



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-149 Abaloparatid

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Abaloparatid
[Osteoporose]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

AM-RL Anlage I (OTC-Liste):

11. Calciumverbindungen (mind. 300 mg Calcium-Ion/Dosiereinheit) und Vitamin D (freie oder fixe Kombination) sowie Vitamin D als Monopräparat bei ausreichender Calciumzufuhr über die Nahrung

- nur zur Behandlung der manifesten Osteoporose,

- nur zeitgleich zur Steroidtherapie bei Erkrankungen, die voraussichtlich einer mindestens sechsmonatigen Steroidtherapie in einer Dosis von wenigstens 7,5 mg Prednisolonäquivalent bedürfen,

- bei Bisphosphonat-Behandlung gemäß Angabe in der jeweiligen Fachinformation bei zwingender Notwendigkeit.

12. Calciumverbindungen als Monopräparate nur

- bei Pseudohypo- und Hypoparathyreodismus,

- bei Bisphosphonat-Behandlung gemäß Angabe in der jeweiligen Fachinformation bei zwingender Notwendigkeit.

DMP-Anforderungen-Richtlinie; Osteoporose (Anlage 19 und 20)

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

**Abaloparatid
[Osteoporose]**

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Beschluss zu Romosozumab vom 03.09.2020

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Abaloparatid H05AA04 Eladynos	Zugelassenes Anwendungsgebiet: „Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko“
Wirkstoffe mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation:	
Bisphosphonate (auch in Kombination mit Colecalciferol)	
Zoledronsäure 5 mg i.v. M05BA08 z.B. Aclasta®	Behandlung der Osteoporose <ul style="list-style-type: none"> • bei postmenopausalen Frauen • bei erwachsenen Männern mit einem erhöhten Risiko für Frakturen, einschließlich bei Patienten mit einer kürzlich erlittenen niedrig-traumatischen Hüftfraktur.
Risedronsäure 35 / 75 mg oral M05BA07 z.B. Actonel® einmal wöchentlich	Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, zur Verringerung des Risikos für Wirbelkörperfrakturen. Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose, zur Verringerung des Risikos für Hüftfrakturen (siehe Abschnitt 5.1). Behandlung der Osteoporose bei Männern mit hohem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).
Ibandronsäure 3 mg i.v. / 150 mg oral M05BA06 z.B. Bonviva®	Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). Eine Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen wurde gezeigt, eine Wirksamkeit hinsichtlich Oberschenkelhalsfrakturen ist nicht ermittelt worden.
Alendronsäure 10 / 70 mg oral M05BA04	70 mg: Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Alendronat reduziert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen 10 mg:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

z.B. Alendronsäure Heumann 10 / 70 mg Tabletten®	- Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Alendronat reduziert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen. - Behandlung der Osteoporose bei Männern mit einem erhöhten Frakturrisiko. Ein Effekt auf vertebrale, aber nicht auf nicht-vertebrale Frakturen wurde festgestellt.
Etidronsäure ¹ 200 mg oral M05BA01 z.B. Etidronat 200 mg Jenapharm®	1. Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose 2. Verhinderung des Knochensubstanzverlustes bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose oder bei solchen, bei denen Risikofaktoren für eine Osteoporose erkennbar sind und bei denen eine Estrogentherapie nicht angezeigt ist
Andere Wirkstoffe mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation:	
Strontiumranelat ¹ M05BX03 Protelos®	Behandlung der <u>schweren</u> Osteoporose: - bei postmenopausalen Frauen - bei erwachsenen Männern mit hohem Frakturrisiko, für die eine Behandlung mit anderen für die Osteoporosetherapie zugelassenen Arzneimitteln nicht möglich ist, beispielsweise auf Grund von Kontraindikationen oder Unverträglichkeit. Bei postmenopausalen Frauen reduziert das Arzneimittel das Risiko für Wirbelsäulen und Hüftfrakturen. Hinweis: Bei einer Entscheidung Strontiumranelat zu verschreiben sollte das individuelle Patientenrisiko berücksichtigt werden.
Denosumab 60 mg i.v. M05BX04 Prolia®	1. Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Bei postmenopausalen Frauen vermindert Denosumab signifikant das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen. - Zusätzlich müssen die Patienten angemessen mit Calcium und Vitamin D versorgt werden. - Patienten, die mit dem Arzneimittel behandelt werden, müssen die Packungsbeilage und die Patientenerinnerungskarte ausgehändigt bekommen.
Natriumfluorid A12CD01 z.B. Natriumfluorid 25 Baer®	Präsenile (postmenopausische) Osteoporose sowie Altersosteoporose mit rascher Progredienz bzw. Frakturneigung.
Romsozumab M05BX06 Evenity	EVENITY ist angezeigt für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Nebenschilddrüsenhormone und -Analoga, Nebenschilddrüsen-Antagonisten:

Teriparatid H05AA02 Forsteo®	FORSTEO ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen. Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). Bei postmenopausalen Frauen wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler und extravertebraler Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen.
Calcitonin H05BA01 z.B. Calcitonin Panpharma	Prävention eines akuten Verlustes an Knochenmasse nach einer plötzlichen Immobilisation, zum Beispiel bei Patienten mit einer vor kurzem festgestellten osteoporotischen Fraktur.
Colecalciferol (Vitamin D ₃) und Analoga:	
Colecalciferol A11CC05 z.B. ac-Colecalciferol mibe 400 I.E. Tabletten®	Zur unterstützenden Behandlung der Osteoporose bei Erwachsenen
Alfalcidol A11CC03 z.B. Alfalcidol – 1 A Pharma®	Alfalcidol wird angewendet bei Störungen des Calcium- und Phosphatstoffwechsels aufgrund beeinträchtigter 1-alpha-Hydroxylierung in den Nieren. Die Hauptindikationen sind: [...] zur unterstützenden Therapie der postmenopausalen Osteoporose und der glukokortikoid-induzierten Osteoporose
Calcifediol A11CC06 z.B. Calcifediol Faes	Bei Erwachsenen: Behandlung von Vitamin-D-Mangel in Fällen, in denen zu Beginn hohe Dosisgaben erforderlich sind oder bei denen die Gabe bevorzugt in regelmäßigen zeitlichen Abständen erfolgen soll, wie etwa in folgenden Situationen: - Als Adjuvans bei der Behandlung von Osteoporose.
Calcitriol A11CC04 z.B. Calcitriol-GRY®	0,25 µg: Außerdem sind sie zur Behandlung einer bestehenden postmenopausalen Osteoporose indiziert.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Calcium Monopräparate und -Kombinationen:

Calcium A12AX01 z.B. Calcium- ratiopharm®	Zur unterstützenden Behandlung der Osteoporose.
Calcium + D ₃ A12AX01 z.B. CalciAPS D3®	Zur Unterstützung einer spezifischen Osteoporose- Behandlung bei Patienten mit nachgewiesenem oder hohem Risiko eines gleichzeitigen Calcium- und Vitamin D-Mangels.
Calcium + Fluorid A12CD51 z.B. Tridin®	Primäre Osteoporosen (z. B. postmenopausale, senile oder idiopathische Osteoporosen).
Calcium+D ₃ , Fluorid A12AX01+A12CD01 z.B. Ossofortin plus®	Zur Behandlung der Osteoporose

Selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren:

Bazedoxifen ¹ G03XC02 Conbriza®	CONBRIZA ist zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen mit einem erhöhten Frakturrisiko indiziert. Gezeigt wurde eine signifikante Verminderung der Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen; die Wirksamkeit gegen Hüftfrakturen wurde nicht nachgewiesen. Wenn bei einer postmenopausalen Frau eine Entscheidung zwischen CONBRIZA und anderen Therapiemöglichkeiten, einschließlich einer Estrogenbehandlung, getroffen werden soll, sind im individuellen Fall klimakterische Symptome, Auswirkungen auf das Uterus- und Brustgewebe sowie kardiovaskuläre Risiken und Nutzen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).
Raloxifen G03XC01 z.B. Raloxifen Teva 60 mg®	Raloxifen ist angezeigt zur Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Es wurde eine signifikante Verminderung in der Inzidenz von vertebrealen Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen. Wenn bei einer postmenopausalen Frau eine Entscheidung zwischen Raloxifen und anderen Therapiemöglichkeiten, einschließlich einer Östrogenbehandlung, getroffen werden soll, sind im individuellen Fall klimakterische Symptome, Auswirkungen auf das Uterus- und Brustgewebe sowie kardiovaskuläre Risiken und Nutzen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 5.1).

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

¹ Aktuell nicht auf deutschen Markt verfügbar

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2022-B-274-z (Abaloparatide)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 6. Dezember 2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	40
Referenzen.....	43
Anhang.....	45

Abkürzungsverzeichnis

ACP	American College of Physicians
AFF	Atypical Femur Fracture
AMSTAR	Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BMD	Bone mineral density
CI	Confidence interval
DXA	Dual-energy X-ray absorptiometry
EULAR	European League Against Rheumatism
EFORT	European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology
FRAX	Fracture Risk Assessment Tool
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomerular filtration rate
GI	Gastrointestinal
GIN	Guidelines International Network
GIO	Glucocorticoid-induced osteoporosis
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
PO	Post-menopausal osteoporosis
PTH	Parathyroid hormone
RACGP	Royal Australian College of General Practitioners
SERM	Selective estrogen receptor modulators
SMD	Standardized mean difference
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TPTD	Teriparatid
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference

1 Indikation

Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *postmenopausale Osteoporose* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 10.11.2022 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 424 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 13 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Wells, Ga et al., 2022 [12].

Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women

Fragestellung

We assessed the benefits and harms of risedronate in the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures for postmenopausal women at lower and higher risk for fractures, respectively.

Methodik

Population:

- The population of interest included postmenopausal women with different risks of fracture.

Intervention:

- risedronate at any approved dosage/regimen, or risedronate combined with other anti-osteoporotic drugs.
- Eligible dosage regimens included daily 2.5 mg and 5 mg, weekly 17.5 mg and 35 mg, and monthly 150 mg given once or 75 mg in two consecutive days. All were for oral use.

Komparator:

- no treatment (including placebo or calcium or vitamin D or both), any anti-osteoporotic drugs alone or combined with risedronate were included.

Endpunkte:

- Major outcomes: Clinical vertebral fractures, Non-vertebral fractures, Hip fractures, Wrist fractures, Withdrawals due to adverse events, Serious adverse events
- Minor outcomes: Radiographic or morphometric vertebral fractures, Health-related quality of life, Other safety outcomes related to bisphosphonate use, (including gastrointestinal adverse events, acute phase reaction, osteonecrosis of the jaw, atypical femoral fractures, and atrial fibrillation)

Recherche/Suchzeitraum:

- 1966 to 24 March 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Review process (Higgins 2017) were adopted and modified
- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 33 studies (27,348 participants)

Charakteristika der Population:

- The population of interest included postmenopausal women with different risks of fracture.
- Corresponding to the disease management in a clinical setting, we divided the population into primary prevention (participants who were at lower risk of osteoporotic fracture) and secondary prevention (participants who were at higher risk of osteoporotic fracture).

Qualität der Studien:

- For the 33 studies included in the quantitative syntheses, five domains of ROB were assessed.
- "Random sequence generation" and "allocation concealment" were the most frequently overlooked, with 73% of the studies failing to meet the low risk criteria in one or the other of these domains.
- Only eight studies were judged to be at low risk of bias in both, and were considered to perform randomisation properly. For the domain of performance bias, 64% of the studies were subject to unclear (12%) and high risk of bias (52%) due to the lack of appropriate blinding methods.
- The criteria for "selective reporting" and "other bias" were properly fulfilled by 82% (27/33) and 67% (22/33) of the studies.
- None of the 33 studies included in the quantitative syntheses were judged to be at low risk of bias in all seven domains.

Studienergebnisse:

- For primary prevention, low- to very low-certainty evidence was collected from four studies (one to two years in length) including 989 postmenopausal women at lower risk of fractures.
- Risedronate 5 mg/day may make little or no difference to wrist fractures [RR 0.48 (95% CI 0.03 to 7.50; two studies, 243 participants); absolute risk reduction (ARR) 0.6% fewer (95% CI 1% fewer to 7% more)] and withdrawals due to adverse events [RR 0.67 (95% CI 0.38 to 1.18; three studies, 748 participants); ARR 2% fewer (95% CI 5% fewer to 1% more)], based on low-certainty evidence.
- However, its preventive effects on non-vertebral fractures and serious adverse events are not known due to the very low-certainty evidence. There were zero clinical vertebral and hip fractures reported therefore the eBects of risedronate for these outcomes are not estimable.
- For secondary prevention, nine studies (one to three years in length) including 14,354 postmenopausal women at higher risk of fractures provided evidence. Risedronate 5 mg/day probably prevents non-vertebral fractures [RR 0.80 (95% CI 0.72 to 0.90; six studies, 12,173 participants); RRR 20% (95% CI 10% to 28%) and ARR 2% fewer (95% CI 1% fewer to 3% fewer), moderate certainty], and may reduce hip fractures [RR 0.73 (95% CI 0.56 to 0.94); RRR 27% (95% CI 6% to 44%) and ARR 1% fewer (95% CI 0.2% fewer to 1% fewer), low certainty].
- Both of these effects are probably clinically important. However, risedronate's effects are not known for wrist fractures [RR 0.64 (95% CI 0.33 to 1.24); three studies, 1746 participants); ARR 1% fewer (95% CI 2% fewer to 1% more), very-low certainty] and not estimable for clinical vertebral fractures due to zero events reported (low certainty).
- Risedronate results in little to no difference in withdrawals due to adverse events [RR 0.98 (95% CI 0.90 to 1.07; eight studies, 9529 participants); ARR 0.3% fewer (95% CI 2%

fewer to 1% more); 16.9% in risedronate versus 17.2% in control, high certainty] and probably results in little to no difference in serious adverse events [RR 1.00 (95% CI 0.94 to 1.07; six studies, 9435 participants); ARR 0% fewer (95% CI 2% fewer to 2% more; 29.2% in both groups, moderate certainty).

Summary of findings

- Siehe Anhang

Anmerkung/Fazit der Autoren

This update recaps the key findings from our previous review that, for secondary prevention, risedronate 5 mg/day probably prevents nonvertebral fracture, and may reduce the risk of hip fractures. We are uncertain on whether risedronate 5mg/day reduces clinical vertebral and wrist fractures. Compared to placebo, risedronate probably does not increase the risk of serious adverse events. For primary prevention, the benefit and harms of risedronate were supported by limited evidence with high uncertainty.

