwellenwert ihrer Alterskategorie vermutlich nicht überschritten und wäre somit für eine antiresorptive Therapie gemäß FRAX nicht in Betracht gekommen. Zwar wurden bislang noch keine Therapieschwellenwerte für das deutsche FRAX-Modell definiert, es ist jedoch anzunehmen, dass diese in einem ähnlichen Bereich wie die für das britische oder schwedische Modell rangieren.

Den Nutzen betreffend, ist eine Therapie mit Bisphosphonaten bei unserer Patientin kritisch zu hinterfragen. Placebo-kontrollierte, randomisierte Studien wiesen die Wirksamkeit von Bisphosphonaten bei einem T-Score  $\leq -2,0$  SD nach (*Siris et al. 2004, McClung et al. 2001*); entsprechende Daten für höhere T-Score-Werte fehlen bislang bzw. sind inkonsistent (*Cummings et al. 1998, Kanis et al. 2003, Ensrud et al. 1997*). Nicht zuletzt gilt es, Nebenwirkungen, die im Laufe einer Bisphosphonat-Therapie auftreten können, mit ins Kalkül zu ziehen. Mit einem Body Mass Index von  $31,6 \text{ kg/m}^2$  weist die Patientin einen protektiven Faktor für die Knochendichte auf (*Bainbridge et al. 2004*).

**Kandidatin 2** repräsentiert den Fall, dass Lendenwirbelsäulen- und Schenkelhals-Knochendichte deutlich voneinander abweichen können. Diese Beobachtung konnte auch in anderen Studien gemacht werden und betrifft insbesondere jüngere Frauen um das 50. Lebensjahr (*Black et al. 2005, van den Bergh et al. 2010*). Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen ist die empfindliche Reaktion des vorwiegend aus trabekulären Knochen bestehenden Lendenwirbelkörpers auf Hormonschwankungen, wie sie vor bzw. mit Eintritt in die Menopause auftreten können (*Recker et al. 2000, Kajita et al. 1994*).

In unserem Fall war die Patientin 65 Jahre alt und wies einen T-Score der Lendenwirbelsäule von  $-2,5$  SD bei gleichzeitigem T-Score des Schenkelhalses von  $0,0$  SD auf. Aufgrund der fehlenden Berücksichtigung der Lendenwirbelsäulen-Knochendichte im FRAX-Modell wurde das Frakturrisiko dieser Patientin mittels FRAX deutlich unterschätzt. Hingegen bestand

gemäß den DVO-Leitlinien die Indikation zur antiresorptiven Therapie; bei einem T-Score-Wert von -2,5 SD ist von einer guten Therapieeffizienz auszugehen. (*DVO 2009*).

Diese Kasuistik unterstreicht die Notwendigkeit, insbesondere bei jüngeren Frauen im Rahmen des Osteoporose-Managements eine Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule durchzuführen, um deren Frakturrisiko adäquat abschätzen zu können.

**Kandidatin 3** wäre allein aufgrund ihres Alters und Knochendichtebefundes weder gemäß FRAX, noch gemäß den DVO-Leitlinien für eine antiresorptive Therapie in Betracht gekommen. Die Anamnese einer prävalenten Wirbelkörperfraktur machte jedoch gemäß den DVO-Leitlinien eine Intervention mit Bisphosphonaten erforderlich. Diese begründet sich darauf, dass Frauen mit prävalenter Wirbelkörperfraktur ein hohes Rezidiv-Risiko für einen künftigen Wirbelkörperbruch tragen. Das Risiko wird dabei durch die Anzahl der prävalenten Wirbelkörperfrakturen und durch den Schweregrad der Fraktur zusätzlich moduliert (*DVO 2009*).

## 5. ZUSAMMENFASSUNG

---

Osteoporose gilt als häufigste Skeletterkrankung des hohen Lebensalters. Aufgrund der klinischen und volkswirtschaftlichen Relevanz und aufgrund der Verfügbarkeit geeigneter antiresorptiver Medikamente kommt ihrer Prävention, Frühdiagnostik und Therapie eine große Bedeutung zu.

Hauptziel der vorliegenden Studie war die Identifikation von Frauen mit verminderter Knochendichte anhand eines Fragebogens aus etablierten Risikofaktoren für Osteoporose sowie die Rekrutierung geeigneter Studienprobandinnen als Ausgangspunkt für die Bisphosphonat-Compliance-Studie. Unsere Datenmenge erlaubte ferner die Durchführung explorativer Analysen, zu denen bislang wenige Daten in der gängigen Literatur existieren und deren Ergebnisse zum Osteoporose-Management beitragen können. Im Einzelnen waren dies die Untersuchung der Risikoprofile und Knochendichtebefunde von Frauen unterschiedlicher Alterskategorien und Brustkrebspatientinnen, sowie die retrospektive Evaluierung des FRAX-Rechenmodells in Hinblick auf eine Indikationsstellung zur antiresorptiven Therapie. Die Ergebnisse lassen sich in vier Blöcken zusammenfassen:

1. Mittels Risikofaktor-Fragebogen als Case-Finding-Strategie wurden knapp 69% der gescreenten Frauen richtig als Kandidatinnen mit verminderter Knochendichte identifiziert, 65% wurden hingegen fälschlicherweise von der Screening-DXA-Messung ausgeschlossen. Anhand der 11 abgefragten Risikofaktoren ließen sich nur 11% der Knochendichteverianz erklären. Ein geringes Körpergewicht erwies sich in der multifaktoriellen Regressionsanalyse als einziger signifikanter Prädiktor für eine verminderte Knochendichte.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass neben den 11 geprüften Risikofaktoren noch weitere Co-Faktoren existieren, die einen nachhaltigen Effekt auf die Knochendichte ausüben können. Konsistent mit anderen Studienergebnissen und aufgrund der praktischen Anwendbarkeit ist die alleinige Erhebung des Körpergewichts als singuläres Entscheidungskriterium für eine Knochendichtemessung diskutabel.

2. Trotz ähnlicher Risikofaktor-Verteilung in den einzelnen Alterskategorien, wiesen Frauen der Altersgruppe 55-59 Jahre mit 30,3% die höchste Osteoporose-Prävalenz auf. Darüber hinaus zeigten jüngere Frauen < 75 Jahre eine im Vergleich zum Schenkelhals signifikant

niedrigere Knochendichte der Lendenwirbelsäule, während bei Frauen  $\geq 75$  Jahre die Schenkelhals-Knochendichte in einem stärkeren Maße dezimiert war.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass eine Osteoporose auch bei jüngeren Frauen  $< 60$  Jahren hochprävalent sein kann und unterstreichen die Notwendigkeit, gängige Leitlinien zum Osteoporose-Management auf diese Alterskategorie auszuweiten. Im Osteoporose-Management zu berücksichtigen sind dabei mögliche Diskrepanzen zwischen den Knochendichtebefunden unterschiedlicher Messareale, was zu einer Unterschätzung des Frakturrisikos führen kann. Die Messung sowohl der Lendenwirbelsäulen-, als auch der Schenkelhals-Knochendichte, wie derzeit von den DVO-Leitlinien empfohlen, scheint ein sinnvoller Kompromiss, um das Frakturrisiko sowohl von jüngeren Frauen, als auch von älteren Frauen adäquat abschätzen zu können.

