

ANHANG

INHALTSVERZEICHNIS:

A.1	Anhang Kapitel C.2 (Methoden).....	126
A.1.1	Literaturrecherchen Kapitel C.3.....	126
A.1.2	Literaturrecherchen Kapitel C.4 und C.5	127
A.1.3	Qualitätsdokumentation HTA-Berichte	132
A.1.4	Literaturrecherche Bisphosphonate.....	136
A.1.5	Qualitätsdokumentation Bisphosphonatstudien.....	138
A.2	Anhang Kapitel C.3 (Beschreibung der Technologie)	154
A.2.1	Methodik und Zusammenfassung des Osteodensitometriegutachtens von Lange et al., 1994	154
A.1.1	Studiendokumentation Kapitel C.3	165
A.3	Anhang Kapitel C.5 (Indikationsstellung)	171
A.3.1	HTA-Berichte und ihre Quellen.....	171
A.4	Ergebnisse der Literaturrecherchen	175
A.4.1	Reviews	175
A.4.2	Bisphosphonate	187

TABELLENVERZEICHNIS ANHANG:

<i>Tabelle A-1:</i> Suchlauf der Literaturrecherche für C.3	126
<i>Tabelle A-2:</i> Wissenschaftliche Zeitschriften, Handsuche für C.3	127
<i>Tabelle A-3:</i> Einrichtungen mit aktuellen HTA-Berichten zum Thema	127
<i>Tabelle A-4:</i> Recherchierte Datenbanken für Kapitel C.4 und C.5	128
<i>Tabelle A-5:</i> Suchstrategie „Reviews“ in Medline	128
<i>Tabelle A-6:</i> Suchstrategie „Reviews“ in der Cochrane Library	130
<i>Tabelle A-7:</i> Anzahl der Reviews zu Osteoporose in der Cochrane Library	130
<i>Tabelle A-8:</i> Suchstrategie „Reviews“ in HealthStar	131
<i>Tabelle A-9:</i> Suchstrategie „Alendronatstudien“, Medline 1990 bis 1998	136
<i>Tabelle A-10:</i> Suchstrategie „Etidronatstudien“, Medline 1990 bis 1998	136
<i>Tabelle A-11:</i> Suchstrategie „Etidronat- und Alendronatstudien“, CCTR 1998	137
<i>Tabelle A-12:</i> Checkliste 2a für Primärstudien	139
<i>Tabelle A-13:</i> Eingeschlossene Studien zur Bisphosphonattherapie, Evidenzeinstufung	140
<i>Tabelle A-14:</i> Ausgeschlossene Publikationen zu Alendronat	146
<i>Tabelle A-15:</i> Ausgeschlossene Publikationen zu Etidronat	149
<i>Tabelle A-16:</i> Studiencharakteristika von prospektiven Kohortenstudien	165
<i>Tabelle A-17:</i> Querschnittsstudien und retrospektive Kohortenanalysen	168

A.1 Anhang Kapitel C.2 (Methoden)

A.1.1 Literaturrecherchen Kapitel C.3

Tabelle A-1: Suchlauf der Literaturrecherche für C.3; Medline Silverplatter 1993-1998 (Mai)

No.	Treffer:	Request
1	3357	"BONE-DENSITY"/ all subheadings
2	3478	OSTEOPOROSIS
3	2663	explode "OSTEOPOROSIS"/ all subheadings
4	3478	#2 or #3
5	5340	#1 or #4
6	2289	DENSITOMETRY
7	1056	#5 and #6
8	24972	LA = GERMAN
9	18	#7 and #8
10	1003670	LA = ENGLISH
11	947	#7 and #10
12	21219	LA = FRENCH
13	8	#7 and #12
14	973	#9 or #11 or #13
15	809956	TG = "HUMAN"
16	899	#14 and (TG = "HUMAN")
17	336918	TG = ANIMAL
18	851	#16 not #17
19	4449	PHOTON
20	1428	ABSORPTIOMETRY
21	329	"PHOTON ABSORPTIOMETRY"
22	554	SPA
23	88	DPA
24	89	DPX
25	18875	QUANTITATIVE
26	28874	COMPUTER
27	27899	TOMOGRAPHY
28	3	"QUANTITATIVE COMPUTER TOMOGRAPHY"
29	80	QCT
30	152	#18 and (#21 or #22 or #23 or #24 or #28 or #29)
31	6700	DUAL
32	20177	ENERGY
33	8917	X-RAY
34	1428	ABSORPTIOMETRY
35	975	"DUAL ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY"
36	54	DUAL-PHOTON
37	8917	X-RAY
38	1428	ABSORPTIOMETRY
39	8	"DUAL-PHOTON X-RAY ABSORPTIOMETRY"
40	218	DEXA
41	4515	DEXAMETH*
42	197	#40 not #41
43	391	#18 and (#35 or #39 or #42)
44	477	#30 or #43
45	141216	REVIEW in PT
46	34	#44 and #45
47	10697	FRACTUR*
48	137	#44 and #47
49	328	#44 not (#48 or #46)

Handsuche für Kapitel C.3

Tabelle A-2: Wissenschaftliche Zeitschriften, Handsuche für C.3

Wissenschaftliche Zeitschriften
New England Journal of Medicine
The Lancet
British Medical Journal
Osteoporosis International
International Journal of Epidemiology
European Journal of Public Health
Deutsche Medizinische Wochenschrift
Medizinische Klinik
Der Internist

Die weitere manuelle Selektion erfolgte nach folgenden Einschlusskriterien: Prospektive Kohortenstudien oder retrospektive Kohortenanalysen bzw. Querschnittsstudien mit Erhebung einer Frakturanamnese; Erscheinen nach Fertigstellung des Gutachtens von 1993.

Diese Literaturrecherche erbrachte insgesamt 33 Publikationen, die den Einschlusskriterien entsprachen. Details zu den Arbeiten sind Tabelle A-16 und Tabelle A-17 in diesem Anhang zu entnehmen

A.1.2 Literaturrecherchen Kapitel C.4 und C.5**Tabelle A-3:** Einrichtungen mit aktuellen HTA-Berichten zum Thema

Doku 1: HTA-Reports, Reviews, Richtlinien	
Review: Osteodensitometrie bei Osteoporose	
berücksichtigte Einrichtungen:	
CRD	<input type="checkbox"/>
Cochrane-Collaboration	<input checked="" type="checkbox"/>
UKCHO	<input type="checkbox"/>
KEZ / ZFR	<input type="checkbox"/>
SBU	<input checked="" type="checkbox"/>
TNO-VG	<input type="checkbox"/>
AHCPR	<input checked="" type="checkbox"/>
CCOHTA	<input type="checkbox"/>
ECRI	<input type="checkbox"/>
Andere:	<input checked="" type="checkbox"/>
INAHTA	
BCOHTA	

Berichte aus den angekreuzten Einrichtungen wurden im vorliegenden Gutachten direkt zitiert. Die HTA-Berichte aus den Einrichtungen BCOHTA, INAHTA und SBU stellen allerdings ihrerseits systematische Übersichten über zusammengefasste In-

formationen dar, so daß Inhalte aus Arbeiten einer Reihe weiterer Institutionen in dieses Gutachten eingeflossen sind (vergl. Anhang zu Kapitel C.5).

Tabelle A-4: Recherchierte Datenbanken für Kapitel C.4 und C.5

Doku 2: Wissenschaftliche Literatur und Primärstudien		
Review: Osteodensitometrie bei Osteoporose		
berücksichtigte Jahrgänge von: 1990	bis: 1998	
Datenbanken:		
MEDLINE	<input checked="" type="checkbox"/>	
EMBASE	<input type="checkbox"/>	
DARE	<input checked="" type="checkbox"/>	
CC	<input checked="" type="checkbox"/>	
TA-Datenbanken	<input checked="" type="checkbox"/>	
Andere:		
Healthstar	<input checked="" type="checkbox"/>	
HSTAT	<input checked="" type="checkbox"/>	
SOMED	<input checked="" type="checkbox"/>	
	<input checked="" type="checkbox"/>	
weitere Datenquellen:	<input checked="" type="checkbox"/>	
(falls ja, bitte gesondert spezifizieren)		
Referenzlisten	<input checked="" type="checkbox"/>	aller berücksichtigten Publikationen
Kongressbände	<input checked="" type="checkbox"/>	ISTHAC, 1997
Expertenbefragung	<input checked="" type="checkbox"/>	EVOS-Studiengruppe
Fachgesellschaften	<input type="checkbox"/>	
Forschungseinrichtungen	<input type="checkbox"/>	
Andere	<input type="checkbox"/>	

Zur Darstellung des Krankheitsbildes "osteoporotische Fraktur" wurde in den Datenbanken Medline, Health Star, Cochrane Library, HSTAT und SOMED mit folgenden Strategien nach systematischen Übersichten zum Thema recherchiert:

a) Medline

Die Literaturrecherche für die Kapitel C.4 und C.5 wurde zunächst in Medline nach einer modifizierten Cochrane-Suchstrategie durchgeführt, die sicherstellt, daß keine systematischen Übersichten übersehen werden (hohe Sensitivität). Nach dieser Strategie wurden für den Publikationszeitraum 1995 bis 1998 965 Übersichtsarbeiten gefunden. Die Suchstrategie wurde daher so modifiziert, daß nur streng systematische Literaturübersichten erfaßt wurden (hohe Spezifität). Die Recherche umfasste den Publikationszeitraum 1990 bis 1998.

Tabelle A-5: Suchstrategie „Reviews“ in Medline

Schritt:	Treffer:	Terminus:
1	3031	META-ANALYSIS in PT
2	3836	META-ANALYSIS
3	4246	(META-ANALYSIS in PT) or (META-ANALYSIS in MESH)
4	4130	META-ANAL*
5	205	METAANAL*

Fortsetzung Tabelle A-5:

6	4235	META-ANAL* or METAANAL*
7	54933	QUANTITATIV*
8	87750	REVIEW
9	54933	QUANTITATIV*
10	9409	OVERVIEW
11	62	(QUANTITATIV* REVIEW) OR (QUANTITATIV* OVERVIEW)
12	18215	SYSTEMATIC*
13	87750	REVIEW
14	18215	SYSTEMATIC*
15	9409	OVERVIEW
16	388	(SYSTEMATIC* REVIEW) OR (SYSTEMATIC* OVERVIEW)
17	7034	METHODOLOGIC*
18	87750	REVIEW
19	7034	METHODOLOGIC*
20	9409	OVERVIEW
21	59	(METHODOLOGIC* REVIEW) OR (METHODOLOGIC* OVERVIEW)
22	1952	INTEGRATIVE
23	294140	RESEARCH
24	143825	REVIEW*
25	294140	RESEARCH
26	11895	INTEGRATION*
27	11	(INTEGRATIVE RESEARCH REVIEW*) OR (RESEARCH INTEGRATION*)
28	54933	QUANTITATIV*
29	124337	SYNTHESES*
30	24	QUANTITATIV* SYNTHESES*
31	4605	#3 or #11 or #16 or #21 or #21 or #27 or #30
32	2864	MEDLINE
33	211	MEDLARS
34	109	EMBASE
35	16	SCISEARCH
36	17	PSYCHINFO
37	8	PSYCINFO
38	29	PSYCHLIT
39	17	PSYCLIT
40	3027	MEDLINE or MEDLARS or EMBASE or SCISEARCH or PSYCHINFO or PSYCINFO or PSYCHLIT or PSYCLIT
41	50373	HAND
42	20599	SEARCH*
43	6452	MANUAL
44	20599	SEARCH*
45	241	HAND SEARCH* OR MANUAL SEARCH*
46	5607	ELECTRONIC
47	14189	DATABASE*
48	1153	BIBLIOGRAPHIC
49	14189	DATABASE*
50	890	POOLING
51	4812	POOLED
52	682448	ANALYS*
53	815	MANTEL
54	432	HAENSZEL
55	231	PETO
56	61	DERSIMONIAN
57	26061	FIXED
58	1009666	EFFECT *

Fortsetzung Tabelle A-5:

59	2744	ELECTRONIC DATABASE* OR BIBLIOGRAPHIC DATABASE* OR POOLING OR POOLED ANALYS* OR MANTEL HAENSZEL OR PETO OR DERSIMONIAN OR FIXED EFFECT*
60	5586	#40 or #45 or #59
61	9415	#31 or #60
62	6156	explode "OSTEOPOROSIS"/ all subheadings
63	7369	"BONE-DENSITY"/ all subheadings
64	10781	#69 or #70
68	43	#61 and #64

b) Cochrane Library

Tabelle A-6: Suchstrategie „Reviews“ in der Cochrane Library

Schritt:	Treffer:	Suchtermini:
#1	588	Osteoporosis / Me
#2	959	Oseoporosis
#3	938	Bone density / Me
#4	698	Bone near Density
#5	1138	#1 or #2 or #3 or #4 / 1990 - 1998

Die 1138 Treffer verteilten sich wie folgt auf die unterschiedlichen **Reviewdatenbanken**:

Tabelle A-7: Anzahl der Reviews zu Osteoporose in der Cochrane Library

Datenbank:	Treffer:
<i>Cochrane Database of Systematic Reviews:</i>	
Vollständige Reviews:	10
Protokolle:	29
<i>DARE:</i>	
Abstracts of Quality Assessed Systematic Reviews:	7
ACP Journal Club: Abstracts of Reviews:	2
Andere bewertete Reviews:	5
Andere Reviews:	2
INHATA-Projekte:	19
Gesamt:	74
Gesamt, ohne Protokolle:	43

Unter den 19 Publikationen in der INAHTA-Projektdatenband befanden sich drei HTA-Berichte (Green et al., 1997; SBU, 1996 und INAHTA, 1996) die ihrerseits systematische Reviews auf der Grundlage von HTA-Berichten darstellen. Alle anderen in der INHATA Recherche gefundenen Publikationen waren, mit einer Ausnahme in den drei Übersichten enthalten. Bei der Ausnahme handelt es sich um die Kostenanalyse zu Bisphosphonaten von Milne et al., 1998, die in der kurzen verbliebenen Zeit für die Verfassung dieses Gutachtens nicht zu erhalten war. Ein weiterer HTA-

Bericht der AHCPR zur Osteodensitometrie bei Osteoporose unter Steroidbehandlung bildete die Grundlage für die Ausführungen in Kapitel C.5.2.5. Die methodische Qualität aller vier HTA-Berichte ist in diesem Anhang, im Anschluß an die Darstellung der Literaturrecherchen, dokumentiert.

c) Health Star

Tabelle A-8: Suchstrategie „Reviews“ in HealthStar

Schritt:	Treffer:	Terminus:
1	9113	osteoporosis/ Me OR bone density / Me OR osteoporosis (tw) OR osteoporosis (kw) OR bone density (tw) OR bone density (kw)
2	1693	1 AND review (pt)
3	1693	2 AND human (mh)
4	20	3 AND not med (si) (exclude medline overlap)
Gesamt:	20	

d) HSTAT

In der Datenbank HSTAT fanden sich nach Eingabe des Begriffes „osteoporosis“ 20 Publikationen in 13 Datenbanken, die den Suchbegriff enthielten (vergl. Ergebnisse der elektronischen Literaturrecherche „Reviews“ - letzter Teil dieses Anhangs).

e) SOMED

Die Recherche in der Datenbank SOMED des Landesinstitutes für öffentliche Gesundheit fand unter dem Suchbegriff „Osteoporose“ in den Jahrgängen 1990 bis 1998 78 Publikationen. Eine weitere automatisierte Eingrenzung auf systematische Reviews ließ das Suchprogramm nicht zu, so daß die Auswahl manuell erfolgen mußte. Unter den 78 Zitaten befanden sich 40 Übersichtsarbeiten, von denen nur bei einer (Lange et al., 1996) auf eine systematische Methodik bei der Reviewerstellung geschlossen werden konnte.

Zusammenfassung Literaturrecherche „Reviews“:

Die oben dokumentierten Recherchen in den elektronischen Datenbanken fanden 108 Zitate zu systematischen Übersichten zum Thema Osteoporose und Knochendichte. Eine systematische Aufarbeitung des kompletten Materials zur evidenzbasierten Darstellung aller Aspekte des Krankheitsbildes war angesichts des vorgegebenen Zeitrahmens für dieses Gutachten nicht möglich. Es wurden daher einige Arbeiten in den Ausführungen des Kapitels C.4 im Text zitiert, das Kapitel C.5 orientiert sich an den Aussagen der oben genannten aktuellen HTA-Berichte, deren methodische Qualität in den folgenden Tabellen dokumentiert ist. Die Darstellungen werden ergänzt durch Aussagen von Einzelstudien, die aus der Durchsicht von Referenzlisten, gezielten Einzelrecherchen und Expertenhinweise erhalten wurden.

Checkliste 1a:	Kontextdokumente			
Bericht Nr.:	Osteodensitometrie bei Osteoporose			
Titel:	Bone Mineral Density Testing: Does the Evidence Support its Selective Use in Well Women?			
Autoren:	Green CJ, Bassett K, Foerster V, Kazanjian A			
Quelle:	BCOHTA, Vancouver, B.C. V6T 1Z3, Canada; December 1997			
Dokumenttyp	HTA-Bericht <input checked="" type="checkbox"/>	Praxisrichtlinie <input type="checkbox"/>	Anderes Dokument <input type="checkbox"/>	
Adressaten:	Entscheidungsträger <input checked="" type="checkbox"/>	Kliniker <input checked="" type="checkbox"/>	Patienten <input type="checkbox"/>	Andere <input type="checkbox"/>

Klas	A Fragestellung und Kontext	Ja	Nein	?
I	1. Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer "Policy Question" dargestellt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Gibt es im Rahmen des breiteren Kontext eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:			
I	a) Epidemiologie der Zielerkrankung	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	b) (Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	c) Efficacy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	d) Effectiveness	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	e) Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	f) Indikationen *	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	g) Kontraindikationen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	h) Praxisvariation	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	i) Versorgungsstrukturen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	j) Kostengesichtspunkten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	k) sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Methodik der Informationsgewinnung			
QA	1. Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	C Methodik der Bewertung und Dokumentation:			
QA	1. Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	3. Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert? **	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Klas	D Methodik der Informationssynthese			
I	Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt:(bitte für die enthaltene Meta-Analyse Bogen 1b ausfüllen)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt:(bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	Es wurden zur Ergänzung der Datenlage eigene Erhebungen durchgeführt:	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	E Ergebnisse / Schlußfolgerungen			
QB	1. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Gibt es ein Grading der Empfehlungen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5. Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update der Publikation eingeplant?"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen			
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:			
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?***	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

* ist Gegenstand der Bewertung
 ** für Reviews
 *** ist Gegenstand der Bewertung

Bitte im Text kommentieren:

Falls Unterschiede bestehen: Welche Unterschiede sind dies und wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus ?

Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigen Informations- und Forschungsbedarf.

Abschließende Beurteilung:

Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ☒ ausgeschlossen ☐

Checkliste 1a:	Kontextdokumente			
Bericht Nr.:	Osteodensitometrie bei Osteoporose			
Titel:	INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures			
Autoren:	Hailey D, Sampietro -Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J, Sheldon T			
Quelle:	INAHTA, Sept. 1996 und Int. J. Technology Assessment in Health Care, 14(2):237-255; 1998			
Dokumenttyp	HTA-Bericht <input checked="" type="checkbox"/>	Praxisrichtlinie <input type="checkbox"/>	Anderes Dokument <input type="checkbox"/>	
Adressaten:	Entscheidungsträger <input checked="" type="checkbox"/>	Kliniker <input type="checkbox"/>	Patienten <input type="checkbox"/>	Andere <input type="checkbox"/>

Klas	A Fragestellung und Kontext	Ja	Nein	?
I	1. Werden Anlass und Ziel der Publikation im Sinne einer "Policy Question" dargestellt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Gibt es im Rahmen des breiteren Kontext eine präzise formulierte Forschungsfrage nach der (interessierenden) Intervention?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Sind in der Publikation Angaben zu folgenden Aspekten enthalten:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	a) Epidemiologie der Zielerkrankung*	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	b) (Entwicklungs-)stand der Technologie	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	c) Efficacy	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	d) Effectiveness	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
I	e) Nebenwirkungen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	f) Indikationen**	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	g) Kontraindikationen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	h) Praxisvariation	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	i) Versorgungsstrukturen	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	j) Kostengesichtspunkten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	k) sozioökonomischem, ethischem und juristischem Impact	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	B Methodik der Informationsgewinnung			
QA	1. Wurden die genutzten Quellen dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	2. Wurden die Suchstrategien dokumentiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	3. Wurden Einschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QB	4. Wurden Ausschlusskriterien definiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Klas	C Methodik der Bewertung und Dokumentation:			
QA	1. Wurden Validitätskriterien berücksichtigt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	2. Wurde die Bewertung unabhängig von mehreren Personen durchgeführt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
QC	3. Sind ausgeschlossene Studien mit ihren Ausschlussgründen dokumentiert?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	4. Ist die Datenextraktion nachvollziehbar dokumentiert?***	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5. Erfolgte die Datenextraktion von mehreren Personen unabhängig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Klas	D Methodik der Informationssynthese			
I	Es wurden quantitative Informationssynthesen durchgeführt:(bitte für die enthaltene Meta-Analyse Bogen 1b ausfüllen)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	Es wurden qualitative Informationssynthesen durchgeführt:(bitte für die Informationszusammenfassung Bogen 1b ausfüllen)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	Es wurden zur Ergänzung der Datenglage eigene Erhebungen durchgeführt:	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	E Ergebnisse / Schlußfolgerungen			
QB	1. Wird die bestehende Evidenz in den Schlußfolgerungen konsequent umgesetzt?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QA	2. Werden methodisch bedingte Limitationen der Aussagekraft kritisch diskutiert?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	3. Werden Handlungsempfehlungen ausgesprochen?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	4. Gibt es ein Grading der Empfehlungen? - der Schlußfolgerungen -	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
QC	5. Wurde die Publikation vor der Veröffentlichung einem externen Reviewverfahren unterzogen?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	6. Ist ein "Update der Publikation eingeplant?"	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Klas	F Übertragbarkeit der internationalen / ausländischen Ergebnisse und Schlußfolgerungen			
	Bestehen Unterschiede hinsichtlich der / des:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	a) Epidemiologie der Zielkondition?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	b) Entwicklungsstandes der Technologie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	c) Indikationsstellung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	d) Versorgungskontexte, -bedingungen, -prozesse?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	e) Vergütungssysteme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	f) Sozioökonomischen Konsequenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	g) Patienten- und Providerpräferenzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

* sehr knapp
 ** ist Gegenstand der Bewertung
 *** teilweise

Bitte im Text kommentieren: Falls Unterschiede bestehen: Welche Unterschiede sind dies und wirken sie sich auf die Übertragbarkeit von Ergebnissen aus ?

Falls eine Übertragbarkeit nicht möglich ist, präzise Formulierung von künftigen Informations- und Forschungsbedarf.

Abschließende Beurteilung:

Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt ☒ ausgeschlossen ☐

A.1.4 Literaturrecherche Bisphosphonate

a) Medline

Tabelle A-9: Suchstrategie „Alendronatstudien“, Medline 1990 bis 1998 (Mai); WinSpirs, Silverplatter

Schritt:	Treffer:	Suchbegriff:
1	126	"ALENDRONATE"/ all subheadings
2	2191548	TG = "HUMAN"
3	103	#1 and (TG = "HUMAN")
4	186986	LETTER in PT
5	88	#3 not (LETTER in PT)
6	57212	PT = EDITORIAL
7	81	#5 not (PT = EDITORIAL)
8	281	ALENDRONATE
9	2191548	TG = "HUMAN"
10	200	#8 and (TG = "HUMAN")
11	186986	PT = LETTER
12	179	#10 not (PT = LETTER)
13	57212	PT = EDITORIAL
14	167	#12 not (PT = EDITORIAL)
15	86	#14 not #7
16	167	#15 or #7

Tabelle A-10: Suchstrategie „Etidronatstudien“, Medline 1990 bis 1998 (Mai); WinSpirs, Silverplatter

Schritt:	Treffer:	Suchbegriff:
1	427	"ETIDRONATE-DISODIUM"/ all subheadings
2	2168725	TG = "HUMAN"
3	316	#1 and (TG = "HUMAN")
4	185347	PT = "LETTER"
5	21	#3 and (PT = "LETTER")
6	295	#3 not #5
7	56598	PT = "EDITORIAL"
8	15	#6 and (PT = "EDITORIAL")
9	280	#6 not #8
10	25513	PT = "CASES"
11	4	#9 and (PT = "CASES")
12	276	#9 not #11
13	359510	PT = "REVIEW"
14	64	#12 and (PT = "REVIEW")
15	212	#12 not #14
16	513	ETIDRONATE
17	2191548	TG = "HUMAN"
18	393	#16 and (TG = "HUMAN")
19	186986	LETTER in PT
20	371	#18 not (LETTER in PT)
21	57212	EDITORIAL in PT
22	355	#20 not (EDITORIAL in PT)
23	25802	CASES in PT
24	349	#22 not (CASES in PT)
25	363384	REVIEW in PT

Fortsetzung Tabelle A-10

26	249	#24 not (REVIEW in PT)
27	37	#26 not #15
28	249	#27 or #15

b) Cochrane Controlled Trials Register

Tabelle A-11: Suchstrategie „Etidronat- und Alendronatstudien“, Cochrane Controlled Trials Register, Issue 4, 1998

Schritt:	Treffer:	Suchbegriff:
1	588	Osteoporosis / Me
2	913	Osteoporosis
3	913	#1 or #2
4	89	Etidronate-Disodium / Me
5	18	Alendronate / Me
6	113	Etidronate
7	53	Alendronate
8	141	((#4 or #5) or #6) or #7)
9	66	(#3:SO and #8:SO)

Unter den 66 kontrollierten Studien aus dem Cochrane Controlled Trials Register fanden sich zwei Doppelnennungen; von den verbleibenden 64 Arbeiten waren 58 auch in den Ergebnissen der Medline Recherchen enthalten. Unter den 5 Arbeiten, die von der Medlinerecherche nicht erfaßt wurden, befanden sich zwei randomisierte kontrollierte Studien (Tobias et al., 1997 und Rossini et al., 1994), sowie eine randomisierte Studie ohne Placebokontrollen (Wimalawansa, 1998). Von den verbleibenden zwei Arbeiten konnte eine aus der Fernleihe nicht erhalten werden (Frediani, 1998), die andere hatte keinen direkten Themenbezug (Skingle & Crisp, 1994).

c) Health Star

Die Recherche in Health Star fand keine Publikationen von klinischen Studien zu Alendronat / Etidronat, die in der Medlinerecherche nicht erfaßt wurden.

d) Referenzlisten / Expertenkontakte

Aus Referenzlisten und durch Hinweise von Experten wurden zwei weitere kontrollierte Studien identifiziert: Cummings et al., 1997 (nur als Abstract eines Kongressbeitrages) und Smith et al., 1989.

Alle aufgefundenen Publikationen wurden weiter nach folgenden Kriterien selektiert:

- Publikationstyp: Klinische Studie mit Alendronat / Etidronat (RCT, andere prospektive Studien mit Kontrollgruppen), Meta-Analyse oder systematische Übersicht.

- Indikation für den Bisphosphonateinsatz: Tertiärprävention/Therapie, Sekundär- oder Primärprävention der *primären* Osteoporose.
- Untersuchte Outcomes: Frakturen und/oder BMD.
- Orale Verabreichung des Medikamentes.
- Publikation in englischer, deutscher, französischer oder spanischer Sprache.

40 Publikationen erfüllten die Einschlusskriterien. Die methodische Qualität wurde mit der Checkliste 2a für Primärstudien dokumentiert (s. Tabelle A-12), die bibliographischen Angaben der eingeschlossenen Studien, Studientyp, Studienmedikament und Einstufung der Evidenz nach der Skala des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen sind in Tabelle A-13 dargestellt. Kürzel und Ausschlußgrund für nicht berücksichtigte Publikationen können den Tabellen A-14 und A-15 entnommen werden.

Die vollständige Ergebnisdokumentation aller Literaturrecherchen in Form einer Literaturliste bildet den letzten Teil dieses Anhangs.

A.1.5 Qualitätsdokumentation Bisphosphonatstudien

Alle 40 Publikationen wurden anhand der Checkliste 2a für Primärstudien (Tabelle A-12) auf methodische Qualität überprüft. Aus Platzgründen wurden die Studiencharakteristika und die Bewertung der Evidenz nur tabellarisch dargestellt (Tabelle A-13).