3.2 Systematische Reviews

Tian A et al., 2021 [11].

Romosozumab versus Teriparatide for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis through a Grade Analysis of Evidence

Fragestellung

To provide a systematic review about the efficacy and safety of romosozumab and teriparatide for the treatment of postmenopausal osteoporosis.

Methodik

Population:

- Female patients with postmenopausal osteoporosis.

Intervention:

- Romosozumab

Komparator:

- Teriparatide

Endpunkte:

- The primary outcomes included the following: the percentage change in bone mineral density of lumbar spine and total hip from baseline at month 6 and month 12 in each group.
- The secondary outcomes included the following: the percentage change in bone mineral density of femoral neck from baseline at month 6 and month 12 in each group and the incidence of adverse events at month 12 in each group.

Recherche/Suchzeitraum:

- Randomized controlled trials (RCTs) were searched from electronic databases, including PubMed (1996 to June 2019), Embase (1980 to June 2019), Cochrane Library (CENTRAL, June 2019), Web of Science (1998 to June 2019), and others.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

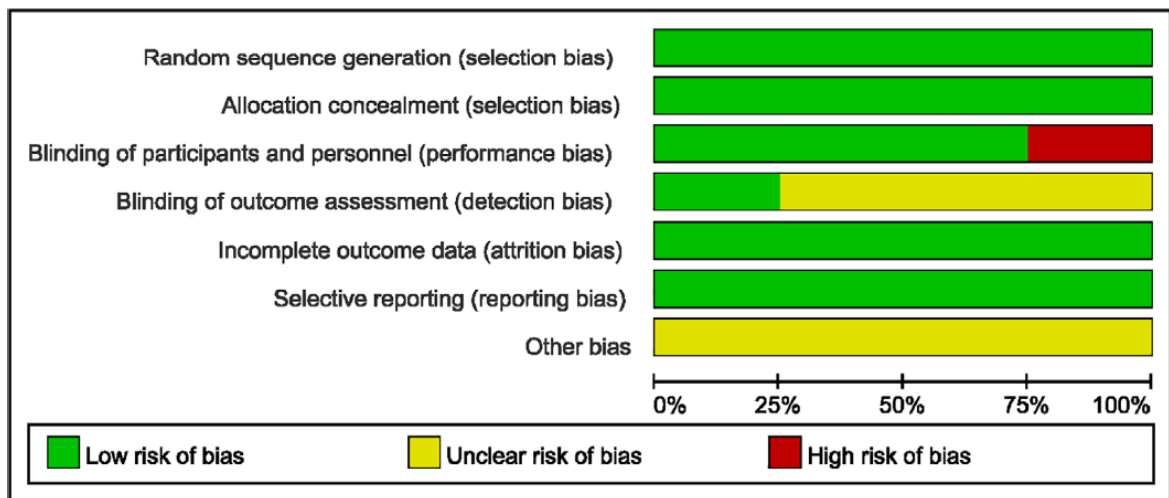
Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=4 studies; 1304 patients

Charakteristika der Population:

/

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

Primary Outcome

- BMD of Lumbar Spine
 - Four studies assessed lumbar spine BMD of 620 patients through month 12 ($I_2 = 75\%$, $P = 0.04$) and two studies assessed 514 patients through month 6 ($I_2 = 86\%$, $P < 0.001$).
- BMD of Total Hip
 - Four studies assessed total hip BMD of 570 patients through month 12 ($I_2 = 84\%$, $P < 0.001$) and 514 patients through month 6 ($I_2 = 99\%$, $P < 0.001$).

Secondary Outcome

- BMD of Femoral Neck
 - The BMD of femoral neck was reported in two studies^{4, 23}, including 514 patients in month 6 ($I_2 = 99\%$, $P < 0.001$) and the same sample size in month 12 ($I_2 = 94\%$, $P < 0.001$).
- Adverse Events
 - There were also two studies^{4, 23} evaluating the incidence of adverse events. The common points of interest were serious adverse event ($I_2 = 0\%$, $P = 0.58$), death ($I_2 = 0\%$, $P = 0.63$), and injection-site reaction ($I_2 = 0\%$, $P = 0.91$).
 - No significant differences were found between the two groups in the incidence of serious adverse events (month 12: $RR = 0.78$, 95% CI [0.46, 1.33], $P = 0.37$) and death (month 12: $RR = 0.61$, 95% CI [0.08, 4.62], $P = 0.63$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on the available studies, our current results demonstrate that romosozumab was better than teriparatide both in terms of efficacy and side effects.

Ouyang A et al., 2021 [10].

The effects of teriparatide and bisphosphonates on new fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A protocol for systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To systematically evaluate the efficacy of teriparatide and bisphosphonates in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis.

Methodik

Population:

- postmenopausal women with osteoporosis

Intervention:

- Teriparatide

Komparator:

- Bisphosphonates

Endpunkte:

- Incidence of fractures
- Incidence of vertebral fractures
- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic search of PubMed, Embase, and the Cochrane Library for randomized controlled trials (RCTs) that compared teriparatide and bisphosphonates for osteoporosis treatment.
- Searches were performed without language restrictions and included studies from beginning of time to March 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=9 RCTs; 2990 patients

Charakteristika der Population:

/

Qualität der Studien:

- All RCTs had a low risk of bias in the categories of outcome evaluation and selective publication.

- Two studies had a high risk of bias in the integrity of outcome data, because of the high rate of loss to follow-up and the inconsistent proportion of reasons for missing participants.
- None of the other studies had a high risk in any aspect of evaluation.

Studienergebnisse:

1515 patients were treated with teriparatide and 1475 were treated with bisphosphonates.

Primary Outcome

- Incidence of fractures
 - Seven RCTs reported the number of fractures following treatment with bisphosphonates or teriparatide (Fig. 3).
 - There were significant differences in the incidence of fractures between postmenopausal patients with osteoporosis who were treated with teriparatide and those treated with bisphosphonates [RR: 0.61, 95% CI (0.51, 0.74), $P < .00001$]; outcomes were significantly better in the teriparatide group than in the bisphosphonate group.
 - There was no significant heterogeneity between trials ($P = .33$, $I^2 = 13\%$).
- Incidence of vertebral fractures
 - All studies showed no significant differences in the heterogeneity test ($I^2 = 0\%$, $P = .44$);
 - there were statistically significant teriparatide and bisphosphonates in studies with a 12-month follow-up [RR: 0.45, 95% CI (0.23, 0.89), $P = .02$].
- Subgroup analysis by adverse effects
 - A total of 9 studies reported adverse effects.
 - There was significant heterogeneity between studies ($P < .0001$, $I^2 = 76\%$).
 - Using a random-effects model, we found no significant differences in adverse effects between teriparatide and bisphosphonates in studies [RR: 0.89, 95% CI (0.76, 1.03), $P = .12$] (Fig. 7).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Based on the results of our meta-analysis, teriparatide was better than bisphosphonates in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis both in the short-term and long-term follow-up periods. Teriparatide was superior to bisphosphonates in preventing vertebral and non-vertebral fractures. These drugs did not differ in terms of their adverse effects. More high-quality studies are needed to compare other factors such as costs and adverse reactions.

Liu A et al., 2020 [9].

Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

The aim of the present study was to explore whether combined calcium and vitamin D supplementation is beneficial for osteoporosis in postmenopausal women.

Methodik

Population:

- postmenopausal women with osteoporosis

Intervention:

- calcium combined with vitamin D

Komparator:

- placebo or without intervention

Endpunkte:

- Outcomes were baseline and endpoint values for BMD changes, the incidence of fractures.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane library, Web of science and EMBASE databases up to Feb, 2020 that evaluated the effect of combined calcium and vitamin D on osteoporosis in postmenopausal women.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=15 studies; 78206 patients

Charakteristika der Population:

Participants with osteoporosis were postmenopausal women aged between 50 and 79 years across different countries.

Qualität der Studien:

- Of all the included studies, none of them reported any significant differences in characteristics of subjects in treatment or control group. Three RCTs had a high risk of bias in blinding of participants, personnel and outcome assessment and six RCTs had an unclear risk of bias in blinding of participants, personnel and outcome assessment, others were low risk of bias.
- Two RCTs had a high risk of bias in incomplete outcome data and others were low risk of bias.
- Four RCTs had an unclear risk of bias in random sequence generation and others were low risk of bias.
- Five RCTs had a low risk of bias in allocation concealment, others were unclear risk of bias.
- Only three RCTs had an unclear risk of bias in selective reporting, others were low risk of bias in selective reporting.

Studienergebnisse:

- Effects of combined calcium and vitamin D on total BMD in postmenopausal women

- Combined calcium and vitamin D significantly increased total BMD (SMD = 0.537; 95% CI: 0.227 to 0.847; P < 0.001) (Fig. 1), the I-squared for heterogeneity was 88.3% (P < 0.001).
- Effects of combined calcium and vitamin D on lumbar spine
 - BMD in postmenopausal women Combined calcium and vitamin D significantly increased lumbar spine BMD (SMD = 0.233; 95% CI: 0.073 to 0.392; P < 0.001), the I-squared for heterogeneity was 54.2% (P = 0.122)
- Effects of combined calcium and vitamin D on BMD of other body parts in postmenopausal women
 - Combined calcium and vitamin D significantly increased arms BMD (SMD = 0.464; 95% CI: 0.186 to 0.741; P = 0.001) femoral neck BMD (SMD = 0.187; 95% CI: 0.010 to 0.364; P = 0.011, the I-squared for heterogeneity was 63.7%
- Effects of combined calcium and vitamin D on the incidence of fracture in postmenopausal women
 - Combined calcium and vitamin D significantly reduced the incidence of hip fracture (RR = 0.864; 95% CI: 0.763 to 0.979; P = 0.022), the I-squared for heterogeneity was 42.3%
 - It had no significance influence on total fracture (RR = 0.962; 95% CI: 0.925 to 1.000; P = 0.051).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Dairy products fortified with calcium and vitamin D have a favorable effect on bone mineral density. Combined calcium and vitamin D supplementation could prevent osteoporosis hip fracture in postmenopausal women.

Yuan F et al., 2019 [13].

Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: A meta-analysis

Fragestellung

This meta-analysis aims to compare the efficacy of teriparatide and bisphosphonates for reducing vertebral fracture risk and bone mineral density (BMD) in lumbar spine and femoral neck in postmenopausal women with osteoporosis.

Methodik

Population:

- postmenopausal women with osteoporosis

Intervention:

- teriparatide

Komparator:

- bisphosphonates

Endpunkte:

- vertebral fracture
- non-vertebral fracture
- mean bone mineral density (BMD) change in lumbar spine in different duration

- mean BMD change in femoral neck in different duration
- adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- electronic search in PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science and Google database from inception through April 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias tool
- GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=11 Studien; 4323 patients

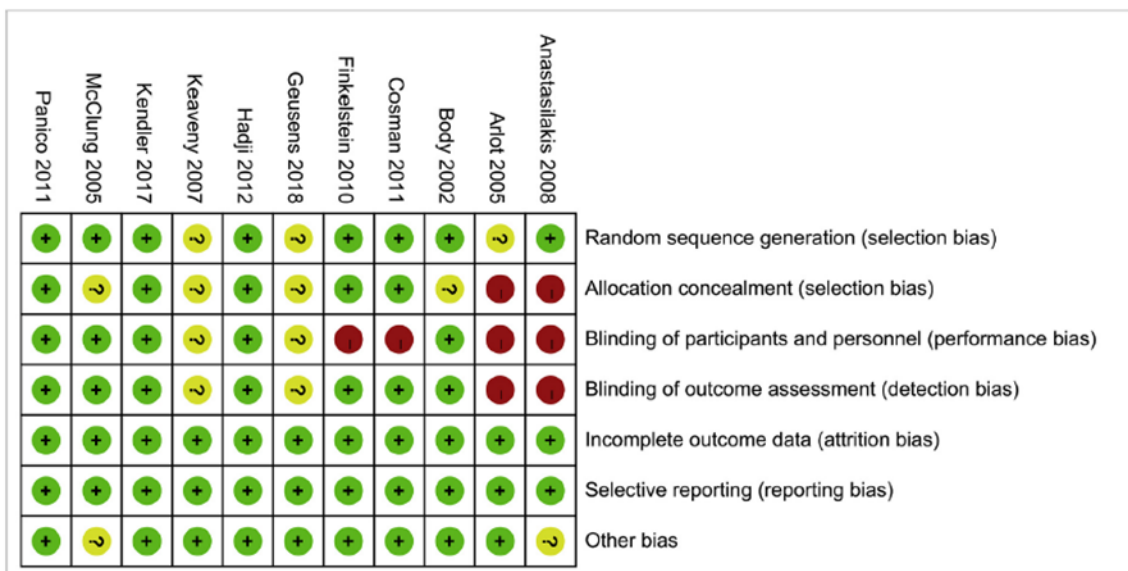
Charakteristika der Population:

General characteristic of the included studies.

Author	Country	Sample		Age		Dose and interval		Adjuvant	Follow-up
		Teriparatide	Other treatments	Teriparatide	Other treatments	Teriparatide	Other treatments		
Anastasilakis 2008	Greece	22	risedronate(n = 22)	65.4	64.7	20 µg SC daily	35 mg once weekly	Calcium/Vit D	12 months
Arlot 2005	France	21	alendronate (n = 21)	60.9	65.5	20 µg SC daily	alendronate 10 mg	Calcium/Vit D	18 months
Body 2002	India	73	alendronate (n = 73)	66	65	40 µg SC daily	alendronate 10 mg	Calcium/Vit D	12 months
Cosman 2011	USA	138	zoledronic acid n = 137	63.8	66.1	20 µg SC daily	zoledronic acid 5 mg	Calcium/Vit D	12 months
Finkelstein 2010	USA	20	alendronate (n = 29)	65	64	40 µg SC daily	alendronate 10 mg daily	Calcium/Vit D	30 months
Geusens 2018	Netherlands	680	risedronate (n = 680)	NS	NS	20 µg SC daily	risedronate 35 mg	Calcium/Vit D	24 months
Hadji 2012	Germany	360	risedronate (n = 350)	70.5	71.6	20 µg SC daily	risedronate 35 mg	Calcium/Vit D	6 months
Keaveny 2007	USA	28	alendronate (n = 25)	64.5	62.5	20 µg SC daily	alendronate 10 mg	Calcium/Vit D	18 months
Kendler 2017	Canada	680	680	72.6	71.6	20 µg SC daily	risedronate 35 mg	Calcium/Vit D	24 months
McClung 2005	Brazil	102	alendronate (n = 101)	65.3	66.6	20 µg SC daily	alendronate 10 mg	Calcium/Vit D	18 months
Panico 2011	Italy	42	alendronate (n = 39)	65	60	20 µg SC daily	alendronate 10 mg	Calcium/Vit D	18 months

Qualität der Studien:

Fig. 2. Risk of bias graph: review authors' judgments about each risk of bias item presented as percentages across all included studies.



