



Bundesamt
für Strahlenschutz

Bericht

**Dual-Röntgen-Absorptiometrie
zur Früherkennung
der primären Osteoporose**

**Wissenschaftliche Bewertung
des Bundesamtes für Strahlenschutz
gemäß § 84 Absatz 3 Strahlenschutzgesetz**

BfS-74/26

Impressum

Bundesamt für Strahlenschutz
Postfach 10 01 49
38201 Salzgitter

Tel.: +49 30 18333-0

Fax: +49 30 18333-1885

E-Mail: ePost@bfs.de

De-Mail: epost@bfs.de-mail.de

www.bfs.de

Bitte beziehen Sie sich beim Zitieren dieses Dokumentes immer auf folgende URN:

urn:nbn:de:0221-2026021058851

Februar 2025

Der vorliegende wissenschaftliche Bericht des Bundesamtes für Strahlenschutz (BfS) zur Früherkennung der primären Osteoporose mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie wurde gemäß § 84 Absatz 3 Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) in Verbindung mit der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur wissenschaftlichen Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten (StrlSchGVwV-Früherkennung) erarbeitet. Dabei wurde das BfS gemäß StrlSchGVwV-Früherkennung Nummer 4 fachlich von einer Sachverständigengruppe beraten, der wir hierfür danken. Diese interdisziplinär besetzte Gruppe unabhängiger Sachverständiger hat unter dem Vorsitz des BfS zweimal getagt und alle relevanten Aspekte diskutiert.

Abschließend wurden die im Rahmen eines Konsultationsverfahrens übermittelten Stellungnahmen einschlägiger Fachkreise geprüft und soweit möglich berücksichtigt.

Die Mitglieder dieser Sachverständigengruppe waren (in alphabetischer Reihenfolge):

| | |
|------------------------------|--|
| Prof. Dr. Stefan Delorme | Deutsches Krebsforschungszentrum |
| Prof. Dr. Marc Kachelrieß | Deutsches Krebsforschungszentrum |
| Dr. Dirk Müller* | Kantonspital Graubünden |
| Prof. Dr. Andreas Roth | Universitätsklinikum Leipzig |
| Dr. Norbert Loskamp | Verband der privaten Krankenversicherung e.V. |
| Prof. Dr. Stefan Sauerland | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| Prof. Dr. Ralf Schmidmaier** | LMU Klinikum München |
| | Der Gemeinsame Bundesausschuss war durch ein Mitglied der Geschäftsstelle vertreten. |

* SVG auf eigenen Wunsch verlassen am 14.08.2024

** SVG auf eigenen Wunsch verlassen am 08.07.2024

Seitens des Bundesamtes für Strahlenschutz waren folgende Personen an der Erstellung des Berichts beteiligt (in alphabetischer Reihenfolge):

| | |
|-----------------------------|--|
| Prof. Dr. Gunnar Brix | Abteilung „Medizinischer und beruflicher Strahlenschutz“ |
| Dr. Theresa Hunger | |
| Dr. Elke Nekolla | |
| Dr. Hugo de las Heras Gala | |
| Dr. Eva Wanka-Pail | |
| Dr. Katharina Stella Winter | |

Das Bundesumweltministerium war durch Herrn Oliver Piel vertreten.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Kurzfassung..... | 6 |
| Abstract | 8 |
| 1 Einleitung..... | 10 |
| 1.1 Hintergrund zur Erkrankung..... | 10 |
| 1.2 Hintergrund zum Untersuchungsverfahren | 11 |
| 1.3 Untersuchungsverfahren in der Früherkennung | 12 |
| 2 Nutzen-Risiko-Bewertung anhand von RCT | 13 |
| 2.1 Forschungsfrage und Herangehensweise | 13 |
| 2.2 Systematische Literaturübersicht..... | 13 |
| 2.2.1 Methoden..... | 13 |
| 2.2.1.1 Literaturrecherche | 14 |
| 2.2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien | 14 |
| 2.2.1.3 Literaturselektion, Qualitätsbewertung und Datenextraktion | 15 |
| 2.2.1.4 Informationssynthese | 15 |
| 2.2.2 Ergebnisse der Literaturrecherche | 16 |
| 2.2.2.1 Erste Stufe: Systematischer Review als Ausgangsreview..... | 16 |
| 2.2.2.2 Zweite Stufe: Randomisierte kontrollierte Studien | 16 |
| 2.2.2.3 Bewertung der eingeschlossenen Studien..... | 22 |
| 2.2.2.4 Ergebnisse der Suche in Studienregistern..... | 23 |
| 2.2.3 Ergebnisse zu Endpunkten | 24 |
| 2.2.3.1 Gesamtmortalität..... | 24 |
| 2.2.3.2 Morbidität | 24 |
| 2.2.3.3 Lebensqualität..... | 28 |
| 2.2.3.4 Sicherheit und Schadenspotential..... | 28 |
| 2.2.4 Diskussion..... | 29 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 3 | Strahlenrisiko und Nutzen-Risiko-Verhältnis | 30 |
| 3.1 | Hintergrund | 30 |
| 3.2 | Methodik | 31 |
| 3.3 | Ergebnisse..... | 31 |
| 3.4 | Diskussion..... | 31 |
| 4 | Bedingungen und Anforderungen an die Früherkennung der primären Osteoporose..... | 32 |
| 4.1 | Einführung und Überblick | 32 |
| 4.2 | Definition der Zielgruppe für die Früherkennung..... | 32 |
| 4.3 | Anforderungen an das persönliche Beratungsgespräch und an die Stellung der rechtfertigenden Indikation | 34 |
| 4.4 | Anforderungen an die Qualifikation des Personals | 34 |
| 4.5 | Technische Qualitätssicherung..... | 34 |
| 4.6 | Anforderungen an die Durchführung und Befundung der Untersuchung | 35 |
| 4.7 | Qualitätssicherung | 36 |
| 5 | Zusammenfassende Bewertung..... | 36 |
| | Anhang | 38 |
| A.1 | Protokoll einer systematischen Literaturübersicht zur Dual-Röntgen-Absorptiometrie zur Früherkennung der primären Osteoporose | 38 |
| A.2 | Im Rahmen der systematischen Literaturübersicht ausgeschlossene Volltexte mit Begründung.. | 48 |
| | Abkürzungsverzeichnis | 49 |
| | Abbildungsverzeichnis..... | 52 |
| | Tabellenverzeichnis..... | 53 |
| | Literaturverzeichnis | 54 |

DUAL-RÖNTGEN-ABSORPTIOMETRIE ZUR FRÜHERKENNUNG DER PRIMÄREN OSTEOPOROSE

Kurzfassung

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, welche in erster Linie durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist. Als Risikofaktoren der primären Osteoporose gelten unter anderem ein fortgeschrittenes Lebensalter, weibliches Geschlecht, frühe Menopause der Frau, positive Familienanamnese, niedriges Körpergewicht, geringe körperliche Aktivität und Kalzium- und Vitamin-D-Mangel. Eine geringe Knochendichte allein verursacht keine klinischen Beschwerden – diese treten erst durch Knochenbrüche (Frakturen) auf, typischerweise in Form von Hüft-, Wirbelkörper- und/oder Ober-/Unterarmfrakturen. Vor dem Auftreten von Frakturen kann die Osteoporose mittels Knochendichtemessung mit Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) erkannt werden. Die zentrale DXA-Messung am proximalen Femur und/oder der Lendenwirbelsäule ist der Goldstandard zur Diagnose und geeignet, das Frakturrisiko vorherzusagen. Für die Therapie stehen unterschiedliche Medikamente zur Verfügung.

Die aktuelle Prävalenz der Osteoporose in Deutschland kann mangels Krankheitsregister nur geschätzt werden. Basierend auf Abrechnungsdaten von Krankenkassen werden zwischen 3,6 und 6,3 Mio. Betroffene mit Osteoporose angenommen, wobei Frauen deutlich häufiger betroffen sind als Männer. Die Frakturrate innerhalb der Osteoporosepopulation liegt bei ca. 50 %.

Die systematische Literaturübersicht des vorliegenden Berichts zielte darauf ab, den Effekt von DXA-Untersuchungen zur Früherkennung der primären Osteoporose zu bewerten. In die Nutzen-Risiko-Bewertung wurden drei randomisierte kontrollierte Studien aus Europa eingeschlossen. Die Studien betrachteten das Auftreten unterschiedlicher Frakturen bei Frauen, die in Abhängigkeit vom Frakturrisiko mittels einer einmaligen DXA gescreent wurden, unabhängig von der Diagnose einer Osteoporose. Die Studien wurden zwischen 2008 und 2014 initiiert und rekrutierten Frauen im Alter von 65-90 Jahren. Für Frauen unter 65 Jahre und Männer jeden Alters liegen keine randomisierten kontrollierten Studien vor. Je nach Studie wurden ca. 11.000 bis ca. 34.200 Frauen eingeschlossen, die zwischen drei und fünf Jahre nach der DXA beobachtet wurden. Die Voraussetzungen für die Durchführung der DXA richtete sich in zwei der drei Studien nach dem FRAX® (10-Jahres-Frakturrisiko für Hüftfrakturen bzw. für schwere osteoporotische Frakturen (MOF)), in die dritte Studie wurden per se nur Frauen mit mindestens einem Risikofaktor für Osteoporose eingeschlossen, wobei die Risikofaktoren aus dem FRAX® abgeleitet wurden. Insgesamt lag die Teilnahme in den Screening-Gruppen an der einmaligen DXA-Untersuchung zwischen 71 % und 92 %. Den Kontrollgruppen wurde während der Screening-Phase keine DXA angeboten. Die Frauen der Kontrollgruppe erhielten die übliche Versorgung außerhalb der Studie, was teilweise jedoch ebenfalls zu einer deutlichen Inanspruchnahme von DXA-Untersuchungen führte (bis zu 25 %).

Die Analysen zur Morbidität im vorliegenden Bericht umfassen sowohl Primäranalysen von allen 57.800 randomisierten Frauen, als auch Sekundäranalysen von 35.400 Frauen. Die Sekundäranalysen beschränken sich auf die Studienpopulationen, für die Informationen zum Frakturrisiko und zum Follow-up vorhanden sind. Für alle drei Studien liegen Daten zu den Frakturen insgesamt und Hüftfrakturen vor, Angaben zu osteoporotischen Frakturen und MOF jeweils nur für zwei der drei Studien. Keine Studie liefert Informationen zu Frakturen der Wirbelkörper. Bei den Metaanalysen zeigt sich bei den Primäranalysen für keine Frakturart ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Screening- und der Kontrollgruppe. Einzig die SCOOP-Studie als einzelne Studie zeigt eine statistisch signifikante relative Risikoreduktion der Hüftfrakturen um 25 % (risk ratio (RR)=0,75; 95%-KI: 0,62-0,92). Insgesamt wurden in den drei Studien ca. 22 Hüftfrakturen pro 1.000 Teilnehmerinnen in der DXA-Gruppe beobachtet, in den Kontrollgruppen ohne Screening ca. 27 pro 1.000. Bei den Metaanalysen im Rahmen der Sekundäranalyse ergibt sich im Vergleich der Gruppen mit versus ohne DXA-Screening eine statistisch signifikante relative Risikoreduktion der Hüftfrakturen um 17 % (RR=0,83; 95%-KI: 0,73-0,93).

Hinsichtlich des Schadenspotentials liegen keine Daten vor.

Für das Screening mit einer einmaligen DXA zeigt sich auf Grundlage schwacher Evidenz für Frauen im Alter von 65-90 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor oder einem hohen 10-Jahres-Risiko mittels FRAX® und einer Nachbeobachtungsdauer von drei bis fünf Jahren eine Reduktion des Risikos für Hüftfrakturen.

Eine DXA-Messung ist im Vergleich zu anderen Röntgenverfahren mit einer äußerst geringen Strahlendosis verbunden. Die Strahlenexposition ist bei den gängigen Geräten durchwegs sehr niedrig: die Oberflächendosis für Lendenwirbelsäulenaufnahmen liegt unter 100 µGy, die resultierende effektive Dosis unter 0,01 mSv. Das damit assoziierte Strahlenrisiko ist so gering, dass es als vernachlässigbar angesehen werden kann. Auch wiederholte DXA-Messungen im Rahmen einer Früherkennungsmaßnahme ändern an dieser Risikobewertung nichts.

Insgesamt kann also von einem ausreichend hohen Nutzen-Risiko-Verhältnis ausgegangen werden. Die Durchführung der DXA zur Früherkennung einer Osteoporose bei Frauen ab 65 Jahren, die ein 10-Jahres-Risiko mittels FRAX® für schwere osteoporotische Frakturen von $\geq 15\%$ aufweisen, ist aus Perspektive des Strahlenschutzes gerechtfertigt. Da der FRAX® das Frakturrisiko über einen Zeithorizont von 10 Jahren abbildet, sollte bei unveränderten Risikofaktoren eine erneute Durchführung der Früherkennungsuntersuchung frühestens nach Ablauf dieses Zeitraums in Betracht gezogen werden.

DUAL X-RAY ABSORPTIOMETRY SCREENING TO DETECT PRIMARY OSTEOPOROSIS

Abstract

Osteoporosis is a systemic skeletal disease that is primarily characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue. Risk factors for primary osteoporosis include advanced age, female gender, early menopause in women, positive family history, low body weight, low physical activity, and calcium and vitamin D deficiency. Low bone density alone does not cause clinical symptoms - these only occur as a result of bone fractures, typically in the form of hip, vertebral body, and/or upper/lower arm fractures. Before fractures occur, osteoporosis can be detected by bone density measurement with dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Central DXA measurement of the proximal femur and/or lumbar spine is the gold standard for diagnosis and is suitable for predicting the risk of fracture. Various medications are available for treatment.

Due to the absence of a disease register, the current prevalence of osteoporosis in Germany can only be estimated. Based on billing data from health insurance companies, between 3.6 and 6.3 million people are assumed to have osteoporosis, with women being affected significantly more often than men. The fracture rate within the osteoporosis population is around 50%.

The systematic literature review of this report aimed to evaluate the effect of DXA examinations for the early detection of primary osteoporosis. Three randomized controlled trials from Europe were included in the benefit-risk assessment. The studies examined the occurrence of different fractures in women who were screened using a single DXA scan depending on the fracture risk, regardless of the diagnosis of osteoporosis. The studies were initiated between 2008 and 2014 and recruited women aged 65-90 years. There are no randomized controlled trials for women under 65 years of age and men of any age. Depending on the study, about 11,000 to about 34,200 women were included and followed up between three and five years after the DXA. In two of the three studies, the requirements for conducting the DXA were based on FRAX[®] (10-year fracture risk for hip fractures or for major osteoporotic fractures (MOF)); in the third study, only women with at least one risk factor for osteoporosis derived from FRAX[®] were included. Overall, participation in the single DXA screening groups was between 71 % and 92 %. The control groups were not offered DXA during the screening phase. The women in the control group received the usual care outside the study, which in some cases also led to an increased use of DXA examinations (up to 25 %).

The analyses of morbidity in this report include both primary analyses of all 57,800 randomized women and secondary analyses of 35,400 women. The secondary analyses are limited to the study populations for which information on fracture risk and follow-up is available. Data on total fractures and hip fractures are available for all three studies, but information on osteoporotic fractures and MOF is only available for two of the three studies. No study provided information on vertebral fractures. In the meta-analyses, the primary analyses did not show a statistically significant difference between the screening and control groups for any type of fracture. Only the SCOOP study, as an individual study, showed a statistically significant relative risk reduction for hip fractures of 25 % (risk ratio (RR)=0.75; 95% CI: 0.62-0.92). In total, around 22 hip fractures per 1,000 participants were observed in the DXA group in the three studies, and around 27 per 1,000 in the control groups without screening. In the meta-analyses comparing the groups with versus without DXA screening, there was a statistically significant relative risk reduction in the secondary analysis of hip fractures of 17 % (RR=0.83; 95% CI: 0.73-0.93).

No data were available regarding the potential for harm.

Based on weak evidence, screening with a single DXA shows a reduction in the risk of hip fractures for women aged 65-90 years with at least one risk factor or a high 10-year risk using FRAX[®] and a follow-up period of three to five years.

A DXA measurement is associated with an extremely low radiation dose compared to other X-ray procedures. Radiation exposure is consistently very low with standard equipment: the surface dose for lumbar spine images is below 100 μGy , the resulting effective dose is less than 0.01 mSv. The associated radiation risk is so low that it can be considered negligible. Even repeated DXA examinations as part of a screening measure do not change this risk assessment.

Overall, a sufficiently high benefit-risk ratio can therefore be assumed. Performing a DXA for the early detection of osteoporosis in women aged 65 and over who have a 10-year risk of severe osteoporotic fractures of $\geq 15\%$ using FRAX[®] is justified from a radiation protection perspective. Since the FRAX[®] reflects the fracture risk over a time horizon of 10 years, a repeat screening examination should only be considered after this period has elapsed, assuming risk factors remain unchanged.

1 Einleitung

Nach § 83 Absatz 2 Strahlenschutzgesetz (StrlSchG) sind Strahlenanwendungen am Menschen nur zulässig, wenn der Nutzen das Strahlenrisiko überwiegt. Dieses Rechtfertigungsprinzip gilt für jede Anwendung ionisierender Strahlung oder radioaktiver Stoffe am Menschen. Früherkennungsuntersuchungen stellen für die Rechtfertigung eine besondere Herausforderung dar, da die überwiegende Anzahl der untersuchten Personen nicht erkrankt ist und somit keinen unmittelbaren gesundheitlichen Nutzen aus der Früherkennung zieht. Dementsprechend ist die Früherkennung mittels ionisierender Strahlung oder radioaktiver Stoffe zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten nach dem StrlSchG nur zulässig, wenn eine Rechtsverordnung nach § 84 Absatz 2 StrlSchG dies vorsieht. Das Bundesumweltministerium ist ermächtigt, durch Rechtsverordnung festzulegen, welche Früherkennungsuntersuchungen unter welchen Voraussetzungen für eine besonders betroffene Personengruppe zulässig sind. Dabei sind die Ergebnisse der wissenschaftlichen Bewertung des Bundesamts für Strahlenschutz (BfS) zu berücksichtigen. Das Verfahren der wissenschaftlichen Bewertung durch das BfS ist in der Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur wissenschaftlichen Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten (StrlSchGVwV-Früherkennung) geregelt [1]. Gemäß dieser erfolgt im Rahmen einer ausführlichen Begutachtung eine Nutzen-Risiko-Bewertung sowie die Darlegung von Bedingungen und Anforderungen an die Durchführung der Früherkennungsuntersuchung (Nummer 3.2 StrlSchGVwV-Früherkennung).

Für die DXA liegt derzeit keine strahlenschutzrechtliche Zulassungsverordnung vor, sie darf daher aktuell an Personen ohne Symptome oder konkreten Krankheitsverdacht nicht angewendet werden.

Personen, die als Patient*innen gelten, weil sie an einer Grunderkrankung leiden, die eine Osteoporose auslösen können, oder eine Therapie erhalten, in deren Zusammenhang die Durchführung einer DXA indiziert ist, sind von den Regelungen der Früherkennung nicht betroffen, sondern erhalten die im Rahmen der Heilkunde notwendige Diagnostik.

Der vorliegende Bericht enthält die ausführliche Begutachtung für die Früherkennung der primären Osteoporose mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie, welche das BfS unter Beteiligung von Sachverständigen erstellt hat. Der Entwurf des Berichts wurde im Rahmen eines Konsultationsverfahrens zur Stellungnahme an einschlägige Fachkreise übermittelt. Die Stellungnahmen wurden geprüft und soweit möglich berücksichtigt.

1.1 Hintergrund zur Erkrankung

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, welche in erster Linie durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist [2]. Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) definiert die Osteoporose allein anhand des Knochenmineralgehalts, der durch einer Knochendichtemessung mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (dual X-ray absorptiometry, DXA) am proximalen Femur und/oder an der Lendenwirbelsäule (LWS) bestimmt wird [3]. Andere Definitionen berücksichtigen, dass neben der Knochendichte auch weitere Faktoren das Frakturrisiko bestimmen [2]. Osteoporose führt zu einer erhöhten Frakturrate, typischerweise in Form von Hüft-, Wirbelkörper- und Ober-/Unterarmfrakturen [2]. Als Risikofaktoren der primären Osteoporose gelten unter anderem ein fortgeschrittenes Lebensalter, weibliches Geschlecht, frühe Menopause der Frau, positive Familienanamnese, niedriges Körpergewicht, mangelnde körperliche Aktivität und Kalzium- und Vitamin-D-arme Ernährung [4]. Eine sekundäre Osteoporose kann im Zusammenhang mit verschiedenen chronischen Erkrankungen oder medikamentösen Therapien auftreten. Eine manifeste Osteoporose liegt vor, wenn zusätzlich zur verminderten Knochendichte mindestens eine Fragilitätsfraktur aufgetreten ist, also eine Fraktur ohne (adäquates) Trauma.

Die aktuelle Prävalenz der Osteoporose in Deutschland kann mangels Krankheitsregister nur abgeschätzt werden. Basierend auf Krankenkassendaten wird geschätzt, dass ca. 10 % der Frauen und ca. 3 % der Männer unter 65 Jahren sowie ca. 47 % der Frauen und ca. 8 % der Männer ab 65 Jahren in 2016 eine Osteoporose aufwiesen. Bei über 70-Jährigen sind ca. 40 % der Frauen und ca. 7 % der Männer betroffen [5]. Übertragen auf die gesamte deutsche Bevölkerung gibt es zwischen 3,6 und 6,3 Mio. Betroffene mit Osteoporose [5, 6]. Die Rate osteoporotischer Frakturen innerhalb der Osteoporosepopulation betrug ca. 50 % [6].

Eine geringe Knochendichte allein verursacht keine klinischen Beschwerden, diese treten erst durch Knochenbrüche auf. Osteoporotische Frakturen gehen einher mit Funktionsausfällen, Immobilität, chronischen Schmerzen und verminderter Lebensqualität [4, 7]. Auch ein Mortalitätsanstieg nach osteoporotischen Frakturen wird berichtet [8]. Zur Vermeidung solcher Frakturen können prophylaktische (verhaltensbezogene) Maßnahmen und spezifische medikamentöse Therapien eingesetzt werden. Der Nutzen einer medikamentösen Behandlung zur Vermeidung klinisch bedeutsamer Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (T-Score < -2,5 gemessen mit zentraler DXA; siehe Kapitel 1.2) ohne Vorfrakturen wurde in einer Untersuchung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) aus 2010 gezeigt [4]. Für Frauen mit einer weniger erniedrigten Knochendichte konnte in Studien ebenfalls ein Nutzen einer medikamentösen Therapie festgestellt werden [9].

1.2 Hintergrund zum Untersuchungsverfahren

Entscheidende Bedeutung bei der Diagnose der Osteoporose kommt der Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) zu. Dabei wird der Mineralgehalt des Knochens pro Flächen- oder Volumeneinheit aus der Abschwächung der durchtretenden Röntgenstrahlung geschätzt. Der Goldstandard ist die zentrale DXA, gemessen am proximalen Femur und/oder an der Lendenwirbelsäule [4]. Die zentrale DXA-Messung ist geeignet zur Knochendichtemessung und Diagnose der Osteoporose sowie zur Abschätzung des Frakturrisikos und der Effektivität von Therapien [4]. Die Untersuchung geht mit einer sehr niedrigen Strahlenexposition einher (1 bis 3 Mikrosievert effektive Dosis), die Untersuchungszeit beträgt 5 bis 10 Minuten [10].