Checkliste 2a: Primärstudien (RCTs / Fall-Kontrollstudien / Kohortenstudien / Längsschnittstudien / Fallserien)												
Bericht Nr.:												
Titel:												
Autoren:												
Quelle:												
Dokumenttyp		RCT:		<input type="checkbox"/> Kohortenstudie:		<input type="checkbox"/> Fall-Kontrollstudie:		<input type="checkbox"/> Längsschnittstudie:		<input type="checkbox"/>		
		Fallserie:		<input type="checkbox"/> Andere:		<input type="checkbox"/>						
Klas	A	Auswahl der Studienteilnehmer	Ja	Nein	?	E Outcome Messung						
QA	1.	Sind die Ein- und Ausschlusskriterien für Studienteilnehmer ausreichend / eindeutig definiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I	1.	Wurden patientennahe Outcome-Parameter verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Wurden die Ein-/ Ausschlusskriterien vor Beginn der Intervention festgelegt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QA	2.	Wurden die Outcomes valide und reliabel erfaßt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	3.	Wurde der Erkrankungsstatus valide und reliabel erfaßt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QB	3.	Erfolgte die Outcome Messung verblindet?				
QBI	4.	Sind die diagnostischen Kriterien der Erkrankung beschrieben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QC	4.	Bei Fallserien: Wurde die Verteilung prognostischer Faktoren ausreichend erfaßt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	5.	Ist die Studienpopulation / exponierte Population repräsentativ für die Mehrheit der exponierten Population bzw. die "Standardnutzer" der Intervention?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	F Drop Outs			Ja	N	?	
QA	6.	Bei Kohortenstudien: Wurden die Studiengruppen gleichzeitig betrachtet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QA	1.	War die Response-Rate bei Interventions-/ kontrollgruppen ausreichend hoch bzw. bei Kohortenstudien: konnte ein ausreichend großer Teil der Kohorte über die gesamte Studiendauer verfolgt werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
B Zuordnung und Studienteilnahme						QA	2.	Wurden die Gründe für Ausscheiden von Studienteilnehmern aufgelistet?				
QA	1.	Entstammen die Exponierten / Fälle und Nicht-Exponierten / Kontrollen einer ähnlichen Grundgesamtheit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QB	3.	Wurden die Outcomes der Drop-Outs beschrieben und in der Auswertung berücksichtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	2.	Sind Interventions-/Exponierten- und Kontroll-/ Nicht-Exponiertengruppen zu Studienbeginn vergleichbar?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QB	4.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese signifikant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	3.	Erfolgte die Auswahl randomisiert mit einem standardisierten Verfahren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QB	5.	Falls Differenzen gefunden wurden - sind diese relevant?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QC	4.	Erfolgte die Randomisierung blind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	G Statistische Analyse						
QA	5.	Sind bekannte / mögliche Confounder zu Studienbeginn berücksichtigt worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	QA	1.	Sind die beschriebenen analytischen Verfahren korrekt und die Informationen für eine einwandfreie Analyse ausreichend?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
C Intervention / Exposition						QB	2	Wurden für Mittelwerte und Signifikanztests Konfidenzintervalle angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QA	1.	Wurden Intervention bzw. Exposition valide, reliabel und gleichartig erfaßt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I	3.	Sind die Ergebnisse in graphischer Form präsentiert und wurden die den Graphiken zugrundeliegenden Werte angegeben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
QB	2.	Wurden Interventions- / Kontrollgruppen mit Ausnahme der Intervention geichartig therapiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Beurteilung: Die vorliegende Publikation wird: berücksichtigt <input type="checkbox"/> ausgeschlossen <input type="checkbox"/> Legende: Klass. Klassifikation der Frage Q Frage, die Aspekte der methodischen Qualität erfasst; in absteigender Relevanz mit A, B oder C bewertet I Frage, mit reinem Informationsgehalt, irrelevant für die Qualitätsbeurteilung						
QB	3.	Falls abweichende Therapien vorlagen, wurden diese valide und reliabel erfaßt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
QA	4.	Bei RCTs: Wurden für die Kontrollgruppen Placebos verwendet?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
QA	5.	Bei RCTs: Wurde dokumentiert wie die Placebos verabreicht wurden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							
D Studienadministration												
QB	1.	Gibt es Anhaltspunkte für ein "Over-matching"?										
QB	2.	Waren bei Multicenterstudien die diagnostischen und therapeutischen Methoden sowie die Outcome-Messung in den beteiligten Zentren identisch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>							

Tabelle A-13: *Eingeschlossene Studien zur Bisphosphonattherapie, Evidenzeinstufung*

Randomisierte kontrollierte Studien zur Wirksamkeit einer Etidronat-/ Alendronattherapie auf Frakturraten und/oder Knochendichte					
Nr.	Quelle	Design	Indikation	Substanz	Evidenz- klasse
1	Meunier PJ: Oral Alendronate Increases Bone Mineral Density and Reduces Vertebral Fracture Incidence in Postmenopausal Women with Osteoporosis. British Journal of Rheumatology 36(Suppl.1): 15-19; 1997	RCT	Primärprävention	Etidronat	I
2	Pouilles JM, Tremollieres F, Roux C, Sebert JL, Alexandre C, Goldberg D, Treves R, Khalifa P, Duntze P, Horlait S, Delmas P, Kuntz D: Effects of cyclical etidronate therapy on bone loss in early postmenopausal women who are not undergoing hormonal replacement therapy. Osteoporos Int. 7(3): 213-8; 1997	RCT	Primärprävention	Etidronat	I
3	Smith ML, Fogelman I, Hart DM: Effects of Etidronate disodium on bone turnover following surgical menopause. Calcified Tissue International 44:143-148; 1989 (chirurgische Menopause)	RCT	Primärprävention	Etidronat	I
4	Evans RA, Somers NM, Dunstan CR, Royle H, Kos S: The effect of low dose cyclical etidronate and calcium on bone mass in early postmenopausal women. Osteoporosis International 3:71-75; 1993	RCT	Primärprävention	Etidronat	I
5	Herd RJ, Balena R, Blake GM, Ryan PJ, Fogelman I: The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy: a 2 year, double blind, placebo controlled study. Am J Med. 103(2): 92 ;1997	RCT	Primärprävention	Etidronat	I
6	Wimalawansa SJ: Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density of the hip and vertebrae: four year randomized study. American Journal of Medicine 99:36-42; 1995	RCT	Primärprävention	Etidronat	I
7	Tobias JH, Dalzell N, Pazianas M, Chambers TJ: Cyclical Etidronate Prevents Spinal Bone Loss in Early Postmenopausal Women. British Journal of Rheumatology 36(5):616-613; 1997 (Publikation als Leserbrief)	RCT	Sekundärprävention	Etidronat	I
8	Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sørensen OH: Effect of Intermittent Cyclical Etidronate Therapy on Bone Mass and Fracture Rate of Women with Postmenopausal Osteoporosis. New England Journal of Medicine 322:1265-71; 1990	RCT	Tertiärprävention	Etidronat	I

Fortsetzung Tabelle A-13

9	Watts NB , Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC, Yanover MJ, Mysiw WJ, Kohse L, Rao MB, Steiger P, Richmond B, Chesnut III CH: Intermittent Cyclical Etidronate Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. New England Journal of Medicine 323:73-9; 1990	RCT	Tertiärprävention	Etidronat	I
10	Hosking D , Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, Yates AJ: Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. N Engl J Med. Feb 338(8): 485-92; 1998	RCT	Primärprävention	Alendronat	I
11	McClung M , Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, Fuleihan G el H, Reda C, Yates AJ, Ravn P: Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group [see comments]. Ann Intern Med.; 128(4): 253-61; 1998	RCT	Primärprävention	Alendronat	I
12	Harris S , Dawson Hughes B: Rates of changes in bone mineral density of the spine, heel, femoral neck and radius in healthy postmenopausal women. Bone Miner 17(1):87-95; 1992	RCT	Primärprävention	Alendronat	I
13	Cummings SR , Black DM, Thompson DE: Alendronate reduces the risk of vertebral fractures: Results of the Fracture Intervention Trial. Abstract; Journal of Bone and Mineral Research 12(Suppl. 1) Abstract 188, 1997	RCT	Sekundärprävention	Alendronat	I
14	Chesnut CH 3rd , McClung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST, Singer FR, Stock JL, Yood RA, Delmas PD et al: Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. Am J Med. 99(2): 144-52; 1995	RCT	Sekundärprävention	Alendronat	I
15	Adami S , Passeri M, Ortolani S, Broggin M, Carratelli L, Caruso I, Gandolini G, Gnessi L, Laurenzi M, Lombardi A, et al: Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis.. Bone. 17(4): 383-90; 1995	RCT	Sekundärprävention	Alendronat	I
16	Rossini M , Gatti D, Zamberlan N, Bragra V, Dorizzi R, Adami S: Long term effects of a treatment course with oral alendronate of postmenopausal osteoporosis. Journal of Bone and Mineral Research 9(11):1833-1837; 1994	RCT	Sekundärprävention	Alendronat	I

Fortsetzung Tabelle A-13

	Quelle	Design	Indikation	Substanz	Evidenz- klasse
17	Bone HG , Downs RW Jr, Tucci JR, Harris ST, Weinstein RS, Licata AA, McClung MR, Kimmel DB, Gertz BJ, Hale E, Polvino WJ: Dose response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. Alendronate Elderly Osteoporosis Study Centers.. J Clin Endocrinol Metab. 82(1): 265-74; 1997	RCT	Sekundär- /Tertiärprävention	Alendronat	I
18	Black DM , Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE: Randomised Trial of Effect of Alendronate on Risk of Fracture in Women with existing Vertebral Fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet 348(9041):1535-1541, 1996	RCT	Tertiärprävention	Alendronat	I
19	Liberman UA , Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez Portales J, Downs RW, Dequeker J, Favus M, Seeman E, Recker RR, Capizzi T, Santora AC, Lombardi A, Shah RV, Hirsch LJ, Karpf DB: Effect of oral Alendronate on Bone Mineral Density and the Incidence of Fractures in Postmenopausal Osteoporosis. New England Journal of Medicine 333:1437-43; 1995	RCT	Tertiärprävention	Alendronat	I
Weiterführung bzw. Nachbeobachtung nach Ende des geplanten Studienzeitraums:					
1	Miller PD , Watts NB, Licata AA, Harris T, Genant HK, Wasnich RD, Ross PD, Jackson RD, Hoseyi MS, Schoenfeld SL, Valent DJ, Chesnut CH: Cyclical Etidronate in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Efficacy and Safety after Seven Years of Treatment. The America Journal of Medicine 103:469-476; 1998	Studie von Watts et al., 1990 , offen weitergeführt	Tertiärprävention	Etidronat	Ila
2	Harris ST , Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P, Miller PD, Licata AA, Chesnut CH 3d: Four year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy [see comments] Am J Med. 95(6): 557-67; 1993	Studie von Watts et al., 1990 , offen weitergeführt	Tertiärprävention	Etidronat	Ila
3	Stock JL , Bell NH, Chesnut CH 3rd, Ensrud KE, Genant HK, Harris ST, McClung MR, Singer FR, Yood RA, Pryor Tillotson S, Wei L, Santora AC 2nd: Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. Am J Med. 103(4): 291-7; 1997	Studie von Chesnut et al., 1995 ; weiterbeobachtet	Sekundärprävention	Alendronat	Ilc

Fortsetzung Tabelle A-13

	Quelle	Design	Indikation	Substanz	Evidenz- klasse
4	Storm T , Kollerup G, Thamsborg G, Genat HK, Sorensen O: Five Years of Clinical Experience with Intermittent Cyclical Etidronate for Postmenopausal Osteoporosis. The Journal of Rheumatology 23(9):1560-1564; 1996	Studie von Storm et al, 1990 , offen weitergeführt	Tertiärprävention	Etidronat	Ila
Publikationen, die Teilaspekte der genannten Studien berichten:					
Nr.	Referenz:	Originalpublikation:		Inhalt:	
1	Ensrud KE , Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett Connor E, Quandt SA, Thompson DE, Karpf DB: Treatment with Alendronate Prevents Fractures in Women at Highest Risk. Archives of Internal Medicine 157:2617-2624; 1997	Black et al., 1996		Subgruppenanalyse	
2	Devogelaer JP , Broll H, Correa Rotter R, Cumming DC, NagantDeDeuxchaisnes C, Geusens P, Hosking P, Jaeger P, Kaufman JM, Lette M, Leon J, Liberman U, Menkes CJ, Meunier PJ, Reid I, Rodriguez J, Romanowicz A, Seeman E, Vermeulen A, Hirsch LJ, Lombardi A, Pleza K, Santora AC, Yates AJ, Yuan W: Oral Alendronate Induces Progressive Increases in Bone Mass of the Spine, Hip, and Total Body Over 3 Years in Postmenopausal Women With Osteoporosis. Bone 18(2):141-150; 1996	Liberman et al., 1996		Nicht-U.S.-Studienarm	
3	Tucci JR , Tonino RP, Ernkey RD, Peverly CA, Kher U, Santora AC: Effect of 3 Years of Oral Alendronate Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. The American Journal of Medicine 101:488-501, 1996	Liberman et al., 1996		U.S.-Studienarm	
4	Adami S , Baroni MC, Broggin M, Carratelli L, Caruso I, Gnessi L, Laurenzi M, Lombardi A, Norbiato G, Ortolani S, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin.. Osteoporos Int. 3 Suppl 3: S21-7; 1993	Adami et al., 1995		Interimsergebnisse	
5	Buffo L , Rossini M, Buoncristiano A, Girardello S, Zamberlan N, Diani F, Adami S: [Diphosphonates: and alternative to estrogen therapy in postmenopausal osteoporosis. Experience with alendronate] Minerva Ginecol. 48(6): 263-72; 1996 (nur Abstract)	Rossini et al., 1994		Doppelpublikation	

Fortsetzung Tabelle A-13

Meta Analysen randomisierter kontrollierter Studien:					
Nr.	Quelle	Design	Indikation	Substanz:	Evidenz- klasse
1	Cardona JM , Pastor E: Calcitonin Versus Etidronate for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Meta Analysis of Published Clinical Trials. Osteoporosis International 7:165-174; 1997	Meta-Analyse	Sekundär / Tertiärprävention	Etidronat	(I)*
2	Karpf DB , Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC Jr, Adami S, Harris ST, Santora AC 2nd, Hirsch LJ, Oppenheimer L, Thompson D: Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups [see comments]. JAMA 277(14):1159-64; 1997	Meta-Analyse	Primär / , Sekundär / Tertiärprävention	Alendronat	(I)*
Weitere prospektive Studien zur Wirksamkeit einer Etidronat-/ Alendronattherapie auf Frakturaten und/oder Knochendichte:					
Randomisierte Studien ohne Placebokontrollen:					
1	Hasling C , Charles P, Tagehoj Jensen F, Mosekilde L: A Comparison of the Effect of Oestrogen/Progestogen, High Dose Oral Calcium, Intermittent Cyclical Etidronate and an ADFR Regime on Calcium Kinetics and Bone Mass in Postmenopausal Women with Spinal Osteoporosis. Osteoporosis International 4:191-203; 1994	RCT, ohne Placebokontrollen	Tertiärprävention	Etidronat	Ila
2	Steiniche T , Hasling C, Charles P, Eriksen EF, Melsen F, Mosekilde L: The Effects of Etidronate on Trabecular Bone Remodeling in Postmenopausal Spinal Osteoporosis: A Randomized Study Comparing Intermittent Treatment and an ADFR Regime. Bone 12:155-163; 1991	RCT, ohne Placebokontrollen	Tertiärprävention	Etidronat	Ila
3	Wimalawansa SJ : A Four Year Randomized Controlled Trial of Hormone Replacement and Bisphosphonate, Alone or in Combination, in Women with Postmenopausal Osteoporosis. The American Journal of Medicine 104:219-226; 1998	RCT, ohne Placebokontrollen	Tertiärprävention	Etidronat	Ila
4	Montessori ML , Scheele WH, Netelenbos JC, Kerkhoff JF, Bakker K: The use of etidronate and calcium versus calcium alone in the treatment of postmenopausal osteopenia: results of three years of treatment.. Osteoporos Int., 7(1): 52-8; 1997	RCT (offen)	Sekundär- / Tertiärprävention	Etidronate	I

Fortsetzung Tabelle A-13

Kontrollierte Studien ohne Randomisierung:					
Nr.	Quelle	Design	Indikation	Substanz	Evidenz- klasse
1	Miller PD , Neal BJ, McIntyre DO, Yanover MJ, Anger MS, Kowalski L: Effect of Cyclical Therapy with Phosphorus and Etidronate on Axial Bone Mineral Density in Postmenopausal Osteoporotic Women. Osteoporosis International 1:171-176; 1991	prospektive Interventionsstudie	Tertiärprävention	Etidronat	IIb
2	Chaouat D , Belange G, Danan S, De Vernejoul MC, Faures Quenet B, Chaouat Y: [A one year prospective study of disodium etidronate versus 17 beta estradiol in the prevention of postmenopausal osteoporosis] Rev Rhum Ed Fr. 60(5): 353-8; 1993; (nur Abstract)	prospektive Interventionsstudie	Primärprävention	Etidronat	IIb
3	Lyritis GP ; Tsakalakos N; Paspatis I; Skarantavos G; Galanos A; Androulakis C: The effect of a modified etidronate cyclical regimen on postmenopausal osteoporosis: a four year study. Clin Rheumatol. 1997 Jun; 16(4): 354-60	prospektive Interventionsstudie	Tertiärprävention	Etidronat	IIa
4	Silberstein EB , Schnur W: Cyclic oral phosphate and etidronate increase femoral and lumbar bone mineral density and reduce lumbar spine fracture rate over three years [published erratum appears in J Nucl Med 1992 Apr;33(4):497] J Nucl Med. 33(1): 1-5; 1992	prospektive Interventionsstudie	Sekundärprävention	Etidronat	IIb
Effectiveness Studien:					
1	van Staa TP ; Abenhaim L; Cooper C: Use of cyclical etidronate and prevention of non vertebral fractures. Br J Rheumatol. 37(1): 87-94; 1998	Retrospektive observationelle Studie Praxis-setting	Sekundär- / Tertiärprävention	Etidronat	IIc
2	Orme SM , Simpson M, Stewart SP, Oldroyd B, Westmacott CF, Smith MA, Belchetz PE: Comparison of changes in bone mineral in idiopathic and secondary osteoporosis following therapy with cyclical disodium etidronate and high dose calcium supplementation. Clin Endocrinol Oxf. 245 50; 1994	Retrospektive observationelle Studie Praxis-setting	Sekundär- / Tertiärprävention	Etidronat	IIc

* Meta-Analysen sind in den Evidenzklassen des Bundesausschuß nicht vorgesehen

Tabelle A-14: Publikationen zu Alendronat, die bei der systematischen Informationszusammenstellung nicht berücksichtigt wurden. Kürzel und Ausschlußgrund.

Nr.	Kürzel:	Ausschlußgrund:
1.	AACE, 1996	Praxisrichtlinien
2.	Aaseth et al., 1998	Übersicht
3.	Abbott TA, 1996	Übersicht
4.	Adachi, 1998	Übersicht
5.	Adami et al., 1994a	Sonderfall M. Paget
6.	Adami et al., 1994b	Pharmakodynamik
7.	Adami et al., 1997a	Sonderfall: reflektorisches sympathisches Dystrophie Syndrom
8.	Adami, 1997b	Sonderfall (Prostata-Karzinom)
9.	Am J Health Syst Pharm, ohne Autor, 1995a	Nachricht
10.	Am J Health Syst Pharm, ohne Autor, 1995b	Nachricht
11.	Am J Health Syst Pharm, ohne Autor, 1996	Nachricht
12.	Anderson, 1993	Kommentar
13.	Apone et al, 1997	Molekulare Mechanismen
14.	Arteaga-de-Murphy, 1997	Verwendung als Markierung in Knochenscans
15.	Ashwort L, 1997	Patienteninformation
16.	Atkinson H, 1996	Übersicht
17.	Barzel US, 1996	Übersicht
18.	Bauer et al., 1995	Diagnostik
19.	Bell et al., 1997	Übersicht
20.	Bellantoni MF, 1996	Übersicht
21.	Bettica et al, 1997	Molekulare Mechanismen
22.	Black, 1993	Studiendesign
23.	Body et al., 1996	Übersicht: bei Malignompatienten
24.	Bonde et al, 1997	Molekulare Mechanismen
25.	Bowman & Spangler, 1997	Übersicht
26.	Braga et al., 1995	Diagnostik
27.	Brager R, 1997	Übersicht
28.	Budayr et al., 1994	Hyperkalzämie bei Malignom
29.	Busi & Cataloni, 1995	Fallserie
30.	Cameron RB, 1997	Fallbericht, Nebenwirkungen
31.	Chavassieux et al., 1997	Histologie
32.	Chesnut et al., 1993	Kurzzeittherapie
33.	Colina et al., 1997	Fallbericht, Nebenwirkungen
34.	De Groen et al., 1996	Nebenwirkungen
35.	Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1996	Übersicht
36.	Diener KM, 1996	Übersicht Schmerzkontrolle
37.	Earnshaw et al., 1997	Übersicht
38.	Endo et al., 1996	Molekularbiologie
39.	Ensrud et al. 1997	keine therapeutische Studie
40.	Falcini et al., 1996	Molekulare Mechanismen
41.	Filipponi et al., 1994	Sonderfall M. Paget
42.	Fleisch H, 1993	Übersicht
43.	Fleisch HA, 1997	Übersicht zelluläre Wirkmechanismen
44.	Fong & Ingber, 1996	Molekulare Wirkmechanismen
45.	Fraser, 1997	Sonderfall M Paget
46.	Frith et al., 1997	Pharmakodynamik
47.	Frolik et al., 1996	Tierexperimentelle Studie
48.	Garcia-Moreno, 1998	In-vitro Untersuchungen
49.	Garnero et al., 1994	biochemische Parameter
50.	Geburtshilfe-Frauenheilkunde, 1996	Übersicht

Fortsetzung Tabelle A-14

Nr.	Kürzel:	Ausschlußgrund:
51.	Gertz et al., 1993	Übersicht
52.	Gertz et al., 1994	Diagnostik
53.	Gertz et al., 1995	Bioverfügbarkeit
54.	Gibaldi, 1997	Übersicht
55.	Girelli et al., 1997	Fallberichts (Nebenwirkungen)
56.	Giuliani, 1998	In-vitro Untersuchungen
57.	Gonnelli et al., 1997	Sonderfall: Steroidtherapie bei Sarkoidose
58.	Graham et al, 1997	Nebenwirkungen
59.	Greenspan et al., 1996	Pathophysiologie
60.	Greenwald, 1998	Fallbericht
61.	Harris et al., 1993	Kurzzeittherapie
62.	Hauselmann, 1997	Übersicht
63.	Heany et al, 1997	Computer Simulation
64.	Hirsch et al., 1995	Übersicht
65.	Hochberg MC, 1997	Übersicht
66.	Hodsman et al. , 1996	Konsensuspapier
67.	Hooker RS, 1998	Übersicht
68.	Isenbarger & Chapin, 1997	Übersicht
69.	Jeal et al, 1997	Übersicht
70.	Kanis et al., 1995	Übersicht
71.	Keen & Spector, 1996	Übersicht
72.	Kessenich, 1996	Übersicht
73.	Khan et al., 1997a	Pharmakokinetik
74.	Khan et al., 1997b	Sonderfall: M. Paget
75.	Kirk and Spangler, 1996	Übersicht
76.	Kline et al., 1990	Diagnostik
77.	Kline et al., 1992	Diagnostik
78.	Kopjar, 1998	Artikel auf Norwegisch
79.	Kristiansen et al, 1997	Artikel Norwegisch
80.	Lancet, 1996 (ohne Autorenangabe)	Warnmeldung
81.	Levine and Nelson, 1997	Fallbericht (Nebenwirkungen)
82.	Licata AA, 1997	Übersicht
83.	Lilley and Guanci, 1997	keine klinische Studie (Nebenwirkungen)
84.	Lin JH, 1996	Pharmakokinetische Übersicht
85.	LoCascio et al., 1994	Pharmakodynamik
86.	Lombardi & Sartora, 1992	Übersicht
87.	Lupoli et al., 1996	Sonderfall: Hyperthyreose
88.	Mancone & Porro, 1995	Nebenwirkungen
89.	Maughan, 1997	Übersicht
90.	McClung MR, 1996	Übersicht
91.	Med Lett Drugs Ther, 1996a (ohne Autor)	Kurzmitteilung
92.	Med-Lett-Drugs-Ther, 1996b (ohen Autor)	Übersicht
93.	Meunier & Vignot, 1995	Sonderfall M. Paget
94.	Meunier and Boivin, 1997	Übersicht
95.	Millest et al, 1997	Tierexperiment
96.	Mitlak et al., 1991	Hyperkalzämie bei Pankreastumor
97.	Moe SL, 1998	Übersicht, Steroidinduzierte Osteoporose
98.	Montoya-Molina, 1997	Diagnostikstudie
99.	Myers and Wilson, 1997	Biomechanik
100.	Nakanishi, 1997	Sonderfall: Paraneoplastische Syndrome
101.	Nemoto et al., 1990	Vorgängersubstanz
102.	Nightingale SL, 1995	Kurzmitteilung
103.	Nussbaum et al., 1993	Hyperkalzämie bei Malignom
104.	o'Doherty et al., 1992	Sonderfall M. Paget

Fortsetzung Tabelle A-14

Nr.	Kürzel:	Ausschlußgrund:
105	o'Doherty et al., 1995	Sonderfall M. Paget
106	o'Doherty, 1990	Sonderfall M. Paget
107	Olzysynski WP, 1995	Übersicht
108	Opas et al., 1997	Molekulare Mechanismen
109	Papapoulo and Lockefer, 1996	Übersicht
110	Passeri et al., 1991	Vorgängersubstanz
111	Passeri et al., 1992	Schmerztherapie
112	Patel S, 1996	Übersicht
113	Pedrazzoni et al., 1995	Resorptionsparameter
114	Pedrazzoni et al., 1996	Cross sectional Study
115	Pizzani and Valenzuela, 1997	Fallbericht (Nebenwirkungen)
116	Plosker & Goa, 1994	Clodronate
117	Pluskiewicz and Drozdowskaja, 1997	Übersicht, polnisch
118	Prag, 1998	Konferenzbericht
119	Raisz, 1997	Übersicht
120	Ravn et al., 1996	Vergleiche Unterschiedlicher Messorte
121	Reginster & Lecart, 1995	Sonderfall M. Paget
122	Reginster JY, 1997	Übersicht, französisch
123	Reginster YJ, 1995	Übersicht
124	Reid et al., 1996	Sonderfall: M. Paget
125	Reza-Albarran, 1997	Übersicht
126	Rizzoli et al., 1992	Hyperkalzämie bei Malignom
127	Rodan & Balena, 1993	Übersicht
128	Roschger et al., 1997	Tierexperimentelle Studie
129	Rosen CJ	Übersicht
130	Ruml et al., 1995	Immobilisation, Kalziumstoffwechsel
131	Ryan et al., 1998	Fallbericht, Nebenwirkungen
132	Sankaran SK, 1996	Übersicht
133	Sansoni et al., 1995	Molekulare Wirkmechanismen
134	Sato et al., 1995	Fallbeschreibung
135	Seemann, E, 1997	Übersicht
136	Selby, 1996a	Übersicht
137	Selby, 1996b	Übersicht
138	Shinkai & Ohta, 1996	Kurzmitteilung
139	Singer & Minoofar, 1995	Übersicht
140	Singh & Odze, 1998	Histopathologie der Ösophagitis
141	Siris et al., 1996	Sonderfall: M Paget
142	Sorrentino, 1996	Fallbericht, Nebenwirkungen
143	Stearns and Wang, 1996	Tierexperimentelle Studie
144	Thompson, 1992	tierexperimentelle Studie
145	Tohkin et al., 1994	Tierexperiment
146	Tsuchimoto et al., 1994	In-vitro Versuche
147	Van der Pluim et al., 1996	Molekulare Wirkmechanismen
148	Vasikaran et al., 1994	Pharmakodynamik
149	Vasikaran, 1995	Pharmakodynamik
150	Watts, 1994	Übersicht
151	Watts, 1997	Übersicht
152	Weihrauch et al, 1997	keine klinische Studie (Nebenwirkungen)
153	Wuster & Heilmann, 1998	Mikroanatomische Veränderungen
154	Zysset et al., 1992	Hyperkalzämie bei Malignom

Tabelle A-15: Publikationen zu Etidronat, die bei der systematischen Informationszusammenstellung nicht berücksichtigt wurden. Kürzel und Ausschlußgrund.

