

## Screening der Osteoporose: Nutzen oder Trugschluss?

Stefan Lange

Abteilung für Medizinische Informatik und Biomathematik  
Ruhr-Universität Bochum/Deutschland

*Die Osteoporose ist eine Erkrankung von hoher sozialmedizinischer Bedeutung. Sie ist aber als «Krankheit» nicht klar und ausreichend definiert, und Frühtherapie- bzw. Präventionsmöglichkeiten mit nachgewiesener Wirkung liegen nicht vor. Dass die «Surrogatvariabel» Knochendichte irreführen kann, zeigt eindrücklich die Fraktur-Zunahme unter der Fluorid-Therapie. Knochendichtemessungen als Basis für ein Screening bei postmenopausalen Frauen sind in ihrem Nutzen nicht belegt. Für eine Anwendung der Osteodensitometrie in der Praxis ausserhalb eines experimentellen Rahmens fehlen die notwendigen wissenschaftlichen Voraussetzungen.*

In den letzten Jahren hat das «Krankheitsbild» Osteoporose einen enormen Aufschwung im Bewusstsein der Ärzte und der medizinischen Laien(-presse) genommen. Die Osteoporose wird als «Volkskrankheit», als «wachsende Epidemie» oder schlechthin als «die häufigste Erkrankung überhaupt» bezeichnet. Die Folgen der Osteoporose, nämlich Frakturen ohne adäquates Trauma, und hier insbesondere proximale Oberschenkelfrakturen, sind mit einem Verlust an Lebensqualität sowie einer deutlich gesteigerten Mortalität verbunden.

In Publikationen von Fachorganisationen wird die Osteoporose inzwischen sogar mit bösartigen Erkrankungen in einen Zusammenhang gebracht. So heisst es beispielsweise in einem vielbeachteten Positionspapier der *National Osteoporosis Foundation* aus den USA: «Das Risiko für Frauen, im Laufe ihres Lebens eine Oberschenkelhalsfraktur zu erleiden, ist genauso hoch wie das gemeinsame Risiko, an einem Mamma-, Uterus- oder Ovarialkarzinom zu erkranken.»

Eine derart weit verbreitete und mit erheblicher Morbidität behaftete Krankheit bedarf also der besonderen Aufmerksamkeit und erscheint geradezu prädestiniert für Präventionsmassnahmen. Kennzeichnend für die Osteoporose ist allerdings, dass sie vor dem Auftreten von Frakturen *asymptomatisch* verläuft. Laborbefunde sind - fast definitionsgemäss - normal, und anhand einfacher Röntgenübersichtsaufnahmen lassen sich erst hochgradige Mineralisationsverluste erkennen.

Diesem Problem der mangelhaften Früherkennungsmöglichkeit versucht man

mit Hilfe der sogenannten *Knochendichtemessungen* zu begegnen. In der Bundesrepublik Deutschland ist die Zahl von ambulant durchgeführten und im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung abgerechneten und erstatteten Knochendichtemessungen in einem Zeitraum von drei Jahren um mehr als das 25fache gestiegen.

Die dadurch verursachten Kosten beanspruchen inzwischen nahezu 1% aller kassenärztlichen Leistungen.

Von fast allen Anwendern und Befürwortern der Osteodensitometrie wird angeführt, die Bestimmung der Knochendichte sei als Screening-Untersuchung ungeeignet. Dem widersprechen allerdings die vielfach publizierten «Indikationsempfehlungen» ebenso wie die gerade genannten Zahlen. So heisst es z.B. in dem eben zitierten 1989 publizierten Papier der *National Osteoporosis Foundation*, dass es zwar einerseits keine ausreichenden Daten für den Einsatz von Knochendichtemessungen als ungezielte Screeninguntersuchung gebe, andererseits seien die Daten für den Einsatz bei «Östrogen-defizienten Frauen» um bei signifikant niedriger Knochendichte eine Entscheidung für eine Östrogentherapie zu treffen, durchaus genügend gesichert. Der Ausdruck «Östrogen-defiziente Frauen», betrifft jedoch letztlich **alle** Frauen zum Zeitpunkt der Menopause, also eine klassische Screening-Situation.