Unter dem sogenannten T-Score (T-Wert) versteht man die Abweichung der gemessenen Knochendichte (bone mineral density, BMD) vom Mittelwert eines jungen, gesunden Erwachsenen, gemessen in Gramm pro Quadratcentimeter. Ist der T-Wert der DXA-Messung geringer als -2,5 Standardabweichungen (SD) vom Mittelwert einer jungen, gesunden Person gleichen Geschlechts, so liegt eine Osteoporose vor [3]. Werte zwischen -1 und -2,5 SD werden als Osteopenie und somit als Vorstufe zur Osteoporose eingestuft. Jede Verringerung der Knochendichte um eine SD verdoppelt in etwa das Frakturrisiko [11].

Die Frakturvorhersage einer einmaligen DXA bleibt über mehrere Jahre gültig. Die DXA-Messung ist in hohem Grad standardisiert, und es stehen umfangreiche Referenzdaten unterschiedlicher Personenkollektive zur Verfügung [10].

Die Knochendichtemessung mittels DXA wird derzeit in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen bei vorangegangenen osteoporotischen Frakturen oder zur Therapieentscheidung gezahlt [12].

Neben der DXA existieren weitere radiologische Verfahren wie die quantitative Computertomografie (QCT), die Dual-X-Ray Laser Absorptiometrie (DXL), die digitale Radiogrammetrie (DXR) und die radiografische Absorptiometrie (RA) [4, 13]. Als Methoden ohne Röntgenstrahlung werden quantitative Ultraschallverfahren (QUS) eingesetzt, die jedoch nicht die Routinemessung darstellen sollen [13], da sie nicht ausreichend standardisiert sind, keine zentralen Messungen ermöglichen und die Korrelation mit DXA-Werten zu ungenau ist [4]. Darüber hinaus gibt es mehrere Risiko-Scores, die anhand von klinischen Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen niedriger Knochendichte errechnen bzw. ggf. unter Einbeziehung der Knochendichtemessung das Frakturrisiko vorhersagen (beispielsweise das Modell des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e. V. (DVO-Modell), das QFracture risk tool oder das Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®).

1.3 Untersuchungsverfahren in der Früherkennung

Der Nutzen der Knochendichtemessung bei postmenopausalen Frauen ohne vorbestehende osteoporotische Frakturen wurde 2013 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) auf Grundlage einer wissenschaftlichen Bewertung des IQWiG [4] beurteilt. Zusammenfassend wurde festgestellt, „dass es einen Hinweis auf einen Nutzen der Knochendichtemessung für postmenopausale Frauen ohne vorbestehende osteoporosetypische Frakturen gibt, wenn die Knochendichte mittels zentraler DXA-Messung bestimmt wurde“ [10]. Jedoch leitete sich dieser Hinweis lediglich aus der Wechselwirkung zwischen Knochendichte und Therapieeffekt ab und beruht auf den Ergebnissen einer einzelnen Studie.

Unter Gesichtspunkten des Strahlenschutzes stellte die Strahlenschutzkommission in einer Stellungnahme 2015 fest, dass „die Anwendung der DXA zur [...] Ermittlung der Knochendichte zur Früherkennung einer postmenopausalen Osteoporose nicht gerechtfertigt ist, wenn nicht zusätzliche Risikofaktoren vorliegen“ [14]. In jedem Fall sei die rechtfertigende Indikation zu stellen.

Eine vergleichende Nutzenbewertung des European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) kam anhand von drei Screening-RCT (randomized controlled trial, randomisiert kontrollierte Studie) zu dem Ergebnis, dass ein allgemeines Screening auf Osteoporose keinen Vorteil bezüglich symptomatischer Frakturen bringt [15]. Nach Abschluss der Evidenzrecherche der EUnetHTA-Bewertung wurden Ergebnisse einer weiteren Studie publiziert [16]. Diese neue Studie und Ergebnisse zweier weiterer Studien flossen in eine Metaanalyse ein, in der Daten von insgesamt über 40.000 Teilnehmerinnen zusammengeführt wurden [17]. Obwohl nur eine der einbezogenen Studien für einen einzelnen Endpunkt einen statistisch signifikanten Vorteil zeigte, liefert die gemeinsame Analyse einen Hinweis auf ein reduziertes Frakturrisiko in der Screening-Gruppe, vor allem für Hüftfrakturen (hazard ratio (HR) von 0,80; 95%-Konfidenzintervall (KI): 0,71-0,91).

Die U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) empfiehlt seit 2018 das Osteoporose-Screening mittels Knochendichtemessung (üblich: DXA an Hüfte und LWS; oder: periphere DXA und QUS) für Frauen ab 65 Jahren sowie für postmenopausale Frauen unter 65 Jahren, bei denen ein erhöhtes Risiko vorliegt [7]. Aktuell werden die Empfehlungen überarbeitet, der vorliegende Entwurf hält an diesen Empfehlungen fest [18].

Die kanadische Leitlinie aus dem Jahr 2023 empfiehlt die Knochendichtemessung bei Männern und postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 64 Jahren mit einer früheren osteoporosebedingten Fraktur oder mindestens zwei klinischen Risikofaktoren, für Personen ab 65 Jahren mit einem klinischen Risikofaktor sowie für Personen ab 70 Jahren ohne Einschränkung [19].

In Europa gibt es derzeit keine allgemein akzeptierte Leitlinie für ein Screening der Bevölkerung zur Identifizierung von Patienten mit Osteoporose oder solchen mit hohem Frakturrisiko [20]. Laut einer Umfrage, die von 19 EUnetHTA-Partnern aus 15 Partnerländern für den EUnetHTA-Bericht beantwortet wurde, bietet derzeit keiner ein Screening für die Allgemeinbevölkerung an [15]. In einigen EU-Ländern wird ein opportunistisches Screening angeboten, um Personen mit einem hohen Frakturrisiko zu identifizieren [15].

Die Autor*innen der Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e. V. (DVO) von 2023 empfehlen eine abgestufte Basisdiagnostik für postmenopausale Frauen und Männer ab 50 Jahren in Abhängigkeit vom individuell vorliegenden Frakturrisikofaktorenprofil sowie für Frauen und Männer ab 70 Jahren, falls daraus spezifische therapeutische Konsequenzen abgeleitet werden sollen [2]. Die Basisdiagnostik beinhaltet Anamnese mit Erfassung von Fraktur-Risikofaktoren, klinische Befunderhebung, Knochendichtemessung mittels DXA, Basislabor sowie gegebenenfalls bildgebende Diagnostik bei klinischen Hinweisen auf osteoporotische Wirbelkörperfrakturen. Das Frakturrisiko ist anhand des DVO-Risikomodells von 2023 abzuschätzen, eine spezifische Frakturrisikoschwelle zur Basisdiagnostik existiert nicht.

2 Nutzen-Risiko-Bewertung anhand von RCT

2.1 Forschungsfrage und Herangehensweise

Die Fragestellung der Nutzen-Risiko-Bewertung lautet: Welchen Nutzen und welche Risiken beinhaltet die Anwendung der DXA zur Früherkennung der primären Osteoporose?

Die Bewertung untersucht, ob die Anwendung der DXA auch bei Personen, die aufgrund ihrer demographischen Merkmale (Alter, Geschlecht, BMI), ihres Lebensstils (Tabak-, Alkoholabusus) und/oder ihrer Familienanamnese (Hüftfraktur eines Elternteils) ein erhöhtes Risiko für Osteoporose haben, aus Perspektive des Strahlenschutzes gerechtfertigt ist. Diese Form der Osteoporose, die nicht als Folge einer anderen Erkrankung oder Therapie anzusehen ist, bezeichnet der Bericht als „primäre“ Osteoporose. Die anderen Formen als Folge einer anderen Erkrankung oder Therapie als „sekundäre Osteoporose“.

Die Betrachtung des Nutzens fokussiert auf positive Effekte der Früherkennungsuntersuchung, die relevant für die Zielgruppe sind. Dabei wird die gesamte Screening-Kette berücksichtigt, die von der Auswahl der Teilnehmenden über die Durchführung der Früherkennungsuntersuchung und die Therapieentscheidung bis hin zu patientenrelevanten Endpunkten reicht. Das Risiko umfasst sowohl den Schaden durch unerwünschte Wirkungen als auch das Strahlenrisiko.

Grundlage der Nutzen-Schaden-Bewertung in diesem Kapitel ist eine systematische Literaturübersicht (Kapitel 2.2). Eine Bewertung der Strahlenexposition und des damit verbundenen Strahlenrisikos findet sich in Kapitel 3.

2.2 Systematische Literaturübersicht

2.2.1 Methoden

Die Forschungsfrage wurde anhand einer systematischen Literaturübersicht nach den Methoden der evidenzbasierten Medizin untersucht. Als Grundlage für das Vorgehen dienten das PRISMA-Statement (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [21] sowie das Handbuch der Cochrane Collaboration [22]. Die Methodik und das konkrete Vorgehen für die Literaturübersicht inklusive der Datenbank-Suchstrategie wurden vorab in einem Review-Protokoll (siehe Anhang A.1) festgehalten und mit der Sachverständigengruppe konsentiert.

Um möglichst effizient vorzugehen, wurden in Anlehnung an das Rapid Review-Verfahren nach Garritty et al. 2021 einige Schritte eines vollen systematischen Reviews beschleunigt oder abkürzt [23]. Von diesem Ansatz wurde insbesondere die stufenweise Berücksichtigung von Evidenz übernommen. Das bedeutet in diesem Fall, dass zunächst existierende systematische Reviews zum Thema gesucht wurden, die als Ausgangsreview dienen können. Diese wurden auf Eignung und methodische Qualität anhand der Kriterien der AMSTAR 2 Checkliste (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews) [24] geprüft. Die darin identifizierten RCT bzw. die entsprechenden Publikationen wurden berücksichtigt. Für im Ausgangsreview ausgeschlossene RCT wurde anhand der dort genannten Ausschlussgründe geprüft, ob eine Aufnahme in den Literaturpool dennoch sinnvoll sein könnte. Anschließend wurde in der zweiten Stufe nach neuen RCT und aktuelleren Publikationen zu den aus dem Ausgangsreview identifizierten RCT gesucht, welche im Anschluss an den Recherchezeitraum des Ausgangsreviews bis zum Stichtag der Recherche des BfS erschienen sind. Beobachtungsstudien wurden nicht berücksichtigt.

Um die Forschungsfrage im Hinblick auf die Literatursuche und -auswahl zu präzisieren, wurden ihre Kernelemente nach dem PICOS-Schema (Population, Intervention, Comparator, Outcome (Zielkriterien), Studientypen) in der untenstehenden Tabelle näher definiert (Tabelle 2.2-1).

Tabelle 2.2-1 Forschungsfrage im PICOS-Schema

| | |
|--------------|---|
| Population | <ul style="list-style-type: none"> • Allgemeinbevölkerung, auch selektiert anhand von Risiko-Scores oder Risikofaktoren |
| Intervention | <ul style="list-style-type: none"> • DXA-Screening |
| Komparator | <ul style="list-style-type: none"> • kein Screening • übliche Versorgung |
| Outcome | <p>Primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • krankheitsspezifische/frakturbedingte Mortalität <p>Sekundär:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • krankheitsspezifische Morbidität (symptomatische Frakturen, Schmerz, funktionelle Einschränkung) • Überdiagnose • Lebensqualität |
| Studientypen | <ul style="list-style-type: none"> • 1. Stufe: systematischer Review • 2. Stufe: RCT |

DXA: dual X-ray absorptiometry, RCT: randomized controlled trial

2.2.1.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche für die erste Stufe wurde zuletzt am 07.08.2023 in den elektronischen Datenbanken MEDLINE (via PubMed®), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) und International HTA Database durchgeführt. Die Suchstrategie beinhaltete Thesaurus- und Klartextbegriffe für Osteoporose, Knochendichte, DXA, Screening bzw. Früherkennung und systematische Übersichtsarbeiten sowie Metaanalysen, die mit geeigneten Operatoren verknüpft wurden (Anhang A.1). Publikationszeitraum und Sprache wurden auf Ebene der Datenbankabfrage nicht eingegrenzt. In der Literaturrecherche wurden systematische Reviews mit oder ohne Metaanalyse gesucht, welche die Forschungsfrage zu Nutzen und Risiken der Anwendung der DXA zur Früherkennung der primären Osteoporose adressieren.

Die Literaturrecherche für die zweite Stufe wurde zuletzt am 01.02.2024 in den elektronischen Datenbanken MEDLINE (via PubMed®) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde mit Beginn im April 2022 so gewählt, dass er an den letzten Suchzeitpunkt des Ausgangsreviews anschloss. Die Suchstrategie war bis auf einen Filter für die Selektion nach RCT statt Klartextbegriffen für systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen identisch zu dem der ersten Stufe (Anhang A.1).

Zusätzlich zur elektronischen Datenbanksuche wurden die Referenzlisten eingeschlossener Publikationen per Handsuche hinsichtlich möglicher weiterer relevanter Veröffentlichungen gesichtet. Außerdem wurde am 30.01.2024 in Studienregistern (ClinicalTrials.gov, EU-CTR, Deutsches Register Klinischer Studien) nach bisher unveröffentlichten Studien zum Thema recherchiert.

2.2.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl der Literaturstellen aus der Datenbankrecherche orientierten sich für die Endpunkte Mortalität und Morbidität an der PICOS-Fragestellung (Tabelle 2.2-2). Für die Analyse der weiteren Endpunkte wurden ebenfalls die eingeschlossenen Referenzen herangezogen.

Die Zielpopulation sind Personen der Allgemeinbevölkerung, auch anhand von klinischen Risikofaktoren bzw. Risiko-Scores selektierte Personen. Gemäß Tabelle 2.2-1 wurde als Intervention das DXA-Screening definiert. Dabei ist im Sinne des Intention-to-treat-Prinzips (ITT-Prinzip) die Randomisierung in die

Screening-Gruppe, und damit das Angebot einer DXA-Untersuchung, entscheidend, unabhängig von der tatsächlichen Teilnahme am Screening. Die Vergleichsintervention sollte aus keinem Screening mit bildgebenden Verfahren bzw. üblicher Versorgung bestehen. Das primäre Zielkriterium war die krankheitsspezifische/frakturbedingte Mortalität. Weitere Zielkriterien waren Gesamtmortalität, krankheitsspezifische Morbidität sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität und Schaden beispielsweise in Form von Überdiagnose. Studien mit dem Endpunkt Testcharakteristika bzw. diagnostische Güte der DXA tragen nicht direkt zur Beantwortung der Forschungsfrage bei, so dass reine Diagnostikstudien nicht eingeschlossen wurden.

Tabelle 2.2-2 Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturselektion

| Einschlusskriterien | Ausschlusskriterien |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Personen der Allgemeinbevölkerung, auch anhand von klinischen Risikofaktoren bzw. Risiko-Scores selektierte Personen • Intervention: systematisches Screening mittels DXA • Studiendesign: RCT | <ul style="list-style-type: none"> • keine Ergebnisse zu einem primären oder sekundären Outcome • Vergleich von DXA mit anderen Screeningverfahren • kein Vergleich mit Kontrollgruppe • Ergebnisse aus aktuelleren Publikationen derselben Studie liegen vor • reine Patientenkollektive • keine volle Publikation verfügbar |

DXA: dual X-ray absorptiometry, RCT: randomized controlled trial

2.2.1.3 Literaturselektion, Qualitätsbewertung und Datenextraktion

Die Literaturstellen aus der Datenbankrecherche wurden in einem zweistufigen Prozess geprüft und selektiert. In der ersten Selektionsrunde wurden auf der Ebene von Titel und Abstract alle Referenzen ausgewählt, die zunächst relevant für die Forschungsfrage erschienen. Dazu selektierten zwei Personen mit epidemiologischer/gesundheitswissenschaftlicher Expertise und Erfahrung in der Durchführung von systematischen Reviews unabhängig voneinander Referenzen aus der Trefferliste der Datenbankabfrage. Die ausgewählten Referenzen wurden im Volltext beschafft. In der zweiten Selektionsrunde wurden von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der Volltexte die Artikel ausgewählt, die alle Einschlusskriterien erfüllen. Bei unterschiedlicher Einschätzung der beiden Personen wurde ein Konsens gesucht, ggf. mithilfe einer dritten Person. Gründe für den Ausschluss von Artikeln wurden dokumentiert. Das Vorgehen bei der Literaturselektion verlief für die erste und zweite Stufe der Recherche identisch.

Da methodische Mängel der Studien zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können, wurde das Verzerrungsrisiko anhand der Kriterien des Cochrane Risk of Bias-Tool, Version 2 [25] bewertet.

Anhand eines festgelegten Extraktionsschemas wurden aus allen eingeschlossenen Artikeln relevante Daten zum Studiendesign, den Teilnehmenden, der Intervention und dem Vergleich sowie zu den Endpunkten nach dem Vier-Augen-Prinzip extrahiert. Bei unterschiedlicher Einschätzung erfolgte ein Konsens.

2.2.1.4 Informationssynthese

Für die Endpunkte krankheitsspezifische Morbidität und Gesamtmortalität wurden in Abhängigkeit vom Vorliegen von Heterogenität sowie der Anzahl der Studien Metaanalysen basierend auf Modellen mit Zufallseffekten (random effects model) oder festen Effekten (fixed effect models) mit der Software Review Manager 5 der Cochrane Collaboration durchgeführt. Alle anderen Outcomes wurden in Evidenztabelle und narrativer Evidenzsynthese zusammengeführt. Grundsätzlich wurden die Primäranalysen nach dem ITT-Prinzip durchgeführt. Zusatzanalysen waren möglich (z. B. Sekundäranalysen in Anlehnung an das per-

protocol-Prinzip (PP-Prinzip) zur Auswertung der Daten nur von Personen, die nach Randomisierung tatsächlich an der Studie teilnahmen und die vorgesehenen Fragebögen ausgefüllt haben).

2.2.2 Ergebnisse der Literaturrecherche

2.2.2.1 Erste Stufe: Systematischer Review als Ausgangsreview

Für die erste Stufe wurde im Rahmen der Literaturrecherche ein systematischer Review gesucht als Ausgangsreview, welcher die Forschungsfrage zu Nutzen und Risiken der Früherkennung der primären Osteoporose mittels DXA adressiert.

Mit der Datenbankabfrage wurde das Protokoll des systematischen Reviews von Gates et al. [26] identifiziert, welches für die Canadian Task Force on Preventive Health Care zur Überarbeitung ihrer Empfehlungen erstellt wurde. Daraufhin konnte mittels Handsuche die Publikation der Ergebnisse von Gates et al. 2023 [27] gefunden werden. Bei der Prüfung der Volltexte hat sich diese systematische Übersichtsarbeit von Gates et al. aus dem Jahr 2023 [27] als aktuell und geeignet erwiesen. Sie erfüllt alle Kriterien der AMSTAR-2-Checkliste bis auf den formalen Test auf Publikations-Bias, welcher aufgrund der geringen Anzahl an Studien nicht durchgeführt wurde. Die für den wissenschaftlichen Bericht des BfS relevante Fragestellung lautete: Was sind Nutzen und Schaden eines Screenings in der Primärversorgung im Vergleich zu keinem Screening, um Fragilitätsfrakturen und damit einhergehende Morbidität und Mortalität bei Menschen älter als 40 Jahre zu verhindern (Fragestellung 1a)? Die systematische Übersichtsarbeit von Gates et al. [27] baut auf einer bereits vorhandenen Übersichtsarbeit auf, so dass für diese Fragestellung (1a) Literatur von 2016 bis Anfang April 2022 gesucht wurde. Zur Beantwortung dieser Fragestellung schlossen die Autor*innen vier RCT (SOS [16], ROSE [28], SCOOP [29, 30], APOSS [31, 32]) und eine kontrollierte klinische Studie [33] ein, so dass insgesamt sieben Publikationen zu fünf Studien berücksichtigt wurden. Die Autor*innen kamen zu dem Schluss, dass für vorselektierte postmenopausale Frauen ab 65 Jahre ein zweistufiges Screening mit einem Risikobewertungstool für Frakturen und in Abhängigkeit vom Ergebnis der Messung der Knochendichte möglicherweise das Risiko von Hüft- bzw. Fragilitätsfrakturen reduziert werden kann. Selektionskriterien sind dabei das Ausfüllen eines Fragebogens zu persönlichen Risikofaktoren und eine niedrige Prävalenz vorangegangener Frakturen. Die Gesamtmortalität wird wahrscheinlich nicht reduziert, eine Auswirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist nicht zu erwarten.

2.2.2.2 Zweite Stufe: Randomisierte kontrollierte Studien

Literaturselektion

In der zweiten Stufe der Recherche wurde für den vorliegenden Bericht auf Basis des gewählten Ausgangsreviews [27] nach weiteren oder auch neueren Publikationen von RCT gesucht, welche nach dem Suchzeitpunkt dieses systematischen Reviews publiziert wurden.

Die Literaturrecherche in den elektronischen Datenbanken ergab 40 Treffer, die Handsuche lieferte neun Referenzen. Nach Ausschluss von Duplikaten, Sichtung und Selektion wurden drei Publikationen zu drei RCT für die Evidenzsynthese eingeschlossen (Abbildung 1). Es wurden im Vergleich zum Ausgangsreview keine neuen RCT identifiziert. Eine Liste mit ausgeschlossenen Volltext-Publikationen inklusive Begründung ist in Anhang A.2 zu finden.