Nr.	Kürzel:	Ausschlußgrund:
1.	Aaseth, 1998	Übersicht
2.	ACOG, 1993	Übersicht
3.	Adachi et al., 1994	kortikoidinduzierte Osteoporose
4.	Adachi et al., 1997	Sonderfall: kortikoidinduzierte Osteoporose
5.	Anderson, 1997	Männer
6.	Banovac and Gonzales; 1997	heterotope Ossifikationen
7.	Banovac et al., 1993	heterotope Ossifikationen
8.	Banovac et al., 1997	heterotope Ossifikationen
9.	Baumann and Wronski, 1995	tierexperimentelle Arbeit
10.	Belch et al., 1991	multiples Myelom
11.	Bellah et al., 1992	idiopathische arterielle Kalzifikation im Kindesalter
12.	Bettica et al., 1997	Biochemische Marker
13.	Bickerstaff et al., 1991	M. Paget
14.	Biering-Sørensen and Tondervold, 1993	Fallberichts
15.	Blake et al., 1996	diagnostische Studie
16.	Blanch et al., 1994	Fallberichte
17.	Blumsohn et al., 1995	M. Paget
18.	Body, 1994	Übersicht
19.	Boyce et al., 1995a	tierexperimentelle Arbeit
20.	Boyce et al., 1995b	tierexperimentelle Arbeit
21.	Boyce et al., 1996	tierexperimentelle Arbeit
22.	Bradleigh et al., 1992	Fallbericht,
23.	Brooke et al., 1991	Heterotope Ossifikationen
24.	Brown et al., 1994	M. Paget
25.	Brumsen et al., 1992	Fallbericht
26.	Bruni et al. 1990	Fibrodysplasie
27.	Burckhardt & Burnand, 1993	Kalzitonin
28.	Buschbacher et al., 1992	Heterotope Ossifikationen
29.	Carson et al., 1995	molekulare Mechanismen
30.	Chappard et al.; 1991	zelluläre Mechanismen
31.	Charles and Hunt, 1992	heterotope Ossifikationen
32.	Chines et al., 1992	Fallbericht
33.	Clemmesen et al., 1997	Risedronat
34.	Cohen-Solal et al., 1993	Risedronat
35.	Coleman RE, 1992	Übersicht, Knochenmetastasen
36.	Cooper et al., 1995	Methodik
37.	Cosman et al., 1995	Patientenpräferenzen
38.	Costa et al., 1990	M. Paget
39.	Daragon et al., 1993	multiples Myelom
40.	de Klerk et al., 1992	Knochenmetastasen
41.	de Klerk et al., 1994a	Knochenmetastasen
42.	De Klerk et al., 1994b	Knochenmetastasen
43.	de Klerk et al., 1996a	Knochenmetastasen
44.	de Klerk et al., 1996b	Knochenmetastasen
45.	de Ligny et al., 1993	diagnostische Studie
46.	De Smet et al., 1994	M. Paget
47.	Delling et al., 1991	Histomorphometrie
48.	Delmas et al., 1997	Risedronat
49.	DeMeo et al., 1991	diagnostische Studie
50.	Devlin RD, 1990	M. Paget
51.	Devogelaer et al., 1997	M. Paget
52.	Diamond et al., 1995	kortikoidinduzierte Osteoporose

Fortsetzung Tabelle A-15

Nr.	Kürzel:	Ausschlußgrund:
53.	Eckelt and Franke, 1992	Osteosynthese
54.	Eisinger and Claire, 1993	retrospektive Untersuchung
55.	Endo et al., 1996	Molekularbiologie
56.	Englaro et al., 1993	Knochenmetastasen
57.	Erikson, 1998	Leserbrief
58.	Eulry et al., 1997	Sonderfall: M Paget
59.	Eyres et al., 1992	Fallbericht, Nebenwirkungen
60.	Fairney, 1998	unkontrollierte prospektive Studie
61.	Fatemi et al., 1992	Hypercalcämie bei Malignom
62.	Ferro-Flores et al., 1995	diagnostische Studie
63.	Fialka et al., 1991	diagnostische Studie
64.	Flores et al., 1991	Hyperkalzämie bei Malignom
65.	Flores et al., 1994	Hyperkalzämie
66.	Forbes et al., 1995	primärer Hyperparathyreoidismus
67.	Fox et al., 1992a	Zahnschmelz
68.	Fox et al., 1992b	Zahnschmelz
69.	Francis et al., 1995	Übersicht
70.	Froom J, 1991	Übersicht
71.	Gallacher et al; 1991	Fallbericht, Nebenwirkungen
72.	Gallien et al., 1994	heterotope Ossifikation
73.	Garcia-Delgado et al., 1997	Herztransplantation
74.	Gertz et al., 1993	Übersicht
75.	Glioglio et al., 1997	Pharmakodynamik
76.	Gloth FM; 1995	Knochenmetastasen
77.	Gocmen et al., 1992	alveolare Microlithiasis
78.	Grauer et al., 1996	M. Paget
79.	Greenspan and Resnick, 1993	Übersicht
80.	Grigoriev et al., 1992	antiorthostatische Hypokinesie
81.	Guanabens et al., 1994	Fallbericht, Nebenwirkungen
82.	Guanabens et al., 1997	Sonderfall: PBC
83.	Gucalp et al., 1992	Hypercalcämie bei Malignom
84.	Guerra, 1997	Knochenmetastasen
85.	Guerrero et al., 1997	molekulare Mechanismen
86.	Gurlek, 1997	unkontrollierte prospektive Studie
87.	Haddad JG; 1994	M. Paget, Übersicht
88.	Heany, 1997	unkontrollierte retrospektive Studie
89.	Heikkinen, 1997	i.v. Applkation
90.	Hommeyer et al., 1992	diagnostische Studie
91.	Hooker RS 1998	Übersicht
92.	Hosie, 1994	Fallbericht
93.	Hosking et al., 1998	M. Paget
94.	Hung JC, 1997	Myositis Ossifikans
95.	Hurvitz et al., 1992	Heterotope Ossifikationen
96.	Hyvonen and Kowolik, 1993	molekulare Mechanismen
97.	Inoue et al., 1994	Fallbeschreibung
98.	Jee et al., 1995	tierexperimentelle Arbeit
99.	Kasting and Francis, 1992	tierexperimentelle Arbeit
100.	Katsumata et al., 1995	teriexperimentelle Arbeit
101.	Kedlaya et al., 1991	Pamidronate
102.	Kemink et al., 1996	Mastozytose
103.	Kemp et al., 1995	Übersicht
104.	Kennedy et al., 1993	Otosklerose
105.	Kent and Weinstein, 1993	Fallbericht
106.	Kljunikow et al., 1993	Irrläufer (keine Relevanz zum Thema)

Fortsetzung Tabelle A-15

Nr.	Kürzel:	Ausschlußgrund:
107	Kochi et al., 1994	Myositis Ossifikans
108	Koster et al., 1996	Sonderfall: Vitamin D Defizienz
109	Kowolik et al., 1991	molekulare Mechanismen
110	Lacy et al., 1994	Computernodell
111	Latham et al., 1992	Fallbericht
112	Leidig-Bruckner et al., 1994	diagnostische Studie
113	Lems et al., 1997	kortikoidinduzierte Osteoporose, Fluoridzusatz
114	Li et al., 1995	tierexperimentelle Arbeit
115	Limouris and Skukla; 1997	Szintigrafie
116	Limouris et al., 1997b	Knochenmetastasen
117	Limouris et al., 1997	Knochenmetastasen
118	Lin BY et al., 1994	tierexperimentelle Arbeit
119	Lin, 1997	Knochenmetastasen
120	Lippin et al., 1994	heterotope Ossifikationen
121	Ma et al., 1995	tierexperimentelle Arbeit
122	Ma et al., 1997	tierexperimentelle Arbeit
123	Mariotta et al., 1997	Fallberichts
124	Maxon et al., 1990	Knochenmetastasen
125	Maxon et al., 1991	Knochenmetastasen
126	Med-Lett-Drugs-Ther, 1990	Übersicht
127	Melsen and Steiniche; 1993	Histomorphometrie
128	Melton and Kochman, 1994	Fallbericht
129	Meunier and Vignot; 1995	Übersicht, M. Paget
130	Meythaler et al., 1993	Immobilisation
131	Millard et al., 1996	Übersicht
132	Monfort et al., 1993	Fallbericht
133	Monkkonen et al., 1994	molekulare Mechanismen
134	Monno et al., 1993	Fallbericht
135	Morales et al., 1991	M. Paget
136	Mortensen et al., 1998	Risedronat
137	Mosekilde et al., 1994	tierexperimentelle Arbeit
138	Mukherjee et al., 1996	GnRH Therapie
139	Mulder and Sruys, 1994	kortikoidinduzierte Osteoporose
140	Murphy et al., 1997	Szintigrafie
141	Narra et al., 1994	diagnostische Studie
142	Nemoto et al., 1991	tierexperimentelle Arbeit
143	Novikov et al., 1990	diagnostische Studie
144	o'Sullivan et al; 1994	Fallbericht, Nebenwirkungen
145	Oncology Huntigton, 1991	Hyperkalzämie bei Malignom
146	Ott et al., 1994	Histologie
147	Oz and Boneh, 1994	Myositis Ossifikans
148	Pacifici et al., 1991	molekulare Mechanismen
149	Palange et al., 1991	COPD
150	Pallot-Prades et al., 1991	Histomorphometrie
151	Palmedo, 1996	Knochenmetastasen
152	Papapoulos S, 1991	Übersicht
153	Patel et al., 1997a	Fallbericht
154	Patel et al., 1990	M. Paget
155	Patel et al., 1997b	diagnostische Studie
156	Patel et al., 1997c	M. Paget
157	Paterson et al., 1996	Knochenmetastasen
158	Pazzaglia et al., 1993	Fallbericht, Nebenwirkungen
159	Pearson et al., 1997	akute Rückenmarkverletzung
160	Pennanen et al., 1995	in vitro Untersuchungen

Fortsetzung Tabelle A-15

Nr.	Kürzel:	Ausschlußgrund:
161	Peretianu et al., 1990	diagnostische Studie
162	Peretz et al., 1996	Pamidronate
163	Perkash et al., 1993	Fallberichte
164	Pertuiset E, 1991	Übersicht
165	Plotast et al., 1996	Dialysepatienten
166	Podolska, 1997	in vitro Untersuchung
167	Quirijnen et al., 1996	Knochenmetastasen
168	Rapado et al., 1994	M. Paget
169	Reasner et al., 1993	Risedronat
170	Reginster JY, 1996	Übersicht
171	Renier & Audran, 1997	M. Paget
172	Riemens et al., 1996	Lebertransplantation
173	Ringe JD; 1997	Übersicht, Kortikoidinduzierte Osteoporose
174	Rosen CJ, 1997	Editorial
175	Rosen et al., 1992	multiples Myelom
176	Ross et al., 1993	Diagnostik
177	Roux C et al., 1994	multiples Myelom
178	Roux C, 1995	Studiendesign
179	Roux et al., 1995	M. Paget
180	Roux, 1998	Kortikoidinduzierte Osteoporose
181	Rutland MD, 1995	diagnostische Studie
182	Ryan and Vogelmann, 1994	Übersicht
183	Samaratunga et al., 1995	Knochenmetastasen
184	Sandler et al., 1991	Pharmakodynamik
185	Sasaki et al., 1995	tierexperimentelle Arbeit
186	Sauer et al., 1992	heterotope Ossifikationen
187	Schoeneich et al., 1997	Knochenmetastasen
188	Schuhmachers and Worret, 1992	Osteoma Cutis
189	Sebaldt et al., 1997	Kortikoidinduzierte Osteoporose
190	Silverman et al., 1994	Fallbericht, Nebenwirkungen
191	Singer et al., 1991	Hypercalcämie bei Malignom
192	Singer F et al., 1994	Fallbericht
193	Siris ES, 1995	M. Paget, Übersicht
194	Siris et al., 1996	M. Paget
195	Sirtori et al., 1997	molekulare Mechanismen
196	Sivera, 1994	Fallbericht
197	Skingle et al., 1997	Kortikoidtherapie
198	Starck, et al., 1995	Fallbericht; Zahnimplantate
199	Storm et al., 1993	Histomorphometrie
200	Struys et al., 1995	kortikoidinduzierte Osteoporose
201	Stuart et al., 1990	idiopathische arterielle Calcifikation im Kindesalter
202	Subbaro JV, 1990	heterotope Ossifikation
203	Surrey et al., 1993	GnRH Therapie
204	Surrey et al., 1995	Endometriose
205	Thomas et al., 1995	Fallbericht, Nebenwirkungen
206	Thomsen JC et al., 1994	Modellrechnung
207	Timar et al., 1995	Knochenmetastasen
208	Tohonlo-Silva et al., 1994	Fibrodysplasia Ossificans
209	Tovey et al., 1994	Postgastrektomie Syndrom
210	Tsuchimoto et al., 1994	in vitro Untersuchungen
211	Valero et al., 1995	Lebertransplantation
212	van Cleemput et al., 1996	Herztransplantation
213	van der Pluijm et al., 1996	in vitro Untersuchungen

Fortsetzung Tabelle A-15

Nr.	Kürzel:	Ausschlußgrund:
214	van Staa et al., 1997	Nebenwirkungen
215	Varache et al., 1991	Fallbericht
216	Virotta et al., 1997	Knochenmetastasen
217	Warrell et al., 1990	Sonderfall M. Paget
164	Warrell et al., 1991	Hypercalcämie bei Malignom
165	Warrell, 1991	Galliumnitrat
166	Watts NB, 1992	Übersicht
167	Webb et al., 1990	nach Osteosynthesen
168	Wilczek & Stephan, 1993	Pamidronate
169	Wimalawansa and Gunasekera, 1993	M. Paget
170	Wolfhagen et al., 1997	PBC
171	Worth et al., 1994	kortikoidinduzierte Osteoporose
172	Ylitalo et al., 1998	in vitro Untersuchung
173	Yutani et al., 1995	heterotope Ossifikationen
174	Zamberlan et al., 1997	GnRH Therapie

A.2 Anhang Kapitel C.3 (Beschreibung der Technologie)

A.2.1 Methodik und Zusammenfassung des Osteodensitometriegutachtens von Lange et al., 1994

Kapitel IV: Methodisches Vorgehen für die Meta-Analyse (S.44-50)

Kapitel VII: Zusammenfassung (S. 139-143)

IV. Methodisches Vorgehen für das Forschungsvorhaben (S.44-50)

IV.a Literaturerhebung

1. Literaturrecherche und -erfassung

Es sollten alle Studien erfaßt werden, die sich mit Knochendichtemessungen als diagnostische Maßnahme im Rahmen der Erkrankung Osteoporose beschäftigen.

Mit Hilfe der biomedizinischen Datenbanken MEDLINE und EXCERPTA MEDICA wurden für die Jahrgänge 1966 - 1992 Literaturrecherchen durchgeführt, die als Stichwörter die erwähnten Knochendichte-Meßverfahren sowie die Erkrankungsbezeichnung "Osteoporose" enthielten; es wurden alle englisch-, französisch- und deutschsprachigen Arbeiten berücksichtigt.

Darüber hinaus wurden Übersichtsarbeiten nach weiteren, noch nicht mit der Datenbankrecherche erfaßten Literaturangaben untersucht. Auf diese Weise konnten auch Buchzitate Verwendung finden.

Schließlich wurden alle aktuellen Arbeiten, die in den zur Verfügung stehenden deutsch- und englischsprachigen medizinischen Zeitschriften bis Juli 1993 erschienen sind, analysiert. Außerdem wurden Angaben zu Knochendichtemessungen in bedeutenden angloamerikanischen und deutschen Lehrbüchern einbezogen.

2. Literatursichtung und -einteilung

Die unter dem in Punkt IV.a.1 erläuterten groben Raster anfallenden Arbeiten wurden in einem ersten Schritt gesichtet und weiter in Diagnosestudien (d), Therapiestudien (t), epidemiologische Studien (e), Übersichtsarbeiten (ü) und sonstige Studien bzw. Publikationen (s) eingeteilt. Bei den Therapiestudien wurden in der weiteren Gliederung die Art der Therapie (z.B. Fluoride = fl, Vitamin D3 = d3, etc.) sowie das Therapieziel (Veränderungen der Knochendichte = bmd, Frakturnrate = fr) berücksichtigt. Die diagnostischen Studien wurden in Arbeiten zur Knochendichte sowie Arbeiten zu anderen diagnostischen Maßnahmen (nd) unterteilt; die Publikationen zur Knochendichtemessung wiederum nach Meßmethode (spa, dpa, dxa, aqct, pqct) und Phaseneinteilung (1,2,3,4) gruppiert. Schließlich wurde bei den diagnostischen Studien noch der Vergleich mit anderen diagnostischen Maßnahmen (sogenannter

"golden standard") berücksichtigt (histologische Untersuchungen = his, Frakturnrate = fr, etc.) [Übersicht s. Anhang Abbildung I].

Zwangsläufig nimmt eine solche Einteilung oftmals einen etwas künstlichen Charakter an und kann durchaus zu Kontroversen Anlaß geben. Da das Ziel dieses Forschungsvorhabens die Evaluierung einer diagnostischen Maßnahme war, wurden alle Studien, die dieser Evaluierung dienen können, sehr großzügig als diagnostische Studien gewertet.

Wenn z.B. bei einer ursprünglich als Therapiestudie geplanten Arbeit auch Reproduzierbarkeitsmessungen durchgeführt wurden, so wurde diese als diagnostische Studie der Phase 1 zugeordnet und eben nicht als Therapiestudie.

Die Unterteilung zwischen epidemiologischen und diagnostischen Studien ist ebenfalls häufig nicht eindeutig. Natürlich sind Longitudinal-Studien, d.h. beispielsweise Messungen der Knochendichte innerhalb eines bestimmten Zeitraums bei einer definierten Population (sogenannte "Kohorte") und spätere (nach Jahren) Erfassung von Frakturereignissen, primär als epidemiologische Studien anzusehen. Da sie aber im Kontext der Diagnoseevaluierung eine hohe Aussagekraft haben, wurden solche Arbeiten ebenfalls als Diagnosestudien (der Phase 3) gewertet.

Die Gruppe der "anderen diagnostischen Maßnahmen" umfaßt Arbeiten, bei denen Laborparameter geprüft wurden, aber auch Studien zur Knochendichte mit neuen oder ungebräuchlichen Verfahren (z.B. Ultraschall) oder Messungen an etwas "exotischeren" Lokalisationen (z.B. am Unterkiefer).

Die große Rubrik der "sonstigen" Studien bzw. Publikationen enthält Leserbriefe, Falldarstellungen, Tierversuche, Modellrechnungen, aber auch Diagnosestudien bei Patienten mit einer anderen Grundkrankheit als der (primären) Osteoporose (Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis, Schilddrüsenerkrankungen, etc.). Auch wenn bei einem Teil dieser Erkrankungen postuliert wird, daß sie, bzw. ihre medikamentöse Behandlung, zu einer (sekundären) Osteoporose führen können, so würde der Einschluß solcher Studien in die spätere Analyse die ohnehin schon hohe Inhomogenität der Patienten- und Kontrollgruppe völlig unkontrollierbar machen. Diese Arbeiten werden auch in größeren Übersichten zur Osteodensitometrie nicht als "Wirksamkeitsnachweis" für die Knochendichtemessung als diagnostisches Verfahren bei der Osteoporose zitiert.

3. Literaturlaufarbeitung

Die Übersichtsarbeiten zur "Osteoporose" im allgemeinen und zu Knochendichtemessungen im speziellen sowie alle diagnostischen Studien wurden nach Angaben zu den genannten vier Phasen der Diagnoseevaluierung untersucht. Diese beziehen sich insbesondere auf:

1. Präzision (Reproduzierbarkeit) und Richtigkeit,
2. Sensitivität und Spezifität (ROC-Analysen),
3. Prävalenz, prädiktive Werte und
4. Kosten-Nutzen-Analysen.

Die Parameter Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte lassen sich, wie im methodischen Teil erläutert, anhand einer sogenannte "Vier-Felder-Tafel" schätzen. Aus einer solchen Vier-Felder-Tafel können allerdings noch weitere Parameter wie relative Risiken oder odds ratios bestimmt werden. Daß sich im folgenden auf die Prüfung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten beschränkt wird, soll keine negative Wertung der anderen Parameter implizieren. Zu relativen Risiken (bei prospektiven Studien) und odds ratios (bei retrospektiven Studien) wurde schon 1990 von Ross und Mitarbeitern eine ausführliche Meta-Analyse publiziert. Der Ansatz einer Überprüfung der Knochendichtemessung bei Osteoporose über Schätzung von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten ist in dieser Form und in diesem Umfang jedoch noch nicht beschrieben. Die prädiktiven Werte haben gegenüber relativen Risiken und odds ratios zudem den Vorteil, daß über einen Vergleich mit den A-priori-Wahrscheinlichkeiten eine direkte Abschätzung des Informationsgewinns durch den diagnostischen Test erfolgen kann.

Es gibt heute gut durchdachte, formulierte und publizierte Vorschläge zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen. Andererseits sind diese Richtlinien noch nicht anerkannter Standard, obwohl sie sich zu einem solchen entwickeln können, da seit ihrer Publikation kein wesentlicher Einspruch bzw. inhaltliche Kritik weder national noch international geäußert wurde. Trotzdem sind Studien, welche in den letzten Jahren durchgeführt und veröffentlicht wurden, in ihrer überwiegenden Zahl sicherlich nicht an diesen Richtlinien orientiert, sondern völlig unabhängig davon und wohl häufig auch ohne jegliche biometrische Planung abgelaufen.

Daher ergaben sich bei der Zuteilung der gesichteten diagnostischen Arbeiten zu den vier Phasen teilweise erhebliche Schwierigkeiten.

Arbeiten zur Phase-1 ließen sich überwiegend problemlos abgrenzen. Studien, die Kollektive zur Referenz-(Norm-)Wertermittlung untersuchten, wurden der Phase 1 zugeteilt. Der Phase 2 wurden alle Studien zugeordnet, bei denen definierte Gruppen von Probanden und/oder Patienten mit und ohne Osteoporose untersucht wurden. Häufig waren diese Untersuchungen nicht primäres Ziel der Autoren, die daraus extrahierbaren Ergebnisse wurden von uns jedoch der Phase 2 zugeordnet und somit in die Bewertung eingeschlossen.

Eine eindeutige Abgrenzung zwischen den Phasen 2 und 3 war häufig nicht möglich, z.B. wenn aus der Beschreibung der Untersuchungskollektive nicht eindeutig zu entnehmen war, ob eine Zufallsauswahl in einer bestimmten klinischen Anwen-

dungssituation erfolgte, oder ob eine bewußte (evtl. auch unbewußte) Selektion stattgefunden hatte. Diese Arbeiten wurden unabhängig von zwei Gutachtern bewertet und bei diskrepanter Einschätzung gemeinsam diskutiert und klassifiziert.

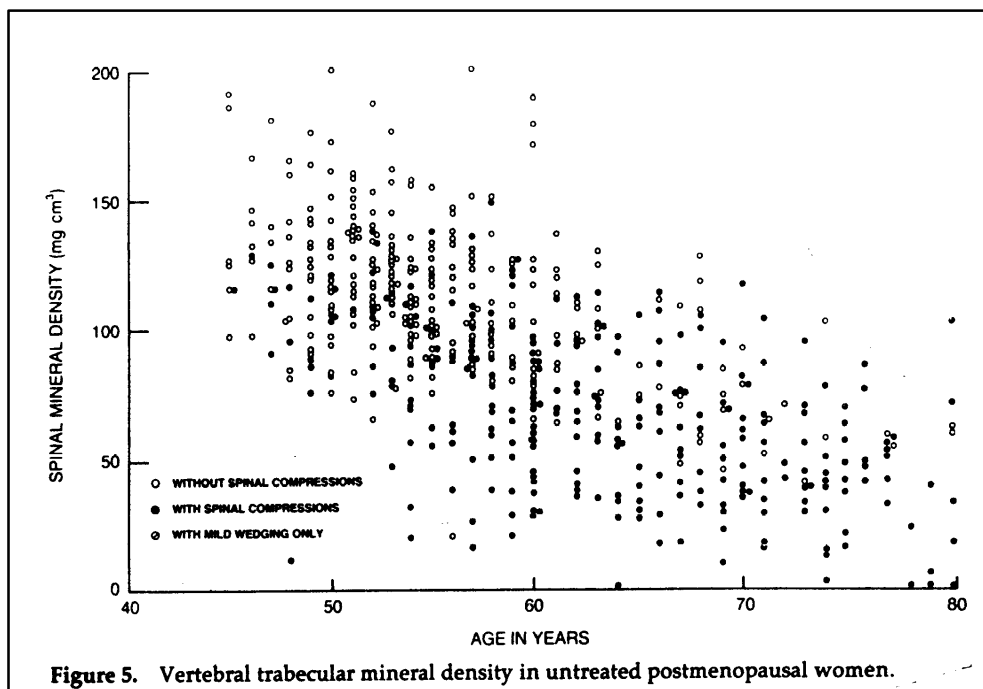
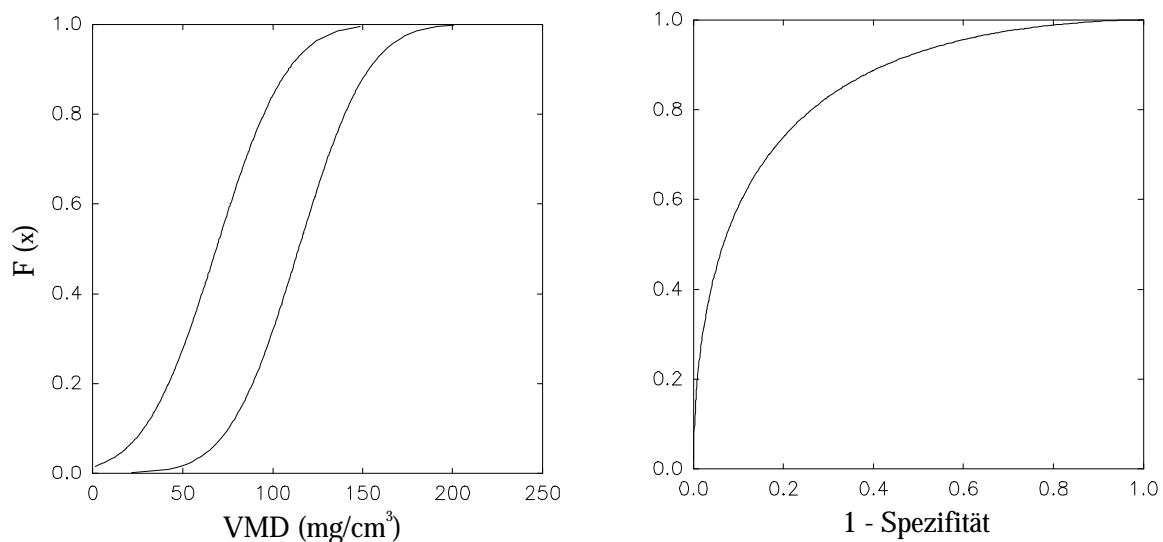
Als eindeutig der Phase 3 zugehörig wurden solche Studien anerkannt, die als Transversal-Untersuchungen (cross-sectional-studies) z.B. im Sinne eines Bevölkerungs-"Screenings" konzipiert waren und bei denen die Diagnose "Osteoporose" unabhängig von der Dichtemessung gestellt wurde. Die Frage der "Blindheit" bezüglich Diagnose und Knochendichtemeßwert wurde zwar untersucht, ihre nicht ausdrückliche Erklärung führte jedoch nicht zum Ausschluß solcher Studien.

Prospektive "Longitudinal"-Studien, galten per se als Phase-3-Studien. Sie entsprechen am ehesten der klinischen Anwendungssituation von Knochendichtemessungen, da diese ja weniger der Diagnostik von bereits bestehenden bzw. erlittenen Frakturen dienen sollen, sondern als "Risikofaktor" für später zu erleidende Knochenbrüche.

Bei Publikationen, die zu Phase-2- bzw. Phase-3-Studien gerechnet werden konnten, denen aber insbesondere Angaben zu den unter Punkt 2 und 3 genannten Prüfparametern fehlten, wurden diese, soweit möglich, aus den dargestellten Werten (Vier-Felder-Tafeln, Tabellen, Abbildungen) berechnet.

Häufig wird die Verteilung der gemessenen Dichtewerte in einem xy-Diagramm wiedergegeben (s. Abbildung 1). Aus diesen "Punktwolken" konnte auf folgende Weise eine ROC-Kurve reproduziert werden:

1. Die Diagramme der Originalpublikation wurden mittels eines Kopiergerätes auf DIN A4-Format vergrößert.
2. Diese Vorlage wurde auf einem Digitalisieretablett (Hitachi tablet digitizer) justiert und die einzelnen Punkte mittels eines Zeigegerätes markiert.
3. Die Koordinaten der so markierten Punkte wurden mit Hilfe entsprechender Software (Sigma-Scan Version 3.9, Jandel Scientific) digitalisiert und auf einem PC gespeichert.
4. Diese Daten wurden in ein geeignetes Graphikprogramm (SigmaPlot Version 5.0, Jandel Scientific) eingelesen und jeweils eine empirische Verteilungsfunktion für Patienten- und Kontrollgruppe berechnet und aus diesen schließlich die ROC-Funktion ermittelt.