3. Brustkrebspatientinnen wiesen im Vergleich zu gesunden Probandinnen häufiger Tumorthherapie-assoziierte Risikofaktoren wie Aromatase-Inhibitoren (74% versus 0%) oder eine prämatüre Menopause (18,3% versus 4,2%) auf. Dennoch lag ihr durchschnittlicher Knochendichtewert deutlich über dem von gesunden Frauen. Darüber hinaus korrelierten Aromatase-Inhibitoren, sowohl singulär betrachtet, als auch im Kontext mit anderen Risikofaktoren, positiv mit der Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des Schenkelhalses.

Die Ergebnisse zeigen auf, dass Brustkrebspatientinnen infolge ihres Therapieregimes additive, Osteoporose-fördernde Risikofaktoren aufweisen können, die es gilt, im Osteoporose-Management mit zu berücksichtigen. Die Langzeit-Östrogenexposition als Haupt-Risikofaktor für eine Brustkrebserkrankung scheint jedoch bei betroffenen Frauen eine höhere Ausgangs-Knochendichte zu bedingen, was sie, im Vergleich zu gesunden Frauen, gegenüber dem nachhaltigen Einfluss von Osteoporose-fördernden Risikofaktoren weniger anfällig macht. Die Messung der Knochendichte bei Brustkrebspatientinnen vor Initiierung einer Tumorthherapie scheint sinnvoll, um das Ausmaß des nachhaltigen Effekts von Risikofaktoren auf die Knochendichte respektive auf das Frakturrisiko besser abschätzen zu können.

4. Anhand des FRAX-Modells wurden insgesamt 15% der Studienpatientinnen als geeignete Kandidatinnen für eine antiresorptive Therapie identifiziert, verglichen mit 39% anhand der DVO-Leitlinien. Drei Hauptgründe und damit Schwachpunkte des FRAX-Modells ließen sich

für diese Diskrepanz eruieren: Die fehlende Berücksichtigung der Lendenwirbelsäulen-Knochendichte sowie die starke Gewichtung des Lebensalter im FRAX-Rechenmodell, die jeweils zu einer Unterschätzung des Frakturrisikos insbesondere von jüngeren Frauen führen können sowie die fehlende Berücksichtigung von prävalenten Wirbelkörper-Frakturen, die zu einer Unterschätzung des zukünftigen Wirbelkörper-Frakturrisikos führen kann.

Das FRAX-Modell ist geeignet, um Patientinnen mit hohem Frakturrisiko von jenen mit niedrigem Frakturrisiko zu differenzieren. Aufgrund genannter Defizite ist jedoch aus jetziger Sicht den DVO-Leitlinien im Osteoporose-Management der Vorzug zu geben. Zukünftige Validierungsstudien werden zeigen, ob sich das FRAX-Modell im klinischen Alltag etablieren können. Eine Evaluierung der deutschen FRAX-Version unter Verwendung geeigneter Interventions-Schwellenwerte ist erstrebenswert.

Alle von uns in dieser Studie durchgeführten Analysen erfolgten anhand eines relativ geringen Stichprobenumfangs, sodass obige Schlussfolgerungen mit Vorsicht interpretiert werden müssen. Es bedarf weiterführender und umfangreicherer Studien, die die von uns gefundenen Studienergebnisse bestätigen.

## 6. LITERATURVERZEICHNIS

---

**AACE. American Association of Clinical Endocrinologists.** Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis (Fassung: 2010). *Endocr Pract* 2010 16(3):1-37. Im Internet: [www.aace.com](http://www.aace.com) (Stand: 1.08.2011)

**AAFP. American Academy of Family Physicians.** Recommendations for Clinical preventive Services: screening for osteoporosis in postmenopausal women. Leawood, KS: American Academy of Family Physicians (Fassung: 2002). Im Internet: [www.aafp.org](http://www.aafp.org) (Stand: 1.08.2011)

**Adami HO, Zack M, Kressner U, Persson I, Berglund A, Naessén T, Bergkvist L.** Hip fractures in women with breast cancer. *Am J Epidemiol* 1990 132(5):877-83

**Bainbridge KE, Sowers M, Lin X, Harlow SD.** Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate of bone loss among premenopausal and perimenopausal women. *Osteoporos Int* 2004 15(6):439-46

**Berruti A, Tucci M, Mosca A, Vana F, Dogliotti L, Angeli A, Bertoldo F.** Changes in bone mineral density after adjuvant aromatase inhibitors and fracture risk in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007 25(11): 1455-6

**Berry SD, Kiel DP, Donaldson MG, Cummings SR, Kanis JA, Johansson H, Samelson EJ.** Application of the National Osteoporosis Foundation Guidelines to postmenopausal women and men: the Framingham Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2010 21(1):53-60

**Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W.** Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* 1992 7(6):633-8

**Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR.** Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J bone Miner Res* 1999 14(5):821-8

**Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, Johnell O.** An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001 12(7):519-28

**Black DL, Dalziel R, Young D, Shimmin A.** Early results of primary Birmingham hip resurfacings: an independent prospective study of the first 230 hips. *J Bone Joint Surg Br* 2005 87(3):324-9

**Borgström F, Johnell O, Kanis JA, Jönsson B, Rehnberg C.** At what hip fracture risk is it cost-effective to treat? International intervention thresholds for the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006 17(10):1459-71

**Broe KE, Hannan MT, Kiely DK, Cali CM, Cupples LA, Kiel DP.** Predicting fractures using bone mineral density: a prospective study of long-term care residents. *Osteoporos Int* 2000 11(9):765-71

**Browner WS.** Predicting fracture risk: tougher than it looks. *BoneKey* 2007 4(8):226-30

**Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, Mclsaac WJ, Darlington GE, Tu JV.** Development and validation of the Osteoporosis risk assessment instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ* 2000 162(9):1289-94

**Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM, Mclsaac WJ, Joseph L, Brown JP, Canadian Multicenter Osteoporosis Study.** Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry. *JAMA* 2001 286(1):57-63

**Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Vogt MT, Browner WS, Cummings SR.** Bone mineral density and risk of breast cancer in older women: the study of osteoporotic fractures. *JAMA* 1996 276(17):1404-08

**Christiansen P.** *DBCG Informationsblad* 2005 37(6):1-50

**Chu KC, Anderson WF.** Rates for breast cancer characteristics by estrogen and progesterone receptor status in the major racial/ethnic groups. *Breast Cancer Res Treat* 2002 74(3):199-211

**Clunie GP, Clark A, Mortimer CJ, Stephenson S, Aitken J, Smith C, Sherwin E, Archer TJ.** Evaluating bone health in women with estrogen receptor positive breast cancer (ERBC) starting aromatase inhibitors. *Eur J Surg Oncol* 2009 25(5):475-80

**Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickiewicz E, Andersen J, Lonning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowden CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM, Intergroup Exemestane Study (2004).** A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 350(11):1081-92

**Courneya KS, Katzmarzyk PT, Bacon E.** Physical activity and obesity in Canadian cancer survivors: population-based estimates from the 2005 Canadian Community Health Survey. *Cancer* 2008 112(11):2475-82

**Crabtree NJ, Bebbington NA, Chapman DM, Wahid YS, Ayuk J, Boivin CM, Cooper MS, Gittos NJ, National Osteoporosis Guidelines Group.** Impact of UK National Guidelines based on FRAX: comparison with current clinical practice. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010 73(4):452-6

**Cummings SR, Bates D, Black DM.** Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002 288(15):1889-97

**Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner WS, Cauley JA, Genant HK, Mascioli SR, Scott JC, Seeley DG, Steiger P.** Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *JAMA* 1990 263(5):665-8

**Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM.** Bone density at various sites for prediction of hip fractures: the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993 341(8837):72-5

**Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM.** Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group *N Engl J Med* 1995 332(12):767-73

**Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ.** Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fractures Intervention Trial. *JAMA* 1998 280(24): 2077-82

**Dargent-Molina P, Piault S, Breart G.** Identification of women at increased risk of osteoporosis: no need to use different screening tools at different ages. *Maturitas* 2006 54(1):55-64

**De Laet CE, van Hout BA, Burger H, Hofman A, Pols HA.** Bone density and risk of hip fracture in men and women: cross-sectional analysis. *BMJ* 1997 315(7102):221-5

**Del Mastro L, Venturini M, Sertoli MR, Rosso R.** Amenorrhea induced by adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: prognostic role and clinical implications. *Br Cancer Res Treat* 1997 43(2):183-90

**Donaldson MG, Cawthon PM, Lui L, Schousboe JT, Ensrud KE, Taylor BC, Cauley JA, Hillier TA, Black DM, Bauer DC, Cummings SR.** Estimates of the proportion of older white women who would be recommended for pharmacologic treatment by the new U.S. National Osteoporosis Foundation Guidelines. *J Bone Miner Res* 2009 24(4):675-80

**DVO. Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie e.V.** Evidenzbasierte Konsensus-Leitlinie zur Osteoporose (Fassung 2009). *Im Internet: <http://www.dv-osteologie.de> (Stand: 1.08.2011)*

**Eastell R, Adams JE, Coleman RE, Howell A, Hannon RA, Cuzick J, Mackey JR, Beckmann MW, Clack G.** Effect of anastrozole on bone mineral density: 5-year results from the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination Trial 18233230. *J Clin Oncol* 2008 26(7):1051-7

**Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett-Connor E, Quandt SA, Thompson DE, Karpf DB.** Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1997 157(22):2617-24

**Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, Cauley JA, Hillier TA, Browner WS, Cummings SR, Study of Osteoporotic Fractures Research Group.** A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med* 2009 169(22):2087-94

**Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M.** For the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002 17(4):716-24

**FRAX. WHO Fracture Risk Assessment.** World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK, 2008. *Im Internet: www.shef.ac.uk/FRAX (Stand: 1.08.2011)*

**Fujiwara S, Nakamaru T, Orimo H, Hosoi T, Gorai I, Oden A, Johansson H, Kanis JA.** Development and application of a Japanese model of the WHO fracture risk assessment tool (FRAX<sup>TM</sup>). *Osteoporos Int* 2008 19(4):429-35

**Gardsell P, Johnell O, Nilsson BE, Gullberg B.** Predicting various fragility fractures in women by forearm bone densitometry: A follow-up study. *Calcif Tissue Int* 52(5):348-53

**Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, Timm W, Blenk T, Armbrecht G, Stewart A, Clowes J, Thomasius FE, Kolta S.** Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res* 2004 19(5):782-93

**Gnant M, Dubsy P, Fitzal F, Blaha P, Schoppmann S, Steger G, Marth C, Samonigg H, Hüttner K, Fohler H, Ruecklinger E, Jakesz R, Greil R, Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group.** Maintaining bone density in patients undergoing treatment for breast cancer: is there an adjuvant benefit? *Clin Breast Canc* 2009 9(1):18-27

**González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Alvarez R, Gimeno A, Pegenaute E, Investigadores del Proyecto ECOSAP.** Risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures in a series of 5.195 women older than 65 years. *Med Clin* 2004 123(3):85-9

**Gourlay ML, Powers JM, Lui LY, Ensrud KE.** Clinical performance of osteoporosis risk assessment tools in women aged 67 years and older. *Osteoporos Int* 2008 19(8):1175-84

**Greenspan SL, Bhattacharya RK, Sereika SM, Brufsky A, Vogel VG.** Prevention of bone loss in survivors of breast cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 92(1):131-6

**Grenier D, Cooke AL, Lix L, Metge C, Lu H, Leslie WD.** Bone mineral density and risk of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011 126(3):679-86

**Hadji P.** Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 69(1):73-82

**Hadji P, Ziller M, Albert US, Kalder M.** Assessment of fracture risk in women with breast cancer using current vs emerging guidelines. *Br J Cancer* 2010 102(4):645-50

**Hamdy RC, Kiebzak GM.** Variance in 10-year fracture risk calculated with and without T-scores in select subgroups of normal and osteoporotic patients. *J Clin Densitom* 2009 12(2):158-61

**Henry MJ, Pasco JA, Seeman E, Nicholson GC, Sanders KM, Kotowicz MA.** Assessment of fracture risk: value of random population-based samples: the Geelong Osteoporosis Study. *J Clin Densitom* 2001 4(4):283-9

**Hochberg MC, Thompson DE, Black DM, Quandt SA, Cauley J, Geusens P, Ross PD, Baran D, for the FIT Research Group.** Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005 20(6):971-6

**Ignaszak-Szczepaniak M, Dytfeld J, Michalak M, Gowin E, Horst-Sikorska W.** Efficacy of densitometry and fracture risk assessment tool FRAX<sup>TM</sup> in making therapeutic decisions in osteoporosis – a study on female patients of university of medical sciences endocrinology outpatient clinic. *Ginekol Pol* 2009 80(6):424-31

**ISCD. International Society of Clinical Densitometry.** Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. West Hartford, CT: International Society for Clinical Densitometry (Fassung: 2007). *Im Internet: www.iscd.org. (Stand: 1.08.2011)*

**Jacobs JW, Da Silva JA, Armbrecht G, Bijlsma JW, Verstappen SM.** Prediction of vertebral fractures is specific for gender and site of bone mineral density measurement. *J Rheumatol* 2010 37(1):149-54

**Jay SJ.** Smoking as a risk factor for breast cancer in women. *CA Cancer J Clin* 1998 48(3):190-

**Kajita E, Iki M, Nishino H, Dohi Y, Moriyama T, Tobita Y, Deguchi Y, Kusaka Y, Ogata A.** Bone mineral density of the lumbar spine and its relation to biological and lifestyle factors in middle-aged and aged Japanese women. Relationship of age and menopause to bone mineral density of the lumbar spine measured by dual-energy x-ray absorptiometry. *Nihon Eieigaku Zasshi* 1994 49(3): 674-83

**Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D.** Guidelines for Diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997 7(4):390-406

**Kanis JA, McCloskey EV** Risk factors in Osteoporosis. *Maturitas* 1998 30(3):229-33

**Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J, Degueker J, Dilsen G, Gennari C, Vaz AL, Lyritis G, Mazzuoli G, Miravet L, Passeri M, Perez Cano R, Rapado A, Ribot C.** Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. Mediterranean Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 1999 9(1):45-54

**Kanis JA, McCloskey EV, Powles T, Paterson AHG, Ashley S, Spector T.** A high incidence of vertebral fracture in women with breast cancer. *Br J Cancer* 1999 79(7-8):1179-81

**Kanis JA, Johnell O, Black DM, Downs RW, Sarkar S, Fuerst T, Secret RJ, Pavo I.** Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the multiple outcomes of Raloxifene Evaluation Trial (1). *Bone* 2003 33(3):293-300

**Kanis JA, Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, Oden A, Jönsson B.** Intervention thresholds for osteoporosis in the UK. *Bone* 2005a 36(1):22-32