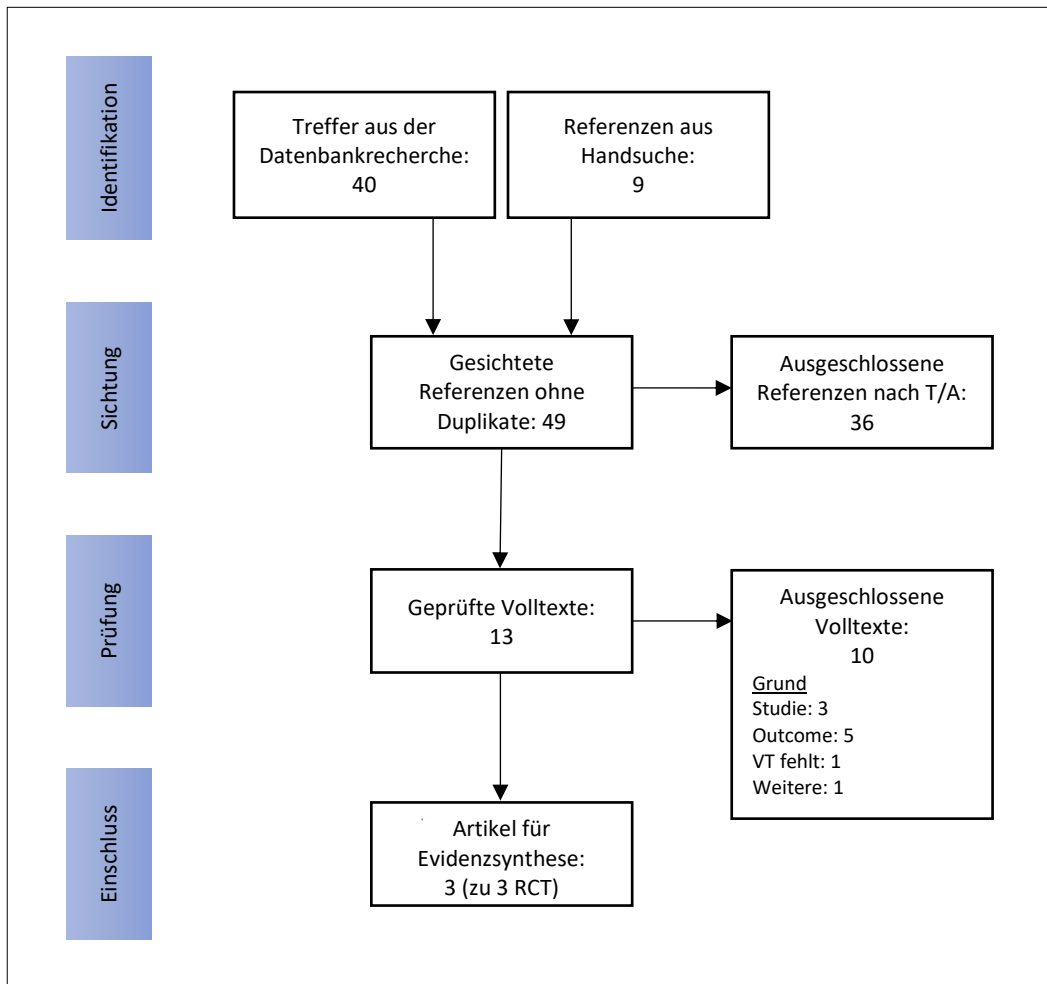


Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm der Literaturselektion (nach Moher et al. [21])

T/A: Titel/Abstract, Studie: kein RCT, Outcome: keine Ergebnisse für primären Outcome-Parameter, RCT: randomized controlled trial, VT: Volltext

Folgende RCT wurden somit in die Evidenzsynthese eingeschlossen:

- **ROSE:** Risk-Stratified Osteoporosis Strategy Evaluation study (Dänemark) [28]
- **SCOOP:** Screening for Osteoporosis in Older Women for the Prevention of Fracture (U.K.) [30]
- **SOS:** Stichting ArtsenLaboratorium en Trombosedienst (SALT) Osteoporosis Study (Niederlande) [16]

Angaben zu symptomatischen Frakturen sind für alle drei Studien berichtet. Angaben zur Gesamtmortalität sind nur für zwei [16, 30] und zur Lebensqualität nur für eine Studie [30] berichtet. Für keine der eingeschlossenen Studien werden Angaben zu frakturbedingter Mortalität, funktionellen Einschränkungen oder Schmerzen sowie zu Überdiagnose gemacht.

Bei den ausgeschlossenen Volltexten handelt es sich entweder nicht um RCT (N=3), und/oder es werden nicht die interessierenden Endpunkte behandelt (N=5), und/oder es fehlt der Volltext (N=1). Ein Artikel entsprach nicht der Fragestellung.

Durch die Handsuche wurde eine in 2010 begonnene RCT identifiziert, in der bei knapp 2.000 Frauen in den USA eine DXA zum Screening auf Osteoporose eingesetzt wurde. Für die *Primary Care Osteoporosis Risk of Fracture Screening* (POROS) Studie wurden bis jetzt noch keine Ergebnisse publiziert [34].

Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Die Studien begannen mit der Rekrutierung zwischen 2008 (SCOOP) und 2010 (ROSE, SOS). Insgesamt wurden ca. 11.000 (SOS) bis ca. 34.000 (ROSE) Frauen ab 65 Jahren (ROSE, SOS) bzw. ab 70 Jahren (SCOOP) eingeschlossen die zwischen drei (SOS) und fünf (ROSE, SCOOP) Jahre nachbeobachtet wurden (Tabelle

2.2-3 und Tabelle 2.2-5). Die Durchführung der DXA richtete sich bei zwei Studien (ROSE, SCOOP) nach dem 10-Jahres-Frakturrisiko. In die SOS-Studie wurden per se nur Frauen mit mindestens einem Risikofaktor, abgeleitet aus dem FRAX[®], eingeschlossen, wobei Personen der Screening-Gruppe alle das Angebot für eine DXA erhielten. Insgesamt lag die Teilnahme an einer DXA in den Screening-Gruppen zwischen ca. 70 % (ROSE, SOS) und ca. 90 % (SCOOP). Es wurden nur Studien identifiziert, die sowohl asymptomatische Personen mit Risikofaktoren aus dem Bereich der primären Osteoporose einschlossen, als auch Personen mit Risikofaktoren, die dem Bereich der sekundären Osteoporose zuzuordnen sind.

Nicht nur das unterschiedliche Studiendesign erschwert den Vergleich der Studien. Hinzuweisen ist auch auf die in Tabelle 2.2-4 dargestellten unterschiedlichen Definitionen von *hohem Risiko*, wobei alle Studien das Ergebnis des FRAX[®] für die Definition *hohes Risiko* mitberücksichtigen. Dabei bezieht sich die Aussage entweder auf MOF (major osteoporotic fracture, schwere osteoporotische Fraktur; umfasst Hüfte, Wirbelsäule, Handgelenk, Oberarm) oder Hüftfrakturen. Es ist zu beachten, dass eine Risikodefinition einerseits zur Indikationsstellung für die DXA angegeben wird (ROSE, SCOOP) und andererseits nach der DXA als Schwellenwert für die Therapieindikation (SCOOP, SOS). Bei der SCOOP-Studie und bei der SOS-Studie werden altersabhängige Schwellenwerte verwendet. Einzig für die SCOOP-Studie wird der FRAX[®] zweimal berechnet: zunächst vor der DXA und anschließend nach der DXA unter Berücksichtigung der BMD. Für beide FRAX[®]-Werte gelten bei der SCOOP-Studie die gleichen altersabhängigen Schwellenwerte für Hüftfrakturen (ca. 5 % für Frauen von 70-74 Jahren). Bei der ROSE-Studie liegt der Schwellenwert des FRAX[®] für die DXA-Indikation für Frauen von 65-80 Jahren bei 15 % bezogen auf MOF. Der altersabhängige Schwellenwert zur Therapieindikation liegt in der SOS-Studie beispielsweise für Frauen von 70-74 Jahren bei 18 % bezogen auf MOF.

Tabelle 2.2-3 Studiendesign und Einschlusskriterien

| Studie | Rekrutierungszeitraum | Einschlusskriterien | Anzahl Screening-Runden | Art der Kontrolle | Follow-up-Dauer [Jahre] | Fraktur-anamnese |
|--------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|---|-------------------------|------------------------------|
| ROSE | 2010 – 2011 | Frauen, 65-80 J | 1x DXA | kein Screening (usual care) | 5 | Register |
| SCOOP | 2008 | Frauen, 70-85 J | 1x DXA | kein Screening (usual care) | 5 | Fragebogen + med. Unterlagen |
| SOS | 2010 – 2014 | Frauen, 65-90 J, ≥ 1 RF | 1x DXA | kein Screening, Screening-Angebot nach Studienabschluss | 3 | Fragebogen + med. Unterlagen |

DXA: dual X-ray absorptiometry, J: Jahre, RF: Risikofaktor

Tabelle 2.2-4 Intervention und Risikodefinition

| Studie | Art der Untersuchung | Risikodefinition vor DXA (Indikationsstellung für DXA) | Risikodefinition nach DXA unter Berücksichtigung BMD (Therapieschwellenwert) |
|--------------|--|---|---|
| ROSE | DXA rechte Hüfte und LWS + FRAX® | „hohes Risiko“: FRAX® (MOF) ≥ 15 % | — |
| SCOOP | DXA Hüfte + FRAX® | „hohes Risiko“: FRAX® (Hüftfrakturen) > 5,18 % (70-74 J) 6,81 % (75-79 J) 8,46 % (80-84 J) 8,39 % (85 J) | „hohes Risiko“: FRAX® (Hüftfrakturen) > 5,24 % (70-74 J) 6,87% (75-79 J) 8,52 % (80-84 J) 8,99 % (85 J) |
| SOS | DXA Hüfte einseitig und LWS + VFA + FRAX® + Bluttest (z. A. sekundäre Osteoporose) | — | „hohes Risiko“: FRAX® (MOF) > 15 % (65-69 J) 18 % (70-74 J) 24 % (75-79 J) 28 % (80-84 J) 32 % (85-91 J) + DXA T-Wert ≤ -2 oder Z. n. Wirbelkörperfraktur |

BMD: bone mineral density, DXA: dual X-ray absorptiometry, FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool, J: Jahre, LWS: Lendenwirbelsäule, MOF: major osteoporotic fractures, VFA: vertebral fracture assessement, z. A.: zum Ausschluss, Z. n.: Zustand nach

Tabelle 2.2-5 Charakteristika der Studienpopulation

| Studie | Anzahl randomisierte Frauen | Anzahl Frauen im Screening-Arm | Anzahl Frauen im Kontrollarm | Alter [Jahre] | Teilnahme an DXA [% des Screening-Arms] |
|--------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------|---|
| ROSE | 34.229 | 17.072 | 17.157 | 71 (Median) | 71 |
| SCOOP | 12.483 | 6.233 | 6.250 | 75 (Mittelwert) | 92 |
| SOS | 11.032 | 5.575 | 5.457 | 75 (Mittelwert) | 76 |

DXA: dual X-ray absorptiometry

ROSE - Risk-stratified Osteoporosis Strategy Evaluation study (Dänemark)

Die Risk-stratified Osteoporosis Strategy Evaluation Studie [28] untersuchte die Effektivität eines zweistufigen Screening-Programms für Osteoporose bei Frauen zwischen 65 und 80 Jahren, die zwischen Februar 2010 und November 2011 im südlichen Dänemark rekrutiert wurden. Bis Februar 2016 wurden aus dem Nationalen Patientenregister Daten zu Frakturen abgerufen. Insgesamt wurden 17.072 Frauen in die Screening- und 17.157 in die Kontrollgruppe randomisiert, diese waren im Median 71 Jahre alt. Alle Frauen erhielten zu Beginn einen Fragebogen zur Bestimmung des Frakturrisikos mittels FRAX®. Dabei gaben knapp 20 % der Teilnehmerinnen sowohl in der Screening-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe eine sekundäre Osteoporose an. Frauen der Screening-Gruppe mit einem 10-Jahres-Risiko von mindestens 15 % für MOF

(Hüfte, Wirbelsäule, Handgelenk, Oberarm) wurden zur DXA eingeladen, Frauen der Kontrollgruppe erhielten die übliche Versorgung außerhalb der Studie (Abbildung 2).

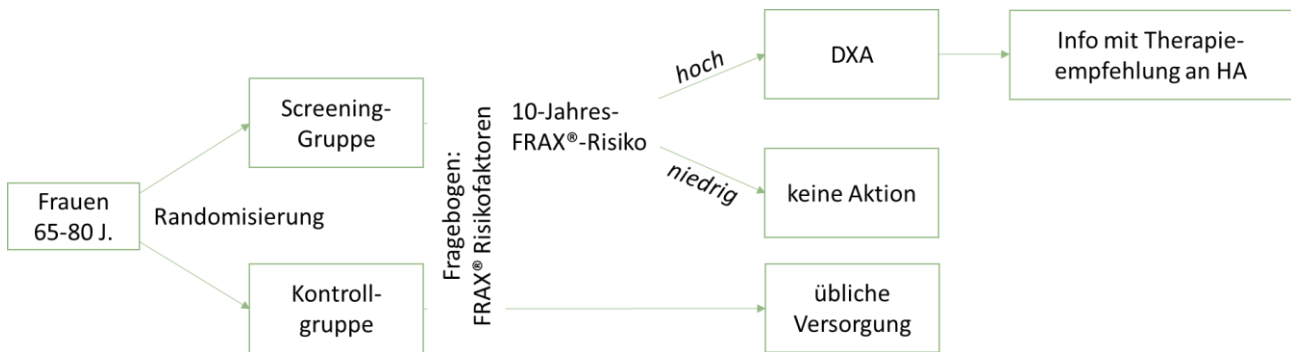


Abbildung 2: Studiendesign ROSE

DXA: dual X-ray absorptiometry, FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool, HA: Hausarzt/Hausärztin, J.: Jahre

Nach der DXA bestand bei 7,2 % der Frauen eine Indikation zur medikamentösen Behandlung, 5,8 % nahmen diese in Anspruch. Im Rahmen der Studie wurden neben der Auswertung über alle randomisierten Teilnehmerinnen (ITT-Analyse) zwei per-protocol-Analysen (PP-Analysen) durchgeführt, in die Frauen eingeschlossen wurden, für die der FRAX® berechnet werden konnte bzw. bei denen zusätzlich eine DXA durchgeführt wurde. Die ITT-Analyse zeigte keine Unterschiede hinsichtlich des Frakturrisikos. Während der Nachbeobachtung erlitten in jeder Gruppe bezogen auf die ITT-Analyse ca. 13 % der Frauen eine Fraktur, ca. 10 % eine MOF und 3 % eine Hüftfraktur (nicht-adjustiertes SHR (sub-hazard ratio) jeweils nicht statistisch signifikant). Die PP-Analyse der Teilnehmerinnen mit einem FRAX® ≥ 15 % bei durchgeführter DXA zeigte eine statistisch signifikante Risikoreduktion für MOF (nicht-adjustiertes SHR=0,854; 95%-KI 0,755-0,967), Hüftfrakturen (nicht-adjustiertes SHR=0,709; 95%-KI 0,553-0,909) und alle Frakturen (nicht-adjustiertes SHR=0,878; 95%-KI 0,789-0,978) bei Frauen der Screening- im Vergleich zu Frauen der Kontrollgruppe. Die Inzidenz der unterschiedlichen Frakturarten bei der PP-Analyse reduzierte sich um 11-26 %. Es ist anzumerken, dass sich die Frauen, bei denen eine DXA durchgeführt wurde, von denen der Kontrollgruppe hinsichtlich mehrerer Faktoren unterschieden (z. B. Alter, Frakturrisiko/Fragilität, (familiärer) Frakturanamnese, Raucherstatus und BMI (body mass index, Körpermasseindex)). Es zeigte sich, dass Frauen, die einen FRAX® ≥ 15 % aufwiesen und an der DXA teilnahmen, eine geringere Frakturhäufigkeit hatten im Vergleich zu Frauen in der Kontrollgruppe, die ebenfalls einen FRAX® ≥ 15 % aufwiesen. Nach Schlussfolgerung der Studienautor*innen scheinen Frauen mit einem Risiko für osteoporotische Frakturen von einem DXA-Screening zu profitieren.

SCOOP – Screening for Osteoporosis in Older Women for the Prevention of Fracture (U.K.)

Für die Screening for Osteoporosis in Older Women for the Prevention of Fracture (SCOOP) Studie [30] wurden zwischen April 2008 und Juli 2009 bei 100 Hausarzt*innen in sieben Regionen in Großbritannien insgesamt 12.483 Frauen zwischen 70 und 85 Jahren rekrutiert. Von diesen wurden 6.233 in die Screening- und 6.250 in die Kontrollgruppe randomisiert. Teilnehmerinnen hatten im Vergleich zu Nicht-Teilnehmerinnen eine höhere Bildung, einen höheren sozioökonomischen Status und häufiger eine (familiäre) Frakturanamnese. Beide Studiengruppen wiesen einen ähnlich hohen Anteil an Frauen mit sekundärer Osteoporose auf (Screening-Gruppe 24 %, Kontrollgruppe 23 %). Die teilnehmenden Frauen waren im Mittel 75 Jahre alt. Bei einer Follow-up-Dauer von fünf Jahren gab es sechs Befragungszeitpunkte, das letzte Follow-up fand im Juli 2014 statt. Die Informationen zu Frakturen basieren auf Angaben der Teilnehmerinnen, Krankenhausdaten und Dokumentation der Hausarzt*innen. Alle Frauen erhielten vor der Randomisierung einen Fragebogen zur Bestimmung des Frakturrisikos mittels FRAX®. Nach der Randomisierung wurde das 10-Jahres-Risiko für Hüftfrakturen und MOF berechnet. Frauen der Screening-Gruppe mit einem hohen Frakturrisiko (basierend auf dem 10-Jahres-Risiko für Hüftfrakturen) wurden zu einer DXA eingeladen, Frauen der Kontrollgruppe erhielten die übliche Versorgung außerhalb der Studie. In Abhängigkeit vom Alter erhielten die Frauen der Screening-Gruppe mit einem hohen Risiko für Hüftfrakturen unter Berücksichtigung der BMD eine Therapieempfehlung (Abbildung 3).

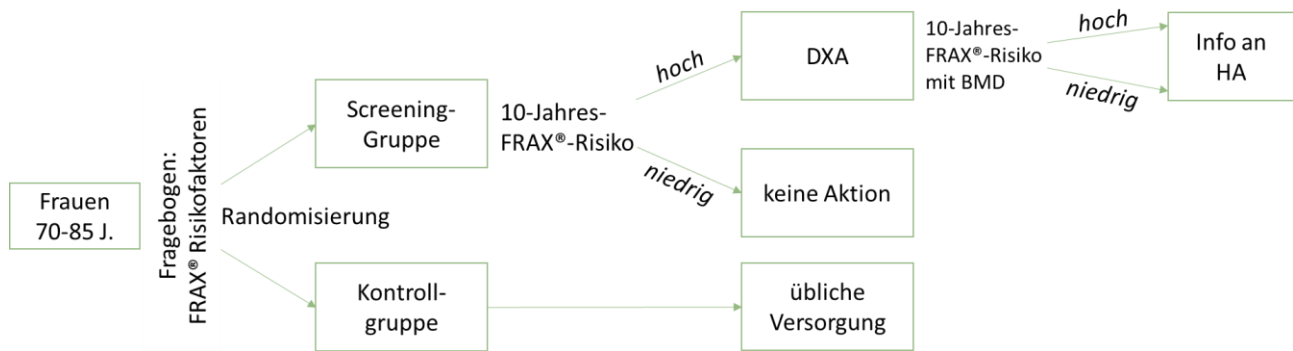


Abbildung 3: Studiendesign SCOOP

BMD: bone mineral density, DXA: dual X-ray absorptiometry, FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool, HA: Hausarzt/Hausärztin, J.: Jahre

Für 14 % der Teilnehmerinnen der Screening-Gruppe bestand eine Indikation zur Medikation. Während des Follow-up erhielten 13-15 % der Frauen in der Screening-Gruppe eine Medikation, in der Kontrollgruppe 4-10 %. In beiden Gruppen kam es bei ca. 13 % der Frauen zu einer osteoporotischen Fraktur (HR nicht statistisch signifikant). Die SCOOP-Studie ist die einzige mit Angaben zur Lebensqualität. Unterschiede konnten diesbezüglich nicht festgestellt werden, lediglich Frauen der Hochrisikogruppe waren zu Studienbeginn besorgter. Insgesamt konnte durch das Screening weder eine Reduktion der Inzidenz von osteoporotischen Frakturen (HR=0,94; 95%-KI 0,85-1,03) noch von allen (inkl. symptomatischen) Frakturen herbeigeführt werden (HR=0,94; 95%-KI 0,86-1,03). Für Hüftfrakturen dagegen war eine statistisch signifikante Reduktion der Inzidenz zu verzeichnen (HR=0,72; 95%-KI 0,59-0,89).

SOS – Stichting Artsen Laboratorium en Trombosedienst (SALT) Osteoporosis Study (Niederlande)

Für die Stichting Artsen Laboratorium en Trombosedienst (SALT) Osteoporosis Study (SOS) [16] wurden zwischen Juli 2010 und April 2014 bei 217 niederländischen Hausarzt*innen insgesamt 11.032 Frauen im Alter von 65 bis 90 Jahren rekrutiert, die mindestens einen bestimmten klinischen Risikofaktor für Frakturen aufwiesen. Der häufigste Risikofaktor war eine Fraktur nach dem 50. Lebensjahr (ca. 43 %). Es wurden 5.575 Frauen in die Screening- und 5.457 in die Kontrollgruppe randomisiert. Die beiden Gruppen zeigten unter anderem vergleichbare demographische Merkmale, jedoch unterschieden sich die Teilnehmerinnen von denjenigen Frauen, welche die Einladung zur Teilnahme ablehnten, hinsichtlich Bildungsniveau, Fragilität und (familiärer) Frakturanamnese. Bei den Frauen der Screening-Gruppe wurde zu Beginn das Frakturrisiko mittels FRAX® bestimmt und eine DXA sowie eine vertebrale Frakturanalyse (VFA) durchgeführt. Bei einem hohen 10-Jahres-Frakturrisiko oder einer festgestellten Wirbelkörperfraktur in der VFA wurde dem Hausarzt/der Hausärztin der Frauen ein personalisierter Plan für eine anti-osteoporotische Therapie übermittelt. In der Kontrollgruppe wurden Frauen, bei denen zu Studienbeginn gemäß Leitlinien eine Indikation für eine DXA oder VFA bestand, informiert und an den Hausarzt/die Hausärztin verwiesen. Während der Studie erhielt die Kontrollgruppe die übliche Versorgung; nach Studienende konnte sie das gleiche Screening erhalten wie die Frauen der Screening-Gruppe. Frakturen wurden mittels Fragebogen erhoben und anhand medizinischer Unterlagen verifiziert (Abbildung 4). Zur Vergleichbarkeit mit anderen Studien fassten die Studienautor*innen nachträglich Hüft-, Wirbelsäulen-, Handgelenk- und Oberarmfrakturen analog zur Definition bei ROSE als MOF zusammen. Ein Screening von Frauen mit Risikofaktoren mit anschließender Therapie hat nach Schlussfolgerung der Studienautor*innen keinen statistisch signifikanten Effekt auf Frakturen (HR=0,97; 95%-KI 0,87-1,08), Stürze (odds ratio (OR)=0,91; 95%-KI 0,72-1,15) und Mortalität (HR=1,03; 95%-KI 0,91-1,17). Auch für spezielle Frakturen war kein statistisch signifikanter Effekt nachzuweisen (osteoporotische Frakturen HR=0,91; 95%-KI 0,81-1,03; MOF HR=0,91; 95%-KI 0,80-1,04; Hüftfrakturen HR=0,91; 95%-KI 0,71-1,15).