Abbildung 1: Punktwolke einer Originalpublikation**Abbildung 2:** Approximierte Verteilungsfunktionen und ROC-Kurve für die Daten aus Abbildung 1

Waren keine Vier-Felder-Tafeln, Klasseneinteilungen oder Punktwolken in der Publikation angegeben, wurden unter Normalverteilungsannahme aus Mittelwert und Standardabweichung die Verteilungsfunktionen für die einzelnen Gruppen berechnet und aus diesen die ROC-Kurve ermittelt.

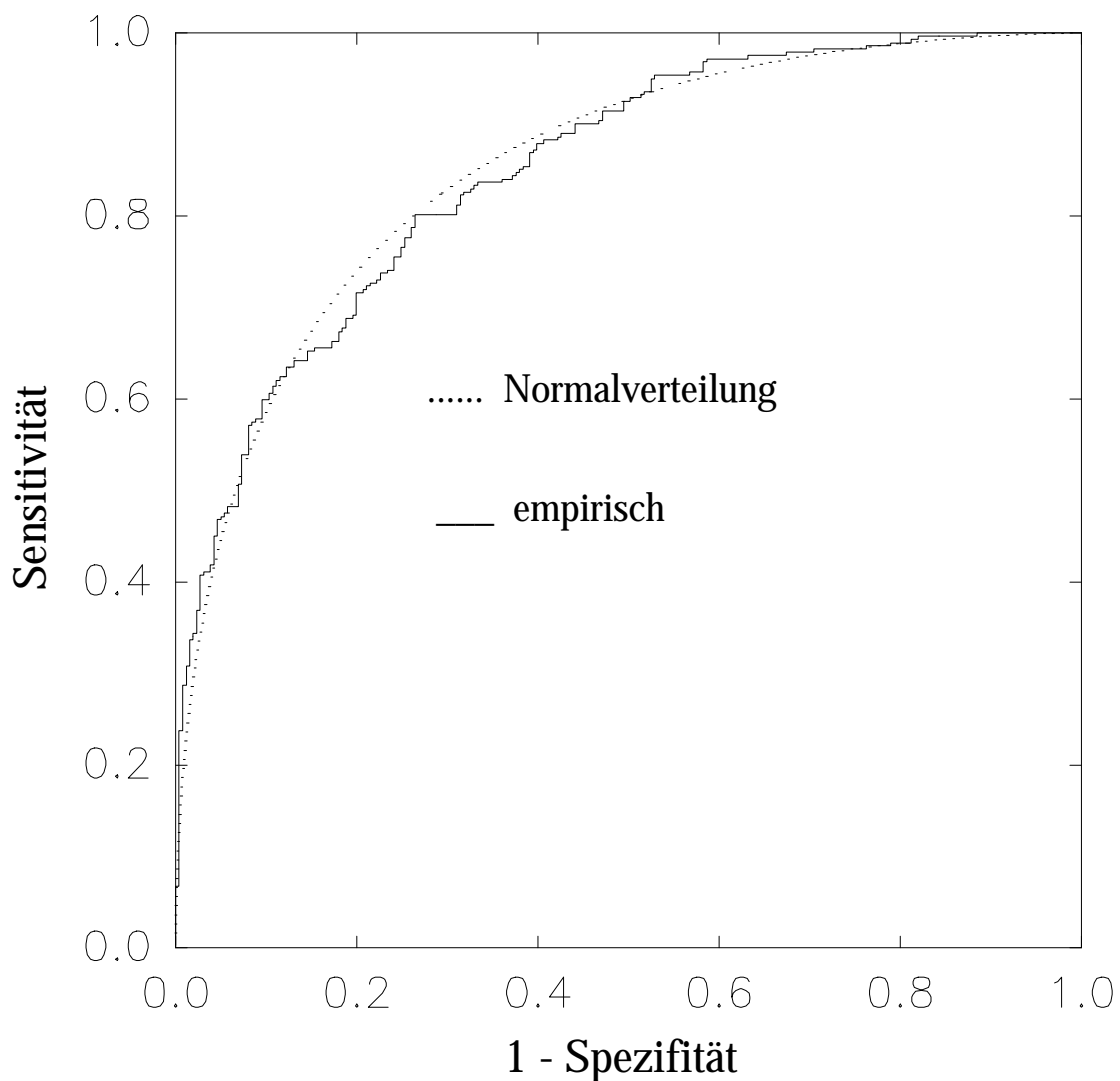
Die Normalverteilungsvoraussetzung beruht zum einen auf der allgemein akzeptierten Annahme einer Normalverteilung der Knochendichtemesswerte, zum anderen

auf dem Vergleich empirisch (aus Punktwolken) ermittelter ROC-Kurven mit den entsprechenden theoretischen Kurven, berechnet aus Mittelwert und Standardabweichung (siehe Abbildung 3)

Da die Mehrzahl der Publikationen zu Phase-3-Studien keine Vier-Felder-Tafeln, Klasseneinteilungen oder Punktwolken als Darstellungsform der Ergebnisse enthielt, war es nur mit dieser Annahme (Normalverteilung) möglich, hier ROC-Kurven zu gewinnen.

Abbildung 4

Abbildung 3: : Empirische ROC-Kurve aus Meßpunkten und theoretische ROC-Kurve aus Mittelwert und Standardabweichung für die Daten aus Abbildung 2



VII. Zusammenfassung (S. 139-143)

Ausgehend von der Frage ob und wie weit sogenannte Knochendichtemessungen als diagnostische Maßnahme für die Erkennung einer manifesten oder Vorhersage einer später eintretenden Osteoporose ausreichen evaluiert worden sind, befaßt sich die vorliegende Analyse ausführlich mit der Definition und der Krankheit Osteoporose und mit den meßtechnischen Grundlagen zur "Knochendichtebestimmung".

Aus der Einteilung der Osteoporoseformen in juvenile, sekundäre, Typ-1 und 2-Osteoporose wird klar, daß die postmenopausale Osteoporose der Frau (Typ-1) und die Osteoporose des höheren Lebensalters (Typ-2, beide Geschlechter betreffend) wegen ihrer Häufigkeit und der mit der Erkrankung verbundenen Knochenbrüche die "Zielkrankheit(en)" dieser Evaluationsstudie darstellen.

Die Unsicherheit in der Definition der Erkrankung, die teilweise verknüpft ist mit den Meßverfahren selbst, führt dazu, daß eine Diagnose "Osteoporose" nicht nur im Sinne einer "Krankheitseinheit" gestellt wird, sondern auch als ein statistisches Risiko, eine Krankheit zu erleiden. Diese Diagnosebegriffe werden häufig vermischt bzw. nicht klar getrennt.

Die bereits in der täglichen Praxis angewandten - und abgerechneten - Verfahren (SPA, DPA, DXA, aQCT, und pQCT) beruhen letztlich alle auf dem gleichen Prinzip. Eine beim Durchstrahlen des Knochens resultierende "Strahlenabsorption" wird registriert, dieser Meßwert wird als Schätzgröße für den Mineralgehalt des Knochens gewertet, der dann die Knochenmasse repräsentieren soll. Diese so ermittelte Knochenmasse wird in Unkenntnis der Knochenstruktur – als aussagefähiges Maß für die Knochenfestigkeit betrachtet. Die Knochenfestigkeit stellt ihrerseits nur einen unter vielen Risikofaktoren für die "Zielkrankheit" Fraktur dar.

Zum Verständnis der methodischen Probleme bei der Evaluierung diagnostischer Verfahren folgt im Kapitel III eine Zusammenfassung der grundlegenden Begriffe und Methoden wie sie von der Arbeitsgruppe "Prognose- und Entscheidungsfindung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDS) 1989 in einem Memorandum veröffentlicht wurde und die durch zunehmende Akzeptanz und positive Beurteilung durch die Fachorgane quasi zu einem Standard geworden ist. Ähnlich wie bei Therapiestudien wird darin für den Evaluierungsprozeß eine Einteilung in vier Phasen vorgeschlagen, die sich folgendermaßen beschreiben lassen:

- Phase 1: Technische und methodische Voruntersuchungen
- Phase 2: Schätzung der Testparameter Sensitivität und Spezifität bei ausgewählten Patienten und Probanden.
- Phase 3: Kontrollierte diagnostische Studie in der konkreten Anwendungssituation

Phase 4: Wirksamkeitsuntersuchung, Schaden/Nutzen-Abwägung

Für eine vertiefende Beschäftigung mit dem Thema Diagnoseevaluierung ist im Anhang eine ausführliche Darstellung beigelegt.

Aus den methodischen Überlegungen ergibt sich die Forderung, daß die Darstellung der Ergebnisse einer diagnostischen Studie den Informationsgewinn durch den diagnostischen Test wiedergeben muß und daß relevante Informationen nur durch sogenannte Phase-3-Studien zu erhalten sind, wobei letztlich das Ziel jeder Evaluierung sein muß, unter Nutzen-Risiko-Abwägung einen klar definierbaren Nutzen für die Gesamtheit der untersuchten Personen zu belegen (Phase 4).

Auf dem Boden der geschilderten Überlegungen zur Definition der Erkrankung, den bereits etablierten Meßverfahren und der methodischen Grundlagen erfolgte eine umfassende Literaturrecherche. Unter Einbeziehung der beiden größten medizinischen Literaturdatenbanken und regelmäßiger Sichtung von Zwölf der wichtigsten Fachzeitschriften wurden insgesamt 2572 Arbeiten aus den Jahren 1966 bis 1993 erfaßt und nach einem vorher entwickelten Gliederungsschema eingeteilt.

Für alle im weitesten Sinne "diagnostischen" Studien erfolgte eine Einteilung nach den vier Phasen des Memorandums (s.o.). Aus allen Arbeiten wurde versucht, Daten über Präzision, Richtigkeit, Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte zu erlangen, bzw. eine Vierfeldertafel zu erstellen. Bei Wiedergabe von quantitativen Daten - z.B. in Form von Punktwolken - wurde versucht diese so aufzuarbeiten, daß eine Darstellung der Abhängigkeit von Sensitivität und Spezifität bei unterschiedlichen Trennpunkten (ROC-Analyse) möglich wurde.

Nach Klassifikation und Auszählung aller erfaßten Literaturzitate zeigte sich, daß 20,6% aller Arbeiten im weitesten Sinne Diagnosestudien zur Knochendichtemessung darstellen. Von diesen 529 Arbeiten entfallen allein 333 (62,9%) auf Phase-1-Studien, 156 (29,5%) auf Phase-2-Studien und lediglich 40 (7,6%) auf die eigentlich relevante Phase 3. Phase-4-Studien, welche den letztendlichen "Wirksamkeitsnachweis" einer diagnostischen Maßnahme und der daraus folgenden "ärztlichen Entscheidung erbringen sollen, konnten nicht gefunden werden.

Die Evaluierung der Phase-1-Studien zeigte eindeutig, daß deutliche Defizite bezüglich Standardisierung/Kalibrierung der Geräte, Erstellung bevölkerungsspezifischer Referenzbereiche und sogar bei der Ermittlung der Präzisions- und Richtigkeitswerte (Langzeitreproduzierbarkeit) bestehen. Diese Mängel sind bekannt und werden durch zahlreiche Zitate kompetenter Autoren belegt. Eine umfassende Bearbeitung dieser Probleme, insbesondere die Erstellung eines international gültigen Standards ist allerdings noch im Stadium der Erprobung, obwohl bereits eine weitere Generation von Geräten auf den Markt drängt (SXA, Ultraschallmessungen).

Für die Evaluierung der Phasen 2 und 3 ergeben sich Probleme dadurch, daß es keinen einheitlichen Goldstandard gibt und die Knochendichtemeßwerte altersab-

hängig sind. Nur eine einzige Studie liefert histologische Ergebnisse für "Kranke" und "Gesunde". Alle übrigen Arbeiten mußten deshalb getrennt nach unterschiedlichen Frakturlokalisationen beurteilt werden.

Eine Analyse der Altersabhängigkeit der Knochendichtemessungen führte dazu, die Daten einer Alterskorrektur zu unterziehen, oder wenn dies nicht möglich war, nur diejenigen Kontrollen zu berücksichtigen, die annähernd der Altersverteilung der Patientengruppe entsprachen.

Von den 156 der Phase 2 zugeordneten Arbeiten konnten 64 nicht ausgewertet werden, da sie entweder schwere methodische Mängel aufwiesen, oder eine Bestimmung der als relevant betrachteten Parameter nicht möglich war, bzw. es sich um Zweitpublikationen gleicher Ergebnisse handelte.

Bei der Darstellung der Sensitivität bei vorgegebener Spezifität und der Spezifität bei fester Sensitivität in Abhängigkeit vom Meßort und vom Goldstandard wurde ein Kompromiß zwischen Vollständigkeit und Übersichtlichkeit (Nachvollziehbarkeit) gesucht. Insgesamt zeigt sich eine große Streubreite der Sensitivitäts- und Spezifitäts-Werte für alle Verfahren, wobei methodisch schlechte Arbeiten meist unrealistisch gute Ergebnisse erbringen. Dabei ist zu bedenken, daß in Phase-2-Studien per se eine Überschätzung von Sensitivität und Spezifität zu erwarten ist. Angesichts der extremen Inhomogenität der Ergebnisse (z.B. findet man bei DPA-Phase-2-Studien bei einer Spezifität von 90% Sensitivitätswerte von 8 bis 100% (!)), lassen sich weder Mittelwert noch Median sinnvoll als Schätzung angeben.

Allein die Zahl von vierzig als Phase 3 klassifizierten (7,6%) Diagnosestudien erscheint schon niedrig, wird aber zusätzlich dadurch relativiert, daß 16 dieser Arbeiten durch wiederholte und/oder erneute Bearbeitung zweier Langzeitstudien entstanden sind.

Diese beiden bislang größten "Kohortenstudien" über einen Beobachtungszeitraum von mehreren Jahren wurden mehrfach von verschiedenen Autoren mit unterschiedlichen, z.T. hochkomplizierten und nicht mehr nachvollziehbaren Methoden ausgewertet. Obwohl gerade diese beiden Langzeitbeobachtungen immer wieder als "Wirksamkeitsnachweis" der Knochendichtemessung zitiert werden, sind ihre extrahierbaren Ergebnisse nicht grundlegend besser als die der übrigen Phase-3-Studien, von denen man zusammenfassend sagen kann, daß sowohl Sensitivität als auch Spezifität (erwartungsgemäß) deutlich niedriger liegen als in der Phase 2 und keine der untersuchten Methoden besonders hervorzuheben ist. Bei den Phase-3-Studien liegt der Median der Sensitivität (bei einer Spezifität von 90%), um 30%. Solche Studien liegen allerdings nur für die Verfahren SPA, DPA und DXA vor, dagegen nicht für die computertomographischen Methoden.

Für eine Abschätzung der prädiktiven Werte stellt sich die Frage nach der Krankheits-Prävalenz bzw. Inzidenz. Diese ist sicher nur spekulativ zu beantworten, da wegen der geschilderten Probleme mit der Krankheitsdefinition und dem Goldstan-

dard verschiedene Untersucher eine große Spannweite an Prävalenzangaben liefern. Trotzdem wurden die Zusammenhänge zwischen den ermittelten Sensitivitäts- und Spezifitäts-Werten einerseits und den möglichen A-priori- und A-posteriori-Wahrscheinlichkeiten andererseits graphisch dargestellt um einen optischen Eindruck zu vermitteln, in welchem Ausmaß die Knochendichtemeßverfahren einem Zufallstest überlegen sind. Es zeigt sich, daß die Knochendichtemessung zwar zu einem Informationsgewinn führt, inwieweit dieser jedoch für eine "ärztliche Entscheidungsfindung relevant ist, muß noch durch entsprechende Studien (Phase 4) gezeigt werden.

Eine zusammenfassende Beurteilung der Phase-2- und Phase-3-Studien macht deutlich, daß die Inhomogenität der Ergebnisse der Phase 2 drastisch reduziert wird, wenn Studien unter kontrollierten Bedingungen (Phase 3) durchgeführt werden.

Die gleiche Tendenz findet sich bei den Studien die "odds ratios" oder "Relativen Risiken" bestimmen, auch wenn in einigen Fällen mit nicht mehr nachvollziehbaren oder sogar fragwürdigen statistischen Methoden gearbeitet wurde. Dies zeigt aber auch, daß die theoretisch begründete (siehe Anhang, Kapitel VIII.1), prinzipiell gleiche Behandlung/Wertigkeit von epidemiologischen und diagnostischen Maßzahlen sich empirisch bestätigen läßt.

Obwohl verlässliche Angaben zur Prävalenz der Osteoporose nicht vorliegen - vermutlich auch nicht erhoben werden können - bleibt als Konsequenz der vorliegenden Analyse, daß der Informationsgewinn der beschriebenen Verfahren zur Knochendichtemessung gering ist.

Die im Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen geforderte "Fortlaufende Überprüfung der Wirksamkeit der diagnostischen Maßnahme unter dem Gesichtspunkt der Schaden/Nutzen-Abwägung" - genannt Phase-4-Studie - ist sicher ein relativ neuer Gesichtspunkt im Bereich der medizinischen Diagnostik. Es verwundert daher nicht, daß bislang keine Studie dieser Art abgeschlossen wurde. Eine groß angelegte Studie, die z.Z. durchgeführt wird, könnte den gestellten Anforderungen gerecht werden, ob sie allerdings einen Wirksamkeitsnachweis erbringen können erscheint in Anbetracht der nicht gesicherten Therapiemöglichkeiten fraglich. Zum jetzigen Zeitpunkt ist ein Nutzen der Knochendichtemessungen nicht zu belegen.

Einem eventuellen Nutzen sollten immer die Kosten gegenübergestellt werden. Die medizinischen "Kosten", i.S. von Nebenwirkungen, Fehlbehandlungen, überflüssigen Untersuchungen können hier nicht beurteilt werden.

Ein zweiter Schwerpunkt der Untersuchung war die Ermittlung der Anwendungshäufigkeit im ambulanten Bereich. Hierzu wurde über das Wissenschaftliche Institut der Ortskrankenkassen die für die Bundesrepublik (alte Bundesländer) von 1987 bis 1992 erhobenen Leistungsstatistiken für die verschiedenen Leistungsziffern analy-

siert und in Teilbereichen mit den Daten eines regionalen Krankenkassenverbandes (KKV-Köln) verglichen.

Die Zahl aller ambulant erbrachten Leistungen im Bereich der alten Bundesländer stieg von Anfang 1988 bis zum ersten Quartal 1992 exponentiell an, mit einer Verdopplungszeit von einem Jahr. Nach der deutlichen Absenkung des Punktwertes Anfang 1992 kam es vorübergehend zu einem leichten Rückgang der Leistungshäufigkeit.

Die primären, für die Versicherungsträger entstehenden Kosten, ergeben sich nicht unmittelbar aus den in Kapitel V.i. dargestellten Anwendungshäufigkeiten, da seit Aufnahme der Knochendichtemessung in den sogenannten "Einheitlichen Bewertungsmaßstab" (EBM) eine stetige Absenkung der Punktzahl für die entsprechenden Leistungsziffern erfolgte. So erreichten die Ausgaben für die Osteodensitometrie im Jahr 1991 mit rund 52,5 Millionen DM ihr Maximum, sanken dann jedoch nach einer Punktzahlabsenkung im Oktober 1991 in dem folgenden Jahr auf ca. 48 Millionen DM, wobei die Häufigkeit der Leistungen nach einem erstmaligen Rückgang im 2. und 3. Quartal 1992 ab dem 4. Quartal 1992 wieder eine ansteigende Tendenz aufzeigt.

Betrachtet man die Gesamtheit der durch die vorliegende Studie gewonnenen Erkenntnisse, so läßt sich folgendes feststellen:

1. Die verschiedenen Geräte zahlreicher Hersteller mit jeweils unterschiedlichen Lokalisationsmöglichkeiten der Meßorte sind nicht standardisiert und daher untereinander nicht vergleichbar.
2. Der Informationsgewinn aller Methoden bezüglich der nicht eindeutig definierten Erkrankung Osteoporose ist gering.
3. Ein medizinischer Nutzen der "Knochendichtemessung" ist nicht belegt, er erscheint nach den vorliegenden Daten sehr unwahrscheinlich.
4. Die primären Kosten der ambulant durchgeführten Untersuchungen machen bereits einen nennenswerten Anteil der gesamten Aufwendungen der gesetzlichen Krankenkassen aus.

A.1.1 Studiendokumentation Kapitel C.3

Tabelle A-16: Studiencharakteristika von prospektiven Kohortenstudien

Autor	Jahr	Bemerkungen															
Gardsell	93	Dänemark N: 1076 (??) Alter: 21-84 (MW 57) Jahre > 13 Jahre follow-up Dauer 469 # (alle) bei ? Patientinnen; 105 Hüft # (10%), 100 UA #, 63 PH # Methode: SPA (distaler Radius) Keine ROC-Analyse, da keine MW + SD, keine auswertbaren Balkendiagramme; sehr chaotische Darstellung, Auswertung zumeist auf 40- bis 70-jährige beschränkt															
Melton	93	USA, Minnesota N: 304 Alter: 30-94 (Med 60) Jahre 8.3 Jahre mediane follow-up Dauer 163 # (alle) bei 91 Patientinnen (30%) Methode: SPA und DPA Relative Risiken in ähnlicher Größenordnung wie in vergleichbaren anderen Studien (insbesondere für Hüft # und Messung am OS wie bei Cummings 93, auch die Umrechnung der ROC-Analyse via Quartile ergibt ähnliches Ergebnis) ROC (via Quartile, allerdings FZ recht klein, → Abb. 2*): <table><tr><td></td><td>WK # (WS)</td><td>Hüft # (OS)</td><td>UA # (DR)</td><td>alle # (PR)</td></tr><tr><td>Sp</td><td>78 54 28</td><td>77 52 26</td><td>77 52 27</td><td>85 61 33</td></tr><tr><td>Se</td><td>47 76 94</td><td>69 100</td><td>48 82 100</td><td>35 62 73</td></tr></table>		WK # (WS)	Hüft # (OS)	UA # (DR)	alle # (PR)	Sp	78 54 28	77 52 26	77 52 27	85 61 33	Se	47 76 94	69 100	48 82 100	35 62 73
	WK # (WS)	Hüft # (OS)	UA # (DR)	alle # (PR)													
Sp	78 54 28	77 52 26	77 52 27	85 61 33													
Se	47 76 94	69 100	48 82 100	35 62 73													
Nguyen	93	Australien N: 1080 (1789) Alter: ≥ 60 (MW 70) Jahre ≈ 3 Jahre follow-up Dauer 104 (195) Patientinnen mit # (alle) (10% bzw. 11%) Methode: DXA (WS und OS) ROC (via MW + SD, → Tabelle 2): <table><tr><td></td><td>WS</td><td>OS</td></tr><tr><td>Sp</td><td>95 90 95 90</td><td></td></tr><tr><td>Se</td><td>12 22 13 23</td><td></td></tr></table>		WS	OS	Sp	95 90 95 90		Se	12 22 13 23							
	WS	OS															
Sp	95 90 95 90																
Se	12 22 13 23																
Ross	93	Patientinnen einer Therapiestudie mit Etidronate, Hawaii N: 378 (DPA) bzw. 294 (aQCT) Mittleres Alter: 65 Jahre 2.9 Jahre mediane follow-up Dauer 47 (32) Patientinnen mit WK # (12 bzw. 11%) Methode: DPA und aQCT Relative Risiken in ähnlicher Größenordnung wie in vergleichbaren anderen Studien ROC (via Quintile, allerdings FZ recht klein, → S. 124, unten): <table><tr><td></td><td>DPA (WS)</td><td>aQCT</td></tr><tr><td>Sp</td><td>83 64 44 23</td><td>84 65 44 22</td></tr><tr><td>Se</td><td>40 74 88 98</td><td>56 80 92 98</td></tr></table>		DPA (WS)	aQCT	Sp	83 64 44 23	84 65 44 22	Se	40 74 88 98	56 80 92 98						
	DPA (WS)	aQCT															
Sp	83 64 44 23	84 65 44 22															
Se	40 74 88 98	56 80 92 98															
Cheng	94	Finnland N: 324 Alter: 75 + 80 Jahre Follow-up Dauer 29-34 Monate 27 Pat. mit nWK # (8%) Methode: SPA (OC) ROC (via MW + SD, → Tabelle 4): <table><tr><td></td><td>Alle</td><td>75 Jahre</td></tr><tr><td>Sp</td><td>95 90 95 90</td><td></td></tr><tr><td>Se</td><td>6 17 13 23</td><td></td></tr></table>		Alle	75 Jahre	Sp	95 90 95 90		Se	6 17 13 23							
	Alle	75 Jahre															
Sp	95 90 95 90																
Se	6 17 13 23																

Fortsetzung Tabelle A-16

Autor	Jahr	Bemerkungen																								
Cum-mings	94	SOF, USA N: 7963 ≥ 65 (MW 73) Jahre 2.1 Jahre mittlere follow-up Dauer 83 Hüft # (1%) Methoden: DXA (OS) Relative Risiken in ähnlicher Größenordnung wie in früheren Publikationen ROC (via MW + SD, → Tabelle 1): <table><tr><td></td><td>/cm2</td><td>/cm3</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Sp</td><td>95</td><td>90</td><td>95</td><td>90</td></tr><tr><td>Se</td><td>19</td><td>33</td><td>10</td><td>20</td></tr></table>		/cm2	/cm3			Sp	95	90	95	90	Se	19	33	10	20									
	/cm2	/cm3																								
Sp	95	90	95	90																						
Se	19	33	10	20																						
Davis	94	KOS, Hawaii N: 744 ? WK # Methoden: SPA, DPA Risiko in Abhängigkeit von Anzahl Meßorten mit niedriger (unteres Terzil) Kno-chendichte (0-4) (→ Abb. 1) <table><tr><td>Sp</td><td>88</td><td>78</td><td>63</td><td>46</td></tr><tr><td>Se</td><td>33</td><td>58</td><td>79</td><td>94</td></tr></table>	Sp	88	78	63	46	Se	33	58	79	94														
Sp	88	78	63	46																						
Se	33	58	79	94																						
Nevitt	94	SOF, USA N: 9704 ≥ 65 (MW 72) Jahre 4.9 Jahre mittlere follow-up Dauer 1552 nicht-WK # bei ? Patientinnen; 238 erste Hüft # (2%), 361 UA #, 175 PH # Aufspaltung in Frauen < 80 vs ≥ 80 Jahre Methoden: SPA, DXA Relative Risiken in ähnlicher Größenordnung wie in früheren Publikationen Keine ROC-Analyse, da keine MW + SD, keine auswertbaren Balkendiagramme (nur 3D)																								
Wasnich	94	KOS, Hawaii N: 893 Alter: 43-80 (MW 63) Jahre ≈ 4.7 Jahre mittlere follow-up Dauer (gleiches Kollektiv wie bei Ross 91) 61 Pat. mit WK # (7%) Methoden: SPA, DPA ROC (OC und Alter via MW + SD, → Tab. 2 + 3): <table><tr><td></td><td colspan="2">SPA (OC)</td><td colspan="2">prävalente DPA (WS)</td><td>nWK #</td><td>WK #</td><td>OC+WK #</td></tr><tr><td>Sp</td><td>95</td><td>90</td><td>95</td><td>90</td><td>93</td><td>93</td><td>90</td></tr><tr><td>Se</td><td>27</td><td>40</td><td>18</td><td>31</td><td>22</td><td>41</td><td>52</td></tr></table>		SPA (OC)		prävalente DPA (WS)		nWK #	WK #	OC+WK #	Sp	95	90	95	90	93	93	90	Se	27	40	18	31	22	41	52
	SPA (OC)		prävalente DPA (WS)		nWK #	WK #	OC+WK #																			
Sp	95	90	95	90	93	93	90																			
Se	27	40	18	31	22	41	52																			
Black	95	SOF, USA N: 503 ≥ 65 (MW ?) Jahre 3.7 Jahre mittlere follow-up Dauer 98 (94) mit milden und 70 (68) mit höhergradigen vertebrealen Deformitäten (19% bzw. 14%) Methoden: DXA (WS) ROC (via MW + SD) für höhergradige vs. keine Deformitäten (→ Tabelle 5) <table><tr><td></td><td colspan="2">semiqu.</td><td colspan="2">morph.</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Sp</td><td>95</td><td>90</td><td>95</td><td>90</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Se</td><td>21</td><td>30</td><td>14</td><td>25</td><td></td><td></td></tr></table>		semiqu.		morph.				Sp	95	90	95	90			Se	21	30	14	25					
	semiqu.		morph.																							
Sp	95	90	95	90																						
Se	21	30	14	25																						