1968 wurden von WILSON und JUNGNER 10 Kriterien erarbeitet, anhand derer die Sinnhaftigkeit und der Nutzen von Reihenuntersuchungen geprüft werden können. Diese Kriterien lassen sich auf 4 fundamentale Fragestellungen reduzieren:

1. Hat die Erkrankung eine hohe sozialmedizinische Bedeutung?
2. Gibt es eine ausreichende Definition der Erkrankung?
3. Sind die diagnostischen Verfahren ausreichend evaluiert?
4. Existieren suffiziente Behandlungs- bzw. Präventionsstrategien?

**Sozialmedizinische Bedeutung:** Die Folgekosten von als «osteoporotisch» angesehenen Frakturen werden in den USA auf 7-10 Milliarden US-\$ jährlich geschätzt, aus Grossbritannien und der Bundesrepublik Deutschland werden entsprechend hohe Zahlen genannt. Zusammen mit dem anfangs genannten Verlust an Lebensqualität und gesteigerter Mortalität ist die sozialmedizinische Bedeutung der Erkrankung sicher als hoch anzusehen. Hinzu kommt, dass mit der sich verändernden Altersstruktur zunehmend mehr Menschen ein «Osteoporosegefährdetes» Alter erreichen.

Einschränkend muss hierzu allerdings bemerkt werden, dass sich diese Folgekosten und -probleme fast ausschliesslich auf die proximalen Oberschenkelfrakturen,

die Manifestationsform der senilen Osteoporose, beziehen, während sich die therapeutischen und diagnostischen Bemühungen hauptsächlich auf die postmenopausale Osteoporose der Frau mit Manifestationsform Wirbelkörperfrakturen konzentrieren.

**Definition:** Eine klinisch brauchbare und eindeutige Definition der Osteoporose gibt es nicht. Während früher die bereits erlittene («atraumatische, mutmasslich osteoporotisch bedingte») Fraktur als wesentlicher Bestandteil der Osteoporose-Definition galt, wird in jüngster Zeit dieses relativ klar definierte Kriterium zunehmend durch unscharfe Begriffe wie «Frakturgefährdung», «erhöhte Brüchigkeit» oder «Verschlechterung der Mikroarchitektur» ersetzt, die nicht quantifizierbar sind. Die auf den letzten Konsensuskonferenzen verabschiedete Definition lautet dementsprechend:

«Eine Krankheit, die gekennzeichnet ist durch niedrige Knochenmasse und Zerstörung der Mikroarchitektur des Knochengewebes, die zu erhöhter Knochenbrüchigkeit und Frakturgefährdung führt».

Aus der *Fraktur* wird also nur noch die *Frakturgefährdung*, und zur Beschreibung dieses Risikos, einer statistischen und für den Einzelfall wenig aussagenden Grösse, werden die Knochenmasse und die Knochenstruktur herangezogen. Die Struktur des Knochens ist, wenn überhaupt, zur Zeit nur durch ein invasives Verfahren, die Knochenbiopsie, erfassbar, eine für die Routineanwendung ungeeignete Untersuchung. Demnach bleibt nur die Knochenmasse (bzw. Knochendichte) für die Diagnose einer Osteoporose übrig. Es resultiert ein Zirkelschluss, in dem ein erst noch zu überprüfendes diagnostisches Instrumentarium, nämlich die Knochendichtebestimmung, in die Definition der zu diagnostizierenden Erkrankung mit einfließt. «Osteoporose» bedeutet nur noch das Risiko, Knochenbrüche zu erleiden, aus der Krankheit selbst wird nur noch ein Risikofaktor.

**Diagnose:** In einer eigenen Meta-Analyse der in den letzten 25 Jahren publizierten Literatur zu Knochendichtemessungen und Osteoporose wurde der Frage nachgegangen, inwieweit die Knochendichtemessung als diagnostisches bzw. prognostisches Verfahren bei der Osteoporose geeignet ist. Hier muss eingefügt werden, dass die Bestimmung der Knochendichte zur Zeit hauptsächlich mit fünf verschiedenen Methoden durchgeführt wird:

(1) die *Single-* und (2) *Dual-Photon Absorptiometry* (SPA und DPA), die (3) *Dual-Energy X-Ray Absorptiometry* (DXA) und die (4) *Axial* und (5) *Peripheral Quantitative Computed Tomography* (aQCT und pQCT). Während die beiden erstgenannten schon wieder als veraltet gelten, liegen für die anderen drei kaum relevante klinische Daten vor.