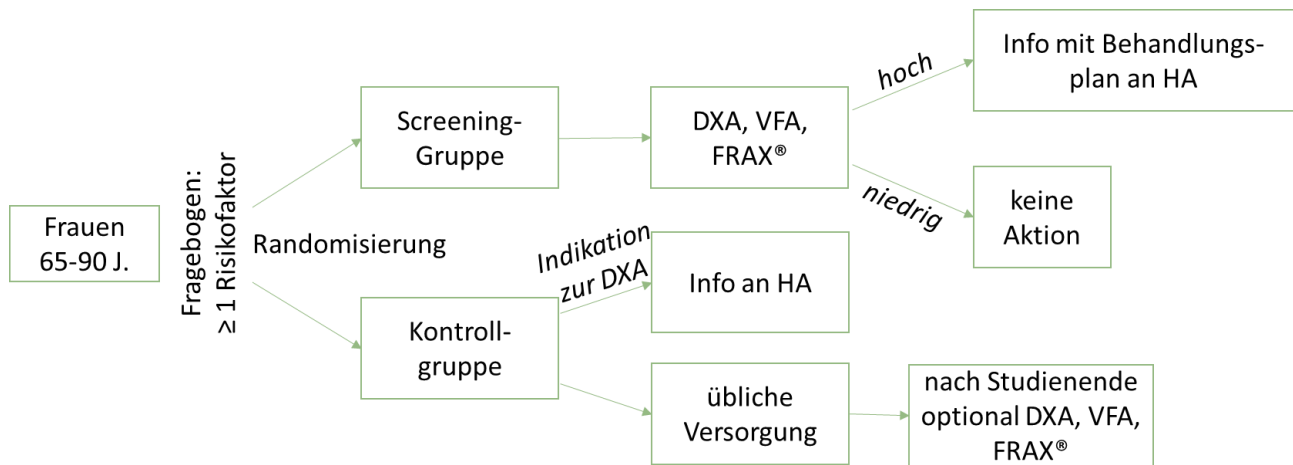


Abbildung 4: Studiendesign SOS

DXA: dual X-ray absorptiometry, FRAX®: Fracture Risk Assessment Tool, HA: Hausarzt/Hausärztin, J.: Jahre, VFA: vertebral fracture assessment

Weitere Studie

Die Literaturrecherche lieferte eine Publikation zu einer weiteren RCT, der *Aberdeen Prospective Osteoporosis Screening Study (APOSS)* [31]. Diese rekrutierte zwischen 1993 und 2002 Frauen im Alter von 45 bis 54 Jahren aus dem Community-Health-Index-Register, die im Raum Aberdeen in U.K. wohnten. Insgesamt wurden 4.800 Frauen aus einer bestehenden Studie zu gleichen Teilen in eine Screening- und eine Kontrollgruppe randomisiert. Die Screening-Gruppe wurde zu einer BMD-Messung mittels DXA an Hüfte und Wirbelsäule eingeladen. Frauen, die aufgrund des Messergebnisses gefährdet waren, eine Osteoporose zu entwickeln, sollte von ihrem Arzt/ihrer Ärztin zu Beginn der Menopause eine Hormonersatztherapie (hormone replacement therapy, HRT) angeboten werden. Nach neun Jahren erhielten die Screening- und die Kontrollgruppe einen Fragebogen, welcher unter anderem Angaben zu Medikamenten für den Knochenstoffwechsel, Stürzen im vergangenen Jahr sowie Frakturen ab dem Alter von 50 Jahren erhob. Den kompletten Fragebogen haben 59,7 % der Screening- und 56,8 % der Kontrollgruppe zurückgesendet. Die selbstberichteten Frakturen wurden anhand von radiologischen Befundberichten bzw. Arztbefragungen verifiziert und nur die bestätigten Frakturen in die Analyse miteinbezogen.

Die APOSS-Studie wird jedoch von der Evidenzsynthese ausgeschlossen, da sich die Fragestellung primär auf den Effekt eines Screenings auf den Einsatz von HRT bezieht. Frauen, die aufgrund des Messergebnisses der DXA als gefährdet für die Entwicklung einer Osteoporose eingestuft wurden, sollten von ihrem Arzt/ihrer Ärztin zu Beginn der Menopause eine HRT angeboten bekommen. Die Auswertungen haben gezeigt, dass 52,4 % der Frauen in der Screening-Gruppe und 44,5 % der Frauen in der Kontrollgruppe eine HRT erhalten haben. In der Vergangenheit stellte sich heraus, dass die HRT erhebliche Nebenwirkungen aufweist, weshalb die Anwendung in Deutschland seit 2003 weitgehend verlassen wurde und aktuell nicht mehr zur Erstlinientherapie zählt. Aktuell wird die HRT in modifizierter Form als Therapieoption angeboten [35]. Bei der APOSS-Studie könnte aufgrund der HRT ein Effekt zum Tragen kommen, der vom Effekt eines möglichen heutigen Screenings unter Umständen abweichen würde.

2.2.2.3 Bewertung der eingeschlossenen Studien

Die Bewertung des Verzerrungspotentials der eingeschlossenen Studien anhand des Cochrane Risk of Bias Tools [25] wurde durch eine Person erstellt und durch eine zweite geprüft. Bei der Bewertung zeigten sich bei allen Studien unterschiedliche Mängel (Abbildung 5).

| Studie | Randomisierungsprozess | Abweichungen von der Intervention | Fehlende Daten | Messung des Outcomes | Selektion der berichteten Ergebnisse | Gesamt |
|--------|------------------------|-----------------------------------|----------------|----------------------|--------------------------------------|--------|
| ROSE | ! | + | + | + | + | ! |
| SCOOP | ! | ! | + | + | + | ! |
| SOS | ! | + | + | + | ! | ! |




 Low risk
 Some concerns
 High risk

Abbildung 5: Bewertung des Verzerrungsrisikos auf Studienebene

Grün (+) bedeutet, es besteht kein Verzerrungsrisiko, gelb (!) zeigt eine mögliches Verzerrungsrisiko oder unzureichende Informationen an, bei rot (-) besteht ein hohes Verzerrungsrisiko.

Zum einen waren dies formale Schwächen im Randomisierungsprozess. Auch wenn die Studien keine relevanten demographischen Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe berichteten, gab es teils deutliche Unterschiede zwischen Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen. Es ist anzunehmen, dass es bei der SOS- und der SCOOP-Studie zu einer verzerrenden Selbstselektion der teilnehmenden Frauen (healthy screenee bias) kam, so dass sich die Teilnehmerinnen von den Frauen, welche die Einladung zur Teilnahme ablehnten, beispielsweise hinsichtlich Bildungsniveau, Fragilität und (familiärer) Frakturanamnese unterschieden. Teilnehmerinnen der ROSE-Studie wiesen in der Screening-Gruppe laut FRAX® ein niedrigeres Frakturrisiko auf als Frauen in der Kontrollgruppe, sie hatten häufiger vorangegangene Frakturen, rauchten weniger und waren seltener untergewichtig. In der gleichen Studie unterschieden sich die Frauen in der Screening-Gruppe, die an der DXA teilnahmen, signifikant von denen, die nicht an der DXA teilnahmen, bezüglich mehrerer demographischer und klinischer Faktoren.

Zum anderen bestand ein Verzerrungspotential durch Abweichungen von der Intervention (SCOOP, ROSE), Frauen der Screening-Gruppe nahmen lediglich zu ca. 70 % an der DXA teil. Zudem ist anzumerken, dass aufgrund der Versorgung der Kontrollgruppe gemäß den Leitlinien beispielsweise 25 % der Frauen eine DXA erhielten (ROSE). Der Anteil therapierter Frauen in Screening- und Kontrollgruppe unterschied sich teils nur gering (SCOOP).

Weiterhin gab es für eine Studie berichtete Abweichungen vom vorher festgelegten Analyseplan (SOS). Nachträglich wurden MOF als sekundärer Endpunkt hinzugefügt, um die Ergebnisse mit anderen Studien vergleichen zu können.

Da die Teilnehmerinnen bzgl. der Intervention nicht verblindet werden konnten, wurde auf die entsprechende Domäne des Cochrane risk of bias tools verzichtet. In der Kontrollgruppe der SOS-Studie wurden Frauen informiert, bei denen zu Studienbeginn gemäß Leitlinien eine Indikation für eine DXA oder VFA bestand, und an den Hausarzt/die Hausärztin verwiesen.

2.2.2.4 Ergebnisse der Suche in Studienregistern

Die Suche in den genannten Studienregistern lieferte keinen Hinweis auf eine neue RCT, bei der die DXA zum Screening auf Osteoporose eingesetzt wird.

2.2.3 Ergebnisse zu Endpunkten

2.2.3.1 Gesamtmortalität

Da keine der eingeschlossenen Studien Angaben zu frakturbedingter Mortalität liefert, können Metaanalysen lediglich zur Gesamtmortalität durchgeführt werden. Auch hier liegen nur von zwei Studien entsprechende Informationen vor (SCOOP, SOS) (Abbildung 6). Die Analyse der beiden Studien umfasst 23.515 Frauen mit insgesamt 2.053 Todesfällen, die in einer Nachbeobachtungszeit von drei (SOS) bis fünf (SCOOP) Jahren aufgetreten sind.

Die Studien waren nicht auf diesen Endpunkt ausgelegt und zeigen erwartungsgemäß keinen Effekt des DXA-Screenings auf die Gesamtmortalität.

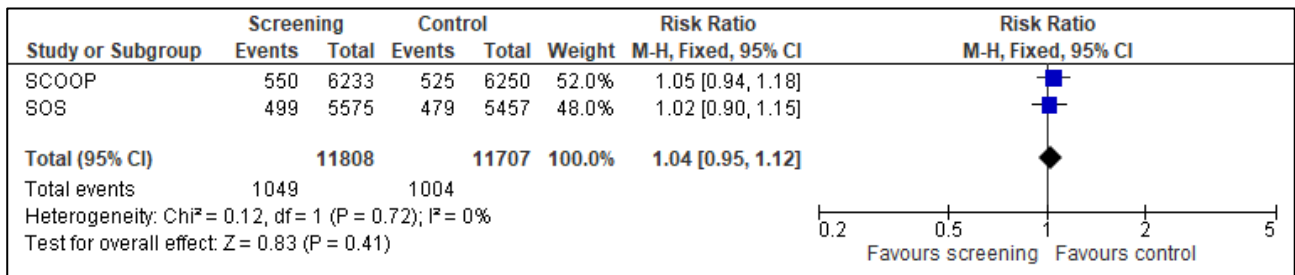


Abbildung 6: Forest Plot zur Gesamtmortalität bei einer Follow-up-Dauer von drei bis fünf Jahren

Quadrate mit Balken zeigen den Effektschätzer der einzelnen Studien mit Konfidenzintervall an. Die Größe des Quadrats bildet die Gewichtung der Studie ab. Die Raute symbolisiert den gemeinsamen Effekt mehrerer Studien.

2.2.3.2 Morbidität

Die folgenden Analysen zur Morbidität umfassen einerseits die Primäranalysen, die sich am ITT-Prinzip orientieren und bei denen die Auswertung der Daten aller randomisierten Personen erfolgt, sowie andererseits zusätzliche Sekundäranalysen. Da eine geringe Adhärenz zum Studienprotokoll bzw. fehlende Baseline- und Follow-up-Daten in den Studien einen möglichen Effekt verwischen, wurden Sekundäranalysen durchgeführt, die sich – soweit berichtet – auf die Studienpopulationen beschränken, für die Informationen zum Frakturrisiko und zum Follow-up vorliegen. Für die ROSE-Studie sind dies alle randomisierten Frauen mit vorhandenen FRAX[®]-Informationen. Bei der SOS-Studie sind in der Sekundäranalyse diejenigen Frauen berücksichtigt, die randomisiert wurden und für die Follow-up-Informationen vorliegen. Für die SCOOP-Studie liegen keine Differenzierungen vor, daher wurden in der Sekundäranalyse dieselben Daten berücksichtigt, wie in der Primäranalyse.

Für alle Studien liegen Daten zu symptomatischen Frakturen (Frakturen insgesamt, der Hüfte, osteoporotische Frakturen, MOF) vor. Teilweise gibt es Angaben zu den Frakturen für eine Primäranalyse (Tabelle 2.2-6) und/oder eine Sekundäranalyse (Tabelle 2.2-7). Zu Frakturen der Wirbelkörper gibt es weder für die Primär- noch für die Sekundäranalyse Informationen.

Tabelle 2.2-6 Anzahl der Teilnehmerinnen mit Frakturen für Primäranalysen

| | ROSE Screening (N=17.072) vs. Kontrolle (N=17.157) Anzahl (%) | SCOOP Screening (N=6.233) vs. Kontrolle (N=6.250) Anzahl (%) | SOS Screening (N=5.575) vs. Kontrolle (N=5.457) Anzahl (%) |
|--|---|--|--|
| TN mit Frakturen gesamt | 2.238 (13,1) vs. 2.233 (13,0) | 951 [#] (15,3) vs. 1.002 [#] (16,0) | 626 (11,2) vs. 632 (11,6) |
| TN mit Frakturen der Hüfte | 534 (3,1) vs. 532 (3,1) | 164 (2,6) vs. 218* (3,5) | 133 (2,0) vs. 143 (2,6) |
| TN mit osteoporotischen Frakturen | k. A. | 805 (12,9) vs. 852 (13,6) | 547 (9,8) vs. 578 (10,6) |
| TN mit MOF | 1.697 (9,9) vs. 1.719 (10,0) | k. A. | 427 (7,7) vs. 452 (8,3) |

[#]symptomatische Frakturen, * statistisch signifikant (p < 0,05)

k. A.: keine Angabe, MOF: major osteoporotic fractures, TN: Teilnehmerinnen, vs.: versus

Tabelle 2.2-7 Anzahl der Teilnehmerinnen mit Frakturen für Sekundäranalysen

| | ROSE Screening (N=9.279) vs. Kontrolle (N=9.326) Anzahl (%) | SCOOP Screening (N=6.233) vs. Kontrolle (N=6.250) Anzahl (%) | SOS Screening (N=5.516) vs. Kontrolle (N=5.405) Anzahl (%) |
|--|---|--|--|
| Population | Teilnehmerinnen mit FRAX®-Informationen | alle Teilnehmerinnen (wie Primäranalyse) | Teilnehmerinnen mit Follow-up-Informationen |
| TN mit Frakturen gesamt | 996 (10,7) vs. 1025 (11,0) | 951 [#] (15,3) vs. 1.002 [#] (16,0) | 626 (11,3) vs. 632 (11,7) |
| TN mit Frakturen der Hüfte | 169 (1,8) vs. 202 (2,2) | 164 (2,6) vs. 218* (3,5) | 133 (2,4) vs. 143 (2,6) |
| TN mit osteoporotischen Frakturen | k. A. | 805 (12,9) vs. 852 (13,6) | 547 (9,9) vs. 578 (10,7) |
| TN mit MOF | 725 (7,8) vs. 786 (8,4) | k. A. | 427 (7,7) vs. 452 (10,0) |

[#]symptomatische Frakturen, * statistisch signifikant (p < 0,05)

k. A.: keine Angabe, MOF: major osteoporotic fractures, TN: Teilnehmerinnen, vs.: versus

Ergebnisse der Primäranalysen

Die Primäranalysen schließen alle randomisierten Teilnehmerinnen ein. Eine Primäranalyse kann für alle Frakturen insgesamt bzw. symptomatische für SCOOP (Abbildung 7), Hüftfrakturen (Abbildung 8), osteoporotische Frakturen (Abbildung 9) und MOF (Abbildung 10) durchgeführt werden. Je nach Frakturart basieren die Metaanalysen auf Daten von 23.515 (osteoporotische Frakturen) bis 57.744 (insgesamt bzw. symptomatisch) Frauen.

Bei den Metaanalysen zeigt sich für keine Frakturart ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Screening- und der Kontrollgruppe. Einzig die SCOOP-Studie als einzelne Studie zeigt eine statistisch signifikante relative Risikoreduktion der Hüftfrakturen um 25 % (risk ratio (RR)=0,75; 95%-KI: 0,62-0,92).

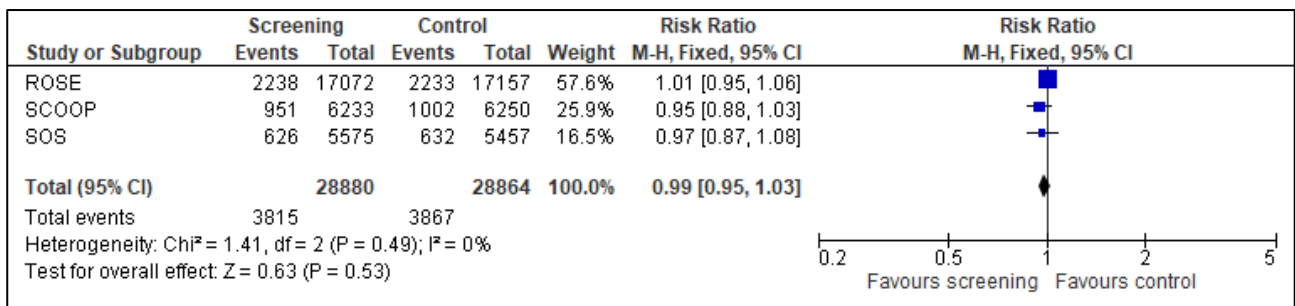


Abbildung 7: Forest Plot für Frakturen (gesamt bzw. symptomatisch für SCOOP) bei einer Follow-up-Dauer von drei bis fünf Jahren (Primäranalyse)

Quadrate mit Balken zeigen den Effektschätzer der einzelnen Studien mit Konfidenzintervall an. Die Größe des Quadrats bildet die Gewichtung der Studie ab. Die Raute symbolisiert den gemeinsamen Effekt mehrerer Studien.

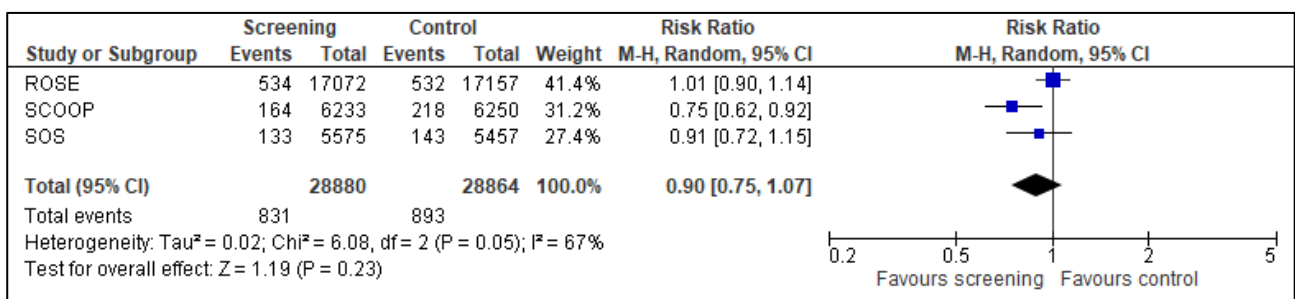


Abbildung 8: Forest Plot für Hüftfrakturen bei einer Follow-up-Dauer von drei bis fünf Jahren (Primäranalyse)

Quadrate mit Balken zeigen den Effektschätzer der einzelnen Studien mit Konfidenzintervall an. Die Größe des Quadrats bildet die Gewichtung der Studie ab. Die Raute symbolisiert den gemeinsamen Effekt mehrerer Studien.

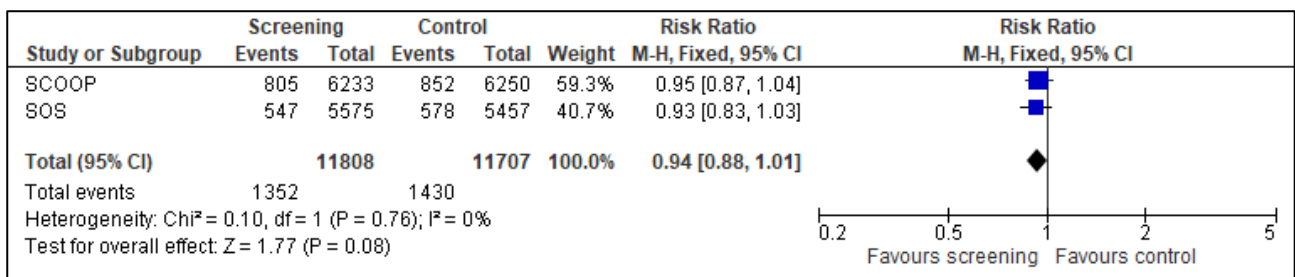


Abbildung 9: Forest Plot für osteoporotische Frakturen bei einer Follow-up-Dauer von drei bis fünf Jahren (Primäranalyse)

Quadrate mit Balken zeigen den Effektschätzer der einzelnen Studien mit Konfidenzintervall an. Die Größe des Quadrats bildet die Gewichtung der Studie ab. Die Raute symbolisiert den gemeinsamen Effekt mehrerer Studien.

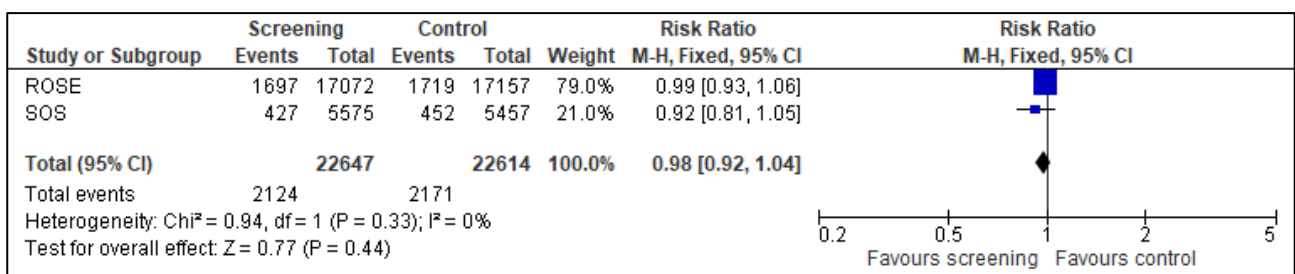


Abbildung 10: Forest Plot für MOF bei einer Follow-up-Dauer von drei bis fünf Jahren (Primäranalyse)

Quadrate mit Balken zeigen den Effektschätzer der einzelnen Studien mit Konfidenzintervall an. Die Größe des Quadrats bildet die Gewichtung der Studie ab. Die Raute symbolisiert den gemeinsamen Effekt mehrerer Studien.

Ergebnisse der Sekundäranalysen

Die Sekundäranalysen schließen alle Teilnehmerinnen ein, für die ausreichende Informationen zum Frakturrisiko und zum Follow-up vorliegen. Eine Sekundäranalyse kann für alle Frakturen insgesamt bzw. symptomatische für SCOOP (Abbildung 11), Hüftfrakturen (Abbildung 12) und MOF (Abbildung 13) durchgeführt werden. Je nach Frakturart waren in die Metaanalysen Daten von 29.526 (MOF) bis 42.009 (insgesamt bzw. symptomatisch; Hüfte) Frauen eingeschlossen.

Bei der Metaanalyse ergibt sich im Vergleich der Gruppen mit versus ohne DXA-Screening nur für den Endpunkt Hüftfrakturen eine statistisch signifikante relative Risikoreduktion von 17 % (RR=0,83; 95%-KI 0,73-0,93). Das Risiko der MOF reduziert sich statistisch nicht signifikant um 7 % (RR=0,83; 95%-KI: 0,86-1,00), jenes der Frakturen gesamt bzw. symptomatisch statistisch nicht signifikant um 3 % (RR=0,92; 95%-KI: 0,86-1,02).