Fortsetzung Tabelle A-16

Autor	Jahr	Bemerkungen
Kröger	95	Finnland N: 3222 Alter: 47-59 (MW 53) Jahre 2.4 Jahre mittlere follow-up Dauer 183 # (alle) bei 168 Patientinnen (5%) Methode: DXA (WS und OS) ROC (via MW + SD, → Tabelle 1): WS OS Sp 95 90 95 90 Se 11 20 9 16
Ross	95	KOS, Hawaii N: 840 ≈ 8 Jahre mittlere follow-up Dauer 100 WK # bei ? Pat. Methoden: DPA (WS) ROC (via Terzile, → Tabelle 4) Sp 70 36 Se 58 85
Hans	96	Frankreich N: 5662 Alter: MW 80 Jahre 2 Jahre mittlere follow-up Dauer 115 Pat. mit Hüft # (2%) Methoden: DXA (OS) ROC (via MW + SD) nicht möglich, da sehr niedrige Standardabweichung bei Pat. mit # (→ Tabelle 1); allerdings Punktberechnung bei Spez=50 möglich (→ Tabelle 4) Sp 95 90 50 Se n.a. 81 ≡ Cummings 93
Torgerson	96	Großbritannien N: 3222 Alter: 45-49 (MW 53) Jahre 2 Jahre follow-up Dauer 44 Patientinnen mit # (alle) (1%) Methode: DXA (WS und OS) ROC (via MW + SD, → Tabelle 3): WS OS Sp 95 90 95 90 Se 13 24 n.a. (s.o.)
Bauer	97	SOF, USA N: 6189 Alter: ≥ 70 Jahre (5 Jahre nach initialem Einschluß) 2 Jahre mittlere follow-up Dauer 350 Pat. mit nWK # (6%); 54 Pat. mit Hüft # (1%) Methode: SXA (!) und DXA ROC (via MW + SD, → Tabelle 1): Hüft # nWK # OC OS OC OS Sp 95 90 95 90 95 90 95 90 Se 18 29 19 31 7 14 13 21

* Unter ". ROC" wird mit dem Pfeil ("®") auf die Stelle in der Originalpublikation verwiesen, an der die entsprechenden Angaben zu finden sind

Tabelle A-17: Querschnittsstudien und retrospektive Kohortenanalysen mit Erfassung der Frakturanamnese

Autor	Jahr	Bemerkungen									
Nicholson	93	Großbritannien QS N: 222 Alter: 50-82 (MW 63) Jahre 124 Pat. mit WK # (56%) Methode: DXA (WS) keine ROC-Analyse, da keine SD angegeben, aber: „In summary, our results suggest that the relationship between vertebral deformity and BMD is more complex than has previously been thought. Relatively mild (grade 1) deformities are strongly associated with increased age but not with reduced BMD. Subjects with more severe (grade 2) deformities tend to have a reduced BMD, but there is considerable variation in the observed BMD values. Extreme deformities (grade 3) are not associated with reduced BMD or increased age, and may represent traumatic events.“ (S. 396, 2. Spalte, oben)									
Bauer	95	USA QS, Pat. aus Therapiestudie (FIT) N: 484 Alter: 55-80 (MW 69) Jahre 131 Pat. mit WK # (27%) Methode: DXA (OS, WS, GK) ROC (via MW + SD, → Tabelle 1): <table><tr><td></td><td>OS</td><td>WS</td></tr><tr><td>Sp</td><td>95 90</td><td>95 90</td></tr><tr><td>Se</td><td>18 26</td><td>17 27</td></tr></table>		OS	WS	Sp	95 90	95 90	Se	18 26	17 27
	OS	WS									
Sp	95 90	95 90									
Se	18 26	17 27									
Del Rio	95	Spanien QS N: 1619 Alter: 20-80 Jahre 144 Pat. mit WK # (9%) Methode: DXA (a.p., lat.) Keine ROC-Analyse wegen unzureichender Angaben (keine MW + SD); Se und Sp punktweise aus Abb. 5 mit altersabhängigen Referenzkurven (± 1 SD): <table><tr><td></td><td>a.p.</td><td>lat.</td></tr><tr><td>Sp</td><td>84</td><td>84</td></tr><tr><td>Se</td><td>80</td><td>50</td></tr></table>		a.p.	lat.	Sp	84	84	Se	80	50
	a.p.	lat.									
Sp	84	84									
Se	80	50									
Gilfillan	95	Australien QS N: 1935 Alter: 17-86 (MW 54) Jahre 358 Pat. mit # (alle) (19%), (u.a. 3 Pat. mit Hüft # (0.2%), 24 Pat. mit WK # (1%), 62 Pat. mit UA # (3%) Methode: SPA (DR) Keine ROC-Analyse wegen unzureichender Angaben (keine SD); alle Frakturarten (bis auf Hüft # → FZ) nach Altersadjustierung signifikant mit niedriger Knochendichte im Vergleich zu Pat. ohne # assoziiert									
Gonnelli	95	Italien QS N: 304 Mittleres Alter: 59 Jahre 225 Pat. mit WK # (74%!) Methode: DXA ROC (→ Abb. 1): <table><tr><td>Sp</td><td>95 90</td></tr><tr><td>Se</td><td>64 79</td></tr></table>	Sp	95 90	Se	64 79					
Sp	95 90										
Se	64 79										

Fortsetzung Tabelle A-17

Autor	Jahr	Bemerkungen												
Jergas	95	USA, Kalifornien QS, Pat. aus 2 Therapiestudien (sehr ähnlich wie Yu 1995) N: 260 Alter: 46-80 (MW 64) Jahre 67 Pat. mit WK # (26%) Methode: aQCT, DXA ROC (→ Abb. 2): <table><tr><td></td><td>aQCT</td><td>DXA (PA)</td><td>DXA (lat.)</td></tr><tr><td>Sp</td><td>95 90 95 90 95 90</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Se</td><td>26 41 13 22 21 31</td><td></td><td></td></tr></table>		aQCT	DXA (PA)	DXA (lat.)	Sp	95 90 95 90 95 90			Se	26 41 13 22 21 31		
	aQCT	DXA (PA)	DXA (lat.)											
Sp	95 90 95 90 95 90													
Se	26 41 13 22 21 31													
Ross	95	KOS, Hawaii RK N: 650 Alter: 55-92 (MW 74) Jahre ≈ 9 Jahre mittlere follow-up Dauer 84 Pat. mit WK # (13%) Methode: SXA (!) und DXA ROC (via MW + SD, → Tabelle 1): <table><tr><td></td><td>OC</td><td>DR</td><td>WS</td></tr><tr><td>Sp</td><td>95 90 95 90 95 90</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Se</td><td>17 28 11 21 9 17</td><td></td><td></td></tr></table>		OC	DR	WS	Sp	95 90 95 90 95 90			Se	17 28 11 21 9 17		
	OC	DR	WS											
Sp	95 90 95 90 95 90													
Se	17 28 11 21 9 17													
Stegman	95	SCBQS, USA, Nebraska QS N: 188 Alter: ≥ 30 Jahre Unklare Zahl von Pat. mit # (WK und nWK, "low energy") Methode: SPA (DR, DU) Keine ROC-Analyse wegen unzureichender Angaben; altersadjustierte OR (pro SD) reichen von 0.92 bis 1.37												
Stegman	95	SCBQS, USA, Nebraska QS N: 809 Alter: ≥ 50 (MW 66) Jahre ? Pat. mit 139 "low energy" # Methode: SPA (DR, DU) Keine ROC-Analyse wegen unzureichender Angaben; altersadjustierte OR (pro SD) reichen von 1.4 bis 1.8 (DU)												
Travers-Gustafson	95	SCBQS, USA, Nebraska QS N: 899 Alter: ≥ 50 (MW 66) Jahre ? Pat. mit 156 "low energy" # Methode: SPA (DR, DU) Keine ROC-Analyse wegen unzureichender Angaben; altersadjustierte OR (pro SD) reichen von 1.3 bis 1.7 (DU)												
Turner	95	USA, Indiana QS, Pat. aus Therapiestudie N: 325 (für Hüft #) bzw. 299 (für WK #) Alter ≥ 60 (MW 74) Jahre 22 Pat. mit Hüft # (7%), 22 Pat. mit WK # (7%) Methode: DXA (WS, OS) ROC (→ Abb. 1 + 2): <table><tr><td></td><td>WK # (WS)</td><td>Hüft # (OS)</td></tr><tr><td>Sp</td><td>95 90 95 90</td><td></td></tr><tr><td>Se</td><td>14 27 32 45</td><td></td></tr></table>		WK # (WS)	Hüft # (OS)	Sp	95 90 95 90		Se	14 27 32 45				
	WK # (WS)	Hüft # (OS)												
Sp	95 90 95 90													
Se	14 27 32 45													

Fortsetzung Tabelle A-17

Autor	Jahr	Bemerkungen
Yu	95	USA, Kalifornien QS, Pat. aus 2 Therapiestudien N: 240 Alter: 47-80 (MW 64) Jahre 72 Pat. mit WK # (30%) Methode: aQCT, DXA ROC (→ Abb. 3): aQCT DXA (PA) DXA (lat.) Sp 95 90 95 90 95 90 Se 30 43 13 21 23 34
Glüer	96	SOF, USA RK, teilweise auch prospektiv erfaßt N: 4698 Alter: ≥ 65 (MW 76) Jahre Follow-up: 7.8 Jahre 106 Pat. mit Hüft # (2%), 812 Pat. mit 1378 prävalenten WK # (17%), 168 Pat. mit 221 inzidenten WK # (5%) Methode: SXA (!) und DXA ROC (via MW + SD, → Tabelle 1): Hüft # inz. WK # OC WS OS OC WS OS Sp 95 90 95 90 95 90 95 90 95 90 95 90 Se 23 34 12 21 28 38 16 27 14 25 15 26
Jones	96	Australien QS N: 187 Alter: ≥ 60 (MW 70) Jahre 23 Pat. mit 73 WK # (4 SD Kriterium) (12%) Methode: DXA (WS und OS) ROC (via Quartile, allerdings FZ recht klein, → Abb. 2): WS OS Sp 77 52 26 78 52 27 Se 41 61 80 48 64 86
Stegman	96	SCBQS, USA, Nebraska QS N: 899 Alter: ≥ 50 (MW 67) Jahre 201 Pat. mit 338 WK # (22%) Methode: SPA (DR, DU) ROC (via Quartile, → Tabelle 3): Sp 78 56 28 Se 37 69 85
von der Recke	96	Dänemark QS N: 250 (von 387) ohne degenerative WS-Veränderungen Alter: 68-72 Jahre 37 Pat. mit WK # (15%), 31 Pat. mit nWK # (12%) Methode: DXA, SPA ROC (via MW + SEM, → Tabelle 2): WK # (WS) nWK # (DR) Sp 95 90 95 90 Se 11 20 20 31

Fortsetzung Tabelle A-17

Autor	Jahr	Bemerkungen
Krischker	97	<p>Deutschland QS, Rehabilitationsklinik N: 1579 Alter: 20-84 (MW 57) Jahre 886 nWK # bei ? Pat., 142 WK # bei ? Pat., 250 UA # bei ? Pat., 21 Hüft # (1%) Methode: pQCT keine ROC-Analyse bzw. Angabe von Se und Sp möglich, da keine MW + SD bzw. keine Angabe zu Zahl von Pat. mit #; falls man davon ausgeht, daß pro Pat. nur 1 Hüft # aufgetreten ist, ergibt sich folgendes Bild für Pat. ≥ 56 Jahre (→ Ta- belle 2): 21 # bei 804 Pat. (mittleres Alter 63 Jahre) Sp 75 67 Se 62 71 (≅ Cummings 93) Die Ergebnisse für andere Frakturarten sind sicher nicht günstiger, eher ungünsti- ger</p>
Lunt	97	<p>Europa, EVOS QS N: 2088 Alter: 50-75 Jahre 288 Pat. mit WK # (McCloskey) (14%) Methode: DXA (WS, OS) ROC (→ Abb. 1): WS OS Sp 95 90 95 90 Se 21 26 22 29</p>

A.3 Anhang Kapitel C.5 (Indikationsstellung zur Osteodensitometrie)**A.3.1 HTA-Berichte und ihre Quellen:****INAHTA:**

1. Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J, Sheldon T: The Effectiveness of Bone Density Measurement and Associated Treatments for Prevention of Fractures: An International Collaborative Review. International Journal of Technology Assessment in Health Care 14(2):237-255; 1998
2. Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J, Sheldon T: INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. Statement of findings. September 1996
3. Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J, Sheldon T: INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. Statement of findings - summary. September 1996
4. Hailey D: INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. Background paper one: Methods used in the measurement of bone density. July 1996
5. Marshall D, Sheldon T: INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures Background paper two: predictive value of bone densitometry. July 1996

6. Sampietro-Colom L, Granados A, Rico R, Asua J: INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. Background paper three: A review of the evidence for reduction in bone loss and fractures through use of hormone replacement therapy and calcitonin. September 1996.

Eingeschlossene Berichte

- a) Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Mätning av bentäthet. Stockholm, November 1995
- b) National Health Technology Advisory Panel: Bone mineral assessment, an update. Canberra: Australian Institute of Health, 1989
- c) Sampietro-Colom L, Almazan C, Granados A: Evaluacion de la densitometria osea. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social, Oficina Tecnica d'Avaluacio de Tecnologia Medica, 1994
- d) Osteba: Evaluation de Tecnologias Sanitaria: Actuacion ante la Osteoporosis en el Pais Vasco. Vitoria-Gasteiz: 1994
- e) Center for Health Care Technology: Bone densitometry: patients with end-stage renal disease. Rockville, Maryland. Agency for Health Care Policy and Research. March 1996
- f) Agence nationale pour le development de l'Evaluation Medicale. Evaluation d'osteodensitometrie. France, 1991
- g) Henry D, Robertson J, Gillespie W, O'Connell D, Cummnings R: Estrogen treatment - Results of published trials and epidemiological studies, assessment of study quality and public health implications. Newcastle, Australia: University of Newcastle, 1995
- h) Henry D, Robertson J, O'Connell, Gillespie W: The skeletal effects of estrogen therapy in post-menopausal women. An assessment of the quality of randomized trials published between 1977 and 1993. Newcastle, Australia: University of Newcastle, 1995

Folgende HTA-Institutionen haben bisher die Ergebnisse des INAHTA-Statements sanktioniert:

- Agencia de Evaluation de Tecnologias Sanitarias, Madrid (AETS)
- Basque Office for Health Technology Assessment, Victoria-Gasteiz, (Osteba)
- Catalan Agency for Health Technology Assessment, Barcelona (CAHTA)
- Alberta-Heritage Foundation for Medical Research, Edmonton (AHFMR)
- Center for Health Care Technology, Agency for Health Care Policy and Research, Rockville (CHCT)
- Danish Institute for Health Services Research and Development, (DSI)
- Finnish Office for Health Care Technology Assessment, Helsinki (FinOHTA)
- NHS Center for Reviews and Dissemination, York (UK NHS CRD)
- Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Stockholm (SBU)
- TNO Prevention and Health, Leiden (TNO)

BCOHTA

1. Green CJ, Bassett K, Foersten V, Kazanijan A: Bone mineral density testing: Does the evidence support its use in well women? British Columbia Office of Technology Assessment; Centre for Health Services & Policy Research. The University of Vancouver, B.C., Canada; 1997

Eingeschlossene Berichte:

- a) Garton MJ, Cooper C, Reid D: Perimenopausal bone density screening: will it help prevent osteoporosis? *Maturitas* 26(1):35-43; 1997
- b) Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J, Sheldon T: INAHTA project on the effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. Statement of findings. September 1996
- c) Wallace RB, Tonner D, Atkins D: Screening for postmenopausal Osteoporosis. In : U.S. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services: report of the U.S. Preventive Services Task Force. 2nd edition. Baltimore (MD): William & Wilkins; 1996
- d) Marshall, DA, Sheldon TA, Jonsson E: Recommendations for the application of bone density measurement. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*: 13 (3):411-419; 1997
- e) Congress Office of Technology Assessment. Effectiveness and cost of osteoporosis screening and hormone replacement therapy, volume I: cost-effectiveness analysis. Washington (DC): Government Printing Office; 1995
- f) Agence nationale pour le developement de l'Evaluation Medicale. Evaluation d'osteodensitometrie. France, 1991
- g) Feig DS: Prevention of osteoporotic fractures in women by estrogen replacement therapy. In: The Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Canadian Guide to Clinical Preventive Services. Ottawa: Canada Communications Group, Minister of Supply and Services; 1994
- h) Sampietro-Colom L, Almazan C, Granados A: Evaluacion de la densitometria osea. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Sanitat i Seguretat Social, Oficina Tecnica d'Avaluacio de Tecnologia Medica, 1993
- i) Torgerson DJ, Reid DM: Osteoporosis Prevention through screening: will it be cost effective? *Baillieres Clinical Rheumatology* 7(3):603-622; 1993
- j) American Medical Association: Diagnostic and therapeutic technology assessment: measurement of bone density with dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA). *JAMA* 267(2):286-288, 290-294; 1992
- k) University of Leeds: Screening for osteoporosis to prevent fractures: Should population based bone screening programmes aimed at the prevention of fractures in elderly women be established? Leeds, England, School of Public Health, University of Leeds; *Effective Health Care Bulletin*, 1992
- l) Melton LJ, Eddy DM, Johnston CC: Screening for osteoporosis. *Annals of Internal Medicine* 112(7):516-528; 1990
- m) Tosteson AN, Rosenthal DI, Melton LJ3rd, Weinstein MC: Cost effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis: bone densitometry and hormone replacement therapy. *Annals of Internal Medicine* 113(8): 594-603; 1990

SBU:

1. Marshall, DA, Sheldon TA, Jonsson E: Recommendations for the application of bone density measurement. International Journal of Technology Assessment in Health Care: 13 (3):411-419; 1997
2. SBU: Bone Density Measurement - A systematic review. Journal of Internal Medicine 241 (Suppl. 739):1-60; 1997 (SBU Bericht)

Eingeschlossene Berichte:

- a) Advisory Group on Osteoporosis, Departement of Health, United Kingdom, 1994
- b) Agence nationale pour le developement de l'Evaluation Medicale. Evaluation d'osteodensitometrie. France, 1991
- c) Akademie für Medizinische Diagnoseevaluierung. Der diagnostische Wert der Osteodensitometrie beim Krankheitsbild der Osteoporose. Germany 1993
- d) American College of Obstetricians and Gynaecologists. Osteoporosis. Technical Bulletin. 167. United States, 1992
- e) American College of Physicians, Health and Public Policy Committee. Bone mineral densitometry. United States, 1992.
- f) American College of Rheumatology: Position Statement on bone density measurement. United States 1989.
- g) American National Osteoporosis Foundation, National Institute of Arthritis and Musculo-Skeletal and Skin diseases and European Foundation for Osteoporosis. Consensus Development Conference: Prophylaxis and treatment of Osteoporosis. Denmark, 1990
- h) Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Prevention of osteoporotic fractures in women by estrogen replacement therapy. Canada, 1994
- i) Danish Medical Research Council and Danish Hospital Institute. Consensus report: Osteoporosis. Denmark, 1995
- j) European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease, National Osteoporosis Foundation, National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of Osteoporosis. Denmark, 1993
- k) Evaluation de Tecnologicas Sanitaria, Actuacion ante la Osteoporosis en el Pais Vasco. Spain, 1994
- l) Finnish Academy of Science and the Finnish Medical Society Duodecim. Prevention and treatment of Osteoporosis. Finland, 1992
- m) Health Council of the Netherlands. Preventie van de Osteoporose. The Netherlands, 1991
- n) National Health Technology Advisory Panel, Australian Institutes of Health. Bone mineral assessment: an update. Australia, 1989
- o) National Osteoporosis Society. Priorities for Prevention: Osteoporosis. A decision-making document for diagnosis and prevention. United Kingdom, 1994
- p) Office for Health Technology Assessment. Single photon absorptiometry for measuring bone mineral density. Washington D.C.: U.S. Government Printing Office. 1986

- q) Oficina Tecnica d'Avaluacio de Tecnologia Medica: Evaluacion de la densitometria osea. Spain, 1993
- r) Report on the Trent Regional Osteoporosis Working Party. The costs and benefits of screening for and preventing Osteoporosis in the Trent Region. United Kingdom, 1990
- s) Royal College of Physicians. Fractured neck of femur: Prevention and management. London: Royal College of Physicians, 1989
- t) University of Leeds, University of York, Royal College of Physicians. Effective Health Care Bulletin Number 1: Screening for osteoporosis to prevent fractures. London: Royal College of Physicians, 1992
- u) Preventive Services Task Force. Screening for postmenopausal osteoporosis. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1989
- v) World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO, 1994

A.4 Ergebnisse der Literaturrecherchen

A.4.1 Reviews:

Medline

- 3. Cumming RG: Calcium intake and bone mass: a quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int.* 47(4): 194-201, 1990
- 4. Ross PD, Davis JW, Vogel JM, Wasnich RD: A critical review of bone mass and the risk of fractures in osteoporosis [see comments] *Calcif Tissue Int.* 46(3): 149-61, 1990
- 5. Melton LJ 3d, Eddy DM, Johnston CC Jr: Screening for osteoporosis [see comments] *Ann Intern Med.* 112(7): 516-28, 1990
- 6. Lukert BP, Raisz LG: Glucocorticoid induced osteoporosis: pathogenesis and management [see comments] *Ann Intern Med.* 112(5): 352-64, 1990
- 7. Genereau T, Cabane J: [Benefits of corticosteroids in the treatment of Horton's disease and rhizomelic pseudopolyarthritis: advantages and inconveniences. A meta analysis] *Rev Med Interne.* 13(5): 387-91, 1992
- 8. al Jarallah KF, Shehab DK, Buchanan WW: Rheumatic complications of alcohol abuse. *Semin Arthritis Rheum.* 22(3): 162-71, 1992
- 9. Fogelman I: Gonadotropin releasing hormone agonists and the skeleton. *Fertil Steril.* 57(4): 715-24, 1992
- 10. Olbricht T, Benker G: Glucocorticoid induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment, with special regard to the rheumatic diseases. *J Intern Med.* 234(3): 237-44, 1993
- 11. Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cauley JA, Cummings SR: Association between low bone density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures. *Stroke.* 24(7): 940-6, 1993
- 12. Faber J, Galloe AM: Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L thyroxine treatment: a meta analysis. *Eur J Endocrinol.* 130(4): 350-6, 1994

13. Narhinen M, Cernerud L: Salt and public health policies for dietary salt in the Nordic countries. *Scand J Prim Health Care*. 13(4): 300-6, 1995
14. Seeman E, Tsalamandris C, Bass S, Pearce G: Present and future of osteoporosis therapy. *Bone*. 17(2 Suppl): 23S-29S, 1995
15. Welten DC, Kemper HC, Post GB, van Staveren WA: A meta analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *J Nutr*. 125(11): 2802-13, 1995
16. Swain R, Kaplan B: Vitamins as therapy in the 1990s. *J Am Board Fam Pract*. 8(3): 206-16, 1995
17. Udoff L, Langenberg P, Adashi EY: Combined continuous hormone replacement therapy: a critical review [see comments] *Obstet Gynecol*. 86(2): 306-16, 1995
18. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA: Thiazide diuretics and fractures: can meta analysis help? *J Bone Miner Res*. 10(1): 106-11, 1995
19. Moynahan M, Betz RR, Triolo RJ, Maurer AH: Characterization of the bone mineral density of children with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 19(4): 249-54, 1996
20. Cooper GS, Umbach DM: Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta analysis [see comments] *J Bone Miner Res*. 11(12): 1841-9, 1996
21. Swezey RL: Exercise for osteoporosis is walking enough? The case for site specificity and resistive exercise. *Spine*. 21(23): 2809-13, 1996
22. Yang RS, Chieng PU, Tsai KS, Liu TK: Symmetry of bone mineral density in the hips is not affected by age. *Nucl Med Commun*. 17(8): 711-6, 1996
23. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY: Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 81(12): 4278-89, 1996
24. Smith HO, Kammerer Doak DN, Barbo DM, Sarto GE: Hormone replacement therapy in the menopause: a pro opinion. *CA Cancer J Clin*. 46(6): 343-63, 1996
25. Lange S, Paesler E, Richter K: [Prevention of osteoporosis: estrogen substitution paradigm] *Gesundheitswesen*. 58(2): 111-4, 1996
26. Brooks K, Shakespeare R, Christmas P, Whatley R, Jenkins D, Woodward C, Mortimore A: Ability of bone mineral density to predict osteoporotic fractures. Conclusion of meta analysis was unjustified [letter, comment], *BMJ*. 313(7056): 561, 1996
27. Knight DC, Eden JA: A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol*. 87(5 Pt 2): 897-904, 1996
28. Marshall D, Johnell O, Wedel H: Meta analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures [see comments] *BMJ*. 312(7041): 1254-9, 1996
29. Roy JA, Sawka CA, Pritchard KI: Hormone replacement therapy in women with breast cancer. Do the risks outweigh the benefits? *J Clin Oncol*. 14(3): 997-1006, 1996
30. Law MR, Hackshaw AK: A meta analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ*. 315(7112): 841-6, 1997
31. Witt DM, Lousberg TR: Controversies surrounding estrogen use in postmenopausal women. *Ann Pharmacother*. 31(6): 745-55, 1997

32. Okamoto T, Gerstein HC, Obara T: Psychiatric symptoms, bone density and non specific symptoms in patients with mild hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism: a systematic overview of the literature. *Endocr J.* 44(3): 367-74, 1997
33. Verhoeven AC, Boers M: Limited bone loss due to corticosteroids, a systematic review of prospective studies in rheumatoid arthritis and other diseases. *J Rheumatol.* 24(8): 1495-503, 1997
34. Rosenberg MJ, King TD, Timmons MC: Estrogen androgen for hormone replacement. A review. *J Reprod Med* 42(7): 394-404, 1997
35. Ross SD: Meta analysis of prevention of nonvertebral fractures by alendronate [letter, comment] *JAMA.* 278(8): 631, discussion 631-2, 1997
36. Cranney A, Tugwell P, Cummings S, Sambrook P, Adachi J, Silman AJ, Gillespie WJ, Felson DT, Shea B, Wells G: Osteoporosis clinical trials endpoints: candidate variables and clinimetric properties. *J Rheumatol.* 24(6): 1222-9, 1997
37. Cranney A, Tugwell P, Shea B, Wells G: Implications of OMERACT outcomes in arthritis and osteoporosis for cochrane metaanalysis. *J Rheumatol.* 24(6): 1206-7, 1997
38. Rhodes DW, Bishop PA: A review of diagnostic ultrasound of the spine and soft tissue. *J Manipulative Physiol Ther.* 20(4): 267-73, 1997
39. Cardona JM, Pastor E: Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta analysis of published clinical trials. *Osteoporos Int.* 7(3): 165-74, 1997
40. Sbu: Bone density measurement a systematic review. A report from SBU, the Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *J Intern Med Suppl.* 739: 1-60, 1997
41. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC Jr, Adami S, Harris ST, Santora AC 2nd, Hirsch LJ, Oppenheimer L, Thompson D: Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups [see comments] *JAMA.* 277(14): 1159-64, 1997
42. Gradishar WJ, Jordan VC: Clinical potential of new antiestrogens. *J Clin Oncol.* 15(2): 840-52, 1997
43. Jewelewicz R: New developments in topical estrogen therapy. *Fertil Steril.* 67(1): 1-12, 1997
44. Ernst E: Exercise for female osteoporosis. A systematic review of randomised clinical trials. *Sports Med.* 25(6): 359-68, 1998
45. Garzon P, Eisenberg MJ: Variation in the mineral content of commercially available bottled waters: implications for health and disease. *Am J Med.* 105(2): 125-30, 1998

Cochrane Database of Systematic Reviews (ohne Protokolle), DARE und INAHTA

1. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO: Corticosteroid therapy for maintenance of remission in Crohn's disease. Date of most recent amendment: 23.6. 1998. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.
2. Hughes E, Fedorkow D, Collins J, Vandekerckhove P: Ovulation Suppression vs Placebo in the Treatment of Endometriosis. Date of most recent substantive amendment: 15 February 1996. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.