**Kanis, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Johansson H, De Laet C, Jönsson B.** Intervention thresholds for osteoporosis in men and women: a study based on data from Sweden. *Osteoporos Int* 2005b 16(1):6-14

**Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E.** FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008a 19(4):385-97

**Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A, National Osteoporosis Guideline Group.** Case finding for the management of osteoporosis with FRAX: assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int* 2008b 19(10):1395-408

**Lamont EB, Lauderdale DS.** Low risk of hip fracture among elderly breast cancer survivors. *Ann Epidemiol* 2003 13(10):698-703

**Lane N.** Osteoporosis – is there a rational approach to fracture prevention? *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2006 64(1-2):67-71

**Law MR, Wald NJ, Meade TW.** Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. *BMJ* 1991 303(6800):453-9

**Leib ES.** Treatment of low bone mass in premenopausal women: when may it be appropriate? *Curr Osteoporos Rep* 2005 3(1):13-8

**Lester J, Coleman R.** Bone loss and the aromatase inhibitors. *Br J Cancer* 2005 93(1):16-22

**Looker AC, Johnston CC Jr, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, Lindsay RL.** Prevalence of low femoral bone density in older U.S. women from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1995 10(5):796-802

**Luz Rentero M, Carbonell C, Casillas M, González Bájár MG, Berenguer R.** Risk factors for osteoporosis and fractures in postmenopausal women between 50 and 65 years of age in a primary care setting in Spain: a questionnaire. *Open Rheumatol J* 2008 2:58-63

**MacDonald HM, Mavroeydi A, Barr RJ, Black AJ, Fraser WD, Reid DM.** Vitamin D status in postmenopausal women living at higher latitudes in the UK in relation to bone health, overweight, sunlight exposure and dietary vitamin D. *Bone* 2008 42(5):996-1003

**Marshall D, Johnell O, Wedel H.** Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996 312(7041):1254-9

**McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY.** Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001 344(5):333-40

**Meier C, Kränzlin ME.** Aromatasehemmer und Osteoporose bei Brustkrebs - Einfluss auf das Frakturrisiko in der Postmenopause. *Onkologie* 2007 4:27-32

**Michaëlsson K, Bergström R, Mallmin H, Holmberg L, Wolk A, Ljunghall S.** Screening for osteopenia and osteoporosis: selection by body composition. *Osteoporos Int* 1996 6(2):120-6

**Miller PD, Barlas S, Brenneman SK, Abbott TA, Chen YT, Barrett-Connor E, Siris ES.** An approach to identifying osteopenic women at increased short-term risk of fracture. *Arch Intern Med* 2004 164(10):1113-20

**Moreira Kulak CA, Schussheim DH, McMahon DJ, Kurland E, Silverberg SJ, Siris ES, Bilezikian JP, Shane E.** Osteoporosis and low bone mass in premenopausal and perimenopausal women. *Endocr Pract* 2000 6(4):296-304

**Nelson HE, Helfand M, Woolf SH, Allan JD.** Screening for postmenopausal osteoporosis: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task force. *Ann Intern Med* 2002 137(6):529-41

**Nelson HD, Haney EM, Chou R, Dana T, Fu R, Bougatsos C.** Screening for Osteoporosis: Systematic Review to Update the 2002 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internet]. *Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2010, Report-No: 10-05145-EF-1*

**Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, Stone K, Jamal SA, Ensrud K, Segal M, Genant HK, Cummings SR.** The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998 128(10):793-800

**NOF. National Osteoporosis Foundation.** Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation (Fassung: 2008). *Im Internet: www.nof.org (Stand: 1.08.2011)*

**Ott SM.** When bone mass fails to predict bone failure. *Calcif Tissue Int* 1993 53(1):7-13

**Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN, Martino S, Findlay BP, Shenkier TN, Tozer RG, Palmer MJ, Shepherd LE, Liu S, Tu D, Goss PE.** Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 2006 24(22):3629-

**Pongchaiyakul C, Nguyen ND, Jones G, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV.** Asymptomatic vertebral deformity as a major risk factor for subsequent fractures and mortality: a long-term prospective study. *J Bone Miner Res* 2005 20(8):1349-55

**Pouilles JM, Ribot C, Trémollières F, Bonneu M, Brun S.** Risk factors of vertebral osteoporosis. Results of a study of 2279 women referred to a menopause clinic. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991 58(3):169-77

**Protani M, Coory M, Martin JH.** Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010 123(3):627-35

**Rabaglio M, Sun Z, Price KN, Castiglione-Gertsch M, Hawle H, Thürlimann B, Mouridsen H, Campone M, Forbes JF, Paridaens RJ, Colleoni M, Pienkowski T, Nogaret JM, Lang I, Smith I, Gelber RD, Goldhirsch A, Coates AS, BIG 1-98 Collaborative and International Breast Cancer Study Groups.** Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1-98 trial. *Ann Oncol* 2009 20(9):1489-98

**Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R.** Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res* 2001 16(12):2365-6

**Romero Figueroa Mdel S, Santillán Arreygüe L, Olvera Hernández PC, Morales Sánchez MA, Ramírez Mendiola VL.** Frequency of risk factors in breast cancer. *Ginecol Obstet Mex* 2008 76(11):667-72

**Schaadt O, Bohr H.** Different trends of age-related diminution of bone mineral content in the lumbar spine, femoral neck, and femoral shaft in women. *Calcif Tissue Int* 1988 42(2):71-6

**Schmidt CO, Raspe H, Pfingsten M, Hasenbring M, Basler HD, Eich W, Kohlmann T.** Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and sociodemographic correlates in a multiregional survey. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007 32(18):2005-11

- Siris ES, Brenneman SK, Miller PD, Barrett-Connor E, Chen YT, Sherwood LM Abbott TA.** Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *J Bone Miner Res* 2004a 19(8):1215-20
- Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, Berger ML.** Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004b 164(10):1108-12
- Skowróńska-Józwiak E, Wóicicka A, Lorenc RS, Lewiński.** A Comparison of selected methods for fracture risk assessment in postmenopausal women: analysis of the Lodz population in the EPOLOS study. *Pol Arch Med Wewn* 2010 120(5):197-202
- Tosteson AN, Melton LJ 3rd, Dawson-Hughes B, Baim S, Favur MJ, Khosla S, Lindsay RL.** Cost-effective osteoporosis treatment thresholds: the United States perspective from the National Osteoporosis Foundation Guide Committee. *Osteoporos Int*. 2008 19(4): 437-447
- Tsang SW, Bow CH, Chu EY, Yeung SC, Soong CC, Kung AW.** Clinical risk factor assessment had better discriminative ability than bone mineral density in identifying subjects with vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2011 22(2):667-74
- Tuppurainen M, Kröger H, Saarikoski S, Honkanen R, Alhava E.** The effect of gynecological risk factors on lumbar and femoral bone mineral density in peri- and postmenopausal women. *Maturitas* 1995 21(2):137-45
- Van den Bergh JP, van Geel TA, Lems WF, Geusens PP.** Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond. *Curr Osteoporos Rep* 2010 8(3):131-7
- Van der Klift M, de Laet CE, Coebergh JW, Hofman A, Pols HA, Rotterdam Study.** Bone mineral density and the risk of breast cancer: The Rotterdam Study. *Bone* 2003 32(3):211-6
- Van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Hofman A, Pols HA.** The incidence of vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J bone Miner Res* 2002 17(6):1051-6
- Van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Hofman A, Pols HA.** Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004 19(7):1172-80