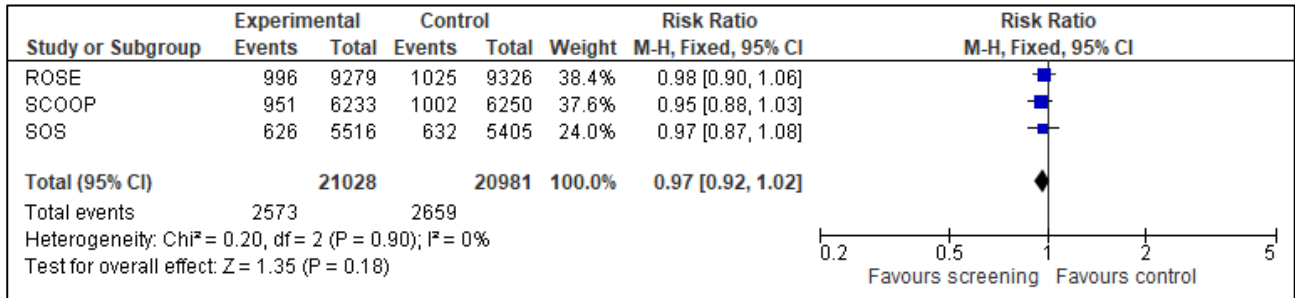


Abbildung 11: Forest Plot für Frakturen (gesamt bzw. symptomatisch für SCOOP) bei einer Follow-up-Dauer von drei bis fünf Jahren (Sekundäranalyse)

Quadrate mit Balken zeigen den Effektschätzer der einzelnen Studien mit Konfidenzintervall an. Die Größe des Quadrats bildet die Gewichtung der Studie ab. Die Raute symbolisiert den gemeinsamen Effekt mehrerer Studien.

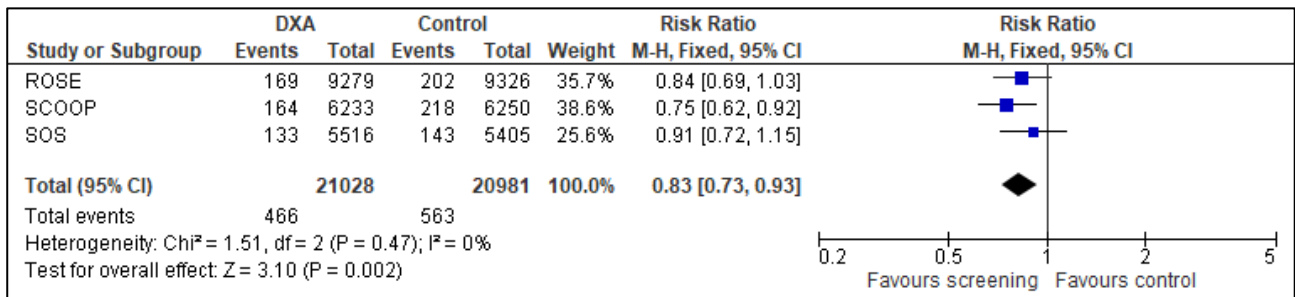


Abbildung 12: Forest Plot für Hüftfrakturen bei einer Follow-up-Dauer von drei bis fünf Jahren (Sekundäranalyse)

Quadrate mit Balken zeigen den Effektschätzer der einzelnen Studien mit Konfidenzintervall an. Die Größe des Quadrats bildet die Gewichtung der Studie ab. Die Raute symbolisiert den gemeinsamen Effekt mehrerer Studien.

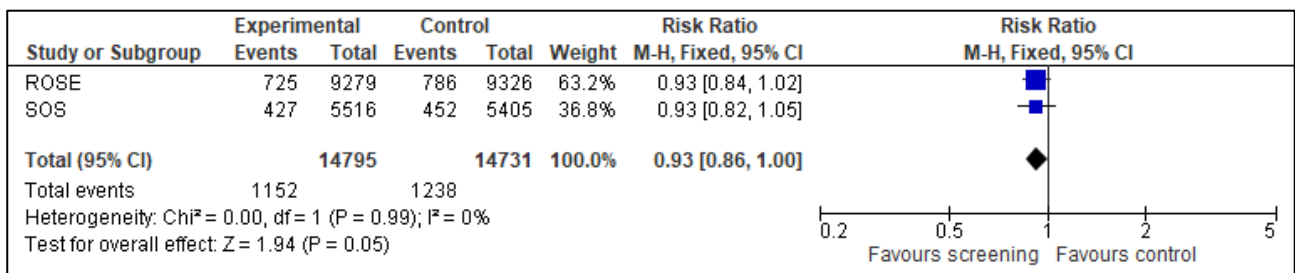


Abbildung 13: Forest Plot für MOF bei einer Follow-up-Dauer von drei bis fünf Jahren (Sekundäranalyse)

Quadrate mit Balken zeigen den Effektschätzer der einzelnen Studien mit Konfidenzintervall an. Die Größe des Quadrats bildet die Gewichtung der Studie ab. Die Raute symbolisiert den gemeinsamen Effekt mehrerer Studien.

Zusammenfassung der Ergebnisse der Primär- und Sekundäranalysen

Zusammenfassend ergeben sich damit für die Primäranalysen aller Endpunkte keine statistisch signifikanten Reduktionen des Frakturrisikos. Für die Populationen der Sekundäranalysen ist lediglich für den Endpunkt Hüftfrakturen eine statistisch signifikante relative Risikoreduktion von 17 % festzustellen (Tabelle 2.2-8).

Tabelle 2.2-8 Zusammenfassung der Metaanalysen von Primär- und Sekundäranalysen

| | Primäranalysen RR (95%-KI) | Sekundäranalysen RR (95%-KI) |
|----------------------------------|--------------------------------------|--|
| Frakturen gesamt | 0,99 (0,95-1,03) | 0,97 (0,92-1,02) |
| Hüftfrakturen | 0,90 (0,75-1,07) | 0,83 (0,73-0,93) |
| osteoporotische Frakturen | 0,94 (0,88-1,01) | k. A. |
| MOF | 0,98 (0,92-1,04) | 0,93 (0,86-1,00) |

KI: Konfidenzintervall, MOF: major osteoporotic fracture, RR: risk ratio

2.2.3.3 Lebensqualität

In den für die Nutzen-Risiko-Bewertung eingeschlossenen RCT finden sich lediglich in der Publikation zur SCOOP-Studie Informationen zu Angst und Lebensqualität. Die Autor*innen berichten, dass Frauen in der Hochrisikogruppe zu Studienbeginn ein höheres Angstlevel angaben. Es gab keinen Hinweis weiterer Effekte des Screenings auf die Lebensqualität.

2.2.3.4 Sicherheit und Schadenspotential

Überdiagnose

Überdiagnose ist der Nachweis einer Erkrankung durch eine (Screening-)Untersuchung, welche in der Lebenszeit der jeweiligen Person klinisch nicht manifest geworden wäre. Überdiagnose wird als Schaden des Screenings angesehen, da sie zu Folgemaßnahmen, Wiederholungsuntersuchungen und unnötigen Behandlungen (Übertherapie) führen kann. Überdiagnose kann in Studien nicht direkt gemessen, sondern nur abgeschätzt werden [36]. Als einfachste Näherung kann Überdiagnose durch den Überschuss an Diagnosen in der Screening-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe abgeschätzt werden. In keiner der eingeschlossenen Publikationen finden sich Angaben zur Anzahl der Frauen mit einer Diagnose *Osteoporose*. Aus diesem Grund kann die Wahrscheinlichkeit für eine Überdiagnose basierend auf dieser Definition und Berechnungsmethode nicht angegeben werden.

In den eingeschlossenen Publikationen wird stattdessen das Frakturrisiko verwendet. Deshalb definieren Gates et al. [27] in Anlehnung an Theriault et al. [37] Überdiagnose im Rahmen des DXA-Screenings als die Identifikation eines hohen Risikos einer Person, die ohne Screening nie gewusst hätte, zur Risikopopulation zu gehören, und ebenfalls nie eine Fragilitätsfraktur erlitten hätte. Auch dies wird in den von Gates et al. [27] ausgewählten Publikationen nicht direkt berichtet. Schätzungen von Gates et al., basierend auf den in den Studien verfügbaren Daten, deuten darauf hin, dass von den Frauen, die das erste Risikobewertungstool abgeschlossen haben und denen ein Screening angeboten wurde, 12 % (welche die altersspezifischen Behandlungsschwellenwerte basierend auf dem klinischen 10-Jahres-Risiko mittels FRAX® für Hüftfrakturen erfüllen) bzw. 19 % (welche die altersspezifischen Behandlungsschwellenwerte basierend auf dem klinischen 10-Jahres-Risiko mittels FRAX® für MOF erfüllen) möglicherweise mit einem hohen Frakturrisiko überdiagnostiziert werden [27]. Die Autoren geben an, dass 24 % der Personen, bei denen ein hohes klinisches 10-Jahres-Risiko mittels FRAX® für Hüftfrakturen festgestellt wurde und die zur BMD-Messung überwiesen wurden, überdiagnostiziert sind [27].

Strahlenexposition und Strahlenrisiko

Angaben zur Strahlenexposition oder dem Strahlenrisiko finden sich in keiner der drei eingeschlossenen Publikationen. Eine Bewertung des BfS zum Strahlenrisiko findet sich in Kapitel 3.

2.2.4 Diskussion

Die systematische Literaturübersicht des vorliegenden Berichts zielte darauf ab, den Effekt von DXA zur Früherkennung der primären Osteoporose zu bewerten. Drei RCT, die ausschließlich Frauen im Alter von 65 Jahren oder älter untersuchten, wurden in die Bewertung eingeschlossen. Die Studien betrachteten das Auftreten unterschiedlicher Frakturarten (gesamt bzw. symptomatisch, osteoporotisch, MOF, Hüfte) bei Frauen, die in Abhängigkeit vom Frakturrisiko mittels DXA gescreent wurden, unabhängig von der Diagnose einer Osteoporose nach WHO-Definition.

Bei den Metaanalysen ergaben sich für die Primäranalysen unter Berücksichtigung aller Studienteilnehmerinnen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Screening- und Kontrollgruppe für die verschiedenen Frakturarten (gesamt bzw. symptomatisch, osteoporotisch, MOF, Hüfte). Für die Sekundäranalysen unter Beschränkung auf die Population mit ausreichenden Informationen zum Frakturrisiko und zum Follow-up konnte lediglich für Hüftfrakturen eine statistisch signifikante relative Risikoreduktion von 17 % gezeigt werden. Dieser Effekt ist primär auf das Ergebnis der SCOOP-Studie zurückzuführen, die für sich genommen eine statistisch signifikante relative Reduktion des Frakturrisikos um 25 % ergab. Allerdings zeigen alle Ergebnisse, auch die der Einzelstudien, eine Tendenz in Richtung eines protektiven Effekts des DXA-Screenings. Werden in der Sekundäranalyse der ROSE-Studie nur die Frauen berücksichtigt, bei denen tatsächlich eine DXA durchgeführt wurde, zeigt die Metaanalyse signifikante positive Effekte für alle Frakturendpunkte (Daten nicht gezeigt). Jedoch hatten diese Frauen von vorneherein ein geringeres Frakturrisiko, so dass diese Auswertung möglicherweise Verzerrungen unterliegt.

Hinsichtlich des Schadenspotentials liegen keine Daten vor. Es ist aber davon auszugehen, dass ein Screening zumindest in einigen Fällen zu Übertherapie führt. Die Lebensqualität scheint insgesamt nicht beeinträchtigt zu werden.

Zur Bewertung des Verzerrungspotentials ist anzumerken, dass es Hinweise auf eine Selbstselektion der Studienteilnehmerinnen gibt. Bei zwei Studien unterschieden sich die Teilnehmerinnen von den Frauen, welche die Teilnahme ablehnten. Bei einer weiteren Studie kam es sowohl zwischen Screening- und Kontrollgruppe zu Unterschieden als auch zwischen Frauen innerhalb der Screening-Gruppe, die an der DXA teilnahmen oder nicht teilnahmen. Die Unterschiede traten sowohl für demographische als auch für klinische Faktoren auf. Die Teilnehmerrate an der DXA lag zwischen 71 % und 92 %.

Weiterhin weisen die Studien verschiedene Designs auf und es wurden die Voraussetzungen für die Durchführung der DXA unterschiedlich definiert. Alle Studien verwenden den Begriff *hohes Risiko*, einige zur Indikationsstellung für eine DXA, einige zur Indikationsstellung für eine Therapie. In zwei Studien wird der FRAX® verwendet, jedoch bei der einen Studie basierend auf dem 10-Jahres-Risiko für Hüftfrakturen, bei der anderen auf dem 10-Jahres-Risiko für MOF. Die dritte Studie schließt per se nur Frauen ein, die mindestens einen Risikofaktor für Osteoporose aufweisen.

Sowohl die Selbstselektion der Teilnehmerinnen als auch die unterschiedliche Selektion aufgrund des im jeweiligen Studiendesign gewählten Frakturrisikos für die Indikation zur Durchführung der DXA führen dazu, dass gemeinsame Analysen der Studien und die Interpretation der Ergebnisse erschwert werden. Die Studien boten Frauen der Screening-Gruppe mit erhöhtem Frakturrisiko eine DXA an, unabhängig davon, ob dieses auf Risikofaktoren für primäre oder sekundäre Osteoporose basierte. Dadurch weisen z. B. bei ROSE und SCOOP ca. 20-24 % der Teilnehmerinnen Risikofaktoren für sekundäre Osteoporose auf. Diese gemischte Population entspricht nicht exakt der Fragestellung des Berichts, ist aber vermutlich ein realistisches Abbild der Situation in Deutschland, in der sich nicht alle Frauen mit sekundärer Osteoporose bereits in Behandlung befinden.

Eine weitere Limitation der Aussagen ergibt sich aufgrund einer möglichen Kontamination der Kontrollgruppe, da bei allen drei Studien die Frauen der Kontrollgruppe die übliche Versorgung außerhalb der Studie erhielten, was teilweise zu deutlicher Inanspruchnahme von DXA in der Kontrollgruppe führte (25 % in der ROSE-Studie). Hierdurch könnten die ohnehin schon geringfügigen Unterschiede in den Studiengruppen weiter abgeschwächt werden.

Nach Abschluss der Literaturrecherche wurden die Ergebnisse des 10-Jahres-Follow-up für die dänische ROSE-Studie publiziert [38]. Die Auswertungen aller eingeschlossenen Teilnehmerinnen sowie die Auswertungen aller Teilnehmerinnen mit vorhandenen Informationen zum Frakturrisiko und Follow-up zeigen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz verschiedener Frakturarten in Screening- und Kontrollgruppe. Wie schon im 5-Jahres-Follow-up ergeben sich nur für die selektivere per-protocol-Analyse (Frauen, die tatsächlich eine DXA erhielten) signifikante protektive Effekte des Screenings. Wie oben beschrieben, folgten überwiegend Frauen mit niedrigerem Frakturrisiko der Einladung zur DXA, so dass die Vergleichbarkeit mit der Kontrollgruppe eingeschränkt ist. Die neuen Studienergebnisse unterscheiden sich nicht grundsätzlich von den im vorliegenden Bericht berücksichtigten.

Der Ausgangsreview von Gates et al. [27] schließt mehr Studien ein, als die vorliegenden BfS-Analysen, die Ergebnisse der Primäranalysen des BfS decken sich aber mit denen von Gates et al., die ebenfalls keine signifikante Reduktion des Risikos für Hüftfrakturen und Fragilitätsfrakturen bei Frauen im Alter von 68-80 Jahren nachweisen können. Der EUnetHTA-Bericht von 2019 kommt für osteoporotische Frakturen und Hüftfrakturen ebenfalls zu einem statistisch nicht signifikanten Ergebnis hinsichtlich der Reduktion des Frakturrisikos [15].

Die Sekundäranalyse war notwendig, da die ROSE-Studie ein anderes Studiendesign hatte als die SOS- und die SCOOP-Studie. In der Sekundäranalyse werden aus der ROSE-Studie (analog zur „per protocol 1“-Analyse der Studienautoren) nur diejenigen Frauen berücksichtigt, die Angaben zum Frakturrisiko machten, weil nur diese mit den Frauen der anderen Studien vergleichbar sind. In der Sekundäranalyse zeigen die Auswertungen des BfS eine statistisch signifikante relative Risikoreduktion von 17 % für Hüftfrakturen. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit der Sekundäranalyse von Gates et al. [27], die eine statistisch signifikante relative Reduktion des Risikos für Hüftfrakturen um 20 % zeigen. Darüber hinaus berichten Gates et al. [27] eine statistisch signifikante Abnahme von 7 % für Fragilitätsfrakturen.

Insgesamt zeigt sich für das Screening mit einer einmaligen DXA auf Grundlage schwacher Evidenz für Frauen im Alter von 65-90 Jahre mit mindestens einem Risikofaktor oder einem hohen 10-Jahres-Risiko mittels FRAX® eine relative Reduktion des Risikos für Hüftfrakturen bei einer Follow-up-Dauer von drei bis fünf Jahren. Dies deckt sich in weiten Teilen mit den Ergebnissen der genannten systematischen Übersichtsarbeiten.

3 Strahlenrisiko und Nutzen-Risiko-Verhältnis

3.1 Hintergrund

Das Risiko strahlenbedingter maligner Erkrankungen wird aus strahlenepidemiologischen Studien zumeist höher strahlenexponierter Personengruppen abgeleitet, bei denen im Vergleich zu nicht- oder gering exponierten Personen erhöhte Krebsraten beobachtet wurden.

Die Abschätzung von Strahlenrisiken kann sich auf eine solide Basis epidemiologischer Daten stützen. Die sogenannte Life Span Study (LSS) der japanischen Atombombenüberlebenden stellt aufgrund ihres Umfangs (mehr als 85.000 Personen beider Geschlechter und aller Altersstufen mit Dosisabschätzungen), der langen Beobachtungsdauer (> 50 Jahre) sowie der großen internen Kontrollgruppe gering oder nicht exponierter Überlebender die Hauptquelle des derzeitigen Wissens über Strahlenrisiken dar und bildet die wichtigste Basis für quantitative Risikoabschätzungen [39]. Darüber hinaus stehen für einige Entitäten auch Studien westlicher Kohorten, die aus medizinischen oder beruflichen Gründen ionisierender Strahlung ausgesetzt waren, zur Verfügung. Für eine Übersicht strahlenepidemiologischer Studien siehe zum Beispiel die Ausführungen des BEIR VII-Komitees [40] (BEIR: Biological Effects of Ionizing Radiation).

Strahlenepidemiologisch ist eine signifikante Erhöhung des Krebsrisikos erst bei Dosiswerten nachzuweisen, die weitaus höher sind als die mit konventionellen Röntgenuntersuchungen verbundene Strahlendosis. Für den Niedrigdosisbereich lassen sich somit keine sicheren Angaben zum Verlauf der Dosis-Effekt-Kurve machen, so dass man auf eine Extrapolation der im höheren Dosisbereich beobachtbaren Wirkungen hin zu kleinen Dosen angewiesen ist. Hierzu wird im Strahlenschutz von einem linearen Zusammenhang zwischen

Krebsrisiko und Dosis ohne Annahme einer Schwellendosis ausgegangen (linear non threshold, LNT). Die Verwendung des LNT-Modells stellt nach Ansicht der Internationalen Strahlenschutzkommission (International Commission on Radiological Protection, ICRP) den besten praktischen Ansatz zur Bewertung des Strahlenrisikos dar und ist dem Vorsorgeprinzip geschuldet [41].

3.2 Methodik

Die Abschätzung strahlenbedingt zusätzlicher Lebenszeitriskos für eine deutsche Bevölkerung für den vorliegenden Bericht beruht auf einem modifizierten Risikoansatz des US-amerikanischen BEIR-Komitees [40]. Hierbei wurden konkurrierende lebenszeitverkürzende Risiken mittels aktueller deutscher Sterbetafel-Daten berücksichtigt. In die Abschätzung gingen aktuelle deutsche Krebsraten ein. Die Methodik des BfS wurde ausführlich im wissenschaftlichen Bericht zur *Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie* [42] sowie in Nekolla et al. [43] dargestellt.

Mithilfe eines Monte Carlo-Programms zur Berechnung von Patientendosen bei medizinischen Röntgenuntersuchungen (Personal Computer X-ray Monte Carlo, PCXMC) wurden Organäquivalentdosen einer DXA vom Wirbelkörper 1 der LWS bis zum proximalen Femur abgeschätzt. Konservativ wurde bei der DXA-Messung von einer Scanlänge von 40 cm beim erwachsenen Phantom ausgegangen und – wie in den technischen Mindestanforderungen des Berichts in Kapitel 4.5 gefordert – eine Einfalldosis von 100 µGy angenommen.

3.3 Ergebnisse

Die Strahlenexposition infolge einer typischen DXA-Messung ist extrem niedrig. In der nachfolgenden Tabelle 3.3-1 sind für exponierte, potentiell strahlenempfindliche Organe die zugehörigen Organäquivalentdosen (in Mikro-Sievert, µSv) angegeben.

Tabelle 3.3-1 Exponierte Organe und assoziierte Organäquivalentdosen [µSv] infolge einer typischen DXA-Messung vom Lendenwirbelkörper L1 bis zum proximalen Femur mit einer Einfalldosis von 100 µGy

| Organ | Organäquivalentdosis [µSv] |
|-------------------------------------|----------------------------|
| Magen, Leber | 10 |
| Blase, Milz, Prostata | 15 - 20 |
| Uterus, rotes Knochenmark, Dickdarm | 21 - 25 |
| Ovarien | 30 |
| Nieren | 70 |

Entsprechend der äußerst geringen Organdosiswerte beträgt das zusätzliche Lebenszeitrisiko für die Krebsinzidenz nach einer einmaligen DXA-Messung sowohl für Frauen als auch für Männer und für jedes Untersuchungsalter weniger als 0,001 % und ist somit vernachlässigbar. Ausgehend von der Annahme eines Nutzens einer DXA-Untersuchung ist folglich eine Nutzen-Risiko-Analyse entbehrlich.

3.4 Diskussion

Eine DXA-Messung ist im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren mit einer äußerst geringen Dosis ionisierender Strahlung verbunden. Das damit assoziierte Strahlenrisiko ist erwartungsgemäß für beide Geschlechter und alle Expositionsalter gleichermaßen so gering, dass es als vernachlässigbar angesehen wird. Auch wiederholte DXA-Messungen im Rahmen einer Früherkennungsmaßnahme ändern an dieser Risikobewertung nichts.

Aufgrund fehlender Normalraten können für schwere osteoporotische Erkrankungen keine verlässlichen Lebenszeitriskos und somit auch kein valider absoluter Nutzen einer DXA im Rahmen einer Früherkennungsmaßnahme abgeschätzt werden. Eine quantitative Nutzen-Risiko-Bewertung ist somit nicht

valide möglich, wird aber angesichts des vernachlässigbaren Strahlenrisikos auch nicht als zwingend erachtet. Auch unter der Annahme eines geringen absoluten Nutzens der Früherkennung würde das Nutzen-Risiko-Verhältnis einen sehr hohen Wert annehmen. Darüber hinaus ist zu beachten, dass eine Nutzen-Risiko-Analyse bei der aktuellen Fragestellung – im Gegensatz zur Bewertung einer Früherkennung von Krebserkrankungen – die Reduzierung des Frakturrisikos mit dem potenziell erhöhten Krebsrisiko in Beziehung setzen würde, also zwei völlig unterschiedliche Gesundheitsaspekte gegenüberstellen würde.