3. Parker MJ, Handoll HHG, Bhonsle S, Gillespie WJ: Extracapsular proximal femoral fractures: condylocephalic nails (Ender or Harris nails) versus extramedullary implants (fixed nail plates or sliding hip screws). Date of most recent substantive amendment: 01 July 1998. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.
4. Gillespie LD, Gillespie WJ, Cumming R, Lamb SE, Rowe BH: Interventions to reduce the incidence of falling in the elderly. Date of most recent substantive amendment: 26 August 1997. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.
5. Cheng K, Ashby D, Smyth R: Oral steroids in cystic fibrosis. Date of most recent substantive amendment: 17 July 1998. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.
6. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P: Osteoporosis (OP): Calcium (Ca) and Vitamin D for the Treatment of Corticosteroid-Induced Osteoporosis Date of most recent substantive amendment: 30 November 1997. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.
7. Gadsby JG, Flowerdew MW: The effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation (ALTENS) in the treatment of patients with chronic low back pain. Date of most recent substantive amendment: 26 December 1997. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.
8. Gillespie WJ, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J: Vitamin D and Vitamin D analogues in the prevention of fractures in involutional and post-menopausal osteoporosis. Date of most recent substantive amendment: 26 August 1996. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1997, issue 4.
9. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L: Calcium Supplementation during Pregnancy to prevent hypertensive disorders and related adverse outcomes. Date of most recent substantive amendment: 10 April 1998. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.
10. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A: Danazol versus placebo for the treatment of endometriosis. Date of most recent substantive amendment: 27 February 1997. The Cochrane Library [database on disk and CDROM]. The Cochrane Collaboration. Oxford: Update Software; 1998, issue 4.
11. Ringertz H, Marshall D, Johansson C, Johnell O, Kullenberg R J, Ljunghall S, Saaf M, Wedel H, Hallerby N, Jonsson E, Marke L A, Werko L.. 1997. Bone density measurement: a systematic review. *Journal of Internal Medicine* 241(Supplement 739): pp.1-60. Database no.: DARE-970472
12. Udoff L, Langenberg P, Adashi E Y. 1995. Combined continuous hormone replacement therapy: a critical review.. *Obstetrics & Gynecology* 86(2): pp. 306-316.
13. Nicholl J P, Coleman P, Brazier J E: Health and healthcare costs and benefits of exercise. *Pharmacoeconomics* 5(2): 109-122; 1994. Database no.: DARE-940055
14. Marshall D, Johnell O, Wedel H. 1996. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *British Medical Journal* 312: pp.1254-1259.

15. Welten DC, Kemper HC, Post GB, van Staveren WA: A meta-analysis of the effect of calcium intake on bone mass in young and middle aged females and males. *Journal of Nutrition* 125(11):2802-2813; 1995
16. University of York. NHS Centre for Reviews and Dissemination; University of Leeds. Nuffield Institute for Health. 1996. Preventing falls and subsequent injury in older people. *Effective Health Care* 2(4): 16p.
17. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY: Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones - a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 81(12):4278-4289; 1996
18. Dupont W D, Page D L. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer.. *Archives of Internal Medicine* 151: pp.67-72. 1991. Database no.: DARE-968134
19. Department of Health and Human Services.. 1996. Bone densitometry: patients receiving prolonged steroid therapy. *Health Technology Assessment* 9: pp. 1-31. Database no.: DARE-978266
20. Green C J, Bassett K, Foerster V, Kazanjian A.. 1997. Bone mineral density testing: does the evidence support its selective use in well women?. *B.C. Office of Health Technology Assessment* 97:2T: pp. pp.1-188. Database no.: DARE-988597
21. Dequeker J, Declerck K: Fluor in the treatment of osteoporosis: an overview of thirty years clinical research. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 123(47): pp. 2228-2234. 1993. Database no.: DARE-940167
22. Roy J A, Sawka C A, Pritchard K I: Hormone replacement therapy in women with breast cancer: do the Risks outweigh the benefits. *Journal of Clinical Oncology* 14(3): pp. 997-1006. 1996. Database no.: DARE-960592
23. Butler R C, Martin J C: The treatment of steroid-induced osteoporosis. *Journal of Orthopaedic Rheumatology* 7(3): pp. 139-143. 1994. Database no.: DARE-950175
24. Cumming R G: Calcium intake and bone mass: a quantitative review of the evidence. *Calcified Tissue International* 47(4): pp. 194-201. 1990. Database no.: DARE-942909
25. Best L, Milne R.: Bisphosphonates (alendronate and etidronate) in the management of osteoporosis. Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development. Pauline King. Wessex Institute for Health Research and Development, Boldrewood Medical School; Southampton; 1998
26. Sampietro-Colom L, Almazan C, Granados A.. Bone densitometry assessment. (Densitometria òssia). Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment pp. 47., 1993
27. Erlichman M, Holohan T H: Bone densitometry: patients receiving prolonged steroid therapy. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research. pp.31., 1996
28. Agency for Health Care Policy and Research: Bone densitometry: patients with end-stage renal disease. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research. pp.27, 1996.
29. Johansson C, Johnell O, Jonson R, Ljunghall S, Marké LA, Marshall D, Ringertz H, Sääf M, Wedel H: Bone density measurement. (Bentäthetsmätning). Stockholm: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care/ Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik (SBU), 1995
30. Bone mineral density (BMD) studies: Draft Document; Projected Availability: Spring 1994. Bone mineral density (BMD) studies. Contact address: Martin Erlichman OHTA;

- Agency for Health Care Policy and Research/Office of Health Technology Assessment (OHTA) 6000 Executive Rd., Rockville MD, 20852 USA
31. Green C J, Bassett K, Foerster V, Kazanjian A: Bone mineral density testing: does the evidence support its selective use in well women?. Vancouver: B.C. Office of Health Technology Assessment, Centre for Health Services and Policy Research, University of British Columbia. pp.188., 1997
 32. OTA: Cost effectiveness of screening for osteoporosis. Washington, DC: United States Congress. Office of Technology Assessment In progress: begun November 1989, to be available in Summer 1994: Contact address: Ms H. Gelband. Congress of the United States, Office of Technology Assessment Health Program, Washington DC, 20510-8025, USA
 33. SBU: Estrogen treatment. (Behandling med ostrogen). Stockholm: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care/ Statens beredning för utvärdering av medicinsk metodik (SBU) 163., 1996. Ms H Dahlgren, The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, PO Box 16158, S-10324 Stockholm, Sweden. Tel: 46-86-11-19-13 Fax: 46-86-11-79-73 E-mail: dahlgren@sbu.se
 34. Ringa V, Durieux P: Evaluation of bone mineral density measurement. Paris: Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale pp. 92. 1991
 35. Anthony D, Milne R: Growth hormone for growth hormone deficient adults. Southampton: Wessex Institute for Health Research and Development, 1997. Pauline King. Wessex Institute for Health Research and Development, Boldrewood Medical School, Bassett Crescent East, Highfield, Southampton SO16 7PX. Tel. +44 1703 595661 Fax +44 1703 595662
 36. OTA: Hip fracture outcomes in people age 50 and over: mortality, service use, expenditures, and long-term functional impairment. Washington, DC: United States Congress. Office of Technology Assessment. pp. 121., 1993
 37. The Danish Medical Research Council and the Danish Hospital Institute. Osteoporosis. Consensus statement. (Knogleskorhed. Konsensus-konference). Copenhagen: Danish Hospital Institute pp. 132., 1995
 38. Sáenz A, Conde J, Ruiz F, Cuadrado C, Saiz J, Sancho J: Pathological complications of menopause. (Complicaciones patológicas de la menopausia). Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias pp. 45., 1995
 39. OTA: Policy issues in the prevention and treatment of osteoporosis: In progress: begun in the fall 1989; expected completion in the fall 1994. Policy issues in the prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: United States Congress. Office of Technology Assessment. Contact address: Katie Maslow Office of Technology Assessment, U.S. Congress (OTA) Washington DC 20510-8025 USA
 40. Office of Technology Assessment: Public Information about Osteoporosis: What's Available, What's Needed. Washington DC: U.S. Congress. Office of Technology Assessment pp. 62., 1994
 41. Sheldon TA: Screening for osteoporosis to prevent fractures. York: NHS Centre for Reviews and Dissemination pp. 12., 1992
 42. Rico, R, Asua, J, Gutierrez M, Baile M: The Problem of Osteoporosis in the Basque Country. Vitoria-Gasteiz, Spain: OSTEBa (Basque Office for Health Technology Assessment, Health Department of the Basque Government) pp. 59., 1994

43. Workgroup on Calcitonin: Use of Calcitonin in the Idiopathic Osteoporosis. (La Calcitonina en el Tractament de L'Osteoporosi Idiopatica). Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment, 1995

Health Star

1. Odum BC; Bussard GM; Lewis RP; Lara WC; Edlich RF, Gampper TJ: High-density porous polyethylene for facial bone augmentation. *J Long Term Eff Med Implants*. 8(1):3-17, 1998
2. Schiefeling M: Prognostic features of menopausal and postmenopausal applicants, for life insurance. *J Insur Med*. 28(1):27-34. 1996;
3. Ulrich D; Hildebrand T; Van Rietbergen B; Muller R, Ruegsegger P: The quality of trabecular bone evaluated with micro-computed, tomography, FEA and mechanical testing. *Stud Health Technol Inform*. 40:97-112. 1997;
4. Majumdar S; Genant HK: Assessment of trabecular structure using high resolution magnetic, resonance imaging. *Stud Health Technol Inform*. 40:81-96. 1997;
5. Muller R; Ruegsegger P: Micro-tomographic imaging for the nondestructive evaluation of, trabecular bone architecture. *Stud Health Technol Inform*. 40:61-79. 1997;
6. van Rietbergen B; Weinans H; Huiskes R: Prospects of computer models for the prediction of osteoporotic, bone fracture risk. *Stud Health Technol Inform*. 40:25-32. 1997;
7. Lowet G; van der Perre G: In vivo and in vitro measurement of ultrasound velocity in, cortical bone. *Stud Health Technol Inform*. 40:201-20. 1997;
8. Leclaire P; Kelders L; Lauriks W; Glorieux C, Thoen J: Ultrasonic wave propagation in porous media: determination of, acoustic parameters and high frequency limit of the classical, models. *Stud Health Technol Inform*. 40:139-55. 1997;
9. Ohne Autorengabe: The Canadian menopause consensus conference. (part 4). In: The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada:, policy statement, committee opinion, clinical practice, guidelines. Ottawa, ON : SOGC,. 11 p. (SOGC policy statement, ; no. 37), 1996
10. Ohne Autorengabe: The Canadian menopause consensus conference. (part 2). In: The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada:, policy statement, committee opinion, clinical practice, guidelines. Ottawa, ON : SOGC,. 13 p. (SOGC policy statement, ; no. 35), 1996
11. Ohne Autorengabe: The economics of osteoporosis and its prevention. A review. *Pharmacoeconomics*. 11(2):126-38. 1997
12. Bettica P; Moro L: Biochemical markers of bone metabolism in the assessment of, osteoporosis. *J Int Fed Clin Chem*. 7(1):16-22. 1995
13. Piper BA; Galsworthy TD; Bockman RS: Diagnosis and management of osteoporosis. *Contemp Intern Med*. 7(7):61-8. 1995
14. Raiha JE: Biodegradable implants as intramedullary nails. A survey of, recent studies and an introduction to their use. *Clin Mater*. 10(1-2):35-9. 1992;
15. Sartoris DJ; Resnick D: X-ray absorptiometry in bone mineral analysis. *Diagn Imaging*. 12(2):108-13, 159, 183. 1990
16. Emerson RH Jr; Head WC: Dealing with the deficient acetabulum in revision hip, arthroplasty: the importance of implant migration and use of the, jumbo cup. *Semin Arthroplasty*. Jan;4(1):2-8. 1993

17. Whittington R; Faulds D: Hormone replacement therapy: II. A pharmacoeconomic appraisal of, its role in the prevention of postmenopausal osteoporosis and, ischaemic heart disease. *Pharmacoeconomics*. 5(6):513-54. 1994
18. Ohne Autorenangabe: Hormone replacement therapy: I. A pharmacoeconomic appraisal of, its therapeutic use in menopausal symptoms and urogenital, estrogen deficiency [published erratum appears in, *Pharmacoeconomics* 1995 Sep;8(3):244] *Pharmacoeconomics*. 5(5):419-45. 1994
19. Sheldon TA; Freemantle N; Ibbotson S; Pollock C, Mason J; Long AF: Population screening for osteoporosis to prevent fractures. *Qual Health Care*. 1(1):77-80. 1992
20. Johannesson M; Jonsson B: Economic evaluation of osteoporosis prevention. *Health Policy*. 24(2):103-24. 1993

SOMED:

1. Schmidt K: Prävention und Therapie der Osteoporose. *ZFA. Z. Allgemeinmedizin Stuttgart* 66 Nr. 3 S. 31-34, 1990
2. Haas HG; Schaffner W; Liebrich BM: Calcitonin und Osteoporose - Kritische Durchsicht der Literatur 1980-1989. *Klinische Wochenschrift Stuttgart* 68 Nr. 7 S. 359-371, 1990
3. Minne HW: Osteoporosen: Knochenschwund und Knochenbruch vermeidbar?. *Prävention Stuttgart* 13 Nr. 2 S. 59-68, 1990
4. Sieghart S: Die Epidemiologie der Osteoporose. *WMW. Wiener Medizinische Wochenschrift Stuttgart* 140 Nr. 18/19 S. 461-462, 1990
5. Minne HW: Osteoporose alter Menschen: Pathophysiologie, klinisches Bild, Diagnostik, Prävention und Therapie. *Medizinische Welt Stuttgart* 41 Nr. 7 S. 596-606, 1990
6. Minne HW: Zur Epidemiologie und Symptomatologie bei Osteoporose. *Fortschritte der Medizin Stuttgart* 108 Suppl. 104 S. 10-11, 1990
7. Dambacher MA: Prophylaxe und Therapie der Osteoporose. *Fortschritte der Medizin Stuttgart* 108 Suppl. 104 S. 14-15, 1990
8. Gerber NJ; Rey B: Postmenopausale Osteoporose: Gibt es Alternativen zur Östrogen/Gestagen-Substitution?. *Praxis Stuttgart* 80 Nr. 16 S. 423-427, 1991
9. Burnand B: Epidemiologie der Osteoporose. *Therapeutische Umschau Stuttgart* 48 Nr. 2 S. 61-65, 1991
10. Gaßmann B: Osteoporose-Aktionswoche. "Mehr wissen - besser helfen" Eröffnungsveranstaltung, 20./21. September, Berlin. *Ernährungsumschau Stuttgart* 38 Nr. 12 S. 505-507, 1991
11. Garcia Webb P; Prince RL; Henderson NK; Harris MM; Smith M; Price RI; Dick IM: Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *New England J. Medicine Stuttgart* 325 Nr. 17 S. 1189-1195, 1991
12. Bätge B; Fehm HL; Müller PK: Osteoporose. Forschung an einem komplexen Krankheitsbild. *ZFA. Z. Allgemeinmedizin Stuttgart* 68 Nr. 5 S. 107-113, 1992
13. : 105. Tagung Norddeutsche - vormals Nordwestdeutsche - Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Lübeck-Travemünde, 22.-24. November 1991 . *Alete Wissenschaftlicher Dienst Stuttgart* 105 Nr. 5 S. 1-211, 1992

14. Ernst E: Rauchen ist ein Risikofaktor für Wirbelsäulenbeschwerden. Hypothese zum Pathomechanismus. Wiener Klinische Wochenschrift Stuttgart 104 Nr. 20 S. 626-630, 1992
15. Gass R; Gutzwiller F: Epidemiologie der Osteoporose. Praxis Stuttgart 81 Nr. 46 S. 1395-1400, 1992
16. Raspe A; Raspe H: Osteoporose - die epidemiologische Perspektive. ZFA. Z. Allgemeinmedizin Stuttgart 68 Nr. 32 S. 1059-1065, 1992
17. Wenderlein JM: Das Klimakterium der Frau. Eine behandlungsbedürftige hormonelle Umstellungsphase. MMW. Münchener medizinische Wochenschrift Stuttgart 134 Nr. 38 S. 605-608, 1992
18. Bürger B; Randerath O; Rothard E: Ernährung und Osteoporose. Ernährungslehre und -praxis Stuttgart 134 1993 Nr. 1 S. B1-B4 Beilage zur Ernährungsumschau, 1992
19. Dören M; Schneider HPG: Die postmenopausale Osteoporose aus der Sicht des Frauenarztes. Z. gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete Stuttgart 47 Nr. 12 S. 568-572, 1992
20. Kuhl H: Osteoporoseprophylaxe mit Östrogensubstitutions-Therapie. Bewertung der kariovaskulären Protektion. Medizinische Welt Stuttgart 44 Nr. 2 S. 95-98, 1993
21. Marchant DJ: Estrogen-replacement therapy after breast cancer. Risks versus benefits. Cancer. Interdisciplinary Int. J. American Cancer Society Stuttgart 71 Nr. 6 S. 2169-2176, 1993
22. Lauritzen C: Hormonsubstitution in der Menopause. Jahrestagung 1992 der Menopausegesellschaft deutschsprachiger Länder, Arosa. Deutsches Ärzteblatt Stuttgart 90 Nr. 13 S. C626-C628, 1993
23. Dören M; Schneider HPG: Adäquate Östrogensubstitution über viele Jahre. Prävention und Behandlung der postmenopausalen Osteoporose. Klinikarzt Stuttgart 22 Nr. 5 S. 218-228, 1993
24. Kelly P; Eisman J; Pocock N; Nguyen T; Birmingham J; Sambrook P; Kempner S: Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. New England J. Medicine Stuttgart 328 Nr. 24 S. 1747-1752, 1993
25. Minne HW: Osteoporose - sind Screening-Untersuchungen in der ärztlichen Praxis sinnvoll?. Z. ärztliche Fortbildung Stuttgart 87 Nr. 9 S. 737-742, 1993
26. Christiansen C; Hassager C: 2.4.3 Epidemiology, biochemistry and some results with treatment of postmenopausal osteoporosis. Epidemiologie und Biochemie der postmenopausalen Osteoporose und einige Ergebnisse eigener Behandlungsstudien Original: englisch. Wiener medizinische Wochenschrift Stuttgart 143 Nr. 14/15 S. 389-391, 1993
27. Eichler J Hrsg.; Rieder H Hrsg.; Kalinke H Hrsg.: Rückenschule interdisziplinär. Medizinische, pädagogische und psychologische Beiträge. Stuttgart: Thieme, 242 S., 1993
28. Danz A; Clausen A; Klein K: Osteoporose - Hilfen zur Selbsthilfe. Informationen und praktische Ratschläge zur Prävention und Therapieunterstützung. Köln: gkv, Klein, 111 S., 1993
29. Lengyel E: Twenty-year longitudinal study on aged people in Budapest. Eine 20 Jahre dauernde Längsschnittstudie alter Menschen in Budapest Original: englisch. Z. Gerontologie Stuttgart 26 Nr. 3 S. 156-162, 1993
30. Djurfeldt H; Steen B: The gerontological and geriatric population studies in Gothenburg, Sweden (Die gerontologischen und geriatrischen Populationsstudien in Göte-

- borg, Schweden) Original: englisch. Z. Gerontologie Stuttgart 26 Nr. 3 S. 163-169, 1993
31. Sowers MFR; Galuska DA: Epidemiology of bone mass in premenopausal women. Epidemiologic Reviews Stuttgart 15 Nr. 2 S. 374-398, 1993
 32. Groth S: Die Medikalisierung der Wechseljahre. Argumente gegen eine generelle Hormonbehandlung. ZFA. Z. Allgemeinmedizin Stuttgart 70 1994 Nr. 11 S. 421-424, 1993
 33. Somogyi A Hrsg.; Stück B Hrsg.; Großklaus R Hrsg.; et al. Hrsg.: Osteoporose - Prävention in Gegenwart und Zukunft. Berlin: Bundesgesundheitsamt, 1994, 113 S., 1993
 34. Svanborg A; Selker L: Postponement of aging-related disability. World Health Forum Stuttgart 14 Nr. 2 S. 150-157, 1993
 35. Menninger H: Rheuma im Alter: Prävention im Alltag. Deutsche Zentrale für Volksgesundheitspflege. Schriftenreihe Stuttgart 14 Nr. 2 S. 9-22, 1992
 36. Lindsay R: Prevention of osteoporosis. Preventive Medicine Stuttgart 23 Nr. 5 S. 722-726, 1994
 37. Kunczik T; Ringe JD: Osteoporose: Eine Herausforderung für die Zukunft. Deutsches Ärzteblatt Stuttgart 91 Nr. 16 S. C-C, 1994
 38. Edwards G Hrsg.; Peters TJ Hrsg.: Alcohol and alcohol problems. Edinburgh: Churchill Livingstone, , 234 S., 1994
 39. Rompe JD; Reichel W; Steeger D: Die Bedeutung von körperlicher Aktivität bei der Prävention und Therapie der Osteoporose des älteren Menschen. Orthopädische Praxis Stuttgart 30 Nr. 4 S. 205-207, 1994
 40. Abendroth K; Abendroth B: Pathophysiologie und Epidemiologie der Osteoporose. Z. ärztliche Fortbildung Stuttgart 89 Nr. 1 S. 5-11, 1995
 41. Bornkessel B: Rückenschmerzen, Epidemiologie, Ursachen und Behandlungsmöglichkeiten. Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten Stuttgart 18 Nr. 3 S. 68-74, 1995
 42. Michel P; Leitzmann C: Osteoporose und Ernährung. Prävention Stuttgart 18 Nr. 1 S. 15-17, 1995
 43. Lustenberger A; Ganz R: Epidemiologie trochantärer Femurfrakturen über 2 Jahrzehnte 1972-1989. Unfallchirurg Stuttgart 98 Nr. 5 S. 278-282, 1995
 44. Resch H: Osteoporose. Arzt und Praxis Stuttgart 49 Nr. 726 S. 312-318, 1995
 45. Döbrössy L Hrsg.: Prevention in primary care. Recommendations for promoting good practice. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, , 216 S., 1995
 46. Davis JW; Ross PD; Wasnich RD: A longitudinal study of estrogen and calcium supplement use among Japanese women living in Hawaii. Preventive Medicine Stuttgart 24 Nr. 2 S. 159-165, 1995
 47. Lehmann R; Allolio B: Epidemiologie der Osteoporose Familiäre Belastung wesentliche Determinante. Therapiewoche Stuttgart 45 Nr. 23 S. 1351-1356, 1995
 48. Walter U; Günther U; Lorenz C; Schwartz FW: Präventionsprogramm "gesund alt werden", Beurteilung des Kursprogramms Ernährung aus Sicht der Teilnehmer/innen und Kursleiterinnen. Ernährungsumschau Stuttgart 42 Nr. 8 S. 279-286, 1995

49. Hinzman J; Dannbeck S; Auer C: Stationäre bzw. ambulante Sturzvermeidungsschulung - ein wirksames Konzept zur Vermeidung von Frakturen der Extremitäten. Orthopädische Praxis Stuttgart 32 1996 Nr. 1 S. 53-55, 1995
50. Vuylsteek K Hrsg.; Hallen M Hrsg.: Epidemiology. Amsterdam: IOS Press, 367 S., 1994
51. Twibell RK; Ali NS: Health promotion and osteoporosis prevention among postmenopausal women. Preventive Medicine Stuttgart 24 Nr. 5 S. 528-534, 1995
52. Kuhl H; Runnebaum B; Schneider HPG: Langfristige Hormonsubstitution und Mammakarzinomrisiko: Aktuelle Bestandsaufnahme. Geburtshilfe und Frauenheilkunde Stuttgart 56 Nr. 1 S. M1-M5, 1996
53. Pollähne W: Epidemiologie, Pathophysiologie und Symptomatologie der Osteoporose. Kassenarzt Stuttgart 36 Nr. 8 S. 54-60, 1996
54. Harris A; Prince R; Geelhoed E: Cost-effectiveness analysis of hormone replacement therapy and lifestyle intervention for hip fracture. Australian J. Public Health Stuttgart 18 Nr. 2 S. 153-160, 1994
55. Wüster C: Prävention und Therapie der Osteoporose. Münchener medizinische Wochenschrift Stuttgart 137 Nr. 51/52 S. 846-853, 1995
56. Johnell O: Advances in osteoporosis: better identification of risk factors can reduce morbidity and mortality. J. Internal Medicine Stuttgart 239 Nr. 4 S. 299-304, 1996
57. Bell NH; Recker RR; Seeman E; Downs RW; Dequeker J; Quan H; Minne HW; Bröll J; Weiss SR; Liberman UA; Favus M; Rodriguez-Portales J; et al.: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. New England J. Medicine Stuttgart 333 1995 Nr. 22 S. 1437-1443,
58. Allolio B: Osteoporose und Ernährung. Z. ärztliche Fortbildung Stuttgart 90 Nr. 1 S. 19-24, 1996
59. Boonen S; Dequeker J: Strategies for the prevention of senile type II osteoporosis: an update. J. Internal Medicine Stuttgart 239 Nr. 5 S. 383-391, 1996
60. Lange S; Paesler E; Richter K: Osteoporoseprävention: Paradigma Östrogensubstitution. Gesundheitswesen Stuttgart 58 Nr. 2 S. 111-114, 1996
61. Gold DT; Smith SL; Dooley MA; DeVellis BM; Giorgino KB; DeVellis RF; Blalock SJ; Anderson JJB: Osteoporosis prevention in premenopausal women: using a stage model approach to examine the predictors of behavior. Health Psychology Stuttgart 15 Nr. 2 S. 84-93, 1996
62. Ohne Autorenangabe: Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series Stuttgart 15 Nr. 866 S. 1-107, 1996
63. Sievänen H; Oja P; Uusi-Rasi K; Rinne M; Vuori I; Kannus P; Pasanen M; Heinonen A: Randomised controlled trial of effect of high-impact exercise on selected risk factors for osteoporotic fractures. Lancet Stuttgart 348 Nr. 9038 S. 1343-1347, 1996
64. Herzog W Hrsg.; Munz D Hrsg.; Bergmann G Hrsg.; et al. Hrsg.: Anorexia and Bulimia nervosa . Ergebnisse und Perspektiven in Forschung und Therapie. Frankfurt/Main: VAS-Verlag für Akademische Schriften, 131 S., Brücken... Schriften zur Interdisziplinarität; Bd. 1 , 1996
65. Ross PD: Osteoporosis. Frequency, consequences, and risk factors. Archives of Internal Medicine Stuttgart 156 Nr. 13 S. 1399-1411, 1996

66. Huber G Hrsg.; Rieder H Hrsg.; Werle J Hrsg.: Sport mit Sondergruppen. Ein Handbuch. Schorndorf: Hofmann, , 618 S. Beiträge zur Lehre und Forschung im Sport; 108, 1996
67. Volkert D: Ernährung im Alter. Wiesbaden: Quelle & Meyer, 372 S., UTB für Wissenschaft: Uni-Taschenbücher; 1948, 1997
68. Zittermann A: Pathogenese und Prävention der postmenopausalen Osteoporose Teil 2: Präventive Maßnahmen. Ernährungsumschau Stuttgart 44 Nr. 2 S. 51-57, 1997
69. Meusel H: Bewegung, Sport und Gesundheit im Alter. Wiesbaden: Quelle und Meyer, 251 S., 1996
70. Ali NS: Predictors of osteoporosis prevention among college women. American J. Health Behavior Stuttgart 20 Nr. 6 S. 379-388, 1996
71. McKnight A; Gilchrist C; Bennett D; Taggart H; Steele K: A general practice trial of health education advice and HRT to prevent bone loss. Health Education J. Stuttgart 56 Nr. 1 S. 35-41, 1997
72. Bendich A Hrsg.; Deckelbaum RJ Hrsg.: Preventive nutrition. The comprehensive guide for health professionals. Totowa, NJ: Humana Press, 579 S., 1997
73. Adam O: Ernährungstherapie bei rheumatoider Arthritis. Aktuelle Ernährungsmedizin Stuttgart 21 Nr. 6 S. 333-339, 1996
74. Keller PJ; Maurer-Major E: Hormonsubstitution in der Menopause. Praxis Stuttgart 86 Nr. 38 S. 1458-1462, 1997
75. Khaw KT: Healthy aging. British Medical J. Stuttgart 315 Nr. 7115 S. 1090-1096, 1997

HSTAT:

1. Osteoporosis (outdated). NIH Consensus Development Conference Statement. Apr. 2-4, 1984; 5(3):1-6; 1984
2. Diagnosis and Managment of Aymptomatic Primary Hyperparathyreodism. Management during Surveillance. NIH Consensus Development Conference Statement. Oct. 29-31, 1990; 8(7):1-18; 1990
3. Ovarian Cancer Screening, Treatment, and Follow-Up. NIH Consensus Development Conference Statement. April 5-7, 1994; 12(3); 1994
4. Optimal Calcium Intake. Finals Statement. NIH Consensus Development Conference Statement. June 6-8, 1994; 12(4); 1994
5. Physical Activity and Cardiovascular Health. NIH Consensus Development Conference Statement. Dec 18-20, 1995; 13(3): 1-33; 1995
6. Agency for Health Care Policy and Research: Post-Stroke Rehabilitation: Assessment, Referral, and Patient Management. Quick Reference Guide for Clinicians, No.16; AHCPR 95-0663); 1995
7. Agency for Health Care Policy and Research: Urinary Incontinence in Adults. Quick Reference Guide for Clinicians, No.2; AHCPR 92-0041); Update 1996
8. Agency for Health Care Policy and Research: Management of Cancer Pain. Quick Reference Guide for Clinicians, No.9; AHCPR 94-0593); 1994
9. Agency for Health Care Policy and Research: Acute Low Back Problems. Quick Reference Guide for Clinicians, No.14; AHCPR 95-0643); 1995
10. Preventive Services Task Force: Guide to Clinical Preventive Services, 2nd edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996