**Van der Voort DJ, Geusens PP, Dinant GJ.** Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. *Osteoporos Int* 2001 12(8):630-8

**Wainwright SA, Phipps KR, Stone JV.** A large proportion of fractures in postmenopausal women occur with baseline bone mineral density T-score > -2,5 (abstract). *J Bone Miner Res* 2001 16:155

**WHO. World Health Organization.** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994 843:1-129

**Wildner M, Peters A, Raghuvanshi VS, Hohnloser J, Siebert U.** Superiority of age and weight as variables in predicting osteoporosis in postmenopausal white women. *Osteoporos Int* 2003 14(11):950-6

**Yamamoto DS, Viale PH.** Update on identifying and managing osteoporosis in women with breast cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2009 13(5):E18-29

**Yoon J, Seong-Ryul K, Mie-Jin L, Kwoon J, Chang-Gi M, Jang J, Park W.** A Comparison of three different guidelines for osteoporosis treatment in patients with rheumatoid arthritis in Korea. *Korean J Intern Med* 2010 25(4):436-46

**Zhang Y, Kiel DP, Kreger BE, Cupples LA, Ellison RC, Dorgan JF, Schatzkin A, Levy D, Felson DT.** Bone mass and the risk of breast cancer among postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997 336(9):611-7

## 7. ANHANG

---

<b>Risikofaktor-Fragebogen (Abb. 2)</b>	<b>I</b>
<b>Auswertung des CRF-Fragebogens für die Studienpopulation (Tab. 2-10)</b>	<b>II</b>
<b>Knochendichteverteilung in Abhängigkeit von einzelnen Risikofaktoren (Abb. 8-9)</b>	<b>VIII</b>
<b>Symposium „Lust auf Gesundheit - Mit starken Knochen in die Zukunft“</b>	<b>IX</b>
<b>Danksagung</b>	<b>XI</b>

## Risikofaktor-Fragebogen (Abb. 2)

Sehr geehrte Patientin,

die Frauenklinik der TU München kümmert sich auch um die Knochengesundheit der Patientinnen mit einer Brustkrebs-Erkrankung. Bitte füllen Sie den nachfolgenden Fragebogen aus und geben Sie ihn Ihrem Arzt/Ihrer Ärztin.

1. Gab es einen unfreiwilligen Gewichtsverlust von > 10% des Körpergewichts?  
Liegt ihr Gewicht unter 57kg?  nein  ja
2. Gibt es Osteoporose oder Knochenbrüche in Ihrer Familie  
(Großeltern, Eltern, Geschwister)?  nein  ja
3. Haben Sie wenig körperliche Bewegung?  nein  ja
4. Haben Sie akute, starke Rückenschmerzen?  nein  ja
5. Haben Sie bereits Knochenbrüche erlitten?  nein  ja
6. Rauchen Sie?  nein  ja
7. Zeichnet sich Ihr Alltag durch sehr geringe Tageslicht- oder Sonnenlicht-  
Exposition aus?  nein  ja
8. Trat Ihre Menopause vor dem 45. Lebensjahr ein?  nein  ja
9. Besteht eine Milchunverträglichkeit bzw. nehmen Sie keine Milchprodukte  
in der täglichen Nahrung zu sich?  nein  ja
10. Nehmen Sie dauerhaft Kortison ein (für > 6 Monate mit > 7,5mg/Tag),  
z.B. wegen rheumatoider Arthritis, Asthma o.ä.?  nein  ja
11. Nehmen Sie Aromatase-Inhibitoren ein (Arimidex, Aromasin, Femara)?  nein  ja

Ist Ihre Knochendichte bereits einmal gemessen worden?

Wenn ja: wann? \_\_\_\_\_ und mit welchem Ergebnis? \_\_\_\_\_

Nehmen Sie Bisphosphonate ein?  nein  ja

Heutiges Datum: \_\_\_\_\_

Vielen Dank!

Dr. Vanadin Seifert-Klauss, Frauenklinik TU München  
Prof. Dr. N. Harbeck, Frauenklinik TU München

## Auswertung des CRF-Fragebogens für die Studienpopulation (Tab. 2-10)

Tab. 2: Allgemeine Angaben zur Person und Knochendichtebefund mit Gruppeneinteilung

	Gruppeneinteilung									
	IA		IB		IC		II		Gesamt	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
Alter (in Jahren)	61,2	12,6	64,9	7,9	62,4	6,1	61,3	6,6	62,1	7,2
Körpergröße (in m)	1,64	0,06	1,61	0,06	1,60	0,06	1,64	0,06	1,63	0,06
Körpergewicht (in kg)	74,4	9,1	67,2	10,5	63,7	14,1	67,6	10,9	67,3	11,4
BMI (in kg/m <sup>2</sup> )	27,6	3,0	25,8	4,4	24,7	4,7	25,3	4,5	25,4	4,4
Abs. KD LWS (in g/cm <sup>2</sup> )	1,045	0,158	0,905	0,090	0,884	0,105	1,068	0,131	1,008	0,145
T-Score LWS (in SD)	-1,2	1,4	-2,2	0,8	-2,3	0,8	-0,8	1,1	-1,3	1,2
Abs. KD SH (in g/cm <sup>2</sup> )*	0,965	0,045	0,854	0,076	0,843	0,111	0,965	0,111	0,926	0,116
T-Score SH (in SD)*	-0,3	0,4	-1,2	0,7	-1,3	0,9	-0,3	0,9	-0,6	1,0

BMI (Body Mass Index) = Körpergewicht in kg/(Körpergröße in m)<sup>2</sup>, Abs. KD = absolute Knochendichte,  
LWS = Lendenwirbelsäule, SH = Schenkelhals, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung,

\* Mittelwert aus beiden Schenkelhälsen

Tab. 3: Medikamenten-Anamnese in der Studienpopulation mit Gruppeneinteilung

	Gruppeneinteilung				
	IA	IB	IC	II	Gesamt
	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Bisphosphonate	4	11	14	4	33
Glukokortikoide	0	1	3	2	6
Antiepileptika	0	0	2	1	3
Schilddrüsenhormone	0	8	6	20	34
Aromatase-Inhibitoren	3	17	2	44	66
Calcium/Vitamin D	1	10	8	12	31

Tab. 4: Internistische Anamnese in der Studienpopulation mit Gruppeneinteilung

	Gruppeneinteilung				
	IA	IB	IC	II	Gesamt
	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Schilddrüsen-Erkrankung	0	9	9	29	47
Herz-Kreislauf-Erkrankung	1	4	3	13	21
Blutdruck-Erkrankung	1	9	8	28	46
Nieren-Erkrankung	0	2	0	6	8
Leber-Erkrankung	1	3	2	11	17
Lungen-Erkrankung	1	2	4	7	14
Skelett-Erkrankung	3	14	14	36	67
Ernährungsbesonderheiten*	0	1	2	10	13
sonstige Erkrankungen	2	6	3	8	19

\* z.B. Meidung von Milchprodukten, fettarme Ernährung

Tab. 5: Chirurgische Anamnese in der Studienpopulation mit Gruppeneinteilung

	Gruppeneinteilung				
	IA	IB	IC	II	Gesamt
	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Operationen im Vorfeld	5	19	16	61	101
Fraktur-Anamnese	4	9	12	34	59
• Atraumatisches Frakturereignis	2	3	2	2	9
• Traumatisches Frakturereignis	2	6	10	32	50
• Frakturereignis > 50. Lebensjahr	2	8	9	22	41
• Osteoporotische Fraktur > 50. Lebensjahr	1	3	6	6	16