Studienergebnisse:

- Incidence of vertebral fracture

- teriparatide therapy demonstrated a significant advantage over bisphosphonates in incidence of vertebral fracture (RR=0.57, 95% CI: 0.35, 0.93, P=0.024, Fig. 4).
- Subgruppenanalysen: consistent in all subgroup analyses except for the drug of bisphosphonates and follow-up duration
- Incidence of non-vertebral fracture
 - This analysis involved four trials [11–16] with a total of 2419 patients.
 - Kein stat. Sign. Unterschied zw. Teriparatid und Bisphosphonaten: RR=0.66, 95% CI: 0.37, 1.17, P=0.153
- Mean percent changes in BMD in lumbar spine of 6 months duration
 - Six trials [15–18] with 768 patients
 - Compared with the bisphosphonates therapy, teriparatide therapy improve the BMD at the lumbar spine (WMD=1.35, 95% CI: 0.46, 2.24, P=0.003)
- Mean percent changes in BMD in lumbar spine of 12 months duration
 - Five trials [16–18] with 726 patients
 - Compared with the bisphosphonates therapy, teriparatide therapy improve the BMD at the lumbar spine (WMD=3.51, 95% CI: 1.99, 5.03, P=0.000).
- Mean percent changes in BMD in lumbar spine of 18 months duration
 - Four trials [18–20] with 1015 patients
 - Compared with the bisphosphonates therapy, teriparatide therapy improve the BMD at the lumbar spine of 18 months (WMD=5.10, 95% CI: 5.07, 5.13, P=0.000)
- Mean percent changes in BMD in femoral neck of 12 months duration
 - Three studies [16–18] with 398 patients
 - Kein stat. Sign. Unterschied
- Mean percent changes in BMD in femoral neck of 18 months duration
 - Five studies with 398 patients
 - Patients treated with teriparatide has a beneficial role in improving mean percent changes in BMD in femoral neck of 18 months duration than bisphosphonates (WMD=1.07, 95% CI: 0.06, 2.08, P=0.038).
- AEs
 - Seven studies with patients reported the AEs.
 - no significant difference between the teriparatide and bisphosphonates (RR=1.09, 95% CI 0.89, 1.33, P=0.424).

GRADE profile evidence and publication bias

- The GRADE Working Group level of evidence is low for the incidence of vertebral fracture, incidence of non-vertebral fracture, mean percent changes in BMD in lumbar spine of 12 months duration and AEs. The GRADE Working Group level of evidence is high for the mean percent changes in BMD in lumbar spine of 18 months duration and moderate for Mean percent changes in BMD in femoral neck of 12 and 18 months duration.
- For the meta-analysis of the effects of teriparatide versus bisphosphonates on the incidence of vertebral fracture, there was no evidence of publication bias.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Teriparatide is an effective agent in reducing the risk of vertebral fracture in postmenopausal women with osteoporosis. Furthermore, teriparatide can increase the BMD in lumbar spine and femoral neck in

long-terms duration.

Kommentare zum Review

- Subgruppenanalysen nach Präparat zeigen unterschiedliche Präzision aufgrund der unterschiedlichen Stichprobengrößen

3.3 Leitlinien

Khan, A. A. et al., 2022 [8].

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)

Guideline No. 422g: Menopause and Osteoporosis

Zielsetzung/Fragestellung

Provide strategies for improving the care of perimenopausal and postmenopausal women based on the most recent published evidence.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend

Recherche/Suchzeitraum:

- Four databases (Embase, MEDLINE, PubMed, and Cochrane Library) were systematically searched for articles published from 2014 to 2021 to provide an update on screening for osteoporosis to prevent fractures and pharmacologic therapy for osteoporosis.

LoE

Table 1. Key to Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation Quality of Evidence

Grade	Definition
Strength of recommendation	
Strong	High level of confidence that the desirable effects outweigh the undesirable effects (strong recommendation for) or the undesirable effects outweigh the desirable effects (strong recommendation against)
Conditional ^a	Desirable effects probably outweigh the undesirable effects (weak recommendation for) or the undesirable effects probably outweigh the desirable effects (weak recommendation against)
Quality of evidence	
High	High level of confidence that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate	Moderate confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Limited confidence in the effect estimate: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low	Very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^a Do not interpret conditional recommendations to mean weak evidence or uncertainty of the recommendation. Adapted from GRADE Handbook (2013), Table 5.1.

GoR

Table 2. Implications of Strong and Conditional recommendations, by guideline user

Perspective	Strong Recommendation • "We recommend that..." • "We recommend to not..."	Conditional (Weak) Recommendation • "We suggest..." • "We suggest to not..."
Authors	The net desirable effects of a course of action outweigh the effects of the alternative course of action.	It is less clear whether the net desirable consequences of a strategy outweigh the alternative strategy.
Patients	Most individuals in the situation would want the recommended course of action, while only a small proportion would not.	The majority of individuals in the situation would want the suggested course of action, but many would not.
Clinicians	Most individuals should receive the course of action. Adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator.	Recognize that patient choices will vary by individual and that clinicians must help patients arrive at a care decision consistent with the patient's values and preferences.
Policymakers	The recommendation can be adapted as policy in most settings.	The recommendation can serve as a starting point for debate with the involvement of many stakeholders.

Adapted from GRADE Handbook (2013), Table 6.1.

Empfehlungen

Empfehlung 1 (conditional, moderate)

- All adults ≥ 65 years should be screened for increased fracture risk by clinical evaluation and bone mineral density assessment. Community-based screening in older women may be effective in reducing the incidence of hip fracture (conditional, moderate).

Empfehlung 2 (conditional, low)

- In postmenopausal women < 65 years, evaluate fracture risk clinically without bone mineral density assessment (FRAX without bone mineral density). A bone mineral density assessment should be considered for patients with diseases or drugs associated with an increased risk of fracture or in the presence of a prior fragility fracture (conditional, low). If the FRAX score for MOF without bone mineral density is $> 10\%$, a bone mineral density assessment should also be considered.

Empfehlung 3 (strong, high)

- All patients with osteoporosis should be treated. After a fragility fracture, the risk of a subsequent fracture is highest in the next 12–24 months (imminent fracture risk). Pharmacologic therapy should be initiated after a fragility fracture without delay. (strong, high).

Empfehlung 4 (strong, high; strong, moderate)

- Bisphosphonates may be offered to patients with osteoporosis at an intermediate risk of fracture in the absence of contraindications, ideally for up to 5 years (strong, high). Fracture risk should be reevaluated after 3 to 5 years of bisphosphonate therapy, and a drug holiday should be considered (strong, moderate).

Empfehlung 5 (strong, high)

- Denosumab may be offered for up to 10 years in patients at high or very high risk of fracture in the presence of a normal serum calcium (adjusted for albumin or ionized calcium), normal vitamin D, and estimated glomerular filtration rate (eGFR) > 15 mL/min/1.73 m². If denosumab is discontinued, it should be replaced with an alternative treatment option (strong, high).

Empfehlung 6 (strong, high; strong, moderate)

- Romosozumab may be offered to those at high or very high risk of fracture for up to 1 year (strong, high). After 1 year of therapy, romosozumab should be followed by an antiresorptive agent (strong, moderate). Romosozumab is contraindicated in the presence of a recent myocardial infarction or stroke or for patients with a high risk for major adverse cardiovascular events.

Empfehlung 7 (strong, high)

- Teriparatide or abaloparatide (for up to 2 years) may be offered to patients with a high or very high risk of fracture and should be followed by an antiresorptive agent (strong, high). Teriparatide and abaloparatide are not advised in patients with a history of cancer, radiation exposure, hypercalcemia, or hyperparathyroidism.

Empfehlung 8 (conditional, ungraded)

- Raloxifene or bazedoxifene may be offered to postmenopausal women with an intermediate risk of fracture who are at increased risk of breast cancer and at low risk of thromboembolic disease (conditional, ungraded).

Empfehlung 9 (conditional, moderate)

- Menopausal hormone therapy may be given to postmenopausal women experiencing menopausal symptoms at low, intermediate, or high fracture risk if they are under the age of 60 years, with no history of breast cancer or thromboembolic disease and at a low risk of cerebrovascular or cardiovascular disease (conditional, moderate).

Empfehlung 10 (strong, moderate)

- daily weight-bearing exercise program, as well as a calcium-enriched diet with adequate vitamin D supplementation, are advised (strong, high). Limitation of alcohol intake and smoking cessation should also be emphasized (strong, moderate).

TREATMENT

- Postmenopausal women at a very high fracture risk (recent fracture within the past 12 mo or multiple fragility fractures or MOF risk >30% or hip fracture risk >4.5%) should be treated aggressively preferably with an anabolic agent first (romosozumab, teriparatide or abaloparatide) followed by an antiresorptive agent (denosumab or bisphosphonates).^{22–24}
- Postmenopausal women at a high risk of fracture (10-y risk of MOF \geq 20%, as calculated by FRAX or CAROC, or risk of hip fracture \geq 3%, as calculated by FRAX) should be treated with pharmacologic therapy (anabolic therapy or denosumab or bisphosphonate or menopause hormone therapy [MHT]), as the benefit in terms of reduction in fracture risk is significant and far greater than the potential risks of therapy.^{25–28}
- Postmenopausal women with osteoporosis at an intermediate risk of fracture should be treated with pharmacologic therapy (bisphosphonate or MHT or selective estrogen receptor modulator [SERM]), especially if they have progressive bone loss, are receiving medications or have conditions associated with an increased risk of fracture, or have had falls in the previous 2 years.^{29–36}
- Fracture risk should be re-evaluated after 3–5 years of bisphosphonate therapy. If fracture risk is high, drug therapy should be continued.³⁷ If fracture risk is intermediate (10%–20% over the next 10 y), there is no previous fragility fracture, and the femoral neck (FN) T-score is higher than -2.5 , then a bisphosphonate drug holiday should be

- offered.³¹ See (Appendix C).^{37,38}

Referenzen aus Leitlinien

22. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):230–40.
23. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017 Oct 12;377(15):1417–27.
24. Deloumeau A, Molt_o A, Roux C, Briot K. Determinants of short term fracture risk in patients with a recent history of low-trauma non-vertebral fracture. *Bone* 2017 Dec;105:287–91.
25. Lyles KW, Col_on-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357:1799–809.
26. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment. *JAMA* 2006;296:2927.
27. Paggiosi MA, Peel N, McCloskey E, et al. Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral skeleton in postmenopausal osteoporosis: The TRIO study. *Osteoporosis Int* 2014;25:2729–41.
28. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016;31:16–35.
29. Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: Results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:513–23.
30. Black DM, Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;374:254–62.
31. Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis—For whom and for how long? *N Engl J Med* 2012;366:2051–3.
32. Iqbal SM, Qamar I, Zhi C, et al. Role of bisphosphonate therapy in patients with osteopenia: A systemic review. *Cureus* 2019.
33. Reid IR, Horne AM, Mihov B, et al. Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *N Engl J Med* 2018;379:2407–16.
34. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, et al. Multinational, placebocontrolled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: Results of the fosit study. *Osteoporosis Int* 1999;9:461–8.
35. Cummings SR. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077.
36. Siris ES, Simon JA, Barton IP, et al. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporosis Int* 2008;19:681–6.
37. Adams AL, Adams JL, Raebel MA, et al. Bisphosphonate drug holiday and fracture risk: A population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2018;33:1252–9.
38. Naylor KE, Jacques RM, Paggiosi M, et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: The TRIO study. *Osteoporosis Int* 2016;27:21–31.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) et al., 2022 [1]

Committee on Clinical Practice Guidelines—Gynecology.

Management of Postmenopausal Osteoporosis

Zielsetzung/Fragestellung

To provide updated evidence-based recommendations for the treatment of postmenopausal osteoporosis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend

Recherche/Suchzeitraum:

- ACOG medical librarians completed a comprehensive literature search for primary literature within Cochrane Library, Cochrane Collaboration Registry of Controlled Trials, EMBASE, PubMed, and MEDLINE.
- The search was restricted to studies from 2012 to 2018, based on the completion date of the previous literature search performed for ACOG Practice Bulletin 129, Osteoporosis.

LoE

QUALITY OF EVIDENCE

- HIGH: Randomized controlled trials, systematic reviews, and meta-analyses without serious methodologic flaws or limitations (eg, inconsistency, imprecision, confounding variables) Very strong evidence from observational studies without serious methodologic flaws or limitations There is high confidence in the accuracy of the findings and further research is unlikely to change this
- MODERATE: Randomized controlled trials with some limitations Strong evidence from observational studies without serious methodologic flaws or limitations
- LOW: Randomized controlled trials with serious flaws Some evidence from observational studies
- VERY LOW: Unsystematic clinical observations Very indirect evidence from observational studies

GoR

STRENGTH OF RECOMMENDATION

- STRONG ACOG recommends: Benefits clearly outweigh harms and burdens. Most patients should receive the intervention.
- ACOG recommends against: Harms and burdens clearly outweigh the benefits. Most patients should not receive the intervention.
- CONDITIONAL ACOG suggests: The balance of benefits and risks will vary depending on patient characteristics and their values and preferences. Individualized, shared decisionmaking is recommended to help patients decide on the best course of action for them.

GOOD PRACTICE POINTS

- Ungraded Good Practice Points are incorporated when clinical guidance is deemed necessary in the case of extremely limited or non-existent evidence. They are based on expert opinion as well as review of the available evidence.