11. Agency for Health Care Policy and Research: Health Technology Assessment No. 6. Bone Densitometry: Patients with Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. AHCPR Pub. No. 96-0004; 1995
12. Agency for Health Care Policy and Research: Health Technology Assessment No. 8. Bone Densitometry: Patients with End-Stage Renal Disease. AHCPR Pub. No. 96-0040; 1996
13. Education and Treatment of Osteoporosis in patients with Lymphangiomyomatosis. 98-H-0096; NIH Clinical Center Study.
14. Treatment of Childhood Osteoporosis with Alendronate. 98-CH-0077; NIH Clinical Center Study.
15. Bone Biopsy for Histomorphology and Analysis of Bone Marrow. 97-M-0012; NIH Clinical Center Study.
16. Bone Mineral Density in Patients with Major Depression. 94-M-0121; NIH Clinical Center Study.
17. TIP 26: Frederic C. Blow (Consensus Panel Chair): Substance Abuse among older adults. DHHS Pub. No. 98-3179; 1998
18. Tip 16: Peter O. Rostenberg (Consensus Panel Chair): Alcohol and Other Drug Screening of Hospitalized Trauma Patients. DHHS Pub. No. (SMA) 95-3039; 1995
19. Bovine Somatotropin. NIH Technology Assessment Statement Online 1990 Dec 5-7 [Cited year month day]; (7):16
20. Bone Densitometry as a Screening Tool for Osteoporosis in Postmenopausal Women. Final Report produced by the Health Technology Advisory Committee and Revised to reflect recommendations of the Minnesota Health Care Commission. September, 1997

A.4.2 Bisphosphonate (Alendronat und Etidronat; Duplikate entfernt)

Medline

1. Aaseth J, Syversen U, Forre O: [Diphosphonates pharmacology and clinical use] Tidsskr Nor Lægeforen., 118(7): 1064-6; 1998
2. Abbott TA 3d, Lawrence BJ, Wallach S: Osteoporosis: the need for comprehensive treatment guidelines. Clin Ther 18(1): 127-49, discussion 126; 1996
3. Adachi J, Cranney A, Goldsmith CH, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A, Craig GL, Kaminska E, Sebaldt RJ, Papaioannou A, et al: Intermittent cyclic therapy with etidronate in the prevention of corticosteroid induced bone loss. J Rheumatol. 21(10): 1922-6; 1994
4. Adachi JD: Alendronate for osteoporosis. Safe and efficacious nonhormonal therapy. Can Fam Physician. 44: 327-32; 1998
5. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsdman A, Josse R, Kendler DL, Lentle B, Olszynski W, Ste Marie LG, Tenenhouse A, Chines AA: Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid induced osteoporosis [see comments] N Engl J Med, 337(6): 382-7; 1997
6. Adami S: Bisphosphonates in prostate carcinoma. Cancer. Oct 15, 80(8 Suppl): 1674-9; 1997

7. Adami S, Baroni MC, Brogгинi M, Carratelli L, Caruso I, Gnessi L, Laurenzi M, Lombardi A, Norbiato G, Ortolani S, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin. *Osteoporos Int.*, 3 Suppl 3: S21-7; 1993
8. Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V: Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis.* 56(3): 201-4; 1997
9. Adami S, Mian M, Gatti P, Rossini M, Zamberlan N, Bertoldo F, Lo Cascio V: Effects of two oral doses of alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone.* 15(4): 415-7; 1994
10. Adami S, Passeri M, Ortolani S, Brogгинi M, Carratelli L, Caruso I, Gandolini G, Gnessi L, Laurenzi M, Lombardi A, et al: Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone.* 17(4): 383-90; 1995
11. Adami S, Zamberlan N, Mian M, Dorizzi R, Rossini M, Braga B, Gatti D, Bertoldo F, Locascio V: Duration of the effects of intravenous alendronate in postmenopausal women and in patients with primary hyperparathyroidism and Paget's disease of bone. *Bone Miner.* 25(2): 75-82; 1994
12. Anderson DC: Alendronate: some remaining paradoxes. *Osteoporos Int.* 3 Suppl 3: S41-2; 1993
13. Anderson FH, Francis RM, Bishop JC, Rawlings DJ: Effect of intermittent cyclical disodium etidronate therapy on bone mineral density in men with vertebral fractures. *Age Ageing.* 26(5): 359-65; 1997
14. Apone S, Lee MY, Eyre DR: Osteoclasts generate cross linked collagen N telopeptides (NTx) but not free pyridinolines when cultured on human bone. *Bone.* 21(2): 129-36; 1997
15. Arteaga de Murphy C, Melendez Alafort L, Montoya Molina CE, Sepulveda Mendez J: Radiopharmacokinetic data for 99mTc ABP a new radiopharmaceutical for bone scanning: comparison with 99mTc MDP. *Nucl Med Biol.* 24(1): 27-33; 1997
16. Ashworth L: Can alendronate help my osteoporosis? *Home Care Provid.* 2(1): 37-42; 1997
17. Atkinson H: Preventing osteoporosis. *Health News.* 10, 4(3): 1-2; 1998
18. Banovac K, Gonzalez F: Evaluation and management of heterotopic ossification in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 35(3): 158-62; 1997
19. Banovac K, Gonzalez F, Renfree KJ: Treatment of heterotopic ossification after spinal cord injury. *J Spinal Cord Med.* 20(1): 60-5; 1997
20. Banovac K, Gonzalez F, Wade N, Bowker JJ: Intravenous disodium etidronate therapy in spinal cord injury patients with heterotopic ossification. *Paraplegia.* 31(10): 660-6; 1993
21. Barzel US: Osteoporosis: taking a fresh look. *Hosp Pract Off Ed.* 31(5): 59-64, 67-8; 1996
22. Bauer DC, Gluer CC, Genant HK, Stone K: Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. Fracture Intervention Trial Research Group. *J Bone Miner Res.* 10(3): 353-8; 1995
23. Baumann BD, Wronski TJ: Response of cortical bone to antiresorptive agents and parathyroid hormone in aged ovariectomized rats. *Bone.* 16(2): 247-53; 1995

24. Belch AR, Bergsagel DE, Wilson K, O'Reilly S, Wilson J, Sutton D, Pater J, Johnston D, Zee B: Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 9(8): 1397-402; 1991
25. Bellah RD, Zawodniak L, Librizzi RJ, Harris MC: Idiopathic arterial calcification of infancy: prenatal and postnatal effects of therapy in an infant [see comments] *J Pediatr.* 121(6): 930-3; 1992
26. Bellantoni MF: Osteoporosis prevention and treatment. *Am Fam Physician.* 54(3): 986-92, 995-6; 1996
27. Bell NH, Johnson RH: Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Endocrine.* Apr, 6(2): 203-6; 1997
28. Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Masino M, Cucinotta E, Norbiato G: Short term variations in bone remodeling biochemical markers: cyclical etidronate and alendronate effects compared. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(9): 3034-9; 1997
29. Bickerstaff DR, Douglas DL, Burke PH, O'Doherty DP, Kanis JA: Improvement in the deformity of the face in Paget's disease treated with diphosphonates. *J Bone Joint Surg Br.* 72(1): 132-6; 1990
30. Biering Sorensen F, Tondevold E: Indomethacin and disodium etidronate for the prevention of recurrence of heterotopic ossification after surgical resection. Two case reports. *Paraplegia.* 31(8): 513-5; 1993
31. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group [see comments] *Lancet.* Dec 7, 348(9041): 1535-41; 1996
32. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J, Karpf D, Cummings SR: Design of the Fracture Intervention Trial. *Osteoporos Int.*, 3 Suppl 3: S29-39; 1993
33. Blake GM, Herd RJ, Fogelman I: A longitudinal study of supine lateral DXA of the lumbar spine: a comparison with posteroanterior spine, hip and total body DXA. *Osteoporos Int.*, 6(6): 462-70; 1996
34. Blanch J, Pacifici R, Chines A : Pregnancy associated osteoporosis: report of two cases with long term bone density follow up. *Br J Rheumatol.* 33(3): 269-72; 1994
35. Blumsohn A, Naylor KE, Assiri AM, Eastell R: Different responses of biochemical markers of bone resorption to bisphosphonate therapy in Paget disease. *Clin Chem.* 41(11): 1592-8; 1995
36. Body JJ: [Treatment of osteoporosis: current aspects and perspectives] *Rev Med Brux.* 15(4): 282-6; 1994
37. Body JJ, Coleman RE, Piccart M: Use of bisphosphonates in cancer patients. *Cancer Treat Rev.* 22(4): 265-87; 1996
38. Bonde M, Garnero P, Fledelius C, Qvist P, Delmas PD, Christiansen C: Measurement of bone degradation products in serum using antibodies reactive with an isomerized form of an 8 amino acid sequence of the C telopeptide of type I collagen. *J Bone Miner Res.* 12(7): 1028-34; 1997
39. Bone HG, Downs RW Jr, Tucci JR, Harris ST, Weinstein RS, Licata AA, McClung MR, Kimmel DB, Gertz BJ, Hale E, Polvino WJ: Dose response relationships for alendronate treatment in osteoporotic elderly women. Alendronate Elderly Osteoporosis Study Centers. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(1): 265-74; 1997

40. Bowman MA, Spangler JG: Osteoporosis in women. *Prim Care*. 24(1): 27-36; 1997
41. Boyce RW, Paddock CL, Franks AF, Jankowsky ML, Eriksen EF: Effects of intermittent hPTH(1-34) alone and in combination with 1,25(OH)(2)D(3) or risedronate on endosteal bone remodeling in canine cancellous and cortical bone. *J Bone Miner Res*. 11(5): 600-13; 1996
42. Boyce RW, Paddock CL, Gleason JR, Sletsema WK, Eriksen EF: The effects of risedronate on canine cancellous bone remodeling: three dimensional kinetic reconstruction of the remodeling site. *J Bone Miner Res*. 10(2): 211-21; 1995a
43. Boyce RW, Wronski TJ, Ebert DC, Stevens ML, Paddock CL, Youngs TA, Gundersen HJ: Direct stereological estimation of three dimensional connectivity in rat vertebrae: effect of estrogen, etidronate and risedronate following ovariectomy. *Bone*. 16(2): 209-13; 1995b
44. Bradleigh LH, Perkash A, Linder SH, Sullivan GH, Bhatt HK, Perkash I: Deep venous thrombosis associated with heterotopic ossification. *Arch Phys Med Rehabil*. 73(3): 293-4; 1992
45. Braga V, Dorizzi R, Brocco G, Rossini M, Zamberlan N, Gatti D, Adami S: Clinical utility of a wheat germ precipitation assay for determination of bone alkaline phosphatase concentrations in patients with different metabolic bone diseases. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 33(7): 433-9; 1995
46. Brager R: Alendronate treatment for osteoporosis. *Adv Nurse Pract*. 5(3): 28-34; 1997
47. Brooke MM, Heard DL, de Lateur BJ, Moeller DA, Alquist AD: Heterotopic ossification and peripheral nerve entrapment: early diagnosis and excision. *Arch Phys Med Rehabil*. 72(6): 425-9; 1991
48. Brown JP, Kylstra JW, Bekker PJ, Axelrod DW, Siris ES, Altman RD, Singer FR: Risedronate in Paget's disease: preliminary results of a multicenter study. *Semin Arthritis Rheum*. 23(4): 272; 1994
49. Brumsen C, Bloem RM, Papapoulos SE: Paget's disease with osteolytic lesions: combining medical and surgical treatments. *Neth J Med*. 40(5-6): 292-8-1992
50. Bruni L, Giammaria P, Tozzi MC, Camparcola D, Scopinaro F, Imperato C: Fibrodysplasia ossificans progressiva. An 11 year old boy treated with a diphosphonate. *Acta Paediatr Scand*. 79(10): 994-8; 1990
51. Budayr AA, Zysset E, Jenzer A, Thiebaud D, Ammann P, Rizzoli R, Jaquet Muller F, Bonjour JP, Gertz B, Burckhardt P, et al: Effects of treatment of malignancy associated hypercalcemia on serum parathyroid hormone related protein. *J Bone Miner Res*. 9(4): 521-6, 1994
52. Buffo L, Rossini M, Buoncristiano A, Girardello S, Zamberlan N, Diani F, Adami S: [Diphosphonates: and alternative to estrogen therapy in postmenopausal osteoporosis. Experience with alendronate] *Minerva Ginecol*. 48(6): 263-72; 1996
53. Burckhardt P, Burnand B: The effect of treatment with calcitonin on vertebral fracture rate in osteoporosis. *Osteoporos Int* 3(1): 24-30; 1993
54. Buschbacher R, McKinley W, Buschbacher L, Devaney CW, Coplin B: Warfarin in prevention of heterotopic ossification. *Am J Phys Med Rehabil*. 71(2): 86-91; 1992
55. Busi S, Catalano A: [Reduction of the Nordin index after therapy with oral alendronate in patients with postmenopausal osteoporosis] *Clin Ter*. 146(12): 857-9; 1995
56. Cameron RB: Esophagitis dissecans superficialis and alendronate: case report. *Gastrointest Endosc*. 46(6): 562-3; 1997

57. Cardona JM, Pastor E: Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta analysis of published clinical trials. *Osteoporos Int.*, 7(3): 165-74; 1997
58. Carson MR, Winter MC, Travis SM, Welsh MJ: Pyrophosphate stimulates wild type and mutant cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl channels. *J Biol Chem.* Sep 1, 270(35): 20466-72; 1995
59. Chaouat D, Belange G, Danan S, De Vernejoul MC, Faures Quenet B, Chaouat Y: [A one year prospective study of disodium etidronate versus 17 beta estradiol in the prevention of postmenopausal osteoporosis] *Rev Rhum Ed Fr.* 60(5): 353-8; 1993
60. Chappard D, Petitjean M, Alexandre C, Vico L, Minaire P, Riffat G: Cortical osteoclasts are less sensitive to etidronate than trabecular osteoclasts. *J Bone Miner Res.* 6(7): 673-80; 1991
61. Charles J, Hunt JA: Heterotopic bone formation in abdominal incisions. *Hawaii Med J.* 51(3): 65-9; 1992
62. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ: Histomorphometric assessment of the long term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest.* 100(6): 1475-80; 1997
63. Chesnut CH 3d, Harris ST: Short term effect of alendronate on bone mass and bone remodeling in postmenopausal women. *Osteoporos Int.*, 3 Suppl 3: S17-9; 1993
64. Chesnut CH 3rd, McClung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST, Singer FR, Stock JL, Yood RA, Delmas PD, et al: Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med.* 99(2): 144-52; 1995
65. Chines A, Villareal D, Pacifici R: Paget's disease of bone affecting a single vertebra: clinical, radiologic, and histopathologic correlations. *Calcif Tissue Int.* 50(2): 115-7; 1992
66. Clemmesen B, Ravn P, Zegels B, Taquet AN, Christiansen C, Reginster JY: A 2 year phase II study with 1 year of follow up of risedronate (NE 58095) in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 7(5): 488-199795,
67. Cohen Solal ME, Roux C, Valentin Opran A, Dougados M, Amor B, De Vernejoul MC: Histomorphometric effect of six month treatment with oral Risedronate in patients with multiple myeloma. *Bone.* 14(3): 505-9; 1993
68. Coleman RE: Bisphosphonate treatment of bone metastases and hypercalcemia of malignancy. *Oncology Huntingt.* 5(8): 55-60, discussion 60-2, 65; 1991
69. Colina RE, Smith M, Kikendall JW, Wong RK: A new probable increasing cause of esophageal ulceration: alendronate. *Am J Gastroenterol.* 92(4): 704-6; 1997
70. Cooper C, Kanis JA, Compston J: How to assess drug efficacy in osteoporosis. *Lancet.* Mar 25, 345(8952): 743-4; 1995
71. Cosman F, Nieves J, Walliser J, Lindsay R: Postmenopausal osteoporosis: patient choices and outcomes. *Maturitas.* 22(2): 137-43; 1995
72. Costa L, Servodio Iammarrone C, Gigliotti S, Giuzio E, Buccafusca G: [Paget's disease: a case history, clinical and therapeutic contribution] *Arch Putti Chir Organi Mov.* 38(1): 177-86; 1990
73. Daragon A, Humez C, Michot C, Le Loet X, Grosbois B, Pouyol F, Euller Ziegler L, Azais I, Bernard JF, Menard JF, et al: Treatment of multiple myeloma with etidronate:

- results of a multicentre double blind study. Groupe d'Etudes et de Recherches sur le Myelome (GERM). *Eur J Med*. 2(8): 449-52; 1993
74. de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D, Pryor Tillotson S, Seleznick MJ, Pinkas H, Wang KK: Esophagitis associated with the use of alendronate [see comments] *N Engl J Med*. 335(14): 1016-21; 1996
 75. de Klerk JM, van Dijk A, van het Schip AD, Zonnenberg BA, van Rijk PP: Pharmacokinetics of rhenium 186 after administration of rhenium 186 HEDP to patients with bone metastases. *J Nucl Med*. 33(5): 646-51; 1992
 76. de Klerk JM, van het Schip AD, Zonnenberg BA, van Dijk A, Quirijnen JM, Blijham GH, van Rijk PP: Phase 1 study of rhenium 186 HEDP in patients with bone metastases originating from breast cancer [see comments] *J Nucl Med*. 37(2): 244-9; 1996a
 77. de Klerk JM, van het Schip AD, Zonnenberg BA, van Dijk A, Stokkel MP, Han SH, Blijham GH, van Rijk PP: Evaluation of thrombocytopenia in patients treated with rhenium 186 HEDP: guidelines for individual dosage recommendations. *J Nucl Med*. 35(9): 1423-8; 1994a
 78. de Klerk JM, Zonnenberg BA, Krouwer HG, Blijham GH, van Dijk A, van het Schip AD, van Die J, van Rijk PP: Transient cranial neuropathy in prostatic cancer with bone metastases after rhenium 186 HEDP treatment. *J Nucl Med*. 37(3): 465-7; 1996b
 79. de Klerk JM, Zonnenberg BA, van het Schip AD, van Dijk A, Han SH, Quirijnen JM, Blijham GH, van Rijk PP: Dose escalation study of rhenium 186 hydroxyethylidene diphosphonate in patients with metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med*. 21(10): 1114-20; 1994b
 80. de Ligny CL, Gelsema WJ, Hoevelaken TP, Schuring J: Investigation of two new [^{99m}Tc]Tc HEDP preparations that can be expected to give a better lesion to normal bone uptake ratio when used as bone scanning agents. *Nucl Med Biol*. 20(1): 23-9; 1993
 81. Delling G, Dreyer T, Hahn M, Vogel M, Rittinghaus EF, Hesch RD: [Morphologic study of iliac crest spongiosa in patients with osteoporosis treated according to the ADFR (activation, depression of resorption, formation, repeat the cycle) with parathyroid hormone and diphosphonates (Hannover PTH I study)] *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 128(1): 1-5; 1990
 82. Delmas PD, Balena R, Confravreux E, Hardouin C, Hardy P, Bremond A: Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double blind, placebo controlled study. *J Clin Oncol*. 15(3): 955-62; 1997
 83. DeMeo JH, Balseiro J, Cole TJ: Etidronate sodium therapy a cause of poor skeletal radiopharmaceutical uptake. *Semin Nucl Med*. 21(4): 332-4; 1991
 84. De Smet L, Roosen P, Zachee B, Fabry G: Monostotic localization of Paget disease in the hand. *Acta Orthop Belg*. 60(2): 184-6; 1994
 85. Devlin RD, Gutteridge DH, Prince RL, Retallack RW, Worth GK: Alterations in vitamin D metabolites during treatment of Paget's disease of bone with calcitonin or etidronate. *J Bone Miner Res*. 5(11): 1121-6; 1990
 86. Devogelaer JP, Broll H, Correa Rotter R, Cumming DC, De Deuxchaisnes CN, Geusens P, Hosking D, Jaeger P, Kaufman JM, Leite M, Leon J, Liberman U, Menkes CJ, Meunier PJ, Reid I, Rodriguez J, Romanowicz A, Seeman E, Vermeulen A, Hirsch LJ, Lombardi A, Plezia K, Santora AC, Yates AJ, Yuan W: Oral alendronate induces pro-

- gressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 18(2): 141-50; 1996
87. Devogelaer JP, Malghem J, Stasse P, Nagant de Deuxchaisnes C: Biological and radiological responses to oral etidronate and tiludronate in Paget's disease of bone. *Bone*. 20(3): 259-61; 1997
 88. Diamond T, McGuigan L, Barbagallo S, Bryant C: Cyclical etidronate plus ergocalciferol prevents glucocorticoid induced bone loss in postmenopausal women. *Am J Med*. 98(5): 459-63; 1995
 89. Diener KM: Bisphosphonates for controlling pain from metastatic bone disease [see comments] *Am J Health Syst Pharm*. 53(16): 1917-27; 1996
 90. Earnshaw SA, Worley A, Hosking DJ: Current diet does not relate to bone mineral density after the menopause. The Nottingham Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) Study Group. *Br J Nutr*. 78(1): 65-72; 1997
 91. Eckelt U, Franke WG: [Bone scintiscan of the mandible after tension bolt osteosynthesis of condylar fractures] *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichtschir*. 15(2): 116-20; 1991
 92. Eisinger J, Clairet D: Effects of silicon, fluoride, etidronate and magnesium on bone mineral density: a retrospective study. *Magnes Res*. 6(3): 247-9; 1993
 93. Endo N, Rutledge SJ, Opas EE, Vogel R, Rodan GA, Schmidt A: Human protein tyrosine phosphatase sigma: alternative splicing and inhibition by bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 11(4): 535-43; 1996
 94. Englaro EE, Schroder LE, Thomas SR, Williams CC, Maxon HR 3d: Safety and efficacy of repeated sequential administrations of Re 186(Sn)HEDP as palliative therapy for painful skeletal metastases. Initial case reports of two patients. *Clin Nucl Med*. 17(1): 41-4; 1992
 95. Ensrud KE, Black DM, Harris F, Ettinger B, Cummings SR: Correlates of kyphosis in older women. The Fracture Intervention Trial Research Group. *J Am Geriatr Soc*. 45(6): 682-7; 1997
 96. Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett Connor E, Quandt SA, Thompson DE, Karpf DB: Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial [see comments] *Arch Intern Med*. 157(22): 2617-24; 1997
 97. Eriksen EF: [Etidronate versus alendronate (letter)] *Tidsskr Nor Laegeforen*. 118(6): 949-50; 1998
 98. Eulry F, Poirier JM, Perard D, Bergamasco P, Lechevalier D, Magnin J: Cauda equina syndrome with pagetic vertebral fusion. Clinical recovery under calcium vitamin D supplementation plus clodronate after apparent failure of pamidronate and acquired resistance to etidronate. *Rev Rhum Engl Ed*. 64(7-9): 495-9; 1997
 99. Evans RA, Somers NM, Dunstan CR, Royle H, Kos S: The effect of low dose cyclical etidronate and calcium on bone mass in early postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 3(2): 71-5; 1993
 100. Eyres KS, Marshall P, McCloskey E, Douglas DL, Kanis JA: Spontaneous fractures in a patient treated with low doses of etidronic acid (disodium etidronate). *Drug Saf*. Mar 7(2): 162-5; 1992
 101. Fairney A, Kyd P, Thomas E, Wilson J: The use of cyclical etidronate in osteoporosis: changes after completion of 3 years treatment. *Br J Rheumatol*. 37(1): 51-6; 1998

102. Falcini F, Trapani S, Ermini M, Brandi ML: Intravenous administration of alendronate counteracts the in vivo effects of glucocorticoids on bone remodeling. *Calcif Tissue Int.* 58(3): 166-9; 1996
103. Fatemi S, Singer FR, Rude RK: Effect of salmon calcitonin and etidronate on hypercalcemia of malignancy [see comments] *Calcif Tissue Int.* 50(2): 107-9; 1992
104. Ferro Flores G, Lezama Carrasco J: A freeze dried kit formulation for the preparation of 99mTc EHDP MoAb IOR CEA1 complex. *Nucl Med Biol.* 21(7): 1013-6; 1994
105. Fialka V, Schimmerl S, Schurawitzki H, Schneider B, Uher E: [Comparative clinical, roentgenologic, scintigraphic and nuclear magnetic resonance tomography studies in sympathetic reflex dystrophy] *Wien Med Wochenschr.* 141(17): 383-8; 1991
106. Filipponi P, Pedetti M, Beghe F, Giovagnini B, Miam M, Cristallini S: Effects of two different bisphosphonates on Paget's disease of bone: ICTP assessed. *Bone.* 15(3): 261-7; 1994
107. Fleisch H: New bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporos Int.*, 3 Suppl 2: S15-22; 1993
108. Fleisch HA: Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med.* 29(1): 55-62; 1997
109. Flores JF, Rude RK, Chapman RA, Belani CP, Chang AY, Pritchard JD, Hoff JV: Evaluation of a 24 hour infusion of etidronate disodium for the treatment of hypercalcemia of malignancy. *Cancer.* 15, 73(10): 2527-34; 1994
110. Flores JF, Singer FR, Rude RK: Effectiveness of a 24 hour infusion of etidronate disodium in the treatment of hypercalcemia of malignant disease. A dose ranging pilot study. *Miner Electrolyte Metab.* 17(6): 390-5; 1991
111. Fong JH, Ingber DE: Modulation of adhesion dependent cAMP signaling by echistatin and alendronate. *Biochem Biophys Res Commun* 221(1): 19-24; 1996
112. Forbes RB, Grant DJ, MacWalter RS: Cyclical etidronate and calcium carbonate (with citrate) supplementation for osteoporosis unmasking primary hyperparathyroidism. *Scott Med J.* 40(6): 177-8; 1995
113. Fox JL, Yu D, Otsuka M, Higuchi WI, Wong J, Powell G: Combined effects of laser irradiation and chemical inhibitors on the dissolution of dental enamel. *Caries Res.* 26(5): 333-9; 1992a
114. Fox JL, Yu D, Otsuka M, Higuchi WI, Wong J, Powell GL: Initial dissolution rate studies on dental enamel after CO2 laser irradiation. *J Dent Res.* 71(7): 1389-98; 1992b
115. Francis RM, Anderson FH, Torgerson DJ: A comparison of the effectiveness and cost of treatment for vertebral fractures in women. *Br J Rheumatol.* 34(12): 1167-71; 1995
116. Fraser WD: Paget's disease of bone. *Curr Opin Rheumatol.* 9(4): 347-54; 1997
117. Frith JC, Monkkonen J, Blackburn GM, Russell RG, Rogers MJ: Clodronate and liposome encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5' (beta, gamma dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res.* 12(9): 1358-67; 1997
118. Frolik CA, Bryant HU, Black EC, Magee DE, Chandrasekhar S: Time dependent changes in biochemical bone markers and serum cholesterol in ovariectomized rats: effects of raloxifene HCl, tamoxifen, estrogen, and alendronate. *Bone.* 18(6): 621-7; 1996
119. Fromm J: Selections from current literature: hormone therapy in postmenopausal women. *Fam Pract.* 8(3): 288-92; 1991

120. Gallacher SJ, Boyle IT, Capell HA: Pseudogout associated with the use of cyclical etidronate therapy. *Scott Med J.* 36(2): 49; 1991
121. Gallien P, Nicolas B, Le Bot MP, Robineau S, Rivier I, Sarkis S, Brissot R: [Heterotopic ossification and vascular compression] *Rev Rhum Ed Fr.* 61(11): 823-8; 1994
122. Garcia Delgado I, Prieto S, Gil Fraguas L, Robles E, Rutilanchas JJ, Hawkins F: Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation. *Calcif Tissue Int.* 60(2): 155-9; 1997
123. Garcia Moreno C, Serrano S, Nacher M, Farre M, Diez A, Marinoso ML, Carbonell J, Mellibovsky L, Nogues X, Ballester J, Aubia J: Effect of alendronate on cultured normal human osteoblasts. *Bone.* 22(3): 233-9; 1998
124. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD: Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 79(6): 1693-700; 1994
125. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Freeman A, Quan H, Lassetter KC, Mucklow JC, Porras AG: Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther.* 58(3): 288-98; 1995
126. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Porras AG: Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteoporos Int.* 3 Suppl 3: S13-6; 1993
127. Gertz BJ, Shao P, Hanson DA, Quan H, Harris ST, Genant HK, Chesnut CH 3rd, Eyre DR: Monitoring bone resorption in early postmenopausal women by an immunoassay for cross linked collagen peptides in urine. *J Bone Miner Res.* 9(2): 135-42; 1994
128. Gibaldi M: Prevention and treatment of osteoporosis: does the future belong to hormone replacement therapy? *J Clin Pharmacol.* 37(12): 1087-99; 1997
129. Giglio MJ, Frid A, Bozzini CE: Influence of bisphosphonate on the negative erythropoietic effects of uranyl nitrate. *Int J Clin Lab Res.* 27(3): 199-201; 1997
130. Girelli CM, Reguzzoni G, Rocca F: [Alendronate induced esophagitis. A report of 2 cases] *Recenti Prog Med.* 88(5): 223-5; 1997
131. Giuliani N, Pedrazzoni M, Passeri G, Girasole G: Bisphosphonates inhibit IL 6 production by human osteoblast like cells. *Scand J Rheumatol.* 27(1): 38-41; 1998
132. Gloth FM 3d: Use of a bisphosphonate (etidronate) to improve metastatic bone pain in three hospice patients. *Clin J Pain.* 11(4): 333-5; 1995
133. Gocmen A, Toppare MF, Kiper N, Buyukpamukcu N: Treatment of pulmonary alveolar microlithiasis with a diphosphonate preliminary results of a case. *Respiration.* 1992, 59(4): 250-2; 1992
134. Gonnelli S, Rottoli P, Cepollaro C, Pondrelli C, Cappiello V, Vagliasindi M, Gennari C: Prevention of corticosteroid induced osteoporosis with alendronate in sarcoid patients. *Calcif Tissue Int.* 61(5): 382-5; 1997
135. Graham DY, Malaty HM, Goodgame R: Primary amino bisphosphonates: a new class of gastrotoxic drugs comparison of alendronate and aspirin. *Am J Gastroenterol.* 92(8): 1322-5; 1997
136. Grauer A, Klar B, Knaus J, Scharla SH, Ziegler R: [Bisphosphonate therapy of Paget's disease of bone with pamidronate] *Med Klin.* 91(1): 14-9; 1996
137. Greenspan SL, Holland S, Maitland Ramsey L, Poku M, Freeman A, Yuan W, Kher U, Gertz B: Alendronate stimulation of nocturnal parathyroid hormone secretion: a mechanism to explain the continued improvement in bone mineral density accompanying