Es gibt bislang keine einheitliche Kalibrierung und Standards, so dass die Messergebnisse der verschiedenen Methoden, aber auch unterschiedlicher Geräte derselben Methode untereinander nicht vergleichbar sind. Darüber hinaus existieren aufgrund erheblicher ethnischer, aber auch regionaler Unterschiede der Knochendichte keine allgemeingültigen Normaldaten, so dass zumindest regional eigene Referenzbereiche ermittelt werden müssen, was jedoch häufig allein aus logistischen Gründen kaum durchführbar ist.

Die Schätzung von (diagnostischer) Sensitivität und Spezifität stösst auf erhebliche Schwierigkeiten, da es aufgrund des schwierigen Definitionsbegriffes keinen allgemein akzeptierten «Goldstandard» für die Diagnose einer Osteoporose gibt. Als Ersatzkriterium wird zumeist die (mutmasslich) osteoporotisch bedingte Fraktur eingesetzt. Dies ist jedoch ebenfalls nicht unproblematisch, da die einzelnen Frakturarten (Wirbelkörper-, proximale Oberschenkel-, distale Radiusfrakturen) nicht in einem Krankheitsbegriff zusammengefasst werden können. Daraus resultieren also mehrere «Goldstandards». Die an ihnen erhobenen Ergebnisse sind nicht zwangsläufig miteinander vergleichbar. Schliesslich werden Knochendichtemessungen bei den jeweiligen Verfahren an durchschnittlich zwei bis drei verschiedenen Messorten vorgenommen, so dass letztendlich etwa 50 theoretisch vorstellbare, klinisch unterschiedliche Anwendungs- und Entscheidungssituationen resultieren.

Es besteht auch in der osteologischen Fachwelt Einigkeit darüber, dass prospek-

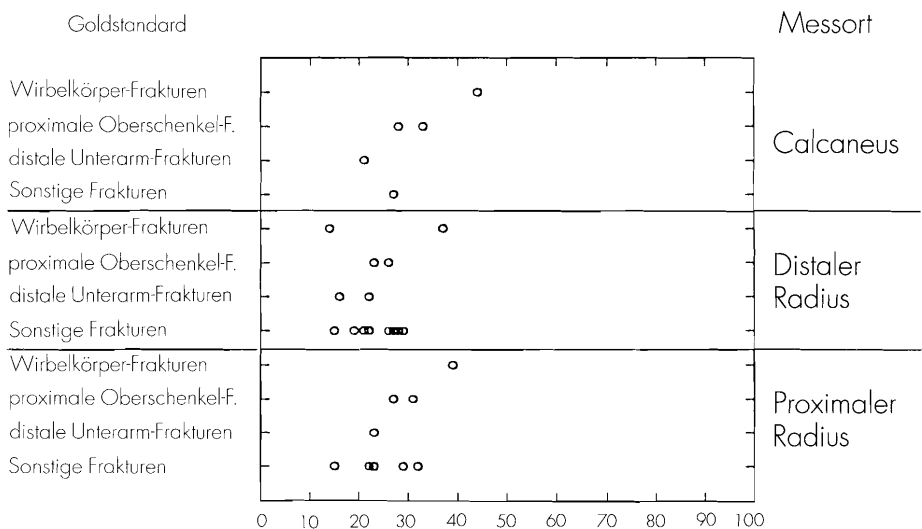


Abb. 1: Die Sensitivität der Single-Photon-Absorptiometrie (SPA) bei einer Spezifität von 90%

tive Studien die höchste Aussagekraft bezüglich der diagnostischen bzw. prognostischen Parameter haben. Solche prospektiven Studien liegen allerdings fast ausschliesslich für die SPA vor, also die Methode, die inzwischen praktisch wieder vom Markt verschwunden ist. Die Ergebnisse hinsichtlich Sensitivität und Spezifität sind ernüchternd.