4 Bedingungen und Anforderungen an die Früherkennung der primären Osteoporose

Zur Ermittlung des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses für die Früherkennung der primären Osteoporose mittels DXA wurden Ergebnisse von Studien der höchsten Evidenzstufe (Nummer 3.2.1 StrlSchGVwV-Früherkennung) berücksichtigt. Um sicherzustellen, dass auch in der Versorgungsrealität der Nutzen gegenüber den unerwünschten Wirkungen und dem Strahlenrisiko überwiegt, sind Bedingungen und Anforderungen an den Früherkennungsprozess festzulegen (Nummer 3.2.2 StrlSchGVwV-Früherkennung).

Da bei der Früherkennung asymptomatische Personen untersucht werden, von denen nur ein kleiner Teil einen individuellen Nutzen aus der Untersuchung zieht, geht in den Maßgaben der StrlSchGVwV-Früherkennung der Begriff der Qualitätssicherung über die üblichen Vorgaben bei Strahlenanwendungen an symptomatischen Personen hinaus. So wird nach Nummer 3.2.2.4 StrlSchGVwV-Früherkennung gefordert, dass „zur Sicherstellung einer hohen Qualität der Früherkennungsuntersuchung und zur Vermeidung unerwünschter Wirkungen [...] die Bedingungen und Anforderungen an den Früherkennungsprozess darzustellen“ sind, wobei „organisatorische, medizinische und technische Aspekte zu beschreiben und die dazu notwendigen Anforderungen an Art und Umfang der Dokumentation darzulegen“ sind. Somit sind alle Schritte entlang des Früherkennungsprozesses zu betrachten.

In den folgenden Kapiteln 4.1 bis 4.7 werden die aus Sicht des BfS und der nach StrlSchGVwV-Früherkennung beteiligten Sachverständigen-Gruppe zu fordernden Bedingungen und Anforderungen an die Früherkennung der Osteoporose dargelegt und begründet. Sie beinhalten neben Aspekten des Strahlenschutzes auch weitere organisatorische und medizinische Aspekte des Früherkennungsprozesses, welche gegebenenfalls nicht unter die Rechtssetzungskompetenz des Bundesumweltministeriums fallen, aber trotzdem für die sachgerechte Früherkennung notwendig sind.

4.1 Einführung und Überblick

Die Früherkennung der primären Osteoporose kann im Rahmen der bereits bestehenden Strukturen zur Osteoporose-Diagnostik mittels DXA erfolgen. Eine interne Qualitätssicherung ist aus fachlicher Sicht erforderlich, um ein ausreichend hohes Qualitätsniveau zu erreichen.

Der Früherkennungsprozess umfasst die Auswahl und Aufklärung der Teilnehmenden, die eigentlichen Früherkennungsuntersuchungen mittels DXA und deren Befundung im Rahmen der Früherkennung.

Ansprechperson für die Teilnehmenden der Früherkennung ist in allen Belangen der Arzt/die Ärztin des Erstkontaktes. Dies ist beispielsweise der/die betreuende Arzt/Ärztin aus der hausärztlichen Versorgungsebene. Ihm/ihr kommt die Rolle der überweisenden ärztlichen Person gemäß § 119 Absatz 3 Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) und gemäß Artikel 55 Absatz 2 Buchstabe d Richtlinie (RL) 2013/59/Euratom zu. Zudem führt die überweisende Person die Risikoabschätzung für mögliche Teilnehmende durch, welche die Grundlage für die Stellung der rechtfertigenden Indikation durch den fachkundigen Arzt/die fachkundige Ärztin darstellt. Der Arzt/Die Ärztin überweist die teilnehmende Person für die Durchführung und Befundung der DXA gemäß Kapitel 4.6 an einen Arzt/eine Ärztin mit erforderlicher Fachkunde gemäß Kapitel 4.4.

4.2 Definition der Zielgruppe für die Früherkennung

Die Festlegung der Zielgruppe ist eine wichtige Voraussetzung dafür, dass bei einer Früherkennungsmaßnahme der Nutzen das Risiko überwiegt (Nummer 3.2.2.1 StrlSchGVwV-

Früherkennung). Die Zielgruppe für die DXA im Rahmen der Früherkennung der primären Osteoporose ist aus fachlicher Sicht wie folgt zu definieren:

- Alter bei Früherkennungsbeginn mindestens 65 Jahre
- Teilnahme ohne Höchstaltersgrenze
- weibliches Geschlecht
- keine diagnostizierte Osteoporose
- keine vorangegangene Fragilitätsfraktur
- keine vorangegangene DXA innerhalb der letzten zehn Jahre
- prinzipielle Möglichkeit und Bereitschaft zu einer potentiellen Therapie der Osteoporose
- relevant erhöhtes 10-Jahres-Risiko für MOF von $\geq 15\%$ nach Risikoeinschätzung z. B. durch den zuweisenden Arzt/die zuweisende Ärztin basierend auf dem FRAX®

Das weitere Vorgehen (z. B. Kontrolluntersuchungen) nach einer DXA im Rahmen der Früherkennung liegt im Ermessen des/der zuweisenden Arztes/Ärztin. Eine erneute Durchführung der DXA zur Früherkennung nach initial nicht relevant erhöhtem 10-Jahres-Risiko mittels FRAX® (MOF) sollte für asymptomatische Frauen frühestens nach zehn Jahren in Betracht gezogen werden. Ändern sich relevante Risikofaktoren, sind die Einschlusskriterien erneut zu prüfen. Die Anforderungen an die Zielgruppe orientieren sich eng an den Studien, die der Nutzenbewertung zugrunde liegen. Die Studien liefern Evidenz für Frauen von 65-90 Jahren. Da eine Teilnahme von Frauen im Alter von über 90 Jahren klinisch fragwürdig erscheint und die Frage des Strahlenschutzes nicht relevant ist, kann auf eine obere Altersgrenze verzichtet werden.

Hinsichtlich der Erfassung des Frakturrisikos setzen die Studien den FRAX®-Score ein oder fragen die dort enthaltenen Punkte ab. Beim FRAX® handelt es sich um einen computer-basierten Algorithmus, der anhand von klinischen und demographischen Faktoren die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für das Erleiden einer Hüftfraktur und MOF errechnet. Die DXA-Knochendichte kann optional zusätzlich eingegeben werden [44]. Die zugrundeliegenden Modelle basieren auf Kohorten aus Europa, Nordamerika, Asien und Australien, welche für unterschiedliche Bevölkerungen validiert wurden [45]. Es ist anzumerken, dass der FRAX® nicht primär zur Früherkennung entwickelt wurde. Die für die Risikoeinschätzung im Rahmen der Früherkennung relevanten Punkte des FRAX umfassen die Fragen nach Alter, Gewicht, Körpergröße, Hüftfraktur eines Elternteils, gegenwärtiges Rauchen, Alkohol 3 und mehr Einheiten/Tag. Punkte, die zu verneinen sind, da sie im Zusammenhang mit einer sekundären Osteoporose stehen, sind vorausgehende Fraktur, Glukokortikosteroide, Rheumatoide Arthritis, sekundäre Osteoporose. Die Angabe zur Knochenmineraldichte entfällt. Die im vorliegenden Bericht betrachteten Studien zeigen aber, dass er auch hierfür einsetzbar ist. Der FRAX®-Rechner ist CE zertifiziert und als einfach zu handhabender, frei zugänglicher Online-Rechner in deutscher Sprache verfügbar (<https://frax.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=de>, Zugriff 03.05.2024).

Es existieren weitere Risikoalgorithmen, mit denen ebenfalls das Frakturrisiko vorhergesagt werden kann [46], unter anderem auch das DVO-Modell. Diese wären nur dann anwendbar, wenn sie sowohl populationsspezifisch und validiert wären als auch einen zum FRAX® vergleichbaren, evidenzbasierten Schwellenwert liefern würden.

Im vorliegenden Bericht ist die Früherkennung der primären Osteoporose mittels DXA zu bewerten. Bei Vorliegen einer bekannten sekundären Osteoporose ist die Teilnahme an einer Früherkennung der primären Osteoporose obsolet. Im FRAX® wird auch die sekundäre Osteoporose erfragt. In den vorliegenden RCT kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Teilnehmerin durch die Angabe von Risikofaktoren, die im FRAX® dem Bereich der sekundären Osteoporose zugerechnet werden, die Indikationsschwelle für eine DXA erreichte. Für den Einsatz des FRAX® als Screening-Instrument wäre dies aber kein Nachteil, da so die risikoeinschätzende Person erkennen kann, dass bei dieser Frau die Diagnostik hinsichtlich einer sekundären Osteoporose indiziert ist.

4.3 Anforderungen an das persönliche Beratungsgespräch und an die Stellung der rechtfertigenden Indikation

Die Beratung und Entscheidung über die Teilnahme an der Früherkennung der primären Osteoporose erfordert ärztliche Kompetenz. Das persönliche Beratungsgespräch bei dem/der zuweisenden Arzt/Ärztin (in der Regel Hausarzt/Hausärztin) stellt die Basis des Früherkennungsprozesses dar, bei dem potenziell Teilnehmende über den Ablauf, den Nutzen und die Risiken informiert werden. Neben dem persönlichen Gespräch kann schriftliches Informationsmaterial, das bereits vorab zur Verfügung gestellt wird, als Entscheidungshilfe für die Teilnehmerinnen dienen.

Vor Durchführung der DXA ist die individuelle Stellung einer rechtfertigenden Indikation zwingend erforderlich; eine Ausnahme von der Pflicht zur rechtfertigenden Indikation, wie sie § 84 Absatz 5 StrlSchG ermöglicht, ist bei der Früherkennung der primären Osteoporose nicht zuzulassen. Als Grundlage der Stellung der individuellen rechtfertigenden Indikation dient die Risikoeinschätzung durch den zuweisenden Arzt/die zuweisende Ärztin gemäß Kapitel 4.2, welche dokumentiert sein muss.

4.4 Anforderungen an die Qualifikation des Personals

Es gelten die bereits für die klinische Routine bestehenden Anforderungen an die Qualifikation des Personals (vgl. § 145 StrlSchV).

Für die Ärzt*innen ist für die Indikationsstellung, Durchführung und Befundung eine Fachkunde gemäß § 145 Absatz 1 StrlSchV erforderlich, oder die Ärzt*innen müssen sich unter der ständigen Aufsicht einer fachkundigen ärztlichen Person befinden und über Kenntnisse im Strahlenschutz verfügen. Aktuell sind zum Erwerb der Fachkunde gemäß der Fachkunde-Richtlinie (FK-RL) [47] die Sachkunde ‚Rö10‘ erforderlich, welche in allen anderen Sachkunden im Röntgenbereich (‚Rö1‘ bis ‚Rö9‘) enthalten ist, sowie die entsprechenden Kurse im Strahlenschutz. Nach aktueller FK-RL ist es als Sonderfall möglich, nur isoliert die Fachkunde für das Anwendungsgebiet Knochendichtemessung zu erlangen.

Zur technischen Durchführung sind Personen nach § 145 Absatz 2 StrlSchV berechtigt. Zu diesen gehören unter anderem fachkundige Ärzt*innen, Medizinische Technolog*innen für Radiologie und Personen mit sonstiger abgeschlossener medizinischer Ausbildung, sofern letztere über die notwendigen Kenntnisse im Strahlenschutz verfügen (Kurs nach Anlage 8 FK-RL).

4.5 Technische Qualitätssicherung

Der Betrieb einer Einrichtung zur Früherkennung der primären Osteoporose mittels DXA ist nach § 19 Absatz 2 Nummer 4 StrlSchG genehmigungspflichtig und bedarf einer Genehmigung durch die zuständige Behörde nach § 14 Absatz 3 StrlSchG. Die technischen Anforderungen werden in §§ 114 bis 118 StrlSchG festgelegt. Die Sachverständigenprüfung hat gemäß § 88 Absatz 4 StrlSchV mindestens alle fünf Jahre zu erfolgen. Die Vorgaben hierzu finden sich in der Sachverständigen-Prüfrichtlinie [48]. Die Konstanzprüfungen haben gemäß § 116 StrlSchV und der gültigen Qualitätssicherungs-Richtlinie (QS-RL, [49]) zu erfolgen. Die Überwachung der technischen Qualität unterliegt auch der Qualitätssicherung durch die ärztlichen Stellen (§ 130 StrlSchV).

Nach Kapitel 3.14 der derzeit gültigen QS-RL [49] besteht die erforderliche Abnahmeprüfung aus einer Funktionsprüfung, die vor der Erstinbetriebnahme vom Hersteller oder Lieferanten durchzuführen ist. Vom Anwender sind als Konstanzprüfungen die vom Hersteller vorgegebenen Kalibriermessungen durchzuführen.

Für die kommende Norm 6868-166 (Sicherung der Bildqualität in röntgendiagnostischen Betrieben: Abnahme- und Konstanzprüfung bei DEXA-Systemen (dual energy X-ray absorptiometry) zur Bestimmung der Knochendichte) werden derzeit vom DIN-Ausschuss NA 080-00-06-13 detaillierte Vorgaben zur Qualitätssicherung der Knochendichtemessung mittels DXA erarbeitet. Mit der Veröffentlichung der Norm ist im Jahr 2026 zu rechnen; diese ist dann auch bei der Früherkennung einzuhalten.

Geräte zur Durchführung der DXA zeigen eine große Vielfalt, obwohl sie hauptsächlich von nur zwei Herstellern stammen (GE Healthcare und Hologic Inc.). Die Expositionsszenarien sind ebenfalls variabel.

Hierzu zählen unter anderem der Abstand zwischen Quelle und Detektor, die Scangeometrie, die Bestrahlungszeit und die Röhrenspannung. Die Geräte unterscheiden sich auch im Umfang der Ergebnisse: einige Geräte liefern nur das Ergebnis der Messung als T-Wert, andere zusätzlich Bilder der gescannten Körperregion. Die Strahlenexposition ist bei den Geräten der genannten Hersteller durchwegs sehr niedrig: die Oberflächendosis für LWS-Aufnahmen liegt unter 100 μGy , die resultierende effektive Dosis unter 0,01 mSv.

In Deutschland haben die beiden oben genannten Hersteller für ihre Geräte jeweils entsprechende QS-RL konforme Qualitätssicherungsprogramme etabliert, so dass es Orientierungswerte zur Festlegung von Mindestanforderungen gibt. Die Qualitätskontrolle der Hersteller erfolgt in der in Deutschland üblichen Weise: bei der Abnahmeprüfung werden anhand synthetischer oder anthropomorpher Prüfkörper Referenzwerte für die Knochendichte oder den entsprechenden T-Score festgelegt, deren Einhaltung mittels regelmäßiger Konstanzprüfungen kontrolliert wird. Im Falle anthropomorpher Prüfkörper sind die Toleranzen für die Konstanzprüfungen größer, aber in der Regel wird eine Abweichung von ca. 2 % gegenüber dem Referenzwert eingehalten und toleriert.

In den derzeit etablierten Qualitätssicherungsprogrammen der Hersteller wird die Genauigkeit des berechneten T-Werts nicht kontrolliert. Im Sinne der Qualitätssicherung ist dieser Mangel das größte Problem bei DXA-Messungen, denn dieser Wert ist gerätespezifisch und kann mehr als 20 % zwischen verschiedenen Systemen variieren. Aufgrund dieser Variabilität wird empfohlen, etwaige Folgemessungen möglichst am gleichen Gerät durchzuführen.

Im Positionspapier der International Society for Clinical Densitometry (ISCD) werden ähnliche, jedoch weitreichendere Qualitätssicherungsmaßnahmen empfohlen [50].

Zusammenfassend werden folgende Mindestanforderungen gestellt:

- CE-Zertifizierung von Geräten und Software,
- Untersuchungsbereich der Dual-Energy-Messung: proximales Femur und LWS,
- Einfalldosis < 100 μGy ,
- Unsicherheit bei der absoluten Messung des T-Werts $\leq 20 \%$,
- Unsicherheit des T-Werts bei Wiederholungen der gleichen Messung am gleichen Gerät $\leq 2 \%$,
- Durchführung von Abnahme-, Sachverständigen- und Konstanzprüfungen nach den gültigen Bestimmungen,
- bei Gerätewechsel Kalibriermessung gegenüber dem vorherigen Gerät zur Vergleichbarkeit bei Folgeuntersuchungen.

4.6 Anforderungen an die Durchführung und Befundung der Untersuchung

Vor dem Hintergrund diskrepanter Empfehlungen verschiedener Leitlinien sind die Lendenwirbelkörper L1-L4 und mindestens ein proximales Femur zur Bestimmung der Knochendichte und des entsprechenden T-Wertes zu untersuchen. Die Entscheidung über die zu untersuchende Femur-Seite ist dem durchführenden Arzt zu überlassen. Hierbei wird vorausgesetzt, dass die DXA von den körperlichen Gegebenheiten her erfolgen kann (z. B. Lagerung der Teilnehmerin). Die Aufnahmen müssen zudem in einer für die Befundung ausreichenden Qualität ohne Beeinflussung durch Artefakte (z. B. Metallartefakte) durchgeführt werden können.

Der/Die durchführende Arzt/Ärztin befundet nach Indikationsstellung und Durchführung die DXA. Dabei unterscheidet sich die Befundung der DXA in der Früherkennung nicht von der in der kurativen Medizin. In dem Befund anzugeben sind der untersuchte Bereich sowie die jeweils dazu ermittelten T-Werte. An der LWS wird der mittlere T-Wert der auswertbaren Lendenwirbelkörper von L1-L4 ermittelt (wobei mindestens zwei Wirbelkörper beurteilbar sein müssen), am proximalen Femur jeweils Gesamtfemur und Schenkelhals. Der niedrigere T-Wert von LWS und Femur ist dabei für die diagnostische Klassifizierung zu verwenden [2].

Eine Doppel- oder Referenzbefundung durch eine Person gemäß Nummer 3.2.2.3 StrlSchGVwV-Früherkennung ist nicht erforderlich, da der Messvorgang automatisiert abläuft und aus fachlicher Sicht eine Kontrolle durch eine Person ausreichend ist. Die Ergebnisse der Befundung sind an den zuweisenden Arzt/die zuweisende Ärztin des Erstkontaktes zu berichten. Bei einem auffälligen Ergebnis der DXA informiert diese/r die Teilnehmerin und bespricht weitere Schritte. Für einen reibungslosen Ablauf des Früherkennungsprozesses ist aus fachlicher Sicht ein datenschutzkonformer Datenaustausch der beteiligten Einrichtungen (einschließlich Einverständniserklärung, Anamnese, Bilddaten sowie dem erhobenen Befund) zu gewährleisten.

Die Aspekte zur medizinischen Qualität unterliegen der Qualitätssicherung durch die ärztlichen Stellen (§ 130 StrlSchV).

4.7 Qualitätssicherung

Aus fachlicher Sicht ist eine zentrale Forderung an Früherkennungsuntersuchungen eine zeitlich gleichbleibend hohe Qualität, die flächendeckend sicherzustellen ist. Entsprechend müssen Maßnahmen zur Qualitätssicherung (vgl. Nr. 3.2.2.4 StrlSchGVwV-Früherkennung) ergriffen werden. Durch die Qualitätssicherung wird die Einhaltung vorgegebener Mindestanforderungen und Richtwerte für Qualitätsindikatoren der Früherkennungsuntersuchung geprüft.

Die für die Qualitätssicherung grundlegende Überprüfung der Struktur- und Prozessqualität ist jährlich durchzuführen und hat zu beinhalten:

- Einhaltung der technischen Qualitätsanforderungen an die eingesetzten Ausrüstungen, Geräte und Vorrichtungen (insbesondere auch die Überprüfung der physikalisch-technischen Parameter durch Abnahme-, Konstanz-, und Sachverständigenprüfungen im Hinblick auf das Qualitätsziel des § 14 Absatz 1 Nummer 5 Buchstabe a StrlSchG) wie in Kapitel 4.5 angegeben,
- Feststellung der Erfüllung der Einschlusskriterien,
- Durchführung der DXA,
- Befundung der DXA.

5 Zusammenfassende Bewertung

Bei der Osteoporose handelt es sich um eine häufige Erkrankung, von der besonders Frauen im höheren Alter betroffen sind. In Deutschland sind unterschiedlichen Hochrechnungen zufolge zwischen 3,6 und 6,3 Mio. Menschen von Osteoporose betroffen, Frauen häufiger als Männer. Klinische Relevanz gewinnt die Osteoporose durch Knochenbrüche und deren Folgen. Die Frakturrate innerhalb der Osteoporosepopulation liegt bei bis zu ca. 50 %. Vor dem Auftreten von Frakturen kann die Osteoporose mittels Knochendichtemessung mit DXA erkannt werden. Die zentrale DXA am proximalen Femur und/oder der Lendenwirbelsäule ist der Goldstandard zur Diagnose und geeignet, das Frakturrisiko vorherzusagen. Unterschiedliche medikamentöse Verfahren stehen für die Therapie zur Verfügung.

Randomisiert kontrollierte Studien weisen darauf hin, dass 65-90-jährige Frauen mit einem erhöhten Risiko für Frakturen von einer Screening-Strategie mit einer einmalig durchgeführten DXA profitieren können. Allerdings ist die Evidenzgrundlage begrenzt, und die Ergebnisse sind nur teilweise statistisch signifikant. In der Tendenz zeigen alle ausgewerteten Studien ein positives Ergebnis für die verschiedenen Fraktarendpunkte. Am ehesten sichtbar ist der Effekt hinsichtlich einer Reduktion von Hüftfrakturen. Das mit der DXA verbundene Strahlenrisiko ist äußerst gering, so dass insgesamt ein ausreichend hohes Nutzen-Risiko-Verhältnis für Teilnehmerinnen vorliegt.

Somit ist die Durchführung einer DXA zur Früherkennung einer Osteoporose bei Frauen ab 65 Jahren mit einem 10-Jahres-Risiko mittels FRAX® für schwere osteoporotische Frakturen von $\geq 15\%$ aus Perspektive des Strahlenschutzes gerechtfertigt. Diese strahlenschutzrechtliche Rechtfertigung ist nicht gleichzusetzen mit einer allgemeinen Empfehlung der Maßnahme.

Da ca. 20 % der Personen mit einer diagnostizierten Osteoporose Männer sind, für diese aber keine randomisiert kontrollierten Studien vorliegen, sollten entsprechende Studien durchgeführt werden. Ebenso sollten solche Studien für postmenopausale Frauen unter 65 Jahre initiiert werden.

Zudem sollten Risikomodelle entwickelt werden, die speziell zur Früherkennung einer primären Osteoporose mittels DXA geeignet sind.