Tab. 6: Familien-Anamnese in der Studienpopulation mit Gruppeneinteilung

	Gruppeneinteilung				
	IA	IB	IC	II	Gesamt
	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Osteoporose in der Familie	3	9	10	17	39
• Osteoporose bei Großeltern	0	1	0	0	1
• Osteoporose bei Eltern	3	7	8	14	31
• Osteoporose bei Geschwistern	0	3	2	3	8
Brustkrebs in der Familie	2	8	7	18	35
Gynäkologische Karzinome in der Familie	2	3	3	6	14

Tab. 7: Gynäkologische Anamnese in der Studienpopulation mit Gruppeneinteilung

	Gruppeneinteilung														
	IA			IB			IC			II			Gesamt		
	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N
<b>Alter bei 1. Menstruationsblutung (Jahre)</b>	13,4	0,9		13,4	1,3		13,6	1,1		13,1	1,5		13,3	1,4	
<b>Schwangerschaft</b>			3			16			10			52			81
<b>Geburt</b>			3			15			10			49			77
<b>Fehlgeburt</b>			0			6			4			11			21
<b>Eileiterentfernung</b>			0			3			5			11			19
<b>Gebärmutterentfernung</b>			1			5			4			12			22
<b>Anzahl der reproduzierbaren Jahre</b>	35	3		36	5		36	7		37	6		36	6	
<b>Dauer der Postmenopause (Monate)</b>	156,0	138,6		199,3	117,9		148,5	101,6		147,3	99,8		157,2	105,6	
<b>Zyklusunregelmäßigkeiten</b>			3			9			9			14			35
<b>Hormonexposition*</b>			2			12			8			37			59
<b>Dauer der Hormonexposition (Jahre)</b>	28,8	52,0		57,8	81,1		30,8	55,4		61,9	99,4		54,7	88,8	
<b>Wechseljahresbeschwerden</b>			5			10			9			47			71
<b>Dauer der Wechseljahresbeschwerden (Monaten)</b>	62,8	92,5		55,2	123,1		22,4	37,9		53,3	64,6		49,3	76,8	

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = absolute Häufigkeit, \*Hormonexposition: Pille oder Hormon-Ersatztherapie

Tab. 8: Brustkrebs-Anamnese in der Studienpopulation mit Gruppeneinteilung (Therapiedauer jeweils in Monaten angegeben)

	Gruppeneinteilung														
	IA			IB			IC			II			Gesamt		
	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N
<b>Brustkrebs-Diagnose</b>			5			19			5			55			84
<b>Regionale Lymphknoten-Metastasierung</b>			3			7			3			24			37
<b>Fernmetastasen</b>			5			1			1			2			9
<b>Lokalrezidiv</b>			0			3			1			3			7
<b>Östrogenrezeptor-Positivität</b>			5			15			4			49			73
<b>Progesteronrezeptor-Positivität</b>			3			13			4			38			58
<b>Her2/neu-Rezeptor-Positivität</b>			1			2			1			11			15
<b>Brusterhaltende Therapie</b>			2			14			4			46			66
<b>Mastektomie</b>			3			5			1			7			16
<b>Chemotherapie</b>			2			15			3			36			56
<b>Dauer der Chemotherapie</b>	0,6	1,3		3,2	2,4		1,1	2,9		2,3	2,2		2,2	2,4	
<b>Antikörper-Therapie</b>			1			3			1			7			12
<b>Dauer der Antikörper-Therapie</b>	6,4	14,3		1,3	5,5		0,7	2,8		1,3	4,1		1,4	5,1	
<b>Radiotherapie</b>			4			18			5			47			74
<b>Dauer der Radiotherapie</b>	1,8	1,1		1,6	1,2		0,3	,5		1,0	0,8		1,1	1,0	
<b>Tamoxifen-Therapie</b>			3			6			4			23			36
<b>Dauer der Tamoxifen-Therapie</b>	52,8	49,9		6,9	12,4		5,3	11,6		9,9	17,2		10,7	20,5	
<b>Aromatase-Inhibitor-Therapie</b>			3			17			2			44			66
<b>Dauer der Aromatase-Inhibitor-Therapie</b>	10,6	11,4		12,1	16,7		10,2	26,3		11,5	14,3		11,3	16,8	

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = absolute Häufigkeit

Tab. 9: Lebensgewohnheiten in der Studienpopulation mit Gruppeneinteilung

	Gruppeneinteilung														
	IA			IB			IC			II			Gesamt		
	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N	MW	SD	N
<b>Personenanzahl pro Haushalt</b>	1,8	0,4		1,9	1,0		1,8	0,8		1,8	0,7		1,8	0,8	
<b>Berufstätigkeit</b>			2			5			4			19			30
<b>Schichtdienst</b>			0			1			0			2			3
<b>Alltägliche Aktivität</b>															
• überwiegend sitzend			1			4			2			7			14
• überwiegend stehend/laufend			1			6			7			12			26
• ausgewogen			3			7			7			42			59
• körperlich belastend			0			2			0			2			4
<b>Aktueller Nikotinabusus</b>			1			0			3			6			10
<b>Nikotinjahre gesamt (py**)</b>	8,4	15,2		8,1	13,8		12,9	15,3		10,6	16,4		10,4	15,6	

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, N = absolute Häufigkeit, \*pack years = Anzahl der konsumierten Zigaretten pro Tag x Anzahl der Raucherjahre/20 (1 Packung enthält 20 Zigaretten), z.B. Konsum von 15 Zigaretten täglich über 40 Jahre  $\Rightarrow (15 \times 40)/20 = 30\text{py}$

Tab. 10: Befindlichkeitseinschätzung in der Studienpopulation mit Gruppeneinteilung

	Gruppeneinteilung									
	IA		IB		IC		II		Gesamt	
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
<b>Familie</b>	3,2	3,3	6,3	3,2	6,4	3,2	6,0	3,0	6,0	3,1
<b>Job</b>	1,6	3,6	1,9	2,9	2,9	3,4	2,8	3,5	2,6	3,4
<b>Osteoporose</b>	2,4	3,3	2,2	2,6	4,8	2,4	1,3	2,1	2,1	2,6
<b>Herz-Kreislauf-Erkrankungen</b>	0,4	0,9	1,3	2,8	1,5	2,1	1,8	2,4	1,6	2,4
<b>Krebserkrankungen</b>	6,8	2,9	5,7	2,3	3,9	3,7	4,6	3,2	4,8	3,1

Befindlichkeitseinschätzung bezüglich verschiedener Themengebiete auf einer Skala von 0-10:

0 = beschäftigt mich überhaupt nicht bis 10 = beschäftigt mich permanent

MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung

### Knochendichteverteilung in Abhängigkeit von einzelnen Risikofaktoren (Abb. 8-9)

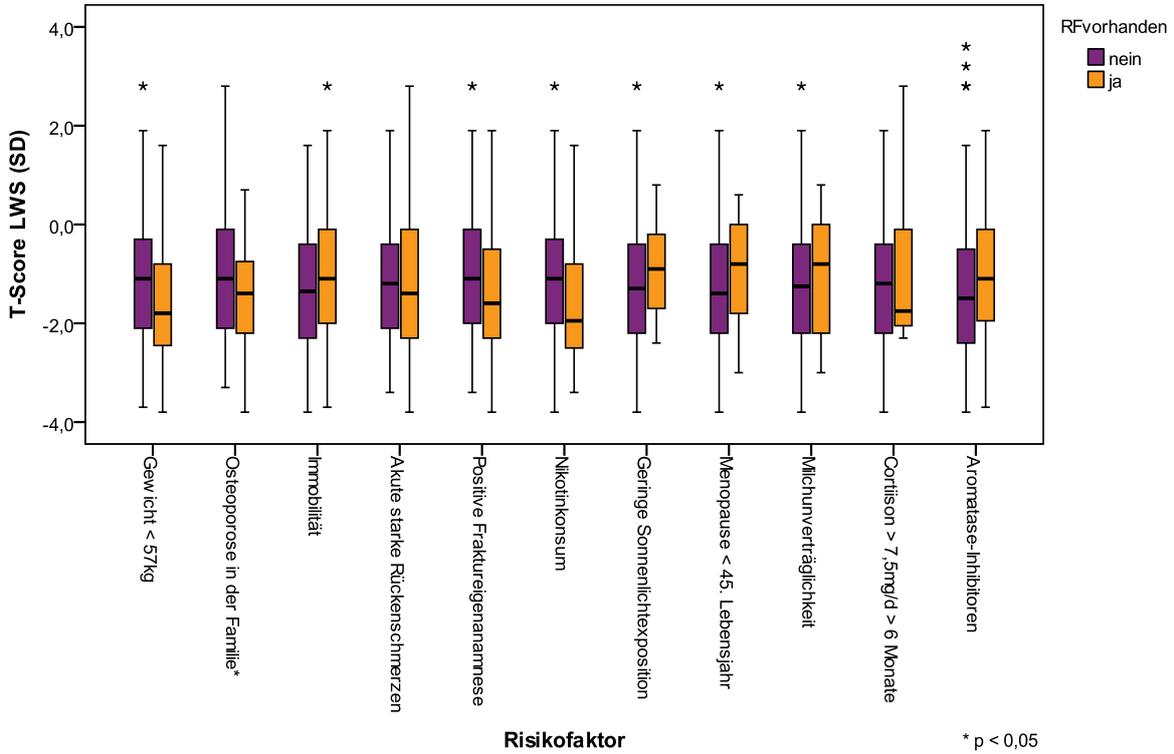


Abb. 8: Knochendichteverteilung der Lendenwirbelsäule in Abhängigkeit von einzelnen Risikofaktoren

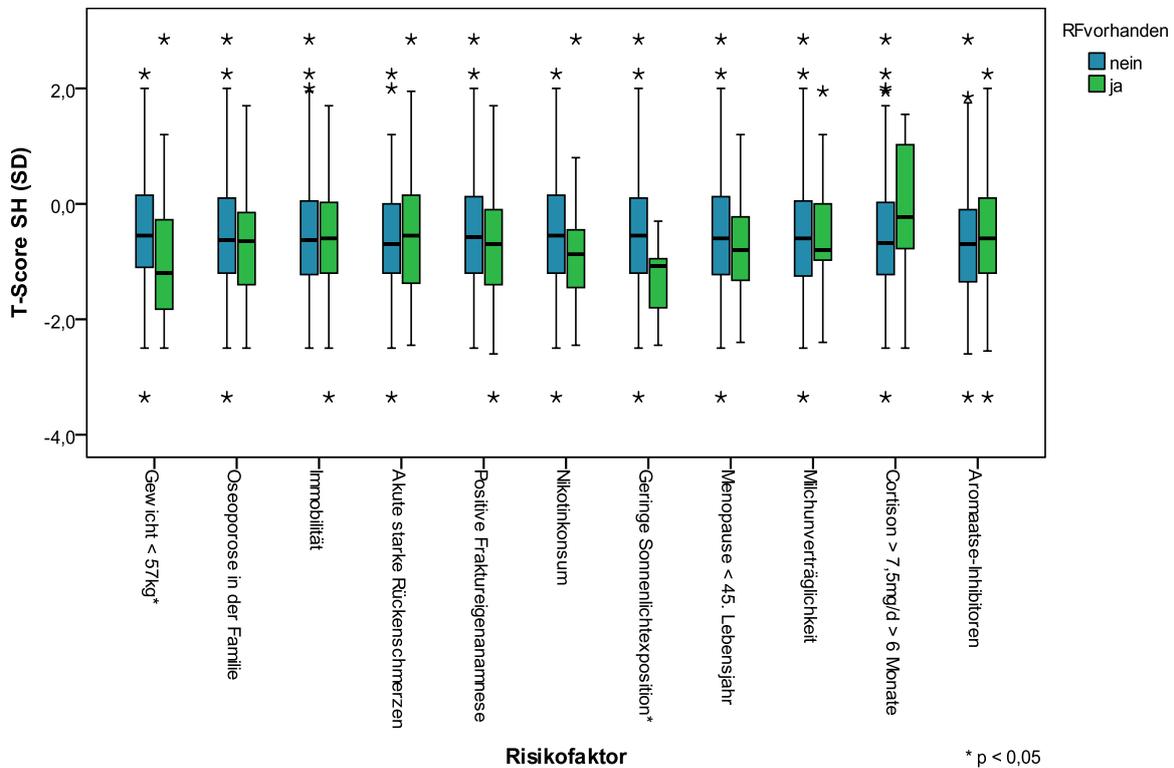


Abb. 9: Knochendichteverteilung des Schenkelhalses in Abhängigkeit von einzelnen Risikofaktoren

# Symposium „Lust auf Gesundheit – Mit starken Knochen in die Zukunft“



Landeshauptstadt  
München  
Referat für Gesundheit  
und Umwelt

Landeshauptstadt München, Referat für Gesundheit und Umwelt  
Lindwurmstraße 41-43/IV, 80337 München

Fachstelle Frau & Gesundheit  
RGU 166

An  
alle in München vertragsärztlich tätigen  
Orthopädinnen und Orthopäden  
Gynäkologinnen und Gynäkologen  
sowie  
Hausärztinnen und Hausärzte  
in ausgewählten Regionen

Lindwurmstraße 41-43/IV  
80337 München  
Telefon (089) 233 - 2 06 22  
Telefax (089) 233 - 2 85 84  
Zimmer: 405  
Sachbearbeitung:  
Frau Dr. Schneider  
E-Mail:  
frau&gesundheit.rgu166@muenchen.  
de

Ihr Schreiben vom

Ihr Zeichen

Datum

15.09.2003

## Osteoporose-Prävention

„Lust auf Gesundheit - Mit starken Knochen in die Zukunft“

Aktionstage am 11.10. und 19.10.2003 sowie im November 2003

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

die WHO hat die Osteoporose als eine der zehn weltweit wichtigsten Erkrankungen eingestuft und im Jahr 2000 die „Bone and Joint Decade“ ausgerufen. Die immensen individuellen, sozialen und ökonomischen Folgen der Osteoporose sind in Fachkreisen bekannt, in der Öffentlichkeit jedoch noch zu wenig beachtet.

Um in der Münchner Bevölkerung das Bewusstsein für Knochengesundheit und Osteoporose-Risiken anzustoßen, veranstaltet im Zusammenhang mit einem Beschluss des Stadtrats in München hat sich wir uns auf Initiative des Referats für Gesundheit und Umwelt fachgruppen- und institutionsübergreifend an den „Runden Tisch Osteoporose-Prävention“ gesetzt. Unter dem Motto „Lust auf Gesundheit - Mit starken Knochen in die Zukunft“ wollen wir insbesondere die „mittlere“ Generation von Frauen im Alter von circa 40 bis 60 Jahren dazu anregen in Bewegung zu kommen, sich über ihr individuelles Risiko zu informieren und die vorhandenen präventiven Möglichkeiten zu nutzen.