In Abb 1. sind Sensitivitätswerte bei einer festgelegten Spezifität von 90% für die SPA, aufgeschlüsselt nach den unterschiedlichen «Goldstandards», dargestellt; unter der Rubrik «Sonstige Frakturen» sind alle Studien subsumiert, bei denen mehrere Frakturarten - beispielsweise «alle Frakturen nach minimalem Trauma» - das Zielkriterium bildeten bzw. andere Frakturen als die oben genannten. Der Median der Sensitivität liegt bei der auf 90% festgelegten Spezifität unter 30%. Umgekehrt ergeben sich ähnlich niedrige Spezifitätswerte bei einer festgelegten Sensitivität von 90%.

Die in der klinischen Anwendungssituation entscheidenden Parameter sind die *prädiktiven Werte*, das heisst, die Wahrscheinlichkeit, bei pathologischem Testergebnis auch tatsächlich eine Fraktur zur erleiden. Für die Berechnung der prädiktiven Werte werden die *a-priori-Wahrscheinlichkeiten* benötigt. Da es zur Prävalenz der Osteoporose - wiederum aufgrund des nicht eindeutigen Definitionsbegriffs - kaum verlässliche epidemiologische Daten gibt, können nur die in den prospektiven Studien erhobenen *a-priori-Wahrscheinlichkeiten* gemeinsam mit den in der jeweiligen Studie ermittelten Werten für Sensitivität und Spezifität als Grundlage für die Berechnung der prädiktiven Werte - der *a-posteriori-Wahrscheinlichkeiten* - herangezogen werden. Aus der Differenz von *a-posteriori-* und *a-priori-Wahrscheinlichkeiten* lässt sich der Informationsgewinn durch den diagnostischen Test abschätzen.

Der Informationsgewinn ist, wie *Abb. 2* verdeutlicht, bei der Knochendichtemessung bezüglich der Voraussage «osteoporotisch bedingter Frakturen» äusserst gering. Die im Diagramm eingezeichnete Diagonale entspräche einem Test ohne jeglichen Informationszuwachs. Therapieentscheidungen auf einer solchen Grundlage erscheinen kaum gerechtfertigt.

Es bleibt zu bemerken, dass publizierte Ergebnisse von Interventionsstudien, das heisst Studien, in denen bei Probanden mit «erniedrigter Knochendichte» eine präventive Wirkung einer Therapie auf die Frakturrate überprüft worden wäre, nicht vorliegen.

**Prävention und Therapie:** Das Beispiel der Fluorid-Therapie hat gezeigt, dass das *Surrogatkriterium* «Knochendichte» für die Beurteilung der Effektivität einer Osteoporose-Therapie nicht ausreicht. Obwohl mit Fluoriden als potente Stimulatoren der Osteoblasten dramatische Anstiege der Knochendichte erzielt werden konnten, führte dies nicht zu einer Abnahme der Frakturrate. Die Ein-

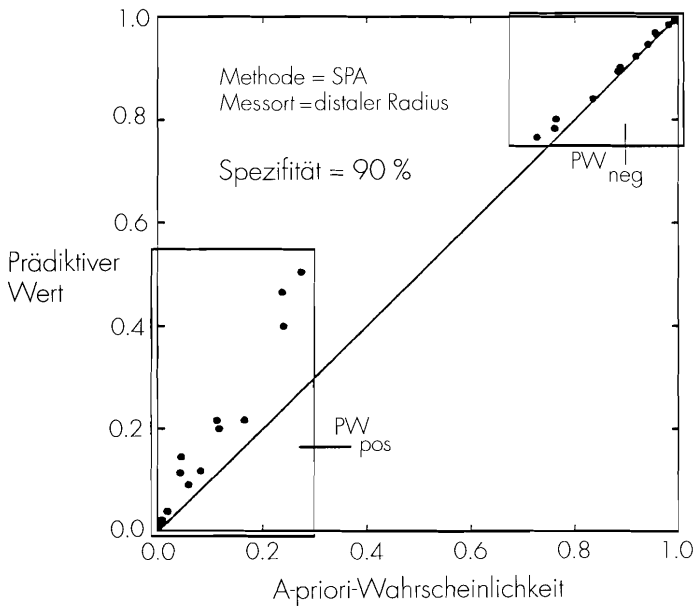


Abb. 2: Der prädiktive Wert in Abhängigkeit von der a-priori-Wahrscheinlichkeit (bei einer Spezifität von 90%)