Aktuell ist die Früherkennung bei asymptomatischen Personen mittels DXA rechtlich nicht zulässig, es gibt jedoch Hinweise auf ein deutliches Ausmaß an opportunistischem (grauem) Screening in Form von individuellen Gesundheitsleistungen, die ohne Risiko-Stratifizierung angeboten werden. Aus fachlicher Sicht des BfS ist es daher erforderlich, einen rechtlichen Rahmen in Form einer Rechtsverordnung für die Früherkennung der Osteoporose zu schaffen.

Zusammenfassend lässt sich die Empfehlung des BfS wie folgt darstellen:

| | Keine DXA | DXA im Rahmen der FE | DXA im Rahmen der medizinischen Versorgung |
|---|-----------|----------------------|--|
| Frauen mit niedrigem Risiko für eine primäre Osteoporose (FRAX® für MOF < 15 %) sowie Männer | X | - | - |
| Frauen ab 65 Jahren mit erhöhtem Risiko für eine primäre Osteoporose (FRAX® für MOF ≥ 15 %) | - | X | - |
| Frauen und Männer mit klinischen Symptomen einer Osteoporose | - | - | X |
| Frauen und Männer mit Risikofaktoren, die mit der Entstehung einer sekundären Osteoporose assoziiert sind | | - | X |

Nach potentieller Zulassung gemäß § 84 Absatz 2 Strahlenschutzgesetz durch das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz erfolgt eine Reevaluation der Fragestellung dieses Berichts durch das BfS gemäß StrlSchGVwV-Früherkennung mindestens alle fünf Jahre, im Falle substantiell neuer Erkenntnisse auch früher.

Anhang

A.1 Protokoll einer systematischen Literaturübersicht zur Dual-Röntgen-Absorptiometrie zur Früherkennung der primären Osteoporose



Bundesamt
für Strahlenschutz

Protokoll

einer systematischen Literaturübersicht zur Dual-Röntgen-Absorptiometrie zur Früherkennung der primären Osteoporose

1 Hintergrund

1.1 Osteoporose

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, welche in erster Linie durch eine niedrige Knochendichte gekennzeichnet ist (DVO 2017). Die WHO definiert die Osteoporose allein anhand des Knochenmineralgehalts, wie er an der Hüfte oder der Lendenwirbelsäule gemessen wird (Kanis and WHO Study Group 1994). Osteoporose führt zu einer erhöhten Frakturneigung, typischerweise in Form von Hüft-, Wirbelkörper- und Handgelenksfrakturen. Als Risikofaktoren der primären Osteoporose gelten ein fortgeschrittenes Lebensalter, weibliches Geschlecht, frühe Menopause der Frau, positive Familienanamnese, niedriges Körpergewicht, mangelnde körperliche Aktivität und Kalzium- und Vitamin-D-arme Ernährung. Zudem kann eine sekundäre Osteoporose im Zusammenhang mit verschiedenen chronischen Erkrankungen oder medikamentösen Therapien auftreten. Eine manifeste oder schwere Osteoporose liegt vor, wenn zusätzlich zur verminderten Knochendichte mindestens eine Fragilitätsfraktur aufgetreten ist, also eine Fraktur ohne (adäquates) Trauma.

Die aktuelle Prävalenz der Osteoporose in Deutschland kann nur abgeschätzt werden. Das Robert-Koch-Institut berichtet, dass ab einem Alter von 50 Jahren ca. 15 % der Frauen und 6 % der Männer eine diagnostizierte Osteoporose angeben, mit steigender Prävalenz in höheren Altersgruppen (www.rki.de/geda). Eine Analyse von Abrechnungsdaten der Techniker Krankenkasse errechnet eine Osteoporoseprävalenz ab 50 Jahren von 24 % bei Frauen und 6 % bei Männern sowie eine jährliche Inzidenz von 2,1 % (Hadji, Klein et al. 2013). Übertragen auf die gesamte deutsche Bevölkerung ergab dies 6,3 Millionen von Osteoporose Betroffene im Jahr 2009. Die Frakturrate innerhalb der Osteoporosepopulation betrug hier 52 % (Hadji, Klein et al. 2013). Bevölkerungsbezogene Studien auf europäischer Ebene zeigen für Deutschland in der Altersgruppe 50-79 Jahre eine Prävalenz von osteoporotischen Wirbelkörperbrüchen von 7,6 % bei Frauen und 4,9 % bei Männern (IQWiG 2010).

Eine geringe Knochendichte allein verursacht keine klinischen Beschwerden, diese treten erst durch Knochenbrüche auf. Osteoporotische Frakturen gehen einher mit Funktionsausfällen, Immobilität, chronischen Schmerzen und verminderter Lebensqualität (IQWiG 2010, USPSTF, Curry et al. 2018). Auch ein Mortalitätsanstieg nach osteoporotischen Frakturen wird berichtet (Cooper, Atkinson et al. 1993).

Die Leitlinie des Dachverbands der deutschsprachigen wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften empfiehlt, bei Personen ab 50 Jahren eine klinische Abschätzung des Frakturrisikos anzubieten, insbesondere bei vorliegenden Risikofaktoren (DVO 2017). Bei bereits erfolgten Fragilitätsfrakturen sollte sie immer erfolgen. Ab einem 10-Jahres Risiko > 20 % für eine Schenkelhals- oder Wirbelkörperfraktur, sowie generell bei Frauen und Männern ab dem 70. Lebensjahr, sollte eine Basisdiagnostik erfolgen. Diese umfasst Anamnese, klinischen Befund, Knochendichtemessung, Basislabor sowie ggf. weiterführende bildgebende Diagnostik bei klinischen Hinweisen auf osteoporotische Wirbelkörperfrakturen (DVO 2017).

1.2 DXA

Entscheidende Bedeutung bei der Diagnose der Osteoporose kommt der Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) zu. Dabei wird der Mineralsalzgehalt des Knochens pro Flächen- oder Volumeneinheit aus der Abschwächung der durchtretenden Röntgenstrahlung geschätzt. Der Goldstandard ist die zentrale Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA), gemessen an Hüfte oder Lendenwirbelsäule. Daneben existieren weitere radiologische Verfahren wie die quantitative Computertomografie, die Dual-X-Ray Laser-Absorptiometrie, die digitale Röntgen-Radiogrammetrie und die radiografische Absorptiometrie (IQWiG 2010, DVO 2017). Als Methoden ohne Röntgenstrahlung werden quantitative Ultraschallverfahren eingesetzt, die jedoch nicht die Routinemessung darstellen sollen (DVO 2017), da sie nicht ausreichend standardisiert sind, keine zentralen Messungen ermöglichen und die Korrelation mit DXA-Werten zu ungenau ist (IQWiG 2010). Darüber hinaus gibt es mehrere Risiko-Scores, die anhand von klinischen Risikofaktoren die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen niedriger Knochendichte errechnen bzw. ggf. unter

Einbeziehung der Knochendichtemessung das Frakturrisiko vorhersagen (beispielsweise das DVO-Modell oder das Fracture Risk Assessment Tool (FRAX). Die zentrale DXA-Messung ist geeignet zur Knochendichtemessung und Diagnose der Osteoporose sowie zur Abschätzung des Frakturrisikos und der Effektivität von Therapien (IQWiG 2010). Sie kann an der Lendenwirbelsäule oder am proximalen Femur erfolgen. Dabei tritt eine Strahlenbelastung von 1 bis 3 Mikrosievert auf, die Untersuchungszeit beträgt 5 bis 10 Minuten (G-BA 2013). Unter dem sogenannten T-Score/T-Wert versteht man die Abweichung der gemessenen Knochendichte vom Mittelwert eines jungen, gesunden Erwachsenen, gemessen in Gramm pro Quadratcentimeter. Ist der T-Wert der DXA-Messung geringer als -2,5 Standardabweichungen (SD), so liegt eine Osteoporose vor (Kanis and WHO Study Group 1994). Werte zwischen -1 und -2,5 SD werden als Osteopenie und somit als Vorstufe zur Osteoporose eingestuft. Jede Verringerung der Knochendichte um eine SD verdoppelt in etwa das Frakturrisiko (Marshall, Johnell et al. 1996). Die Frakturvorhersage einer einmaligen DXA bleibt über mehrere Jahre gültig. Die DXA-Messung ist in hohem Grad standardisiert, und es stehen umfangreiche Referenzdaten unterschiedlicher Personenkollektive zur Verfügung (G-BA 2013). Die Knochendichtemessung mittels DXA wird derzeit in Deutschland von den gesetzlichen Krankenkassen bei vorangegangenen osteoporotischen Frakturen oder zur Therapieentscheidung gezahlt.

2 Zielsetzung der systematischen Literaturübersicht

Das Strahlenschutzgesetz sieht vor, dass für die mögliche Zulassung von Früherkennungsuntersuchungen durch das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV) eine wissenschaftliche Bewertung erforderlich ist, in der das Risiko und der Nutzen der Früherkennungsuntersuchung gegeneinander abgewogen werden. Der zu erarbeitende systematische Review soll als Grundlage für die Nutzen-Risiko-Bewertung der DXA dienen. Hierzu ist die publizierte wissenschaftliche Evidenz zusammenzutragen und aufzubereiten.

3 Methoden

Um möglichst effizient vorzugehen, werden in Anlehnung an das Rapid Review-Verfahren nach Garritty et al. 2021 einige Schritte eines vollen systematischen Reviews beschleunigt oder abkürzt (Garritty, Gartlehner et al. 2021). Von diesem Ansatz wird insbesondere die stufenweise Berücksichtigung von Evidenz übernommen. Das bedeutet in diesem Fall, dass zunächst existierende systematische Reviews zum Thema gesucht und die darin identifizierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) bzw. die entsprechenden Publikationen berücksichtigt werden. Anschließend wird nach weiteren/neueren Publikationen von RCT gesucht. Beobachtungsstudien werden nicht berücksichtigt.

3.1 Forschungsfrage

Die Forschungsfrage des zu erarbeitenden systematischen Literaturreviews lautet: Welchen Nutzen und welche Risiken beinhaltet die Anwendung der DXA zur Früherkennung der primären Osteoporose?

Um die Forschungsfrage in Hinblick auf die Literatursuche und -auswahl zu präzisieren, werden ihre Kernelemente im PICOS-Schema (Population, Intervention, Komparator, Outcome, Studientypen) näher definiert (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1 Forschungsfrage im PICOS Schema

| | |
|---------------------|--|
| Population | - Allgemeinbevölkerung |
| Intervention | - DXA-Screening |
| Komparator | - Kein Screening/übliche Versorgung |
| Outcome | - Mortalität: allgemein, inklusive frakturbedingt - Morbidität: symptomatische Frakturen, Schmerz, funktionelle Einschränkung - Lebensqualität - Überdiagnose |
| Studientypen | - 1. Stufe: Systematischer Review - 2. Stufe: Randomisiert kontrollierte Studie |

3.2 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche soll wissenschaftliche Publikationen von Studien zur Wirksamkeit der Früherkennung von Osteoporose mittels DXA identifizieren. Dazu werden als erste Stufe der Recherche aktuelle, methodisch hochwertige systematische Übersichtsarbeiten zum Thema gesucht, welche als Ausgangsreview dienen können. Anhand derer können relevante RCT identifiziert werden. Als zweite Stufe werden neue RCT und aktuellere Publikationen zu den aus dem Ausgangsreview identifizierten RCT gesucht, welche im Anschluss an den Recherchezeitraum des Ausgangsreviews bis zum Stichtag der Recherche des BfS erschienen sind.

3.2.1 Elektronische Datenbanksuche

Zur Identifikation von relevanten systematischen Übersichtsarbeiten erfolgt die elektronische Suche in den Datenbanken

- MEDLINE via PubMed
- Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) und
- International HTA Database.

Um für die zweite Stufe neue RCT sowie neuere Publikationen für den Zeitraum zu finden, der nicht durch die systematischen Übersichten abgedeckt wurde, wird die elektronische Suche durchgeführt in

- MEDLINE via PubMed,
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) sowie in
- Studienregistern wie ClinicalTrials.gov, EU-CTR, Deutsches Register Klinischer Studien (DRKS).

Um die Forschungsfrage in eine Suchstrategie zu übersetzen, werden nur wenige Vorgaben gemacht. Es müssen Suchbegriffe für Osteoporose, Knochendichte, DXA und Screening bzw. Früherkennung enthalten sein. Zusätzlich ist für die erste Stufe der Suche ein entsprechender Filter zur Identifikation von systematischen Übersichtsarbeiten zu verwenden (MEDLINE-Filter `systematic [sb]`; https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html) und für die zweite Stufe ein Filter für RCT (Cochrane-Filter (Lefebvre, Glanville et al. 2019)).

Bezüglich des Suchzeitraumes für die Identifikation von systematischen Übersichtsarbeiten wird keine Einschränkung gemacht. Um neue RCT sowie neuere Publikationen zu den bereits identifizierten RCT zu finden, wird der Suchzeitraum so gewählt, dass er an den letzten Suchzeitpunkt aus den systematischen Übersichtsarbeiten anschließt.

In Tabelle 3-2 ist die für die Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten zu verwendende Syntax dargestellt. Für die Suche nach RCT ist die Zeile #6 durch den oben genannten RCT-Filter zu ersetzen, der Suchzeitraum (nach Recherchezeitraum des Ausgangsreviews) zu ergänzen und die Zeile #8 entsprechend anzupassen (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-2 Syntax für die Identifikation von systematischen Übersichtsarbeiten in MEDLINE via PubMed

| | |
|----|--|
| #1 | (osteoporosis[MeSH Terms]) OR (osteopor* [Title/Abstract]) OR (osteoporotic fractures[MeSH Terms]) |
| #2 | (bone density[MeSH Terms]) |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | (absorptiometry, photon[MeSH Terms]) OR ("dual energy x ray absorptiometry"[Text Word]) OR (DXA[Text Word]) OR (DEXA[Text Word]) OR (densitometry[MeSH Terms]) OR (densitometry[Text Word]) |
| #5 | (mass screening[MeSH Terms]) OR (screen* [Title/Abstract]) OR (early diagnosis[MeSH Terms]) OR (early diagnosis[Title/Abstract]) OR (early detection of disease[Title/Abstract]) OR (early detection of osteopor* [Title/Abstract]) |
| #6 | ((systematic review[Title/Abstract]) OR (systematic[sb]) OR ((meta-analysis[Publication Type]) OR (meta analys* [Title/Abstract]) OR (metaanalys* [Title/Abstract])) |
| #7 | (animals[MeSH Terms] NOT humans[MeSH Terms]) |
| #8 | (#3 AND #4 AND #5 AND #6) NOT #7 |

Tabelle 3-3 Syntax für die Identifikation von randomisiert kontrollierten Studien in MEDLINE via PubMed

| | |
|----|---|
| #1 | (osteoporosis[MeSH Terms]) OR (osteopor* [Title/Abstract]) OR (osteoporotic fractures[MeSH Terms]) |
| #2 | (bone density[MeSH Terms]) |
| #3 | #1 OR #2 |
| #4 | (absorptiometry, photon[MeSH Terms]) OR ("dual energy x ray absorptiometry"[Text Word]) OR (DXA[Text Word]) OR (DEXA[Text Word]) OR (densitometry[MeSH Terms]) OR (densitometry[Text Word]) |
| #5 | (mass screening[MeSH Terms]) OR (screen* [Title/Abstract]) OR (early diagnosis[MeSH Terms]) OR (early diagnosis[Title/Abstract]) OR (early detection of disease[Title/Abstract]) OR (early detection of osteopor* [Title/Abstract]) |
| #6 | (randomized controlled trial [Publication Type]) OR (controlled clinical trial [Publication Type]) OR (randomized [Title/Abstract]) OR (placebo [Title/Abstract]) OR (Drug Therapy [MeSH Subheading]) OR (randomly [Title/Abstract]) OR (trial [Title/Abstract]) OR (groups [Title/Abstract]) |
| #7 | (animals[MeSH Terms] NOT humans[MeSH Terms]) |
| #8 | ("yyyy/mm/dd"[Date - Entry] : "3000"[Date - Entry]) |
| #9 | ((#3 AND #4 AND #5 AND #6) NOT #7) AND #8 |

3.2.2 Handsuche

Zusätzlich zur elektronischen Datenbanksuche werden die Referenzlisten eingeschlossener Publikationen hinsichtlich möglicher weiterer relevanter Veröffentlichungen gesichtet.

3.3 Literaturselektion und –management

Zunächst werden aus allen Treffern der Datenbankrecherche auf der Ebene von Titel und Abstract diejenigen ausgewählt, welche nach erstem Anschein die Einschlusskriterien erfüllen. Dazu selektieren zwei Reviewer mit gesundheitswissenschaftlicher Expertise und Erfahrung in der Durchführung von systematischen Reviews unabhängig voneinander die Referenzen aus der Trefferliste der Datenbankabfrage. Alle Referenzen, die von einem der beiden Reviewer ausgewählt wurden, sind im Volltext zu beschaffen.

Im Anschluss werden von einem Reviewer anhand des Volltextes die Artikel ausgewählt, die tatsächlich alle Einschlusskriterien (s. u.) erfüllen. Ein zweiter Reviewer prüft mindestens die ausgeschlossenen Publikationen. Bei unterschiedlicher Einschätzung der beiden Reviewer wird ein Konsens gesucht, ggf. mithilfe einer dritten Person. Gründe für den Ausschluss von Artikeln werden dokumentiert.

Auswahl eines systematischen Reviews (1. Stufe)

Zur Auswahl eines systematischen Reviews als Ausgangspunkt für die anschließende Suche nach RCT wird der aktuellste systematische Review auf seine Eignung und methodische Qualität geprüft. Dazu werden die Kriterien der AMSTAR 2 Checkliste (Shea, Reeves et al. 2017) geprüft, insbesondere:

1. Die Forschungsfrage und die Einschlusskriterien des systematischen Reviews enthalten die PICOS Elemente aus Tabelle 3-1.
2. Der Review folgte einer umfassenden Suchstrategie:
 - a. Mindestens zwei Datenbanken wurden durchsucht.
 - b. Die wichtigsten Suchbegriffe und/oder die Suchsyntax sind angegeben.
 - c. Referenzlisten der eingeschlossenen Studien wurden durchsucht.
 - d. Studienregister wurden durchsucht.
3. Die Studienselektion erfolgte doppelt.

Sofern eine aktuelle Übersichtsarbeit diese Kriterien hinreichend erfüllt, werden die Publikationen zu den darin eingeschlossenen RCT in den Literaturpool aufgenommen. Für im Ausgangsreview ausgeschlossene RCT wird anhand der dort genannten Ausschlussgründe geprüft, ob eine Aufnahme in den Literaturpool dennoch sinnvoll sein könnte. Falls der Ausgangsreview die Qualitätskriterien nicht erfüllt, wird der chronologisch nächst ältere Review geprüft.

Auswahl der RCT (2. Stufe)

Zusätzlich zu den Publikationen, welche anhand des systematischen Reviews in der ersten Stufe identifiziert wurden, werden die Publikationen aus der Datenbanksuche nach RCT in den Literaturpool aufgenommen. Die Selektion der Publikationen erfolgt anhand folgender Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

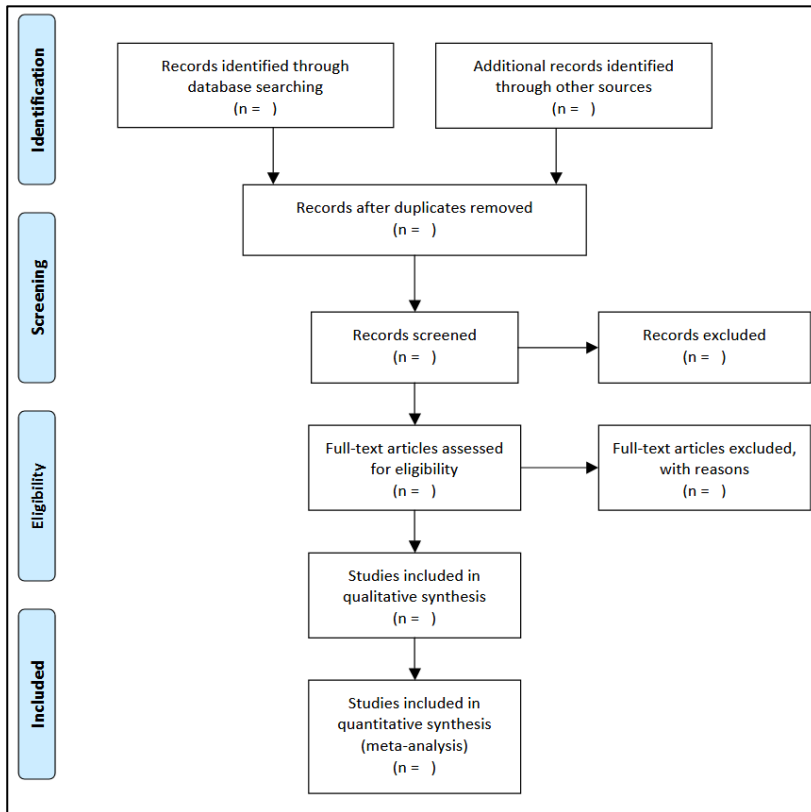
Einschlusskriterien (vgl. PICOS-Forschungsfrage):

- Personen der Allgemeinbevölkerung, auch anhand von klinischen Risikofaktoren bzw. Risiko-Scores selektierte Personen
- Intervention: systematisches Screening mittels DXA
- Es handelt sich um ein RCT

Ausschlusskriterien:

- Keine Ergebnisse zu einem primären oder sekundären Outcome
- Es liegen Ergebnisse aus aktuelleren Publikationen derselben Studie vor
- Vergleich von DXA mit anderen Screeningverfahren
- Kein Vergleich mit Kontrollgruppe
- Reine Patientenkollektive
- Keine volle Publikation verfügbar

Der Verlauf der Literaturselektion zu RCT wird in einem Flussdiagramm nach dem *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) dargestellt (Moher, Liberati et al. 2009).



PRISMA Flussdiagramm

3.4 Informationsextraktion

Aus den Publikationen zu RCT werden Parameter zum Studiendesign, zur Population, den Effektmaßen, zur Wirksamkeit und Sicherheit sowie Angaben zur Strahlenexposition extrahiert und in ein standardisiertes Extraktionsformular übertragen. Die Extraktion erfolgt durch eine Person und wird durch eine weitere Person geprüft. Liegen Auswertungen zu einem RCT in mehreren Publikationen vor, so werden in erster Linie die aktuellsten Ergebnisse berücksichtigt.