Empfehlungen

Candidates for Pharmacotherapy

Empfehlung 1 (GOOD PRACTICE POINT)

- Before starting pharmacotherapy for osteoporosis, evaluate patients for secondary causes of bone loss. (GOOD PRACTICE POINT)

Empfehlung 2 (STRONG RECOMMENDATION, HIGH-QUALITY EVIDENCE)

- ACOG recommends pharmacologic osteoporosis treatment in patients who have a high risk of fracture. (STRONG RECOMMENDATION, HIGH-QUALITY EVIDENCE)

Pharmacotherapy Options

Empfehlung 1 (STRONG RECOMMENDATION, HIGH-QUALITY EVIDENCE)

- ACOG recommends bisphosphonates as initial therapy for most postmenopausal patients at increased risk of fracture. (STRONG RECOMMENDATION, HIGH-QUALITY EVIDENCE)

Empfehlung 2 (CONDITIONAL RECOMMENDATION, LOWQUALITY EVIDENCE)

- ACOG suggests discontinuation of bisphosphonates to allow a drug holiday for low-to-moderate risk patients who are stable after 5 years of treatment with oral bisphosphonates or after 3 years of treatment with intravenous zoledronic acid. Longer treatment, of up to 10 years for oral bisphosphonates or up to 6 years for intravenous zoledronic acid, is suggested for patients at high risk of fracture. (CONDITIONAL RECOMMENDATION, LOWQUALITY EVIDENCE)

Empfehlung 3 (E STRONG RECOMMENDATION, HIGH-QUALITY EVIDENCE; GOOD PRACTICE POINT)

- ACOG recommends using denosumab as initial therapy for postmenopausal patients at increased risk of fracture who prefer every 6-month subcutaneous administration. (STRONG RECOMMENDATION, HIGH-QUALITY EVIDENCE) Patients who discontinue denosumab therapy should be transitioned to treatment with another antiresorptive agent. (GOOD PRACTICE POINT)

Empfehlung 4 (CONDITIONAL RECOMMENDATION, HIGH-QUALITY EVIDENCE)

- ACOG suggests raloxifene for postmenopausal patients at increased risk of vertebral fracture and breast cancer who are at low risk of venous thromboembolism and do not have significant vasomotor symptoms. (CONDITIONAL RECOMMENDATION, HIGH-QUALITY EVIDENCE)

Empfehlung 5 (STRONG RECOMMENDATION, HIGH-QUALITY EVIDENCE)

- ACOG recommends the parathyroid hormone analogs, teriparatide and abaloparatide, for the treatment of postmenopausal osteoporosis for up to 2 years in patients who are at very high risk of fracture or who continue to sustain fractures or have significant bone loss while taking antiresorptive therapy. (STRONG RECOMMENDATION, HIGH-QUALITY EVIDENCE)

Empfehlung 6 (STRONG RECOMMENDATION, MODERATE-QUALITY EVIDENCE)

- ACOG recommends the sclerostin-binding inhibitor romosozumab for the treatment of postmenopausal osteoporosis for up to 1 year in patients who are not at increased risk of cardiovascular disease or stroke and have a very high risk of fracture or for whom other treatments have not been effective. (STRONG RECOMMENDATION, MODERATE-QUALITY EVIDENCE)

Table 1. Medications for Postmenopausal Osteoporosis			
Category	Examples (Mode of Administration)	Indication	Demonstrated Fracture Risk Reduction
<i>Antiresorptive agents</i>			
Bisphosphonate ^{††}	Alendronate (PO) Risedronate (PO) Zoledronic acid (IV)	Prevention and treatment	Vertebral Nonvertebral Hip
	Ibandronate (PO)	Prevention and treatment	Vertebral
	Ibandronate (IV)	Treatment	
	Targeted monoclonal-antibody RANK-ligand inhibitor ^{†§}	Denosumab (SQ)	Prevention and treatment
Selective estrogen receptor modulator ^{†§}	Raloxifene (PO)	Prevention and treatment for patients at increased risk of breast cancer	Vertebral
Hormone therapy ^{*†¶}	Estrogen with or without progestogen (multiple regimens)	Prevention	Vertebral Nonvertebral Hip
	Conjugated estrogen plus bazedoxifene (PO)	Prevention	N/A
Calcitonin ^{**}	Salmon calcitonin (intranasally or SQ)	Treatment	Vertebral
<i>Anabolic agents</i>			
Parathyroid hormone analog [§]	Abaloparatide (SQ) Teriparatide (SQ)	Treatment for patients at very high risk of fracture	Vertebral Nonvertebral
Sclerostin-binding inhibitor ^{††}	Romosozumab (SQ)		Vertebral Nonvertebral Hip
Abbreviations: PO, orally; IV, intravenously; RANK, receptor activator of nuclear factor kappa beta; SQ, subcutaneously; N/A, data not available.			
[*] Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the prevention of fractures in postmenopausal women: a network meta-analysis [published erratum appears in J Clin Endocrinol Metab 2021;106:e1494].			
[†] Fink HA, MacDonald R, Forte ML, Rosebush CE, Ensrud KE, Schousboe JT, et al. Long-term drug therapy and drug discontinuations and holidays for osteoporosis fracture prevention: a systematic review. Ann Intern Med 2019;171:37-50. doi: 10.7326/M19-0533.			
[†] Wu CH, Hung WC, Chang IL, Tsai TT, Chang YF, McCloskey EV, et al. Pharmacologic intervention for prevention of fractures in osteopenic and osteoporotic postmenopausal women: systemic review and meta-analysis. Bone Rep 2020;13:100729. doi: 10.1016/j.bonr.2020.100729.			
[§] Simpson EL, Martyn-St James M, Hamilton J, Wong R, Gittles N, Selby P, et al. Clinical effectiveness of denosumab, raloxifene, romosozumab, and teriparatide for the prevention of osteoporotic fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. Bone 2020;130:115081. doi: 10.1016/j.bone.2019.115081.			
Denosumab is FDA-approved to increase bone mass in breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. (Denosumab injection. Drug label information. In: DailyMed. National Library of Medicine; 2021. Accessed December 7, 2021. https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=49e5afe9-a0c7-40c4-af94287a80c5c88)			
[¶] Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. Women's Health Initiative Investigators. JAMA 2002;287:1729-38. doi: 10.1001/jama.290.13.1729.			
[¶] Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, Pettinger M, Yood RA, Watts NB, et al. Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the women's health initiative randomized trial. Women's Health Initiative Investigators. J Bone Miner Res 2006;21:817-28. doi: 10.1359/jomr.060312.			

[†] Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med 2000;109:267-76. doi: 10.1016/s0002-9343(00)0490-3.)

^{††} Available data show that salmon calcitonin nasal spray is associated with a reduced risk of recurrent but not initial vertebral fracture. (Chesnut CH III, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. Am J Med 2000;109:267-76. doi: 10.1016/s0002-9343(00)0490-3.)

^{†††} Liu Y, Cao Y, Zhang S, Zhang W, Zhang B, Tang Q, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Climacteric 2018;21:189-95. doi: 10.1080/13697137.2018.1433655.

Referenzen aus Leitlinien
Siehe Tabelle 1
Siehe auch [2]

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe et al., 2020 [7].

Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen; S3-Leitlinie, Langversion

Zielsetzung/Fragestellung

Diagnostik und therapeutische Interventionen bei peri- und postmenopausalen Frauen

- Aufgrund welcher diagnostischen Parameter werden die Peri- und Postmenopause diagnostiziert?
- Welche peri- und postmenopausalen Symptome werden von Frauen berichtet und wie häufig sind diese in den verschiedenen Lebensphasen, welche Faktoren beeinflussen sie?
- Welches sind die Informationsbedürfnisse peri- und postmenopausaler Frauen?
- Welche Wirkungen haben die zur Verfügung stehenden Interventionen auf peri- und postmenopausale Beschwerden?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend

Recherche/Suchzeitraum:

- Aufgrund der Tatsache, dass zu der Thematik eine Reihe von nationalen und internationalen Leitlinien kurz vor der Überarbeitung erschienen ist, wurde festgelegt, zunächst eine systematische Leitlinienrecherche durchzuführen.
- Gültig bis 31.12.2024
- 22.1.2021: redaktionell überarbeitete Langfassung eingestellt; 15.12.2020: redaktionell überarbeitete Dokumente ausgetauscht; 4.11.2020: überarbeitete Dokumente inkl. Addendum eingestellt; 4.3.2020: redaktionell überarbeiteter Leitlinienreport ausgetauscht

- Aufgrund der Tatsache, dass zu der Thematik eine Reihe von nationalen und internationalen Leitlinien kurz vor der Überarbeitung erschienen ist, wurde festgelegt, zunächst eine systematische Leitlinienrecherche durchzuführen. Diese wurde durch das Essener Forschungsinstitut für Medizinmanagement GmbH (EsFoMed) vorgenommen.

LoE

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of inception cohort studies; CLINICAL DECISION RULE" validated in different populations	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CLINICAL DECISION RULE" with 1b studies from different clinical centres	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
1b	Individual RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS (with narrow Confidence Interval"j)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CLINICAL DECISION RULE" validated in a single population	Validating** cohort study with good" " " reference standards; or CLINICAL DECISION RULE" tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts" "	All or none case-series	Absolute better-value or worse-

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
					value analyses
2a	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of cohort studies	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RANDOMIZED CONTROLLED TRIALSs	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of 2b and better studies	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
2b	Individual cohort study (including low quality RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS; Derivation of CLINICAL DECISION RULE" or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good " " referenc e standards; CLINICAL DECISION RULE" after derivation, or validated only on split-sample§§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of case- control studies		SYSTEMATIC REVIEWS (with homogeneity*) of 3b and better studies		
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non- consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	Economic and decision analyses
					sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"				Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Quelle (Inhalt, Abkürzungen, Notes): <http://www.cebm.net/?o=1025>

GOR

Symbolik	Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
A	Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	Soll / Soll nicht
B	Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	Sollte / Sollte nicht
0	Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	Kann / Kann nicht

Starke Evidenzstärke → Grad A oder Grad B Empfehlung

Mäßige Evidenzstärke → Grad A oder Grad B oder Grad 0 Empfehlung

Schwache Evidenzstärke → Grad B oder Grad 0 Empfehlung

Empfehlungen

Tabelle 14: Aktuelle Behandlungsmöglichkeiten der Osteoporose bei Frauen nach den Wechseljahren

Antiresorptiva	Evidenz für weniger Wirbelkörperfrakturen	Weniger periphere Frakturen	Weniger proximale Femurfrakturen
Aledronat	A	A	A
Ibadronat	A	B	-
Risedronat	A	A	A
Zoledronat	A	A	A
Denosumab	A	A	A
Bazedoxifen	A	B	-
Raloxifen	A	B	-
Östrogene	A	A	A

Referenzen aus Leitlinien

Hadji P, Klein S, Gothe H, Haussler B, Kless T, Schmidt T, et al. The epidemiology of osteoporosis—Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Deutsches Arzteblatt international*. 2013; 110(4):52-7.

NICE Guidelines Menopause: diagnosis and management Nov. 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>:Bagger2004,Banks2004,Barrett-Connor 2003,Engel2011,Heiss2008,Høidrup1999,Honkanen2000,Hundrup2004,Huopio 2000,LaCroix2011,Lafferty1994,Manson2013,Maxim1995,MeltonIII1993, Middleton 2007, Paganini-Hill 1991, Paganini-Hill 2005, Prentice 2009, Randell 2002, Tuppurainen 1995, Yates 2004

PanayN, HamodaH, AryaR,SavvasM, British Menopause S, Women's Health C. The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on Hormone replacement therapy. *Menopause international*. 2013; 19(2):59-68.

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der OSTEOPOROSE bei postmenopausalen Frauen und Männern. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaftene.V., 2017, AWMF-Register-Nr.: 183/001

RossouwJE, AndersonGL, PrenticeRL, LaCroixAZ, KooperbergC, StefanickML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA :the journal of the American Medical Association*. 2002; 288(3):321-33.

TorgersonDJ, Bell-SyerSE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebralfractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*.2001 Jun 13;285(22):2891-7.

deVilliersTJ, PinesA, PanayN, GambaccianiM, ArcherDF, BaberRJ,etal. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone Therapy and preventive strategies for midlife health.*Climacteric: thejournal of the International Menopause Society*.2013;16(3):316-37.

WellsG, TugwellIP, SheaB, GuyattG, PetersonJ, ZytarukN, etal.Meta-analyses of Therapies for postmenopausal osteoporosis.V. Meta-analysis of the efficacy of hormone Replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *EndocrRev*.2002;23(4):529-39.

Women's Health Initiative Steering Committee. (2004)Effects of conjugated equine Estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. *Jam Med Assoc*291,1701-1712

YuX, ZhouS, WangJ, ZhangQ, HouJ, ZhuL, HeY, ZhaoJ, ZhongS. Hormone Replacement therapy and breastcancer survival: asystematic review and meta-analysis Of observational studies. *Breast Cancer*. 2017Sep;24(5):643-657.doi:10.1007/s12282-017-0789-5.Epub2017Jun10.Referenzen

Camacho PM et al., 2020 [4] [3].

AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS/AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS-2020 UPDATE

Zielsetzung/Fragestellung

The development of these guidelines is sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Board of Directors and American College of Endocrinology (ACE) Board of Trustees and adheres with published AACE protocols for the standardized production of clinical practice guidelines (CPGs).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend

Recherche/Suchzeitraum:

- Evidence was obtained through literature searches using the MEDLINE® database through PubMed® and other designated reference sources.
- The AACE Board of Directors approved this 2020 update of the 2016 AACE/American College of Endocrinology (ACE) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis.