sicht ist inzwischen gewachsen, dass als Wirksamkeitsnachweis für eine Prävention bzw. Therapie der Osteoporose Frakturen selbst und nicht die Knochendichte allein das Zielkriterium einer entsprechenden Studie sein sollte.

Zur Prävention bzw. Therapie der Osteoporose werden eine Reihe von Massnahmen vorgeschlagen. Davon können *ausreichend viel Bewegung*, *gesunde Ernährung* und das *Meiden «toxischer» Genussmittel* als allgemeingültige Empfehlungen angesehen werden, für die es keiner Screening-Untersuchung bedarf. Bei medikamentöser Behandlungen etwa mit Kalzium, Vitamin D, Östrogenen, Biphosphonaten und Calcitonin sollte zwischen einer *Primärprävention* bei asymptomatischen Personen ohne Frakturen und einer *Sekundärprävention* bei Patienten mit bereits erlittenen Frakturen unterschieden werden. Bei der hier diskutierten Fragestellung des Osteoporose-Screenings handelt es sich um eine *primärpräventive* Massnahme.

Hierzu gibt es nur eine einzige bislang publizierte Studie, die eine Reduktion der Frakturrate durch eines der genannten Prinzipien im Rahmen einer kontrollierten, randomisierten Therapiestudie zeigen konnte: Eine Kombination von Kalzium und Vitamin D zeigte sich gegenüber Placebo bei einer Studienpopulation von durchschnittlich 84 Jahre alten Frauen überlegen. Diese Altersgruppe entspricht allerdings nicht der im Zusammenhang mit einem Screening zu untersuchenden Zielgruppe peri- bzw. früh-postmenopausaler Frauen.

Die Wirksamkeit einer *generellen Östrogen-Substitution* zur Osteoporoseprophylaxe bei Frauen in der Menopause gilt in der Fachwelt oft als erwiesen; es muss aber festgestellt werden, dass eine solche Wirkung nie in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht worden ist und somit nicht feststeht. (Wenn andere Beiträge in diesem Buch für viele Therapie-Situationen auf mögliche Schwächen und Grenzen randomisiert kontrollierter Studien hinweisen, so sind kontrollierte Langzeitstudien gerade zur Bestimmung von Nutzen und Risiko von Screening-Verfahren das unverzichtbare, geeignete Instrument.)

Die zusammenfassende Beantwortung der eingangs gestellten Fragen kann also folgendermassen lauten:

Die Osteoporose ist eine Erkrankung von hoher sozialmedizinischer Bedeutung. Sie ist aber als «Krankheit» nicht klar und ausreichend definiert, und adäquat untersuchte und belegte Frühtherapie- bzw. Präventionsmöglichkeiten liegen nicht vor. Knochendichtemessungen als Basis eines Screenings bei «Östrogen-defizienten Frauen» sind in ihrer Wirksamkeit nicht belegt. Somit fehlen für eine breite Anwendung der Osteodensitometrie - insbesondere als Screeningmassnahme - die notwendigen Voraussetzungen.

#### *Weiterführende Literatur*

LANGE S, RICHTER K, KÖBBERLING J. Osteodensitometrie - Metaanalyse über den diagnostischen Wert bei der Osteoporese. LIT-Verlag, Münster - Hamburg 1994

BUCHER HC, SCHMIDT JG. Osteoporose-Prophylaxe. *pharma-kritik* 1994; 16: 13 - 16

HEMMINKI E, MALIN M, TOPO P. Selection to postmenopausal therapy by women's characteristics. *Journal of Clinical Epidemiology* 1993; 3: 211 - 219

BARRETT-CONNOR E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Annals of Internal Medicine* 1991; 115: 455 - 56