Tabelle 3-4 Extraktionsschema für RCT-Publikationen

| | |
|------------------------|---|
| Studie | Akronym, Referenzen, Land |
| Design | Studientyp Rekrutierungszeitraum Anzahl der Studienzentren Einschlusskriterien Art der Randomisierung Screening-Intervalle Screening-Runden Art der Kontrolle |
| Teilnehmer*innen | Anzahl der randomisierten Personen Anzahl Personen im Screening-Arm Teilnehmercharakteristika durchschnittliche Follow-up-Dauer Compliance, Teilnehmerate Kontamination Loss to Follow-up |
| Mortalität, Morbidität | Anzahl der Todesfälle gesamt, Mortalitätsrate gesamt Anzahl der Osteoporosediagnosen, Inzidenzrate Anzahl der Frakturen (gesamt und nach Lokalisation), Frakturrate |

| | |
|---------|---|
| | Anteil Personen mit Schmerzen oder Stärke der Schmerzen Beweglichkeit bzw. funktionelle Einschränkung Personen mit eingeleiteter Therapie |
| Schaden | Parameter zur Strahlenexposition Lebensqualität Überdiagnose |

3.5 Bewertung des Verzerrungspotentials der Studien

Das Verzerrungspotential der Studien hinsichtlich des primären Endpunkts wird anhand einer adaptierten Version des *Cochrane risk of bias tool for randomized trials* bewertet (Higgins, Altman et al. 2011). Dabei werden Verzerrungsmöglichkeiten berücksichtigt, die aus dem Vorgehen bei der Gruppenzuteilung, durch Erhebung der Endpunkte unter Kenntnis der Gruppenzuteilung, durch den Umgang mit fehlenden Endpunktdaten und durch selektive Berichterstattung resultieren können. Weitere Verzerrungsmöglichkeiten beziehen sich beispielsweise auf unausgeglichene Teilnehmergruppen zu Studienbeginn oder eine zu geringe Teilnehmerzahl. Da nicht mit Studien zu rechnen ist, die Teilnehmer und/oder Studienpersonal bzgl. der Interventionszuteilung verblinden, wird auf die entsprechende Domäne des *Cochrane risk of bias tools* verzichtet. Die Bewertung wird durch eine Person erstellt und durch eine zweite geprüft.

Tabelle 3-("2019/05/01"[Date - Entry] : "3000"[Date - Entry]) 5 Bewertung des Verzerrungspotentials

| Domäne | Bewertung des Bias-Risikos (hoch / unklar / niedrig) |
|---|---|
| Generierung der Randomisierungssequenz (selection bias) | |
| Verdeckte Gruppenzuteilung (selection bias) | |
| Verblindung der Endpunkterhebung (detection bias) | |
| Unvollständige Daten zu Endpunkten (attrition bias) | |
| Selektives Berichten zu Endpunkten (reporting bias) | |
| Andere Ursachen für Bias | |

3.6 Evidenzsynthese

Die eingeschlossenen Studien werden einzeln beschrieben und ihre Ergebnisse zu den interessierenden Endpunkten narrativ dargestellt. In Evidenztabelle werden die Parameter zu Studiencharakteristika, zur Effektivität und zur Sicherheit der verschiedenen Studien gegenübergestellt. Die quantitative Bestimmung eines gepoolten Effektschätzers für den primären Endpunkt kann bei ausreichend geringer statistischer Heterogenität der Studien mittels Metaanalyse auf Basis eines Modells mit Zufallseffekten entsprechend der methodischen Standards erfolgen (Higgins, Thomas et al.). Subgruppenanalysen sollen zumindest für Studien von hoher Qualität durchgeführt werden.

3.7 Evidenzbericht

Der abschließende Evidenzbericht soll die Ergebnisse zu Nutzen und Schaden des DXA-Screenings betrachten. Der Bericht soll sich an den *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* orientieren (Moher, Liberati et al. 2009).

4 Literatur

Cooper, C., E. J. Atkinson, S. J. Jacobsen, W. M. O'Fallon and L. J. Melton, 3rd (1993). "Population-based study of survival after osteoporotic fractures." Am J Epidemiol **137**(9): 1001-1005.

DVO (2017). Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaft e. V., Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e. V.

Hadji, P., S. Klein, H. Gothe, B. Haussler, T. Kless, T. Schmidt, T. Steinle, F. Verheyen and R. Linder (2013). "The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data." Dtsch Arztebl Int **110**(4): 52-57.

Higgins, J., J. Thomas, J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, M. Page and V. e. Welch. "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (2019)." from <https://training.cochrane.org/handbook>.

Higgins, J. P., D. G. Altman, P. C. Gotzsche, P. Juni, D. Moher, A. D. Oxman, J. Savovic, K. F. Schulz, L. Weeks, J. A. Sterne, G. Cochrane Bias Methods and G. Cochrane Statistical Methods (2011). "The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials." BMJ **343**: d5928.

IQWiG (2010) "Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose."

Kanis, J. A. and WHO Study Group (1994). "Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. ." Osteoporos Int **4**(6): 368-381.

Lefebvre, C., J. Glanville, S. Briscoe, A. Littlewood, C. Marshall, M.-I. Metzendorf, A. Noel-Storr, T. Rader, F. Shokraneh, J. Thomas and L. Wieland. (2019). "Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions - Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies." from <https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl>.

Marshall, D., O. Johnell and H. Wedel (1996). "Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures." BMJ **312**(7041): 1254-1259.

Moher, D., A. Liberati, J. Tetzlaff, D. G. Altman and P. Group (2009). "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement." BMJ **339**: b2535.

Shea, B. J., B. C. Reeves, G. Wells, M. Thuku, C. Hamel, J. Moran, D. Moher, P. Tugwell, V. Welch, E. Kristjansson and D. A. Henry (2017). "AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both." BMJ **358**: j4008.

USPSTF, S. J. Curry, A. H. Krist, D. K. Owens, M. J. Barry, A. B. Caughey, K. W. Davidson, C. A. Doubeni, J. W. Epling, Jr., A. R. Kemper, M. Kubik, C. S. Landefeld, C. M. Mangione, M. G. Phipps, M. Pignone, M. Silverstein, M. A. Simon, C. W. Tseng and J. B. Wong (2018). "Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement." JAMA **319**(24): 2521-2531.

A.2 Im Rahmen der systematischen Literaturübersicht ausgeschlossene Volltexte mit Begründung

Die folgenden Volltext-Veröffentlichungen wurden anhand der Ausschlusskriterien in Kapitel 2.2.1.2 nicht berücksichtigt:

Barr, R.J., Stewart, A., Torgerson, D.J., et al. (2010): Population screening for osteoporosis risk: a randomised control trial of medication use and fracture risk. *Osteoporos Int* 21 (4): 561-568. (weitere)

Buist, D.S., LaCroix, A.Z., Brenneman, S.K., et al. (2004): A population-based osteoporosis screening program: who does not participate, and what are the consequences? *J Am Geriatr Soc* 52 (7): 1130-1137. (Studie)

Elders, P.J.M., Merlijn, T., Swart, K.M.A., et al. (2017): Design of the SALT Osteoporosis Study: a randomised pragmatic trial, to study a primary care screening and treatment program for the prevention of fractures in women aged 65 years or older. *BMC Musculoskelet Disord* 18 (1): 424. (Outcome)

Kern, L.M., Powe, N.R., Levine, M.A., et al. (2005): Association between screening for osteoporosis and the incidence of hip fracture. *Ann Intern Med* 142 (3): 173-181. (Studie)

McCloskey, E., Johansson, H., Harvey, N.C., et al. (2018): Management of Patients With High Baseline Hip Fracture Risk by FRAX Reduces Hip Fractures-A Post Hoc Analysis of the SCOOP Study. *J Bone Miner Res* 33 (6): 1020-1026. (Studie)

McCloskey, E.V., Lenaghan, E., Clarke, S., et al. (2016): Screening based on FRAX fracture risk assessment reduces the incidence of hip fractures in older community-dwelling women - results from the SCOOP study in the UK. *ASBMR J Bone miner Res* 31: 2016. (Volltext)

Rothmann, M.J., Moller, S., Holmberg, T., et al. (2017): Non-participation in systematic screening for osteoporosis-the ROSE trial. *Osteoporos Int* 28 (12): 3389-3399. (Outcome)

Rubin, K.H., Holmberg, T., Rothmann, M.J., et al. (2015): The risk-stratified osteoporosis strategy evaluation study (ROSE): a randomized prospective population-based study. Design and baseline characteristics. *Calcif Tissue Int* 96 (2): 167-179. (Outcome)

Schneider, D.L., Worley, K., Beard, M.K., et al. (2010): The primary care osteoporosis risk of fracture screening (POROS) study: design and baseline characteristics. *Contemp Clin Trials* 31 (4): 336-344. (Outcome)

Shepstone, L., Fordham, R., Lenaghan, E., et al. (2012): A pragmatic randomised controlled trial of the effectiveness and cost-effectiveness of screening older women for the prevention of fractures: rationale, design and methods for the SCOOP study. *Osteoporos Int* 23 (10): 2507-2515. (Outcome)

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|----------|---|
| AMSTAR | A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews |
| BEIR | Biological Effects of Ionizing Radiation |
| BfS | Bundesamt für Strahlenschutz |
| BMD | bone mineral density |
| CDSR | Cochrane Database of Systematic Reviews |
| CE | Conformité Européenne |
| CENTRAL | Cochrane Central Register of Controlled Trials |
| cm | Zentimeter |
| DIN | Deutsche Industrie-Norm |
| DFP | Dosisflächenprodukt |
| DVO | Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e. V. |
| DXA | dual X-ray absorptiometry |
| DXL | dual X-ray absorptiometry and laser technique |
| DXR | digitale Radiogrammetrie |
| EU | Europäische Union |
| EUnetHTA | European Network for Health Technology Assessment |
| FK-RL | Fachkunde-Richtlinie |
| FRAX® | Fracture Risk Assessment Tool |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| Gy | Gray |
| HR | hazard ratio |
| HRT | hormone replacement therapy |
| HTA | heath technology assessment |
| ICRP | International Commission on Radiological Protection |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| ISCD | International Society for Clinical Densitometry |
| ITT | intention-to-treat |

| | |
|-------------------------------|---|
| KI | Konfidenzintervall |
| LNT | linear non threshold |
| LSS | Life Span Study der japanischen Atombombenüberlebenden |
| LWS | Lendenwirbelsäule |
| MEDLINE | bibliografische Datenbank der United States National Library of Medicine |
| MOF | major osteoporotic fracture |
| OR | odds ratio |
| PCXMC | Personal Computer X-ray Monte Carlo |
| PICOS | Population, Intervention, Comparator, Outcome (Zielkriterien), Studientypen |
| PP | per-protocol |
| PRISMA | Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses |
| QCT | quantitative Computertomografie |
| QS-RL | Qualitätssicherungs-Richtlinie |
| QUS | quantitative Ultraschallverfahren |
| RA | radiografische Absorptiometrie |
| RCT | randomized controlled trial |
| ROSE | Risk-stratified Osteoporosis Strategy Evaluation study |
| SCOOP | Screening for Osteoporosis in Older Women for the Prevention of Fracture |
| SD | standard deviation |
| SHR | sub-hazard ratio |
| SOS | Stichting ArtsenLaboratorium en Trombosedienst (SALT) Osteoporosis Study |
| StrlSchG | Strahlenschutzgesetz |
| StrlSchGVwV- Früherkennung | Allgemeine Verwaltungsvorschrift zur wissenschaftlichen Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten |
| StrlSchV | Strahlenschutzverordnung |
| Sv | Sievert |
| U.K. | United Kingdom |
| USPSTF | U.S. Preventive Services Task Force |
| VFA | vertebral fracture assesement |
| WHO | World Health Organization |

| | |
|----|-------------|
| WS | Wirbelsäule |
|----|-------------|

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: PRISMA-Flussdiagramm der Literaturselektion (nach Moher et al. [21]) | 17 |
| Abbildung 2: Studiendesign ROSE | 20 |
| Abbildung 3: Studiendesign SCOOP..... | 21 |
| Abbildung 4: Studiendesign SOS..... | 22 |
| Abbildung 5: Bewertung des Verzerrungsrisikos auf Studienebene | 23 |
| Abbildung 6: Forest Plot zur Gesamtmortalität bei einer Follow-up-Dauer von drei bis fünf Jahren | 24 |
| Abbildung 7: Forest Plot für Frakturen (gesamt bzw. symptomatisch für SCOOP) bei einer Follow-up-Dauer von drei bis fünf Jahren (Primäranalyse)..... | 26 |
| Abbildung 8: Forest Plot für Hüftfrakturen bei einer Follow-up-Dauer von drei bis fünf Jahren (Primäranalyse)..... | 26 |
| Abbildung 9: Forest Plot für osteoporotische Frakturen bei einer Follow-up-Dauer von drei bis fünf Jahren (Primäranalyse)..... | 26 |
| Abbildung 10: Forest Plot für MOF bei einer Follow-up-Dauer von drei bis fünf Jahren (Primäranalyse) | 26 |
| Abbildung 11: Forest Plot für Frakturen (gesamt bzw. symptomatisch für SCOOP) bei einer Follow-up-Dauer von drei bis fünf Jahren (Sekundäranalyse)..... | 27 |
| Abbildung 12: Forest Plot für Hüftfrakturen bei einer Follow-up-Dauer von drei bis fünf Jahren (Sekundäranalyse) | 27 |
| Abbildung 13: Forest Plot für MOF bei einer Follow-up-Dauer von drei bis fünf Jahren (Sekundäranalyse) . | 27 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 2.2-1 Forschungsfrage im PICOS-Schema | 14 |
| Tabelle 2.2-2 Ein- und Ausschlusskriterien der Literaturselektion..... | 15 |
| Tabelle 2.2-3 Studiendesign und Einschlusskriterien | 18 |
| Tabelle 2.2-4 Intervention und Risikodefinition..... | 19 |
| Tabelle 2.2-5 Charakteristika der Studienpopulation..... | 19 |
| Tabelle 2.2-6 Anzahl der Teilnehmerinnen mit Frakturen für Primäranalysen..... | 25 |
| Tabelle 2.2-7 Anzahl der Teilnehmerinnen mit Frakturen für Sekundäranalysen | 25 |
| Tabelle 2.2-8 Zusammenfassung der Metaanalysen von Primär- und Sekundäranalysen | 28 |
| Tabelle 3.3-1 Exponierte Organe und assoziierte Organäquivalentdosen [μSv] infolge einer typischen DXA-Messung vom Lendenwirbelkörper L1 bis zum proximalen Femur mit einer Einfalldosis von 100 μGy | 31 |

Literaturverzeichnis

1. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU) (2018): *Allgemeinen Verwaltungsvorschrift zur wissenschaftlichen Bewertung von Früherkennungsuntersuchungen zur Ermittlung nicht übertragbarer Krankheiten (StrlSchGVwV-Früherkennung)*.
2. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e. V. (DVO) (2023): *Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr. Leintlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaft e. V.*
3. Kanis, J.A., WHO Study Group (1994): *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report*. . Osteoporos Int 4 (6): 368-381.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2010): *Osteodensitometrie bei primärer und sekundärer Osteoporose*.
5. Hadji, P., Hardtstock, F., Wilke, T., et al. (2020): *Estimated epidemiology of osteoporosis diagnoses and osteoporosis-related high fracture risk in Germany: a German claims data analysis*. Arch Osteoporos 15 (1): 127.
6. Hadji, P., Klein, S., Gothe, H., et al. (2013): *The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data*. Dtsch Arztebl Int 110 (4): 52-57.
7. United States Preventive Services Task Force (USPSTF), Curry, S.J., Krist, A.H., et al. (2018): *Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. JAMA 319 (24): 2521-2531.
8. Cooper, C., Atkinson, E.J., Jacobsen, S.J., et al. (1993): *Population-based study of survival after osteoporotic fractures*. Am J Epidemiol 137 (9): 1001-1005.
9. Reid, I.R., Horne, A.M., Mihov, B., et al. (2019): *Anti-fracture efficacy of zoledronate in subgroups of osteopenic postmenopausal women: secondary analysis of a randomized controlled trial*. J Intern Med 286 (2): 221-229.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): *Abschlussbericht - Beratungsverfahren gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (Vertragsärztliche Versorgung) Osteodensitometrie*.
11. Marshall, D., Johnell, O., Wedel, H. (1996): *Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures*. BMJ 312 (7041): 1254-1259.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): *Richtlinie zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung)*.
13. Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e. V. (DVO) (2017): *Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. Leintlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaft e. V.*
14. Strahlenschutzkommission (SSK) (2015): *Strahlenhygienische Aspekte bei Röntgenuntersuchungen zur Bestimmung der Körperzusammensetzung (insbesondere Knochendichtemessungen) mittels Dual X-ray Absorptiometry (DXA) - Stellungnahme der Strahlenschutzkommission*.
15. EUnetHTA (2019): *Screening for Osteoporosis in the General Population*.
16. Merlijn, T., Swart, K.M., van Schoor, N.M., et al. (2019): *The Effect of a Screening and Treatment Program for the Prevention of Fractures in Older Women: A Randomized Pragmatic Trial*. J Bone Miner Res 34 (11): 1993-2000.
17. Merlijn, T., Swart, K.M.A., van der Horst, H.E., et al. (2020): *Fracture prevention by screening for high fracture risk: a systematic review and meta-analysis*. Osteoporos Int 31 (2): 251-257.

18. United States Preventive Services Task Force (USPSTF) (2024): *Screening for Osteoporosis to Prevent Fractures: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force - DRAFT*. Number 238: [<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/draft-recommendation/osteoporosis-screening-prevent-fractures>] [Zugriff: 12.06.2024].
19. Morin, S.N., Feldman, S., Funnell, L., et al. (2023): *Clinical practice guideline for management of osteoporosis and fracture prevention in Canada: 2023 update*. CMAJ 195 (39): E1333-E1348.
20. Kanis, J.A., Cooper, C., Rizzoli, R., et al. (2019): *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. Osteoporos Int 30 (1): 3-44.
21. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., et al. (2009): *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement*. BMJ 339: b2535.
22. Higgins, J., Thomas, J., Chandler, J., et al. (2019): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0*. <https://training.cochrane.org/handbook> [Zugriff: 11.10.2022].
23. Garritty, C., Gartlehner, G., Nussbaumer-Streit, B., et al. (2021): *Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews*. J Clin Epidemiol 130: 13-22.
24. Shea, B.J., Reeves, B.C., Wells, G., et al. (2017): *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both*. BMJ 358: j4008.
25. Sterne, J.A.C., Savovic, J., Page, M.J., et al. (2019): *RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials*. BMJ 366: l4898.
26. Gates, M., Pillay, J., Thériault, G., et al. (2019): *Screening to prevent fragility fractures among adults 40 years and older in primary care: protocol for a systematic review*. Syst Rev 8 (1): 216.
27. Gates, M., Pillay, J., Nuspl, M., et al. (2023): *Screening for the primary prevention of fragility fractures among adults aged 40 years and older in primary care: systematic reviews of the effects and acceptability of screening and treatment, and the accuracy of risk prediction tools*. Syst Rev 12 (1): 51.
28. Rubin, K.H., Rothmann, M.J., Holmberg, T., et al. (2018): *Effectiveness of a two-step population-based osteoporosis screening program using FRAX: the randomized Risk-stratified Osteoporosis Strategy Evaluation (ROSE) study*. Osteoporos Int 29 (3): 567-578.
29. McCloskey, E., Johansson, H., Harvey, N.C., et al. (2018): *Management of Patients With High Baseline Hip Fracture Risk by FRAX Reduces Hip Fractures-A Post Hoc Analysis of the SCOOP Study*. J Bone Miner Res 33 (6): 1020-1026.
30. Shepstone, L., Lenaghan, E., Cooper, C., et al. (2018): *Screening in the community to reduce fractures in older women (SCOOP): a randomised controlled trial*. Lancet 391 (10122): 741-747.
31. Barr, R.J., Stewart, A., Torgerson, D.J., et al. (2010): *Population screening for osteoporosis risk: a randomised control trial of medication use and fracture risk*. Osteoporos Int 21 (4): 561-568.
32. Torgerson, D.J., Thomas, R.E., Campbell, M.K., et al. (1997): *Randomized trial of osteoporosis screening. Use of hormone replacement therapy and quality-of-life results*. Arch Intern Med 157 (18): 2121-2125.
33. Kern, L.M., Powe, N.R., Levine, M.A., et al. (2005): *Association between screening for osteoporosis and the incidence of hip fracture*. Ann Intern Med 142 (3): 173-181.
34. Schneider, D.L., Worley, K., Beard, M.K., et al. (2010): *The primary care osteoporosis risk of fracture screening (POROS) study: design and baseline characteristics*. Contemp Clin Trials 31 (4): 336-344.
35. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG), Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) (2020): *Peri- und Postmenopause - Diagnostik und Interventionen. Leitlinie*

36. Puliti, D., Duffy, S.W., Miccinesi, G., et al. (2012): *Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review*. J Med Screen 19 Suppl 1: 42-56.
37. Theriault, G., Reynolds, D., Pillay, J.J., et al. (2023): *Expanding the measurement of overdiagnosis in the context of disease precursors and risk factors*. BMJ Evid Based Med 28 (6): 364-368.
38. Petersen, T.G., Abrahamsen, B., Hoiberg, M., et al. (2024): *Ten-year follow-up of fracture risk in a systematic population-based screening program: the risk-stratified osteoporosis strategy evaluation (ROSE) randomised trial*. EClinicalMedicine 71: 102584.
39. Ozasa, K., Grant, E.J., Kodama, K. (2018): *Japanese Legacy Cohorts: The Life Span Study Atomic Bomb Survivor Cohort and Survivors' Offspring*. J Epidemiol 28 (4): 162-169.
40. National Research Council, *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2*. 2006, Washington, DC: The National Academies Press. 422.
41. International Commission on Radiological Protection (ICRP) (2008): *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Ann ICRP 37: 2-4.
42. Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) (2021): *Lungenkrebsfrüherkennung mittels Niedrigdosis-Computertomographie - Wissenschaftliche Bewertung des Bundesamtes für Strahlenschutz gemäß § 84 Absatz 3 Strahlenschutzgesetz*.
43. Nekolla, E.A., Brix, G., Griebel, J. (2022): *Lung Cancer Screening with Low-Dose CT: Radiation Risk and Benefit-Risk Assessment for Different Screening Scenarios*. Diagnostics (Basel) 12 (2).
44. Schini, M., Johansson, H., Harvey, N.C., et al. (2024): *An overview of the use of the fracture risk assessment tool (FRAX) in osteoporosis*. J Endocrinol Invest 47 (3): 501-511.
45. Marques, A., Ferreira, R.J., Santos, E., et al. (2015): *The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis*. Ann Rheum Dis 74 (11): 1958-1967.
46. Rubin, K.H., Abrahamsen, B., Friis-Holmberg, T., et al. (2013): *Comparison of different screening tools (FRAX(R), OST, ORAI, OSIRIS, SCORE and age alone) to identify women with increased risk of fracture. A population-based prospective study*. Bone 56 (1): 16-22.
47. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU) (2005): *Richtlinie - Fachkunde und Kenntnisse im Strahlenschutz bei dem Betrieb von Röntgeneinrichtungen in der Medizin oder Zahnmedizin*.
48. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU) (2020): *Richtlinie für die technische Prüfung von Röntgeneinrichtungen und genehmigungsbedürftigen Störstrahlern durch Sachverständige nach dem Strahlenschutzgesetz und der Strahlenschutzverordnung*.
49. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU) (2014): *Richtlinie zur Durchführung der Qualitätssicherung bei Röntgeneinrichtungen zur Untersuchung oder Behandlung von Menschen nach den Paragraphen 16 und 17 der Röntgenverordnung*.
50. International Society for Clinical Densitometry (ISCD) (2023): *2023 ISCD Official Positions Adult*.