LoE

Table 1 2017 AACE Protocol for Production of Clinical Practice Guidelines Revised Logical Ranking of Scientific Methodologies (Step I: Evidence Rating)		
Numerical Descriptor	Semantic Descriptor	Methodology Descriptor
STRONG EVIDENCE		
1 (1)	RCT	Randomized controlled trial
1 (1)	MRCT	Meta-analysis of only randomized controlled trials
INTERMEDIATE EVIDENCE		
2 (2)	MNRCT	Meta-analysis including nonrandomized prospective or case-controlled trials
2 (new)	NMA	Network meta-analysis
2(2)	NRCT	Nonrandomized controlled trial (or unconfirmed randomization)
2 (2)	PCS	Prospective cohort study (does not include open-label extension study)
2 (2)	RCCS	Retrospective case-control study
2 (new)	NCCS	Nested case-control study
2 (3; reassigned)	ES	Epidemiological study (hypothesis driven; includes survey, registry, data-mining, with or without retrospective uni-multivariate analyses or propensity matching)
2 (new)	OLES	Open-label extension study
2 (new)	PHAS	Post hoc analysis study
WEAK EVIDENCE		
3 (new)	DS	Discovery science (explorative/inductive; includes -omics, "big data," network analysis, systems biology, Bayesian inference, modeling) (48)
3 (new)	ECON	Economic study (includes Markov models, pharmacoeconomics) (49-53)
3 (3)	CCS	Consecutive case series (N > 1)
3 (3)	SCR	Single case report (N = 1)
3 (new)	PRECLIN	Preclinical study (e.g., feasibility, safety)
3 (new)	BR	Basic research (must be high impact and relevant)
NO EVIDENCE		
4 (4)	NE	No evidence (theory, opinion, consensus, review, position, policy, guideline)
4 (new)	O	Other (e.g., lower impact/relevant basic research; any highly flawed study)
Abbreviations: EBM = evidence-based methodology; EL = evidence level. Reprinted with permission from Mechanick et al. <i>Endocr Pract.</i> 2017;23:1006-1021 (1).		

GoR

Table 4 2017 AACE Protocol for Production of Clinical Practice Guidelines Revised and Detail Mapping Protocol (Step IV: Creating Initial Recommendation Grades) ^a					
Best Evidence Level	Predominantly Negative SF and/or RQ	Predominantly Positive SF and/or RQ	Consensus for Recommendation and for Grade	EL to Grade Mapping	Map to Final Recommendation Grade
1	No	No	>66%	Direct	1 → A
Any ^b	No	No	100%	Rule	Any → A (new)
2	No	Yes	>66%	Adjust up	2 → A
2	No	No	>66%	Direct	2 → B
1	Yes	No	>66%	Adjust down	1 → B
3	No	Yes	>66%	Adjust up	3 → B
3	No	No	>66%	Direct	3 → C
2	Yes	No	>66%	Adjust down	2 → C
4	No	Yes	>66%	Adjust up	4 → C
4	No	No	>66%	Direct	4 → D
3	Yes	No	>66%	Adjust down	3 → D
Any ^b	Yes/no	Yes/no	>66%	Rule	Any → AD (new)

Abbreviations: AACE = American Association of Clinical Endocrinologists; BEL = best evidence level; EL = evidence level; RQ = recommendation qualifiers; SF = subjective factors.
^aRecommendation Grade A = "Very Strong"; B = "Strong"; C = "Not Strong"; D = "Primarily Based on Expert Opinion." Mappings are provided in online supplementary material from (1).
^bRule-based adjustment wherein any recommendation can be a "Very Strong" Grade A if there is 100% consensus to use this designation. Similarly, if >66% consensus is not reached, even with some degree of scientific substantiation, a "Primarily Based on Expert Opinion" Grade D designation is assigned. The reasons for downgrading to D may be an inconclusive or inconsistent evidence base or simply failure of the expert writing committee to sufficiently agree. Note that any formulated recommendation is omitted from the document if sufficiently flawed, so any Grade D recommendation in the final document must be deemed sufficiently important. Rule-based adjustments are provided in online supplementary material from (1).
 Reprinted with permission from Mechanick JI, et al. *Endocr Pract.* 2017;23:1006-1021 (1).

Empfehlungen
Q4. Who Needs Pharmacologic Therapy?
Empfehlung R20 (Grade A; BEL 1)

- Pharmacologic therapy is strongly recommended for patients with osteopenia or low bone mass and a history of fragility fracture of the hip or spine (Grade A; BEL 1).

Empfehlung R21 (Grade A; BEL 1)

- Pharmacologic therapy is strongly recommended for patients with a T-score of -2.5 or lower in the spine, femoral neck, total hip, or 1/3 radius (Grade A; BEL 1).

Empfehlung R22 (Grade A; BEL 1)

- Pharmacologic therapy is strongly recommended for patients with a T-score between -1.0 and -2.5 if the FRAX[®] (fracture risk assessment tool) (or if available, trabecular bone score [TBS]-adjusted FRAX[®]) 10-year probability for major osteoporotic fracture is ≥20% or the 10-year probability of hip fracture is ≥3% in the U.S. or above the country-specific threshold in other countries or regions (Grade A; BEL 1).

Empfehlung R23 (Grade B; BEL 1; downgraded due to limited evidence)

- Consider patients with a recent fracture (e.g., within the past 12 months), fractures while on approved osteoporosis therapy, multiple fractures, fractures while on drugs causing skeletal harm (e.g., long-term glucocorticoids), very low T-score (e.g., less than -3.0), high risk for falls or history of injurious falls, and very high fracture probability by FRAX[®] (fracture risk assessment tool) (e.g., major osteoporosis fracture >30%, hip

fracture >4.5%) or other validated fracture risk algorithm to be at very high fracture risk. Consider patients who have been diagnosed with osteoporosis but are not at very high fracture risk, as defined above, to be high risk (Grade B; BEL 1; downgraded due to limited evidence).

Q5. What Medication Should Be Used to Treat Osteoporosis?

Empfehlung R24 (Grade A; BEL 1)

- Approved agents with efficacy to reduce hip, nonvertebral, and spine fractures including alendronate, denosumab, risedronate, and zoledronate are appropriate as initial therapy for most osteoporotic patients with high fracture risk, as defined in R23 (Grade A; BEL 1).

Empfehlung R25 (Grade A; BEL 1)

- Abaloparatide, denosumab, romosozumab, teriparatide, and zoledronate should be considered for patients unable to use oral therapy and as initial therapy for patients at very high fracture risk, as defined in R23 (Grade A; BEL 1).

Empfehlung R26 (Grade B; BEL 1, downgraded due to limited evidence).

- Ibandronate or raloxifene may be appropriate initial therapy in some cases for patients requiring drugs with spine-specific efficacy (Grade B; BEL 1, downgraded due to limited evidence).

Dachverband Osteologie (DVO), 2017 [6] [5].

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern

Zielsetzung/Fragestellung

Gegenstand der Leitlinie sind Prävention, Diagnose und Therapie der Osteoporose bei Männern und bei postmenopausalen Frauen.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; zutreffend
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; zutreffend
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; zutreffend
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; zutreffend
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; zutreffend
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; zutreffend

Recherche/Suchzeitraum:

- LL: 01.01.2013 – 23.05.2016 als Update der vorangegangenen Suche der LL 2014
- Andere Literatur: bis Juni/Juli 2016 in Pubmed und Cochrane DB



LoE

Evidenzgrade	
1 ⁺⁺	Meta-Analyse <i>oder</i> systematischer Überblick randomisierter kontrollierter Studien <i>oder</i> randomisierte kontrollierte Studien mit sehr guter Qualität
1 ⁺	Gut durchgeführte Meta-Analysen <i>oder</i> systematische Überblick randomisierter kontrollierter Studien <i>oder</i> randomisierte kontrollierte Studien mit sehr niedrigem Risiko für Verzerrung (Bias)
1 ⁻	Meta-Analyse <i>oder</i> systematischer Überblick randomisierter kontrollierter Studien <i>oder</i> randomisierte kontrollierte Studien mit hohem Risiko für Bias der Studienergebnisse
2 ⁺⁺	Guter systematischer Überblick von Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien Gute Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien mit einem niedrigen Risiko einer Verfälschung (confounding, bias) und einer hohen Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung
2 ⁺	Gute Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien mit einem niedrigen Risiko einer Verfälschung (confounding, bias) und einer mäßigen Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung
2 ⁻	Gute Kohortenstudien oder Fall-Kontroll-Studien mit einem hohen Risiko einer Verfälschung (confounding, bias) und einer niedrigen Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung
3	Nicht-analytische Beobachtungsstudien wie z.B. Fallserien, Fallbeschreibungen
4	Expertenmeinung, Konsensuskonferenz

GOR

Empfehlungsgrad SIGN	Grundlage der wissenschaftliche Evidenz
A	Mindestens eine Studie des Evidenzgrad 1 ⁺⁺ mit direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation <i>oder</i> mehrere Studien des Evidenz-Levels 1 ⁺ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation.
B	Studien bis zum Evidenzgrad 2 ⁺⁺ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation <i>oder</i> Extrapolation von Studien mit Evidenz-Level 1 ⁺⁺ oder 1 ⁺
C	Studien bis zum Evidenzgrad 2 ⁺ mit konsistenten Ergebnissen und direkter Anwendbarkeit auf die Zielpopulation <i>oder</i> Extrapolation von Studien mit dem Evidenzgrad 2 ⁺⁺
D	Evidenzgrad 3 oder 4 <i>oder</i> Extrapolation von Studien mit dem Evidenzgrad 2 ⁺

Empfehlungsgrad Oxford	Grundlage der wissenschaftliche Evidenz
A	Konsistente Studien des Evidenzgrads 1
B	Konsistente Studien des Evidenzgrads 2 oder 3 <i>oder</i> Extrapolationen von Studien des Evidenzgrads 1
C	Studien des Evidenzgrads 4 <i>oder</i> Extrapolationen von Studien des Evidenzgrads 2 oder 3
D	Studien des Evidenzgrads 5 <i>oder</i> sehr inkonsistente oder widersprüchliche Studien jeden Evidenzgrads

Evi- denz- grad	Therapie/Prävention/ Ätiologie/Schaden	Prognose	Diagnose	Differential Diagnose/Symptom Prävalenz
-----------------------	---	----------	----------	--

1a	Systematischer Review von RCTs (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von Kohortenstudien mit Validierung in verschiedenen Populationen (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von diagnostischen Studien des Evidenzgrads 1; Klinische Entscheidungsregeln von 1b-Studien aus verschiedenen klinischen Zentren (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von prospektiven Kohortenstudien (mit Homogenität der Studienergebnisse)
1b	Individuelle RCTs (mit kleinem Konfidenzintervall)	Individuelle prospektive Kohortenstudien mit $\geq 80\%$ Follow-up; Klinische Entscheidungsregeln, die in nur in einer Population validiert wurden	Validierende Kohortenstudie mit guten Referenzstandards; Klinische Entscheidungsregeln, die nur innerhalb eines klinischen Zentrums evaluiert wurden	Prospektive Kohortenstudien mit gutem Follow-Up
1c	Alles oder Nichts	Alles oder Nichts Fallserien	Absolute SpPins and SnNouts††	Alles oder Nichts Fallserien
2a	Systematischer Review von Kohortenstudien (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von retrospektiven Kohortenstudien oder unbehandelten Kontrollgruppen aus RCTs (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von diagnostischen Studien mit einem Evidenzgrad > 2 (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von 2b und besseren Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)
2b	Einzelne Kohortenstudien (einschließlich RCTs mit niedriger Studienqualität, z.B. $< 80\%$ Follow-up)	Retrospektive Kohortenstudie oder Follow-Up von unbehandelten Patienten einer RCT, Ableitung von klinischen Entscheidungsregeln oder Validierung nur aufgrund von „Split-Sample“	Explorative Kohortenstudie mit guten Referenzstandards; Klinische Entscheidungsregeln unter Ableitung oder Validierung aus „Split-Sample“ oder	Retrospektive Kohortenstudien mit schlechtem Follow-up
2c	"Outcomes" Forschung, Ökologische Studien	"Outcomes" Forschung		Ökologische Studien
3a	Systematischer Review von Fall-Kontroll-Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)		Systematischer Review von 3b und besseren Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)	Systematischer Review von 3b und besseren Studien (mit Homogenität der Studienergebnisse)
3b	Einzelne Fall-Kontrollstudien		Nicht-konsequente Studien, oder ohne konsistente Anwendung eines Referenzstandards	Nicht-konsequente Kohortenstudien, oder sehr limitierte Population

Sonstige methodische Hinweise

Die Inhalte der Leitlinie von 2014 wurden geprüft und, wenn möglich, als Grundlage für die Überarbeitung der Kapitel genutzt. Die in diesen Kapiteln verwendete Literatur wurde, sofern sie noch gültig war, in die überarbeitete Leitlinienversion 2017 übernommen. In der Version 2014 wurde die Evidenz teilweise nach SIGN und teilweise nach Oxford bewertet,

weswegen in der vorliegenden überarbeiteten Leitlinienversion 2017 beide Bewertungsweisen zu finden sind.

Empfehlungen

Empfehlung 10.2 Basistherapie

- Für Osteoporosepatienten ohne eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie wird von der Leitliniengruppe eine Zufuhr von 1000 mg Kalzium täglich mit der Nahrung als Basistherapie empfohlen. Nur, wenn die empfohlene Kalziumzufuhr mit der Nahrung nicht erreicht wird, sollte nach Ansicht der Leitliniengruppe eine Supplementierung mit Kalzium durchgeführt werden. [...] Eine Supplementierung mit 800 bis 1000 Einheiten Vitamin D3 täglich wird empfohlen.
- In vielen Therapiestudien wurde eine Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D durchgeführt. Aufgrund der Möglichkeit von Hypokalzämien unter einer antiresorptiven Therapie der Osteoporose ist eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D bei allen Patienten mit einer antiresorptiven medikamentösen Osteoporosetherapie besonders wichtig.
- Vor allem bei einer Anwendung von parenteralen Antiresorptiva empfiehlt die Leitliniengruppe vor einer Anwendung eine tägliche Gesamtzufuhr von mindestens 1000 mg Kalzium und eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D, ggf. durch eine adäquate Vortherapie mit Kalzium und Vitamin D sicherzustellen.
- Bei der Anwendung von Denosumab in Osteoporose-Dosierung (1) und bei Bisphosphonaten
- (2) sind selten Fälle von schweren Hypokalzämien bei Patienten mit einer Neigung zu Hypokalzämien beschrieben. Eine Hypokalzämie ist bei der Anwendung von Bisphosphonaten und Denosumab eine Kontraindikation (s. auch Kapitel 10.5.4)
- Die Sicherstellung der Vitamin-D-Versorgung erfordert auch eine entsprechende Ernährungsberatung beziehungsweise Überprüfung der Adhärenz bezüglich der Umsetzung einschließlich verordneter Medikamente.
- Die 25-Hydroxy-Vitamin D3-Serumkonzentration war in zwei Beobachtungsstudien auch mit der Frakturrate bzw. Änderungen der Knochendichte unter einer antiresorptiven medikamentösen Osteoporosetherapie assoziiert (3, 4).
- Avenell und Mitarbeiter konnten in einem systematischen Review und Metaanalyse mit 91.791 eingeschlossenen Patienten zeigen, dass die isolierte Einnahme von Vitamin D keine signifikante Reduzierung des Frakturrisikos bei älteren Patienten bewirkt (5). Die gleichzeitige Einnahme von Kalzium und Vitamin D kann das Frakturrisiko für Hüftfrakturen und auch alle anderen Frakturen senken. Die Vorteile der Therapie sollten gegenüber den möglichen Risiken, wie z.B. Nierensteine oder Nierenerkrankungen, Magen-Darm-Erkrankungen oder auch Herzerkrankungen, abgewogen werden.