### Bitte machen Sie Ihre Patientinnen auf folgende Aktionen und Angebote aufmerksam !

- Die Broschüre „Osteoporose – Knochenschwund aktiv vorbeugen“ der „Gesundheitsinitiative bayern aktiv“ enthält Informationen für Laien.
- Unter dem Motto „Lust auf Gesundheit“ informieren Flyer und Plakat über den Aktionstag am 19. 10. sowie weitere Veranstaltungen, die die ärztliche Beratung unterstützen.
- Das Freizeitsportprogramm der Landeshauptstadt München gibt einen Überblick über aktuelle Sport- und Bewegungsangebote des Sportamts.
- Die Übersicht „Sport und Bewegung in ...“ zeigt Beispiele regionaler Angebote.
- Am 10. Oktober veranstaltet das Bayerische Osteoporosezentrum der Universität München gemeinsam mit dem Bundesselbsthilfeverband für Osteoporose e.V. und der AOK Bayern in Großhadern anlässlich des Welt- Osteoporose-Tages einen Informationstag.

U-Bahn: Linie U1, U2, U3, U6  
Haltestelle Sendlinger Tor  
U-Bahn: Linie U3, U6  
Haltestelle: Goetheplatz

Straßenbahn: Linie 16, 17, 18, 27  
Haltestelle: Sendlinger Tor

Bus: Linie 56  
Haltestelle: Sendlinger Tor  
Bus: Linie 58  
Haltestelle: Goetheplatz

Internet:  
<http://www.rgu-muenchen.de>

Vorschlag:

### **10-Punkte Osteoporose-Risiko-Fragebogen für Frauen zwischen 40 und 60 Jahren**

1. Gewicht unter 57kg (oder unfreiwilliger Gewichtsverlust > 10% d. Körpergewichts)?\*
2. Osteoporose oder Knochenbrüche in der Familie (Großeltern, Eltern, Geschwister)?
3. Starke körperliche Inaktivität?
4. Akute, starke Rückenschmerzen?
5. Bereits erlittene Knochenbrüche?
6. Rauchen?
7. Entfernung beider Eierstöcke (chirurgische Menopause)?
8. Menopause vor dem 45. Lebensjahr?
9. Milchunverträglichkeit bzw. keine Milchprodukte in der täglichen Nahrung?
10. Kortison-Dauertherapie für > 6 Monate mit > 7,5mg/Tag Prednisolonäquivalent (z.B. wegen rheumatoider Arthritis, Asthma o.Ä.)?

Ab ca. 6-8 Fragen, die mit „ja“ beantwortet werden, würde ich nach der Literatur mit ca. 90% Wahrscheinlichkeit osteoporotische Knochendichte-Messwerte erwarten. Da die meisten Studien von etwas älteren Frauen stammen als die geplante Zielgruppe, erschiene ein hoher Cut-off (etwa bei 8) hierfür gerechtfertigt, falls man gezielt Osteoporotikerinnen erkennen will (Osteopenie wäre sicher schon darunter zu erwarten).

Eine Indikation zu einer Knochendichte-Messung bestünde nach den DVO-Leitlinien bei Bejahung von Frage 1 (nur bei BMI < 20 oder > 10% Gewichtsabnahme), 5 (strenggenommen nur Frakturen nach der Menopause) und 10.

\* Diese Gewichtsgrenze ist konkret und sehr leicht abprüfbar.

Quelle: Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoseyni MS, Johnell O: An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. Osteoporos Int 2001 12(7):519-28

#### **Best-vergleichbare Risikostudie (da aus unserem Nachbarland Holland):**

Van der Voort DJM, Geusens PP and Dinant GJ: Risk factors for osteoporosis related to their outcome: fractures. Osteoporos Int 2001 12:630-8

N = 4725 Holländerinnen 50-80 Jahre, Querschnitt-Studie, Absolut-Risiko für Fraktur zwischen 3 und 44%

**Wesentliche Risikofaktoren:** Alter, niedriger „erinnerter“ Body Mass Index, Familienanamnese für Frakturen, BMD

**Nachteil dieser Studie:** bezieht sich auf eine Bevölkerungsgruppe mit höherem Alter als die in München geplanten 40-60 Jahre. Daher würde ich „Alter“ im geplanten Risikofragebogen nicht aufnehmen. Da die BMD-Messung erst ggf. anschließend erfolgen soll, kann sie nicht Teil des Scores sein.

Stand: Juni 2003

Dr. Vanadin Seifert-Klauss, Frauenklinik TU München

## **Danksagung**

Diese Doktorarbeit wurde in der gynäkologisch-endokrinologischen Arbeitsgruppe der Frauenklinik der Technischen Universität München angefertigt. Ich möchte hiermit die Gelegenheit nutzen, mich bei allen herzlich zu bedanken, die mir bei der Durchführung und Anfertigung dieser Dissertation behilflich waren.

Zunächst möchte ich mich bei Frau Prof. Kiechle, ärztliche Direktorin der Frauenklinik am Klinikum rechts der Isar, bedanken, die mir die Möglichkeit gab, meine Doktorarbeit in Ihrer Abteilung zu erstellen.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Vanadin Seifert-Klauss für die Vergabe und Betreuung meiner Doktorarbeit. Trotz Ihrer Arbeitsbelastung in der Klinik hatte Sie stets ein offenes Ohr für meine Anliegen und brachte mir Geduld und Hilfsbereitschaft entgegen. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich ganz herzlich bedanken.

Ebenso danke ich ganz herzlich meinen Betreuerinnen Frau Dr. Judith Rattenhuber, Frau Dr. Julia Dorn und Frau Dr. Sabine Fillenber, die mir bei der Rekrutierung der Studienpopulation eine wichtige Stütze waren und mir während der gesamten Studienlaufzeit mit Rat und Tat zur Seite standen.

Zu danken ist allen Mitarbeiterinnen der gynäkologisch-endokrinologischen Arbeitsgruppe der Frauenklinik, allen voran Schwester Ilse Zeiss, ohne deren engagierten Einsatz die rasche Durchführung der Screening-Untersuchung nicht möglich gewesen wäre. Auch Frau Anne Stickeln möchte ich herzlich danken, die mir bei organisatorischen Fragestellungen immer weiterhalf und durch Ihr freundliches Naturell ein angenehmes Arbeitsklima schaffte.

Besonders danken möchte ich Frau Gabriele Michalke für Ihre große Hilfsbereitschaft und der guten, koordinierten Zusammenarbeit zwischen der nuklearmedizinischen und gynäkologischen Abteilung.

Ein großes Dankeschön auch an Frau Dr. med. Ulrike Schwarz-Boeger und Herrn Ralf-Torsten Heigl, die mir bei EDV-technischen Belangen eine große Hilfe waren und mir somit ein rasches Vorankommen meiner Datenrecherchen ermöglichten.

Es ist mir sehr wichtig, mich auch bei meiner Familie, der diese Arbeit gewidmet ist, zu bedanken. Sie hat mir das, was ich bis jetzt erreicht habe, erst ermöglicht und mich bei meinem nicht immer einfachen Lebensweg liebevoll unterstützt. Danke für Euren Glauben an mich.