Empfehlung	
Bei Patienten mit einer spezifischen medikamentösen Therapie, insbesondere bei der Anwendung von Antiresorptiva, soll die Versorgung mit 1000 mg Kalzium zur Vermeidung einer Hypokalzämie bei ausreichender Einnahme von Vitamin D sichergestellt werden. Bei der Anwendung von parenteralen Antiresorptiva ist eine Versorgung mit mindestens 1000 mg Kalzium täglich obligat.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad 1++
	Konsensstärke Starker Konsens
Statement	
Dabei hat eine Kombination von Kalzium und Vitamin D einen positiven Effekt auf das Risiko von Hüftfrakturen, aber auch andere Frakturen.	

Statement
Eine bereits vor Therapiebeginn vorhandene Hypokalzämie stellt eine Kontraindikation zur Anwendung von antiresorptiven Medikamenten dar.

Referenzen aus Leitlinien

- (1) <http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/>
 (3) Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. Osteoporos Int. 2012; Oct;23(10):2479-87. doi: 10.1007/s00198-011-1868-7. Epub 2012 Jan 12. Evidenzgrad 3+ SIGN
 (4) Díez-Pérez A, Olmos J, Nogués X, Sosa M, Díaz-Curiel M, Pérez-Castrillón J, Pérez- Cano R, Muñoz-Torres M, Torrijos A, Jodar E, Del Rio L, Caeiro-Rey J, Farrerons J, Vila J, Arnaud C, González-Macías J. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. J Bone Miner Res. 2012; Apr;27(4):817-24. doi: 10.1002/jbmr.1496. Evidenzgrad 3+ SIGN

Empfehlung 10.4. Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männer

- Grundlage für die medikamentöse Therapie der Osteoporose sind die spezifische Zulassung des Medikaments für die jeweilige Indikation, das Fehlen von Kontraindikationen und die Beachtung der aktuellen Fachinformation.

Empfehlung	
Bei allen Konstellationen einer Osteoporose, bei denen ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko gegeben ist, soll den Patienten eine medikamentöse Therapie empfohlen werden, für die eine Reduktion des Frakturrisikos gezeigt wurde.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad Expertenkonsens
	Konsensstärke Starker Konsens

Empfehlung 10.5 Präparate

10.5.1. Präparate, deren frakturreduzierende Wirkung am besten belegt ist

10.5.1.1. Bei postmenopausalen Frauen

- Die in Bezug auf eine Frakturreduktion bei der postmenopausalen Frau am besten belegten medikamentösen Therapieoptionen sind nach Ansicht der Leitliniengruppe Alendronat (1-10), Bazedoxifen (11, 90), Denosumab (12-17), Ibandronat (18-24), Östrogene (25-33), Teriparatid (rhPTH 1-34) (34-50), Raloxifen (51-63), Risedronat (64-81), und Zoledronat (82-89).
- Für alle genannten Substanzen ist eine Reduktion von Frakturen über 3-5 Jahre nachgewiesen. Für einzelne Substanzen (Raloxifen und Bazedoxifen) gibt es RCTs mit einer Studiendauer von 8 bzw. 7 Jahren mit einer signifikanten Frakturreduktion (54, 88). Für alle anderen Substanzen liegen zwar Hinweise für eine frakturreduzierende Wirkung auch über den Zeitraum von 3-5 Jahren hinaus. Die Studienqualität erlaubt hier nach Ansicht der Leitliniengruppe aber keine verlässlichen Aussagen zur Langzeiteffektivität der Frakturreduktion. Die Effizienz der Reduktion vertebraler Frakturen ist bei postmenopausalen Frauen auch im hohen Lebensalter unvermindert.
- Für Alendronat (A), Bazedoxifen (B für Daten aus einer Subgruppenanalyse), Denosumab (A), Ibandronat (B für Frauen mit einem T-Wert < -3,0 am Schenkelhals), Östrogene (A), Teriparatid (B), Risedronat (A), und Zoledronat (A) ist auch eine Reduktion peripherer Frakturen nachgewiesen.

Empfehlung	
Für die spezifische Therapie soll ein Präparat mit hoher Empfehlungsstärke verwendet werden (siehe Tabelle).	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad
	Konsensstärke Starker Konsens

Empfehlung	
Für die individuelle Auswahl der Medikamente sollen die möglichen Neben- und Zusatzwirkungen, Kontraindikationen, die Kosten und die Einnahmemodalitäten berücksichtigt werden.	Empfehlungsgrad A
	Evidenzgrad
	Konsensstärke Starker Konsens

	Weniger Wirbel- körper Frakturen	Wenig er periph ere Fraktur en	Weniger proximale Femurfrakturen
Alendronat	A	A	A
Bazedoxifen	A	B	-
Denosumab	A	A	A
Ibandronat	A	B	-
Raloxifen	A	-	-
Risedronat	A	A	A
Zoledronat	A	A	A
Teriparatid*	A	B	-
Östrogene*	A	A	A

*Für einige der oben genannten Präparate bestehen Zulassungsbeschränkungen:

- Östrogene sind zur Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko zugelassen, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen.
- Außerhalb der Indikation der vasomotorischen Symptome wird eine Therapie mit Östrogenen bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko nur ausnahmsweise von der Leitliniengruppe zur Frakturprävention empfohlen. Östrogene sind nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber den anderen oben genannten Osteoporosetherapeutika unter sorgfältiger individueller Abwägung von Nutzen und Risiken gemeinsam mit der Patientin im Rahmen der Sekundärprävention einzusetzen. Bei nicht hysterektomierten Frauen ist eine Zusatzbehandlung mit einem Gestagen obligatorisch.

Empfehlung	
Östrogene/Gestagene sollen nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber den anderen oben genannten Osteoporosetherapeutika unter sorgfältiger individueller Abwägung von Nutzen und Risiken gemeinsam mit der Patientin im Rahmen der Sekundärprävention eingesetzt werden.	Empfehlungs- grad A
	Evidenzgrad 1+
	Konsensstärke Starker Konsens

- Im Anschluss an eine proximale Femurfraktur empfiehlt die Leitliniengruppe, Zoledronat erst ab einem Zeitintervall von 2 Wochen nach der Operation der Femurfraktur zu verabreichen, da erst dann eine signifikante Reduktion der Frakturrate und der Mortalität nachgewiesen ist (83).

Empfehlung	
<p>Im Anschluss an eine proximale Femurfraktur soll Zoledronat erst ab einem Zeitintervall von 2 Wochen nach der Operation der Femurfraktur verabreicht werden, da erst dann eine signifikante Reduktion der Frakturrate und der Mortalität nachgewiesen ist</p>	Empfehlungsgrad
	A
	Evidenzgrad
	1+
	Konsensstärke
	Starker Konsens

Referenzen aus Leitlinien
Referenzen sind einsehbar: LL S. 166-177

Empfehlung 10.5.2 Differenzial-Therapie

- In einer Fall-Kontroll-Studie bei Patienten mit einer schweren Osteoporose war Teriparatid gegenüber anderen Osteoporosetherapeutika, überwiegend Bisphosphonaten, in Hinblick auf die Reduktion vertebraler Frakturen, nicht aber nicht-vertebraler Frakturen, überlegen (1). Eine randomisierte Vergleichsstudie zwischen Risedronat und Teriparatid bezüglich der Verringerung von Rückenschmerzen bei Patienten mit manifester Osteoporose und Z. n. vertebralen Frakturen hatte eine effektivere Reduktion der Inzidenz vertebraler Frakturen für Teriparatid als für Risedronat gezeigt (2). Eine effektivere Reduktion des nicht-vertebralen Frakturrisikos ließ sich bei geringer Power nicht nachweisen. Frakturen wurden in dieser Studie rein explorativ erfasst. Ein großer Teil der Patienten in dieser Studie war mit Bisphosphonaten vorbehandelt.
- Die Leitliniengruppe ist der Ansicht, dass, zusammen mit den erwähnten Studien bei Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie (siehe Kapitel 10.5.3) eine effektivere Frakturrate durch Teriparatid gegenüber den oralen Bisphosphonaten in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen auch bei einer Vortherapie mit Bisphosphonaten angenommen werden kann

Statement	
<p>Zusammen mit den erwähnten Studien bei Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie (siehe Kapitel 10.5.1) kann eine effektivere Frakturrate durch Teriparatid gegenüber den oralen Bisphosphonaten in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen auch bei einer Vortherapie mit Bisphosphonaten angenommen werden.</p>	Evidenzgrad
	1++
	Konsensstärke
	Starker Konsens

- Für intravenöse Bisphosphonate und Denosumab gibt es keine vollständig publizierten RCTs im Vergleich zu anderen Therapeutika mit dem primären Endpunkt von Frakturen. Eine "Mixed Treatment Comparison-Analyse" zeigt eine höhere Effektivität von Denosumab bezüglich der Reduktion vertebraler Frakturen bei Frauen gegenüber den oralen Bisphosphonaten und Raloxifen (3). Die Leitliniengruppe ist der Ansicht, dass sich aus dieser Studie und einer vergleichenden Netzwerk-Metaanalyse von Murad et al. (4) keine eindeutige Schlussfolgerung ableiten läßt, da sich die zum Vergleich herangezogenen Studien zum Teil sehr deutlich in der Kalzium- und Vitamin D-Versorgung unterscheiden und sich der Vergleich mit der FIT-Studie auf eine Anfangsdosis von 5 mg Alendronat täglich bezieht, so dass hier deshalb eine geringere Effektivität vorliegen könnte. Auch die Studie von Nakumara et al. aus Japan war nicht

designed, Unterschiede in der Frakturinzidenz zwischen Denosumab und Alendronat zu zeigen, zudem die verwendete Dosis von 35 mg Alendronat wöchentlich nicht der in den deutschsprachigen Ländern zugelassenen Therapien entspricht (siehe Kap. 10.5.1.1 Lit. 16).

- Die einzelnen Präparate zeigen Unterschiede bezüglich der Art der Wirkung und der Pharmakokinetik sowie im Preis. Sie sind auch unterschiedlich gut bezüglich der Wirkung auf verschiedene Frakturarten und der langfristigen Frakturreduktion bei kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Anwendung belegt. Für die individuelle Auswahl der Medikamente sollten nach Empfehlung der Leitliniengruppe die möglichen Neben- und Zusatzwirkungen, die nachgewiesene Wirkungsdauer auch nach Absetzen des Präparates, die Kosten und die Einnahmemodalität in die Überlegungen einbezogen werden.

Referenzen aus Leitlinien

- (1) Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, et al. Clinical Trials Express: Fracture Risk Reduction With Denosumab in Japanese Postmenopausal Women and Men With Osteoporosis: Denosumab Fracture Intervention Randomized Placebo Controlled Trial (DIRECT). *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014;99(7):2599-2607. doi:10.1210/jc.2013-4175.
- (2) Oswald AJ, Berg J, Milne G, Ralston SH. Teriparatide Treatment of Severe Osteoporosis Reduces the Risk of Vertebral Fractures Compared with Standard Care in Routine Clinical Practice. *Calcif Tissue Int*. 2014; Feb;94(2):176-82. doi: 10.1007/s00223-013-9788-5. Epub 2013 Sep 13. Evidenzgrad 2+ SIGN
- (3) Hadji P1, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE, Silverman SL, Alam J, Burge RT, Krege JH, Lakshmanan MC, Masica DN, Mitlak BH, Stock JL. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2012; Aug;23(8):2141-50. doi: 10.1007/s00198-011-1856-y. Epub 2011 Dec 13. Evidenzgrad 1+ SIGN
- (4) Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, Gitlin M, Radcliffe H, Shepherd S, Roux C. Results of indirect and mixed treatment comparison of fracture efficacy for osteoporosis treatments: a metaanalysis. *Osteoporos Int*. 2013; Jan;24(1):209-17. doi: 10.1007/s00198-012-2068-9. Epub 2012 Jul 26. Evidenzgrad 1++ SIG
- (3) Murad MH1, Drake MT, Mullan RJ, Mauck KF, Stuart LM, Lane MA, Abu Elnour NO, Erwin PJ, Hazem A, Puhan MA, Li T, Montori VM. Clinical review. Comparative effectiveness of drug treatments to prevent fragility fractures: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; Jun;97(6):1871-80. doi: 10.1210/jc.2011-3060. Evidenzgrad 1+ SIGN
- (4) McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Austin M, Siris E, Wang A, Lewiecki EM, Lorenc R, Libanati C, Kanis JA. Denosumab reduces the risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women, particularly in those with moderate to high fracture risk as assessed with FRAX. *J Bone Miner Res*. 2012; Jul;27(7):1480-6. doi: 10.1002/jbmr.1606. Evidenzgrad 1- SIGN

Anmerkung: Unter Referenz 3 werden zwei unterschiedliche Quellen aufgeführt

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 10.11.2022

#	Suchfrage
1	[mh "osteoporosis, postmenopausal"]
2	(postmenopaus* OR post-menopaus* OR perimenopaus* OR peri-menopaus* OR menopaus*):ti,ab,kw
3	(osteoporo* OR bone loss*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	pmop:ti,ab,kw
6	#4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Nov 2017 to present

Systematic Reviews in PubMed am 10.11.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	osteoporosis, postmenopausal[mh]
2	(postmenopaus*[tiab] OR post-menopaus*[tiab] OR perimenopaus*[tiab] OR peri-menopaus*[tiab] OR menopaus*[tiab])
3	(osteoporo*[tiab] OR bone loss*[tiab])
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	pmop[tiab]
6	#4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR

#	Suchfrage
	standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 10.11.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	osteoporosis, postmenopausal[mh]
2	(postmenopaus*[tiab] OR post-menopaus*[tiab] OR perimenopaus*[tiab] OR peri-menopaus*[tiab] OR menopaus*[tiab])
3	(osteoporo*[tiab] OR bone loss*[tiab])
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	pmop[tiab]
6	#4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>)
8	((#7) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))

#	Suchfrage
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 10.11.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. Management of postmenopausal osteoporosis: ACOG Clinical Practice Guideline No. 2. *Obstet Gynecol* 2022;139(4):698-717.
2. Osteoporosis prevention, screening, and diagnosis: ACOG Clinical Practice Guideline No. 1. *Obstet Gynecol* 2021;138(3):494-506.
3. **Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al.** American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update executive summary. *Endocr Pract* 2020;26(5):564-570.
4. **Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al.** Association Of Clinical Endocrinologists/American College Of Endocrinology Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract* 2020;26(Suppl 1):1-46.
5. **Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften (DVO).** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose; S3-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 183-001. 31.12.2017 (in Überarbeitung). Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2017. [Zugriff: 11.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/183-001|_S3_Osteoporose-Prophylaxe-Diagnostik-Therapie_2019-02.pdf.
6. **Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften (DVO).** Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose; S3-Leitlinie, Leitlinienanmeldung [online]. AWMF-Registernummer 183-001. Gelpante Fertigstellung: 01.07.2023. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 11.11.2022]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/183-001>.
7. **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG).** Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen; S3-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 015-062. 4.11.2020. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 11.11.2022]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/015-062|_S3_HT_Peri-Postmenopause-Diagnostik-Interventionen_2021-01.pdf.
8. **Khan AA, Alrob HA, Ali DS, Dandurand K, Wolfman W, Fortier M.** Guideline No. 422g: menopause and osteoporosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2022;44(5):527-536.e525.
9. **Liu C, Kuang X, Li K, Guo X, Deng Q, Li D.** Effects of combined calcium and vitamin D supplementation on osteoporosis in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct* 2020;11(12):10817-10827.
10. **Ouyang Y, Chen S, Wan T, Zheng G, Sun G.** The effects of teriparatide and bisphosphonates on new fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(7):e24839.
11. **Tian A, Jia H, Zhu S, Lu B, Li Y, Ma J, et al.** Romosozumab versus teriparatide for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analysis through a grade analysis of evidence. *Orthop Surg* 2021;13(7):1941-1950.

12. **Wells G, Hsieh SC, Zheng C, Peterson J, Liu W, Kelly S, et al.** Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2022(5). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004523.pub4>.
13. **Yuan F, Peng W, Yang C, Zheng J.** Teriparatide versus bisphosphonates for treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis. Int J Surg 2019;66:1-11.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Anhang

Wells, Ga et al., 2022 [12].

Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women

Tabelle 1: Summary of findings

Risedronate 5 mg/day compared to placebo for the primary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women

Patient or population: postmenopausal women at lower risk of fractures¹

Setting: outpatients

Intervention: risedronate 5 mg/day

Comparison: placebo

Outcomes	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)			Certainty of the evidence (GRADE)	What happens
		Without Risedronate 5 mg/day	With Risedronate 5 mg/day	Difference		
Clinical vertebral fractures assessed with: participant's clinical signs and symptoms follow-up: 2 years N° of participants: 170 (1 RCT)	not estimable	Study population			⊕⊕⊕⊕ LOW ⁴	Zero incidents were reported and the effect is not estimable. The effect of risedronate 5 mg/day on clinical vertebral fractures is unclear.
		0.0%	0.0% (0 to 0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)		
Non-vertebral fractures assessed with: participant's clinical signs and symptoms follow-up: range 1 year to 2 years N° of participants: 497 (3 RCTs)	RR 0.54 (0.22 to 1.35)	Study population			⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{5,6}	We do not know if risedronate 5 mg/day reduces non-vertebral fractures because the certainty of this evidence is very low.
		5.1%	2.8% (1.1 to 6.9)	2.3% fewer (4 fewer to 1.8 more)		
		Low				
		8.6% ²	4.6% (1.9 to 11.6)	4.0% fewer (6.7 fewer to 3 more)		
Moderate						
		16.5% ³	8.9% (3.6 to 22.3)	7.6% fewer (12.9 fewer to 5.8 more)		
Hip fractures	not estimable	Study population			⊕⊕⊕⊕ LOW ⁴	Zero incidents were reported therefore the effect is not es-

assessed with: participant's clinical signs and symptoms follow-up: range 1 year to 2 years N° of participants: 243 (2 RCTs)	0.0%	0.0% (0 to 0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)		timable. The effect of risedronate 5 mg/day on hip fractures is unclear.	
Wrist fractures assessed with: adverse events reporting follow-up: range 1 year to 2 years N° of participants: 243 (2 RCTs)	RR 0.48 (0.03 to 7.50)	Study population 1.1%	0.5% (0 to 8.2)	0.6% fewer (1.1 fewer to 7.1 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW ⁶	Risedronate 5 mg/day may reduce wrist fractures. However, the 95% confidence interval indicates that risedronate might make little or no difference.
Withdrawals due to adverse events assessed with: participant's clinical signs and symptoms follow-up: range 1 year to 2 years N° of participants: 748 (3 RCTs)	RR 0.67 (0.38 to 1.18)	Study population 7.4%	5.0% (2.8 to 8.8)	2.4% fewer (4.6 fewer to 1.3 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW ⁶	Risedronate 5 mg/day may reduce withdrawals due to adverse events. However, the 95% confidence interval indicates that risedronate might make little or no difference.
Serious adverse events assessed with: participant's clinical signs and symptoms follow-up: 2 years N° of participants: 424 (2 RCTs)	RR 0.74 (0.42 to 1.30)	Study population 13.9%	10.3% (5.8 to 18.1)	3.6% fewer (8.1 fewer to 4.2 more)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW ^{5, 6, 7}	we do not know if risedronate 5 mg/day reduces serious adverse events because the certainty of this evidence is very low.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; NNTB: number needed to treat for an additional beneficial outcome; RR: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹ Postmenopausal women who did not fulfil any of the hierarchical criteria: a diagnosis of osteoporosis, a history of vertebral fractures, low bone mineral density T score < -2.5, or age ≥ 75 years old.

² Assumed "Low risk" with placebo was derived from the quintile of the FRACTURE Index (FI) score 1-2, where the 5-year risk of vertebral, non-vertebral and hip fracture is 1.2%, 8.6 and 0.4%, respectively (Black 2001).

³ Assumed "Moderate risk" with placebo was derived from the quintile of the FRACTURE Index (FI) score 5, where the 5-year risk of vertebral, non-vertebral and hip fracture is 5.3%, 16.5 and 1.9%, respectively (Black 2001).

- ⁴Very few or zero events were reported in the included studies which had fewer than enough sample size to reach the optimal information. Downgraded two levels.
⁵The overall effect was estimated from studies (or a study) rated as high risk of bias in the domain of incomplete outcome data (attrition bias). Downgraded one level.
⁶The optimal information size criteria was not met. There were few events and the confidence interval around both relative and absolute estimates of effect include both appreciable benefit and appreciable harm. Downgraded two levels (Schünemann 2013).
⁷Unexplained inconsistency, with point estimates widely different (P value $\chi^2 = 0.07$; $I^2 = 70\%$). Downgraded one level.

Summary of findings 2. Risedronate 5 mg/day compared to placebo for the secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women

Risedronate 5 mg/day compared to placebo for the secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women

Patient or population: Postmenopausal women at higher risk of fractures¹
Setting: outpatients
Intervention: risedronate 5 mg/day
Comparison: placebo

Outcomes	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects* (95% CI)			Certainty of the evidence (GRADE)	What happens
		Without Risedronate 5 mg/day	With Risedronate 5 mg/day	Difference		
Clinical vertebral fractures assessed with: participant's clinical signs and symptoms follow-up: 1 years N° of participants: 119 (2 RCTs)	not estimable	Study population			⊕⊕⊕⊖ LOW ⁴	Zero incidents were reported therefore the effect is not estimable. The effect of risedronate 5 mg/day on clinical vertebral fractures is unclear.
		0.0%	0.0% (0 to 0)	0.0% fewer (0 fewer to 0 fewer)		
Non-vertebral fractures assessed with: radiographic methods or participant's clinical signs and symptoms follow-up: range 1 years to 3 years N° of participants: 12,173 (6 RCTs)	RR 0.80 (0.72 to 0.90)	Study population			⊕⊕⊕⊖ MODERATE ^{5, 6, 7}	Risedronate 5 mg/day probably reduces non-vertebral fractures and the reduction is probably clinically important. Relative risk reduction: 20% (95% CI 10% to 28%), NNTB: 50 (95% CI 35 to 98).
		10.2%	8.2% (7.4 to 9.2)	2.0% fewer (2.9 fewer to 1 fewer)		
		Moderate				
		16.5% ²	13.2% (11.9 to 14.9)	3.3% fewer (4.6 fewer to 1.6 fewer)		
High						
27.5% ³	22.0%	5.5% fewer				

Hip fractures assessed with: Radiographic methods or participant's clinical signs and symptoms follow-up: range 1 years to 3 years N° of participants: 9450 (3 RCTs)	RR 0.73 (0.56 to 0.94)	Study population	(19.8 to 24.8)	(7.7 fewer to 2.7 fewer)	⊕⊕⊕⊕ LOW 5, 8	Risedronate 5 mg/day may reduce hip fractures and the reduction is probably clinically important. Relative risk reduction: 27% (95% CI 6% to 44%), NNTB: 127 (95% CI 76 to 560).
		3.0%	2.2% (1.7 to 2.8)	0.8% fewer (1.3 fewer to 0.2 fewer)		
		Moderate				
		1.9% ²	1.4% (1.1 to 1.8)	0.5% fewer (0.8 fewer to 0.1 fewer)		
		High				
		8.7% ³	6.4% (4.9 to 8.2)	2.3% fewer (3.8 fewer to 0.5 fewer)		
Wrist fractures assessed with: participant's clinical signs and symptoms follow up: range 1 years to 3 years N° of participants: 1746 (3 RCTs)	RR 0.64 (0.33 to 1.24)	Study population			⊕⊕⊕⊕ VERY LOW 5, 9	We don't know if risedronate 5 mg/day reduces wrist fractures because the certainty of this evidence is very low.
		2.5%	1.6% (0.8 to 3.1)	0.9% fewer (1.7 fewer to 0.6 more)		
Withdrawals due to adverse events assessed with: participant's clinical signs and symptoms follow up: range 1 years to 3 years N° of participants: 9529 (8 RCTs)	RR 0.98 (0.90 to 1.07)	Study population			⊕⊕⊕⊕ HIGH 6, 10, 11	Risedronate 5 mg/day may slightly reduce withdrawals due to adverse events. However, the 95% confidence interval indicates that risedronate might make little or no difference.
		17.2%	16.9% (15.5 to 18.4)	0.3% fewer (1.7 fewer to 1.2 more)		
Serious adverse events assessed with: participant's clinical signs and symptoms follow-up: range 1 years to 3 years N° of participants: 9435 (6 RCTs)	RR 1.00 (0.94 to 1.07)	Study population			⊕⊕⊕⊕ MODERATE 5, 6, 11	Risedronate 5 mg/day probably makes little or no difference to serious adverse events.
		29.2%	29.2% (27.4 to 31.2)	0.0% fewer (1.8 fewer to 2 more)		

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **NNTB**: number needed to treat for an additional beneficial outcome; **RR**: Risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate; the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited; the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate; the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

¹ Postmenopausal women who fulfilled at least one of the hierarchical criteria: a diagnosis of osteoporosis, a history of vertebral fractures, low bone mineral density T score < -2.5, and age ≥ 75 years old.

² Assumed "Moderate risk" with placebo was derived from the quintile of the FRACTURE Index (FI) score 5, where the 5-year risk of vertebral, non-vertebral and hip fracture is 5.3%, 16.5 and 1.9%, respectively (Black 2001).

³ Assumed "High risk" with placebo was derived from the quintile of the FRACTURE Index (FI) score 8-13, where the 5-year risk of vertebral, non-vertebral and hip fracture is 11.2%, 27.5% and 8.7%, respectively (Black 2001).

⁴ Very few or zero events were reported in the included studies which had an insufficient sample size to reach the optimal information. Downgraded two levels.

⁵ The overall effect was estimated from studies (or a study) rated as high risk of bias in the domain of incomplete outcome data (attrition bias). Downgraded one level.

⁶ Evidence was estimated from studies (a study) judged to be at high risk in the domains of blinding of participants and personnel (performance bias) and outcome assessment (detection bias). However, the studies (study) carried very small weight and the impact was not considered serious. Not downgraded for ROB.

⁷ In McClung 2001, patients assigned to risedronate group received daily doses of 2.5 or 5 mg. However, the sensitivity analysis excluding this study did not significantly change the magnitude and direction of the effect estimate for non-vertebral fractures. Not downgraded for indirectness.

⁸ In McClung 2001, patients assigned to risedronate group received a daily dose of 2.5 or 5 mg. The results provided in this study may differ from the dose of interest (risedronate at 5 mg/day). Especially for hip fractures, McClung 2001 was the only study providing estimable data, so a sensitivity analysis excluding it was not feasible for testing the robustness of the results. Downgraded one level for indirectness.

⁹ The optimal information size criteria was not met. There were few events and the confidence interval around both relative and absolute estimates of effect include both appreciable benefit and appreciable harm. Downgraded two levels.

¹⁰ For withdrawals due to adverse events, all of the randomized participants were accounted for in most of the included studies. It was not downgraded for the high ROB in the domain of incomplete outcome data (attrition bias, safety outcome group).

¹¹ The optimal information size criteria was met. The 95% CI overlapped no effect and excluded important benefit (15%) (Schünemann 2013). Not downgraded for imprecision.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-274-z

Dachverband Osteologie (DVO), Deutsche Gesellschaft für Osteologie (DGO), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie (DGOOC)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhten Frakturrisiko

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? ...

Der Behandlungsstandard in der Therapie der Osteoporose richtet sich in Deutschland an dem Frakturrisiko aus. Dieses wird individuell anhand der vorliegenden Frakturrisikofaktoren bestimmt, wobei folgende Frakturrisikofaktoren besondere Beachtung erhalten, da sie das Frakturrisiko sehr stark beeinflussen: 1. Vertebrale Frakturen, v.a. in den zurückliegenden 12-24 Monaten (imminentes Frakturrisiko), 2. Schenkelhalsfrakturen, ebenfalls v.a. in den zurückliegenden 12-24 Monaten (imminentes Frakturrisiko) und 3. Geplante oder erfolgende Glukokortikoidtherapien ab 7,5 mg Prednisolonäquivalent/d für mehr als 3 Monate. Beim Vorliegen dieser Risikofaktoren ist die rasche Ursachenabklärung, Einschätzung des Risikos von (Folge-)Frakturen und darauf aufbauend Therapieeinleitung entsprechend Leitlinienempfehlungen des DVO indiziert (AWMF Registernummer 183 – 001 S3-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose). Darüber hinaus gibt es weitere Risikofaktoren, die bei der individuellen Beratung und Indikationsstellung für Diagnostik und Therapie zu berücksichtigen sind. Die in Bezug auf eine Frakturreduktion bei der postmenopausalen Frau am besten belegten, in Deutschland zugelassenen medikamentösen Therapieoptionen und in den S3 Leitlinien in Deutschland empfohlenen sind Alendronat, Denosumab, Ibandronat, Östrogene, Raloxifen, Risedronat, Romosozumab, Teriparatid (rhPTH 1-34) und Zoledronat. Die verfügbare Evidenz zur Frakturrisikosenkung ist in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Risikoreduktion für	Wirbel-Frakturen	Periphere Frakturen	Proximale Femurfraktur
Alendronat	A	A	A
Denosumab	A	A	A
Ibandronat	A	B	-
Östrogene	A	A	A
Raloxifen	A	-	-
Risedronat	A	A	A

Romosozumab*	A	A	A
Teriparatid*	A	A	A
Zoledronat	A	A	A

*Überlegenheit im Vergleich zu oralen Bisphosphonaten

Die aktuelle Versorgungssituation zeigt, dass lediglich 30% der Patient*innen mit Frakturen in Deutschland eine frakturrisikosenkende Therapie erhalten, 70% sind inadäquat versorgt (Hadji et al. 2021). Zu Antiresorptiva belegt die aktuelle publizierte Evidenz (Morley et al.), dass die Adhärenz zur verordneten Therapie bereits innerhalb der ersten Monate nach Beginn der Therapie abnimmt, für orale Bisphosphonate nach 1 Jahr nur noch 30% beträgt, für Zoledronat 20%, mit dem Vorteil, dass bereits eine Infusion bei Frauen ab 65 Jahren das Frakturrisiko für bis zu 24 Monate mit erniedrigt liegenden Knochendichtewerten senken kann (Reid et al 2018), für Denosumab lag die Adhärenz nach einem Jahr bei 66%. Diese Daten bestätigen ähnliche Daten zur Adhärenz aus Deutschland (Hadji et al 2016, O'Kelly et al 2022), sodass die Versorgungssituation in Deutschland für Osteoporosepatientinnen deutlichen Verbesserungsbedarf aufweist.

(untenstehend zusammenfassende zitierte Quellen)

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhten Frakturrisiko die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Für antiresorptive Therapieoptionen wurde in Ermangelung fehlender direkter Vergleichsstudien mit einem Fraktarendpunkt bewusst keine Wertung vorgenommen, da deren Einsatz von der individuell vorliegenden Nutzen-Risiko Abwägung abhängig seien sollte. Für Teriparatid und Romosozumab liegen dagegen Daten aus Head to Head Studien (Hadji et al. 2012, Kendler et al. 2017, Saag et al. 2017 und Metaanalysen vor (Simpson et al. 2020, Davis et al. 2020), die die Überlegenheit des osteoanabolen Therapieansatzes im Vergleich zum oralen Bisphosphonat in der Frakturrisikosenkung belegen. Diese Überlegenheit in der Frakturrisikosenkung ist nachgewiesen für Wirbelfrakturen, periphere Frakturen und proximale Femurfrakturen. Romosozumab und Teriparatid sind deswegen bei Hochrisikopatient*innen besonders empfohlen, wie in zwei Statements des Dachverbandes Osteologie 2019 und 2020 hervorgehoben, die in die derzeitige Aktualisierung der Leitlinie als Empfehlung einfließen. Hinsichtlich der Behandlung von Hochrisikopatientinnen besteht international zudem Konsens mit entsprechenden Empfehlungen der US Endocrine Society (Shoback et al. 2021) und der UK Guidelines (zusammengefasst in Greggson et al 2022, SIGN) sowie nach einem aktuellen Review zum Thema Management von Hochrisikopatientinnen in Verbindung mit den klinischen Definitionen der Hochrisikosituation (Curtis et al. 2021). Diese umfassen das sog imminente, also drohende Frakturrisiko nach mindestens einer moderaten bis schweren Wirbelkörperfraktur und/ oder Schenkelhalsfraktur in den unmittelbar zurückliegenden 12-24 Monaten. In einer solchen Hochrisikosituation ist eine rasche, schnell und effektiv wirksame Therapie indiziert. Diese Voraussetzungen erfüllen die osteonabol wirksamen Therapien Teriparatid und

Romosozumab, die gleichzeitig die Knochenstruktur verbessern. Stellt ein osteoanaboler Therapieansatz keine Alternative aufgrund von bestehenden Kontraindikationen, Unverträglichkeiten oder der klinischen Gesamtsituation dar, so sind alternativ international parenterale Therapieansätze mit hochpotenten Antiresorptiva (Zoledronat oder Denosumab) als Therapie empfohlen, da sie das Frakturrisiko schnell senken (Laura et al. 2021). Die oralen Bisphosphonate sind in diesen Hochrisikosituationen in der Regel nicht Therapie erster Wahl, dies aufgrund des nicht so schnell eintretenden Frakturrisikosenkenden Effektes (Laura et al.2021), allerdings ist individuell eine sorgfältige Nutzen-Risikoabwägung unter Einbeziehung der Komorbiditäten und Patientenpräferenzen indiziert.

alphabetisch sortierte Quellen

Curtis, E. M., Reginster, J. Y., Al-Daghri, N., Biver, E., Brandi, M. L., Cavalier, E., ... & Cooper, C. (2022). Management of patients at very high risk of osteoporotic fractures through sequential treatments. *Aging Clinical and Experimental Research*, 1-20

Davis S, Simpson E, Hamilton J, James MM, Rawdin A, Wong R, Goka E, Gittoes N, Selby P. Denosumab, raloxifene, romosozumab and teriparatide to prevent osteoporotic fragility fractures: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2020 Jun;24(29):1-314. doi: 10.3310/hta24290. PMID: 32588816; PMCID: PMC7357239.

Gregson, C. L., Armstrong, D. J., Bowden, J., Cooper, C., Edwards, J., Gittoes, N. J. L., ... & Compston, J. (2022). UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos* 17: 58.

Hadji P, Schweikert B, Kloppmann E, Gille P, Joeres L, Toth E, Möckel L, Glüer CC. Osteoporotic fractures and subsequent fractures: imminent fracture risk from an analysis of German real-world claims data. *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Sep;304(3):703-712. doi: 10.1007/s00404-021-06123-6. Epub 2021 Jul 11. PMID: 34247254; PMCID: PMC8325652.

Hadji P, Zanchetta JR, Russo L, Recknor CP, Saag KG, McKiernan FE, Silverman SL, Alam J, Burge RT, Krege JH, Lakshmanan MC, Masica DN, Mitlak BH, Stock JL. The effect of teriparatide compared with risedronate on reduction of back pain in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2012 Aug;23(8):2141-50. doi: 10.1007/s00198-011-1856-y. Epub 2011 Dec 13.

Hadji, P., Kyvernitakis, I., Kann, P. H., Niedhart, C., Hofbauer, L. C., Schwarz, H., ... & Schmid, T. (2016). GRAND-4: the German retrospective analysis of long-term persistence in women with osteoporosis treated with bisphosphonates or denosumab. *Osteoporosis International*, 27(10), 2967-2978.

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/183-001> AWMF Registernummer 183 – 001 S3-Leitlinie

Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose, letzter Zugriff: 24.11.2022

<https://www.sign.ac.uk/media/1812/sign-142-osteoporosis-v3.pdf>, letzter Zugriff 10.12.2022

Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, Bagur A, Malouf-Sierra J, Lakatos P, Fahrleitner-Pammer A, Lespessailles E, Minisola S, Body JJ, Geusens P, Möricke R, López-Romero P. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):230-240. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32137-2.

Laura, Iconaru, et al. "Which treatment to prevent an imminent fracture?." *Bone reports* 15 (2021): 101105.

Morley, J., Moayyeri, A., Ali, L., Taylor, A., Feudjo-Tepie, M., Hamilton, L., & Bayly, J. (2020). Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Osteoporosis International*, 31(3), 533-545.

O'Kelly J, Bartsch R, Kossack N, Borchert J, Pignot M, Hadji P. Real-world effectiveness of osteoporosis treatments in Germany. *Arch Osteoporos*. 2022 Aug 31;17(1):119. doi: 10.1007/s11657-022-01156-z.

Reid, I. R., Horne, A. M., Mihov, B., Stewart, A., Garratt, E., Wong, S., ... & Gamble, G. D. (2018). Fracture prevention with zoledronate in older women with osteopenia. *New England Journal of Medicine*.

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

Shoback, D., Rosen, C. J., Black, D. M., Cheung, A. M., Murad, M. H., & Eastell, R. (2020). Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(3), 587-594.

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

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5. Kapitel § 7 Abs. 6 2022-B-274-z

Kontaktdaten

Ergänzend zu dem Gutachten durch andere Fachgesellschaften legt hier die DEGAM ihre zusätzlichen sowie divergierenden Einschätzungen dar

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhten Frakturrisiko

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? ...

Der derzeit gültige Standard in Deutschland folgt der DVO-Leitlinie Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose¹. Darin wird ab einem 30%-igen Risiko für osteoporosetypische Frakturen (klinische und radiologische Wirbelkörperfrakturen sowie hüftnahe Frakturen des Oberschenkels) bezogen auf die nächsten 10 Jahre eine spezifische Osteoporosetherapie empfohlen. Diese Leitlinie befindet sich derzeit in Überarbeitung, wobei gegebenenfalls neue Schwellenwerte noch nicht konsentiert wurden. Unstrittig ist, dass neben der spezifischen Therapie eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D und Kalzium sichergestellt sein muss. Außerdem gehören zu den dringend empfohlenen Basismaßnahmen eine ausgewogene Ernährung, Vermeidung von Untergewicht und regelmäßige, dem funktionellen Status angepasste körperliche Bewegung und Belastung sowie Sturzvermeidung. Dabei wirkt die Teilnahme an einer Selbsthilfegruppe unterstützend. Bei Hinweisen auf eine sekundäre Osteoporose ist eine weitere Abklärung und ggf. optimierte Therapie der Grunderkrankung erforderlich. Zu Details sei auf die o.g. Leitlinie verwiesen, zur Versorgungspraxis auf die Stellungnahme der anderen Fachgesellschaften.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhten Frakturrisiko die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die oben zitierte gültige Leitlinie besagt: Für die individuelle Auswahl der Medikamente sollen die möglichen Neben- und Zusatzwirkungen (Kap 10.5.4 Langfassung der o.g. Leitlinie), Kontraindikationen, die Kosten und die Einnahmemodalität berücksichtigt werden. In der Umsetzung sind dabei insbesondere auch Komorbiditäten und Patientenpräferenzen in Sinne einer geteilten Entscheidungsfindung² zu beachten.

Das IQWiG erkannte in seiner Bewertung Romosozumab einen Zusatznutzen gegenüber Alendronat bei postmenopausalen Frauen nach Frakturereignis zu. Allerdings stufte es den Zusatznutzen wegen einer Zunahme zerebrovaskulärer Ereignisse von „beträchtlich“ auf „gering“ ab³. Für Teriparatid fand es einen Zusatznutzen

¹ http://dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202017/Finale%20Version%20Leitlinie%20Osteoporose%202017_end.pdf, zuletzt besucht am 14.12.2022

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9679236/> besucht am 14.12.2022

³ <https://www.iqwig.de/projekte/a20-67.html> besucht am 12.12.2022

Kontaktdaten Ergänzend zu dem Gutachten durch andere Fachgesellschaften legt hier die DEGAM ihre zusätzlichen sowie divergierenden Einschätzungen dar <i>Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)</i>
Indikation gemäß Beratungsantrag Zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhten Frakturrisiko
bezogen auf Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zu Risedronat. Bei sehr hohem imminentem Frakturrisiko sollten bei fehlenden Kontraindikationen diese beiden Therapeutika vorzugsweise den Betroffenen als Initialtherapie vorgeschlagen werden, wobei die genauen Schwellen und Empfehlungsstärken bisher in Deutschland nicht konsentiert sind. Darüberhinausgehende direkte Vergleiche waren dem IQWiG nicht möglich ⁴ , so dass es keine solide Basis für präferentielle Empfehlungen von Denosomab oder iv-Bisphosphonate gegenüber oralen Bisphosphonate gibt, sofern letztere vertragen und konsequent eingenommen werden. Da Alendronat kostengünstig ist und eine lange Verweildauer hat, die somit auch Therapiepausen erlaubt ⁵ , ist es nach Auffassung der DEGAM die bevorzugte Therapie außer bei sehr hohem imminentem Frakturrisiko in den ersten 1-2 Therapiejahren. Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft spricht sich dafür aus, im Regelfall zunächst orale Bisphosphonate einzusetzen ⁶ . Dies steht im Einklang mit internationalen Empfehlungen ⁷

⁴ <https://www.iqwig.de/projekte/a19-10.html> besucht am 12.12.2022

⁵ Fraser LA, Vogt KN, Adachi JD, Thabane L. Fracture risk associated with continuation versus discontinuation of bisphosphonates after 5 years of therapy in patients with primary osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag.* 2011; 7:157-66. Epub 2011 May 9.

⁶ https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/vorab/20200213-Osteoporose.pdf besucht am 12.12.2022

⁷ Compston et al 2017 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28425085/> zuletzt besucht am 12.12.2022