- alendronate therapy [published erratum appears in *Proc Assoc Am Physicians* 108(4):following table of contents] *Proc Assoc Am Physicians*. 108(3): 230-8; 1996
138. Greenspan SL, Resnick NM: Fracture risk in woman with osteoporosis: must tennis cease? *JAMA* 269(10): 1306; 1993
 139. Greenwald RA, Stein B, Miller F: Rapid skeletal turnover and hypercalcemia associated with markedly elevated interleukin 6 levels in a young black man. *Bone*. 22(3): 285-8; 1998
 140. Grigoriev AI, Morukov BV, Oganov VS, Rakhmanov AS, Buravkova LB: Effect of exercise and bisphosphonate on mineral balance and bone density during 360 day antiorthostatic hypokinesia. *J Bone Miner Res*. 7 Suppl 2: S449-55; 1992
 141. Guanabens N, Pares A, Monegal A, Peris P, Pons F, Alvarez L, de Osaba MJ, Roca M, Torra M, Rodes J: Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. *Gastroenterology*. 113(1): 219-24; 1997
 142. Guanabens N, Peris P, Monegal A, Pons F, Collado A, Munoz Gomez J: Lower extremity stress fractures during intermittent cyclical etidronate treatment for osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 54(5): 431-4; 1994
 143. Gucalp R, Ritch P, Wiernik PH, Sarma PR, Keller A, Richman SP, Tauer K, Neidhart J, Mallette LE, Siegel R, et al: Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer related hypercalcemia. *J Clin Oncol*. 10(1): 134-42; 1992
 144. Guerra UP, Englaro E, Cattaruzzi E: Palliative therapy with rhenium 186 HEDP for bone metastases of breast cancer. *Tumori*. 83(2): 560-2; 1997
 145. Guerrero R, Diaz Martin MA, Diaz Diego EM, Disla T, Rapado A, de la Piedra C: New biochemical markers of bone resorption derived from collagen breakdown in the study of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 6(4): 297-302; 1996
 146. Gurlek A, Bayraktar M, Gedik O: Comparison of calcitriol treatment with etidronate calcitriol and calcitonin calcitriol combinations in Turkish women with postmenopausal osteoporosis: a prospective study. *Calcif Tissue Int*. 61(1): 39-43; 1997
 147. Haddad JG: Paget's disease of bone. *Curr Ther Endocrinol Metab*. 5: 525-7; 1994
 148. Harris ST, Gertz BJ, Genant HK, Eyre DR, Survill TT, Ventura JN, DeBrock J, Ricerca E, Chesnut CH 3d: The effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 76(6): 1399-406; 1993
 149. Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P, Miller PD, Licata AA, Chesnut CH 3d: Four year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy [see comments] *Am J Med*. 95(6): 557-67; 1993
 150. Hasling C, Charles P, Jensen FT, Mosekilde L: A comparison of the effects of oestrogen/progestogen, high dose oral calcium, intermittent cyclic etidronate and an ADFR regime on calcium kinetics and bone mass in postmenopausal women with spinal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 4(4): 191-203; 1994
 151. Hauselmann HJ: [Does alendronate reduce the risk of fractures in postmenopausal women with osteoporosis?] *Schweiz Rundsch Med Prax*. Apr 9, 86(15): 613; 1997
 152. Heaney A, Steele I, Taggart H: Long term efficacy of cyclical etidronate therapy in postmenopausal osteoporosis. *Ir J Med Sci*. 166(4): 257-9; 1997

153. Heaney RP, Yates AJ, Santora AC 2nd: Bisphosphonate effects and the bone remodeling transient. *J Bone Miner Res.* 12(8): 1143-51; 1997
154. Heikkinen JE, Selander KS, Laitinen K, Arnala I, Vaananen HK: Short term intravenous bisphosphonates in prevention of postmenopausal bone loss. *J Bone Miner Res.* 12(1): 103-10; 1997
155. Herd RJ, Balena R, Blake GM, Ryan PJ, Fogelman I: The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy: a 2 year, double blind, placebo controlled study. *Am J Med.* 103(2): 92-9; 1997
156. Hirsch LJ, Pryor Tillotson S: An overview of the results of clinical trials with alendronate, a promising treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Ann Ital Med Int.* 10 Suppl: 22S 28S; 1995
157. Hochberg MC: Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Rev Rhum Engl Ed.* Jun 30, 64(6 Suppl): 53S 55S; 1997
158. Hodsman A, Adachi J, Olszynski W: Prevention and management of osteoporosis: consensus statements from the Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada. 6. Use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *CMAJ.* 155(7): 945-8; 1996
159. Hommeyer SH, Varney DM, Eary JF: Skeletal nonvisualization in a bone scan secondary to intravenous etidronate therapy. *J Nucl Med.* 33(5): 748-50; 1992
160. Hooker RS: Management of established osteoporosis. *Lippincotts Prim Care Pract.* 2(1): 32-7; 1998
161. Hosie G, Albert S, Glynn C: Osteoporotic vertebral collapse in a woman. *Practitioner.* 238(1539): 421-4; 1994
162. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, Yates AJ: Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med.* 338(8): 485-92; 1998
163. Hosking DJ, Eusebio RA, Chines AA: Paget's disease of bone: reduction of disease activity with oral risedronate. *Bone.* 22(1): 51-5; 1998
164. Hung JC, Appleton RE, Abernethy L: Myositis ossificans complicating severe Guillain Barre syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 39(11): 775-6; 1997
165. Hurvitz EA, Mandac BR, Davidoff G, Johnson JH, Nelson VS: Risk factors for heterotopic ossification in children and adolescents with severe traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 73(5): 459-62; 1992
166. Hyvonen PM, Kowolik MJ: Human neutrophil priming: chemiluminescence modified by hydroxyapatite and three bisphosphonates in vitro. *J Clin Lab Immunol.* 40(2): 69-76; 1993
167. Inoue K, Imai S, Iwasaki A, Egawa M, Hukuda S: Etretinate induced heterotopic bone formation about the hip joint. A case report including ultrastructural study. *Clin Orthop.* (308): 139-45; 1994
168. Isenbarger DW, Chapin BL: Osteoporosis. Current pharmacologic options for prevention and treatment. *Postgrad Med.* 101(1): 129-32, 136-7, 141-2; 1997
169. Jeal W, Barradell LB, McTavish D: Alendronate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Drugs.* 53(3): 415-34; 1997

170. Jee WS, Lin BY, Ma YF, Ke HZ: Extra cancellous bone induced by combined prostaglandin E2 and risedronate administration is maintained after their withdrawal in older female rats. *J Bone Miner Res.* 10(6): 963-70; 1995
171. Kanis JA, Gertz BJ, Singer F, Ortolani S: Rationale for the use of alendronate in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 5(1): 1-13; 1995
172. Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC Jr, Adami S, Harris ST, Santora AC 2nd, Hirsch LJ, Oppenheimer L, Thompson D: Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups [see comments] *JAMA.* Apr 9, 277(14): 1159-64; 1997
173. Kasting GB, Francis MD: Retention of etidronate in human, dog, and rat. *J Bone Miner Res.* 7(5): 513-22; 1992
174. Katsumata T, Nakamura T, Ohnishi H, Sakurama T: Intermittent cyclical etidronate treatment maintains the mass, structure and the mechanical property of bone in ovariectomized rats. *one Miner Res.* 10(6) 21-31; 1995
175. Kedlaya D, Brandstater ME, Lee JK: Immobilization hypercalcemia in incomplete paraplegia: successful treatment with pamidronate. *Arch Phys Med Rehabil.* 79(2): 222-5; 1998
176. Keen RW, Spector TD: Alendronate: a new bisphosphonate for the treatment of osteoporosis. *Br J Clin Pract.* 50(4): 211-7; 1996
177. Kemink SA, Smals AG, Kloppenborg PW: [Systemic mastocytosis as a cause of osteoporosis (see comments)] *Ned Tijdschr Geneesk.* 140(24): 1277-9; 1996
178. Kemp KB: From the Congressional Office of Technology Assessment. *JAMA.* Apr 12, 273(14): 1082; 1995
179. Kennedy DW, Hoffer ME, Holliday M: The effects of etidronate disodium on progressive hearing loss from otosclerosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 109(3 Pt 1): 461-7; 1993
180. Kent AB, Weinstein RS: Case report: hypercalcemia in acute myeloblastic leukemia is caused by osteoclast activation. *Am J Med Sci.* 306(3): 169-73; 1993
181. Kessenich CR: Update on pharmacologic therapies for osteoporosis. *Nurse Pract.* 21(8): 19-24; 1996
182. Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, Kline WF, Matuszewski BK, McCloskey EV, Beneton MN, Gertz BJ, Sciberras DG, Holland SD, Orgee J, Coombes GM, Rogers SR, Porras AG: Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 12(10): 1700-7; 1997a
183. Khan SA, Vasikaran S, McCloskey EV, Beneton MN, Rogers S, Coulton L, Orgee J, Coombes G, Kanis JA: Alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone.* 20(3): 263-71; 1997b
184. Kirk JK, Spangler JG: Alendronate: a bisphosphonate for treatment of osteoporosis [see comments] *Am Fam Physician.* Nov 1, 54(6): 2053-60; 1996
185. Kline WF, Matuszewski BK: Improved determination of the bisphosphonate alendronate in human plasma and urine by automated precolumn derivatization and high performance liquid chromatography with fluorescence and electrochemical detection. *J Chromatogr.* 583(2): 183-93; 1992
186. Kline WF, Matuszewski BK, Bayne WF: Determination of 4 amino 1 hydroxybutane 1,1 bisphosphonic acid in urine by automated pre column derivatization with 2,3

- naphthalene dicarboxyaldehyde and high performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatogr.*, 534: 139-49; 1990
187. Kljuchnikov S, Pitkanen O, Raivio KO, Andersson S: Haemolysis in adult and neonatal erythrocytes caused by autoxidation of lipid emulsion (Intralipid). *Acta Paediatr.* 82(4): 348-51; 1993
188. Kochi K, Okita M, Isono M, Shigemoto S, Watanabe K, Shigemoto M, Matsuura Y: An experience of ischemic limb salvage associated with myositis ossificans of the left thigh. *Hiroshima J Med Sci.* 43(2): 77-9; 1994
189. Kopjar B, Bjorndal A: [Prevention of osteoporosis related fractures with alendronate] *Tidsskr Nor Laegeforen.* 118(4): 518-9; 1998
190. Koster JC, Hackeng WH, Mulder H: Diminished effect of etidronate in vitamin D deficient osteopenic postmenopausal women. *Eur J Clin Pharmacol.*, 51(2): 145-7; 1996
191. Kowolik MJ, Hyvonen PM, Sutherland R, Raeburn JA: The effect of two bisphosphonates on human neutrophil chemiluminescence and myeloperoxidase activity. *Biolumin Chemilumin.* 6(4): 223-6; 1991
192. Kristiansen IS, Falch JA, Andersen L, Aursnes I: [Use of alendronate in osteoporosis is it cost effective?] *Tidsskr Nor Laegeforen.* 117(18): 2619-22; 1997
193. Lacy ME, Bevan JA, Boyce RW, Geddes AD Antiresorptive drugs and trabecular bone turnover: validation and testing of a computer model. *Calcif Tissue Int.* 54(3): 179-85; 1994
194. Latham BB, Osterman J, Lin T, Nankin HR: Immobilization hypercalcemia in an adult patient with pancreatitis and sepsis: case report. *J S C Med Assoc.* 88(12): 570-2; 1992
195. Leidig Bruckner G, Genant HK, Minne HW, Storm T, Thamsborg G, Bruckner T, Sauer P, Schilling T, Soerensen OH, Ziegler R: Comparison of a semiquantitative and a quantitative method for assessing vertebral fractures in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 4(3): 154-61; 1994
196. Lems WF, Jacobs JW, Bijlsma JW, van Veen GJ, Houben HH, Haanen HC, Gerrits MI, van Rijn HJ: Is addition of sodium fluoride to cyclical etidronate beneficial in the treatment of corticosteroid induced osteoporosis? *Ann Rheum Dis.* 56(6): 357-63; 1997
197. Levine J, Nelson D: Esophageal stricture associated with alendronate therapy. *Am J Med.* 102(5): 489-91; 1997
198. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group [see comments] *N Engl J Med.* 333(22): 1437-43; 1995
199. Licata AA: Bisphosphonate therapy [see comments] *Am J Med Sci.* 313(1): 17-22; 1997
200. Lilley LL, Guanci R: Avoiding alendronate related esophageal irritation. *Am J Nurs.* 97(7): 12-4; 1997
201. Li M, Mosekilde L, Sogaard CH, Thomsen JS, Wronski TJ: Parathyroid hormone monotherapy and cotherapy with antiresorptive agents restore vertebral bone mass and strength in aged ovariectomized rats. *Bone.* 16(6): 629-35; 1995

202. Limouris G, Shukla SK, Manetou A, Kouvaris I, Plataniotis G, Triantafyllou N, Rigas AV, Vlahos L: Rhenium 186 HEDP palliative treatment in disseminated bone metastases due to prostate cancer. *Anticancer Res.* 7(3B): 1699-704; 1997a
203. Limouris GS, Shukla SK, Condi Paphiti A, Gennatas C, Kouvaris I, Vitoratos N, Manetou A, Dardoufas C, Rigas V, Vlahos L: Palliative therapy using rhenium 186 HEDP in painful breast osseous metastases. *Anticancer Res.* 17(3B): 1767-72; 1997b
204. Limouris GS, Skukla SK: Gastric uptake during Re 186 HEDP bone scintigraphy. *Anticancer Res.* 17(3B): 1779-81; 1997c
205. Lin BY, Jee WS, Ma YF, Ke HZ, Kimmel DB, Li XJ: Effects of prostaglandin E2 and risedronate administration on cancellous bone in older female rats. *Bone.* 15(5): 489-96; 1994
206. Lin WY, Lin CP, Yeh SJ, Hsieh BT, Tsai ZT, Ting G, Yen TC, Wang SJ, Knapp FF Jr, Stabin MG: Rhenium 188 hydroxyethylidene diphosphonate: a new generator produced radiotherapeutic drug of potential value for the treatment of bone metastases. *Eur J Nucl Med.* 24(6): 590-5; 1997
207. Lippin Y, Shvoron A, Faibel M, Tsur H: Vocal cords dysfunction resulting from heterotopic ossification in a patient with burns. *J Burn Care Rehabil.* Mar 15(2): 169-73; 1994
208. LoCascio V, Braga V, Bertoldo F, Bettica P, Pasini AF, Stefani L, Moro L: Effect of bisphosphonate therapy and parathyroidectomy on the urinary excretion of galactosylhydroxylysine in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol Oxf.* 41(1): 47-51; 1994
209. Lombardi A, Santora AC: Clinical trials with bisphosphonates. *Ann Ital Med Int.* 7(3 Suppl): 158S 165S; 1992
210. Lupoli G, Nuzzo V, Di Carlo C, Affinito P, Vollery M, Vitale G, Cascone E, Arlotta F, Nappi C: Effects of alendronate on bone loss in pre and postmenopausal hyperthyroid women treated with methimazole. *Gynecol Endocrinol.* 10(5): 343-8; 1996
211. Lyritis GP, Tsakalacos N, Paspatis I, Skarantavos G, Galanos A, Androulakis C: The effect of a modified etidronate cyclical regimen on postmenopausal osteoporosis: a four year study. *Clin Rheumatol.* 16(4): 354-60; 1997
212. Maconi G, Porro GB: Multiple ulcerative esophagitis caused by alendronate [see comments] *Am J Gastroenterol.* 90(10): 1889-90; 1995
213. Mariotta S, Guidi L, Mattia P, Torrelli L, Pallone G, Pedicelli G, Bisetti A: Pulmonary microlithiasis. Report of two cases. *Respiration.* 64(2): 165-9; 1997
214. Maughan KL: Preventing osteoporotic fractures with alendronate. *J Fam Pract.* 44(4): 336; 1997
215. Maxon HR 3d, Schroder LE, Hertzberg VS, Thomas SR, Englaro EE, Samaratunga R, Smith H, Moulton JS, Williams CC, Ehrhardt GJ, et al: Rhenium 186(Sn)HEDP for treatment of painful osseous metastases: results of a double blind crossover comparison with placebo. *J Nucl Med.* 32(10): 1877-81; 1991
216. Maxon HR 3d, Schroder LE, Thomas SR, Hertzberg VS, Deutsch EA, Scher HI, Samaratunga RC, Libson KF, Williams CC, Moulton JS, et al: Re 186(Sn) HEDP for treatment of painful osseous metastases: initial clinical experience in 20 patients with hormone resistant prostate cancer. *Radiology.* 176(1): 155-9; 1990
217. Ma Y, Jee WS, Chen Y, Gasser J, Ke HZ, Li XJ, Kimmel DB: Partial maintenance of extra cancellous bone mass by antiresorptive agents after discontinuation of human

- parathyroid hormone (1-38) in right hindlimb immobilized rats. *J Bone Miner Res.* 10(11): 1726-34; 1995
218. Ma YF, Pan Z, Jee WS, Lin CH, Liang HH, Chen H, Pun S, Li XJ: Intermittent on/off prostaglandin E2 and risedronate are equally anabolic as daily PGE2 alone treatment in cortical bone of ovariectomized rats. *J Bone Miner Res.* 12(12): 2108-12; 1997
219. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS, Fuleihan G el H, Reda C, Yates AJ, Ravn P: Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group [see comments] *Ann Intern Med.* 128(4): 253-61; 1998
220. McClung MR: Current bone mineral density data on bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 19(5 Suppl): 195S 198S; 1996
221. Melsen F, Steiniche T: Bone histomorphometry 1993. *Osteoporos Int.* 3 Suppl 1: 98-9; 1993
222. Melton ME, Kochman ML: Reversal of severe osteoporosis with vitamin B12 and etidronate therapy in a patient with pernicious anemia. *Metabolism.* 43(4): 468-9; 1994
223. Meunier PJ, Boivin G: Bone mineral density reflects bone mass but also the degree of mineralization of bone: therapeutic implications. *Bone.* 21(5): 373-7; 1997
224. Meunier PJ, Confavreux E, Tupinon I, Hardouin C, Delmas PD, Balena R: Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate therapy (a double blind, placebo controlled study and 1 year follow up) [see comments] *J Clin Endocrinol Metab.* 82(9): 2784-91; 1997
225. Meunier PJ, Vignot E: Therapeutic strategy in Paget's disease of bone. *Bone.* 17(5 Suppl): 489S 491S; 1995
226. Meythaler JM, Tuel SM, Cross LL: Successful treatment of immobilization hypercalcemia using calcitonin and etidronate. *Arch Phys Med Rehabil.* 74(3): 316-9; 1993
227. Millard PS: Corticosteroid induced bone loss. *J Fam Pract.* 42(4): 347; 1996
228. Miller PD, Neal BJ, McIntyre DO, Yanover MJ, Anger MS, Kowalski L: Effect of cyclical therapy with phosphorus and etidronate on axial bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Osteoporos Int.* 1(3): 171-6; 1991
229. Miller PD, Watts NB, Licata AA, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Jackson RD, Hoseyni MS, Schoenfeld SL, Valent DJ, Chesnut CH 3rd, Ross PD: Cyclical etidronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis: efficacy and safety after seven years of treatment. *Am J Med.* 103(6): 468-76; 1997
230. Millest AJ, Breen SA, Loveday BE, Clarkson PN, Simpson CA, Waterton JC, Johnstone D: Effects of an inhibitor of cathepsin L on bone resorption in thyroparathyroidectomized and ovariectomized rats. *Bone.* 20(5): 465-71; 1997
231. Mitlak BH, Hutchison JS, Kaufman SD, Nussbaum SR: Parathyroid hormone related peptide mediates hypercalcemia in an islet cell tumor of the pancreas. *Horm Metab Res.* 23(7): 344-6; 1991
232. Moe SM: The treatment of steroid induced bone loss in transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 6(6): 544-9; 1997
233. Monfort Gouraud M, Lanza M, Meyer A, Roussel M, Badoual J: [A rare cause of hypercalcemia: familial hypocalciuric hypercalcemia] *Arch Fr Pediatr.* 50(4): 335-7; 1993

234. Monkkinen J, Taskinen M, Auriola SO, Urtti A: Growth inhibition of macrophage like and other cell types by liposome encapsulated, calcium bound, and free bisphosphonates in vitro. *J Drug Target* 2(4): 299-308; 1994
235. Monno S, Yokozawa T, Mizushima Y, Nakayama J, Ohgaku S, Kato H, Takasu N, Kobayashi M: Primary hyperparathyroidism masquerading as immobilization hypercalcemia: report of an illustrative case. *Endocr J.* 40(1): 35-9; 1993
236. Montessori ML, Scheele WH, Netelenbos JC, Kerkhoff JF, Bakker K: The use of etidronate and calcium versus calcium alone in the treatment of postmenopausal osteopenia: results of three years of treatment. *Osteoporos Int.*, 7(1): 52-8; 1997
237. Montoya Molina CE, Sepulveda Mendez J, Arteaga de Murphy C, Melendez Alafort L, Rojas Bautista JC, Lopez Alvarenga JC: [99m Tc alendronate as a new option in bone gammagraphy] *Rev Invest Clin.* 49(5): 373-7; 1997
238. Morales Piga A, Corres Gonzalez J, Perez Ruiz F: [The long term results of ethanehydroxydiphosphonate treatment in Paget's disease of bone] *Rev Clin Esp.* 189(5): 213-7; 1991
239. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC Jr: Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow up. *J Clin Endocrinol Metab.* 83(2): 396-402; 1998
240. Mosekilde L, Sogaard CH, McOsker JE, Wronski TJ: PTH has a more pronounced effect on vertebral bone mass and biomechanical competence than antiresorptive agents (estrogen and bisphosphonate) assessed in sexually mature, ovariectomized rats. *Bone* 15(4): 401-8; 1994
241. Mukherjee T, Barad D, Turk R, Freeman R: A randomized, placebo controlled study on the effect of cyclic intermittent etidronate therapy on the bone mineral density changes associated with six months of gonadotropin releasing hormone agonist treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 175(1): 105-9; 1996
242. Mulder H, Struys A: Intermittent cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid induced bone loss. *Br J Rheumatol.* 33(4): 348-50; 1994
243. Murphy KJ, Line BR, Malfetano J: Etidronate therapy decreases the sensitivity of bone scanning with methylene diphosphonate labelled with technetium 99m. *Can Assoc Radiol J.* 48(3): 199-202; 1997
244. Myers ER, Wilson SE: Biomechanics of osteoporosis and vertebral fracture. *Spine.* 22(24 Suppl): 25S 31S; 1997
245. Nakanishi Y, Takayama K, Hara N: [Paraneoplastic syndrome] *Gan To Kagaku Ryo-ho.* 24 Suppl 3: 445-50; 1997
246. Narra VR, Sastry KS, Goddu SM, Howell RW, Strand SE, Rao DV: Relative biological effectiveness of 99mTc radiopharmaceuticals. *Med Phys.* 21(12): 1921-6; 1994
247. Nemoto R, Sato S, Nishijima Y, Miyakawa I, Koiso K, Harada M: Effects of a new bisphosphonate (AHBuBP) on osteolysis induced by human prostate cancer cells in nude mice. *J Urol.* 144(3): 770-4; 1990
248. Nightingale SL: From the Food and Drug Administration. *JAMA.* 274(20): 1578; 1995
249. Novikov AI, Ermolenko AE, Ermakova IP, Baeva LB, Levitskii ER: [Dynamic scintigraphy with sodium 1 hydroxy ethane 1,1 diphosphonate for the differential diagnosis of osteomalacia in patients in the terminal stage of chronic kidney failure] *Urol Nefrol Mosk.* (2): 11-5; 1990

250. Nussbaum SR, Warrell RP Jr, Rude R, Glusman J, Bilezikian JP, Stewart AF, Stepanavage M, Sacco JF, Averbuch SD, Gertz BJ: Dose response study of alendronate sodium for the treatment of cancer associated hypercalcemia. *J Clin Oncol.* 11(8): 1618-23; 1993
251. O'Doherty DP, Bickerstaff DR, McCloskey EV, Hamdy NA, Beneton MN, Harris S, Mian M, Kanis JA: Treatment of Paget's disease of bone with aminohydroxybutylidene bisphosphonate. *J Bone Miner Res.* 5(5): 483-91; 1990
252. O'Doherty DP, Gertz BJ, Tindale W, Sciberras DG, Survill TT, Kanis JA: Effects of five daily 1 h infusions of alendronate in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 7(1): 81-7; 1992
253. O'Doherty DP, McCloskey EV, Vasikaran S, Khan S, Kanis JA: The effects of intravenous alendronate in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res.* 10(7): 1094-100; 1995
254. Ohne Autoenangabe: Warning about oesophagitis with Fosamax [news] *Lancet.* 347(9006): 959; 1996
255. Ohne Autoreenangabe: [Fosamax newest scientific information. Prague, 14 November 1997] *Dtsch Med Wochenschr.* 124(5): 1-4; 1998
256. Ohne Autoreenangabe: AACE Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *J Fla Med Assoc.* 83(8): 552-66; 1996
257. Ohne Autoreenangabe: Alendronate reaches U.S. market for osteoporosis, Paget's disease [news] *Am J Health Syst Pharm.* 52(22): 2513-4; 1995a
258. Ohne Autoreenangabe: Bone densitometry. *Med Lett Drugs Ther.* Nov 22, 38(988): 103-4; 1996a
259. Ohne Autoreenangabe: Contradictory hormone studies renew debate over breast cancer link [news] *Am J Health Syst Pharm.* 52(19): 2066, 2076; 1995b
260. Ohne Autoreenangabe: Etidronate for postmenopausal osteoporosis. *Med Lett Drugs Ther.* 32 (833): 111-2; 1990
261. Ohne Autoreenangabe: New drugs for osteoporosis. *Med Lett Drugs Ther.* Jan 5, 38(965): 1-3, 1996b
262. Ohne Autoreenangabe: Osteoporosis. ACOG technical bulletin number 167 1992. *Int J Gynaecol Obstet.* 41(3): 291-7; 1993
263. Ohne Autoreenangabe: Postmarketing surveillance indicates need for better education of patients taking alendronate [news] *Am J Health Syst Pharm.* 53(9): 986; 1996
264. Ohne Autoreenangabe: Study in 25 patients shows gallium nitrate superior therapy for hypercalcemia in cancer patients [news] *Oncology Huntingt.* 4(10): 57-8; 1990
265. Olszynski WP: [Use of bisphosphates in treatment of primary and secondary osteoporosis] *Pol Tyg Lek.* 50(44-47): 56-8; 1995
266. Ohne Autoreenangabe: [Alendronate (Fosamax 10 mg). The first amino biphosphate for the treatment of women with postmenopausal osteoporosis] *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 56(10 Suppl): 1-4; 1996
267. Opas EE, Rutledge SJ, Golub E, Stern A, Zimolo Z, Rodan GA, Schmidt A: Alendronate inhibition of protein tyrosine phosphatase meg1. *Biochem Pharmacol.* Sep 15, 54(6): 721-7; 1997
268. Orme SM, Simpson M, Stewart SP, Oldroyd B, Westmacott CF, Smith MA, Belchetz PE: Comparison of changes in bone mineral in idiopathic and secondary osteoporosis

- following therapy with cyclical disodium etidronate and high dose calcium supplementation. *Clin Endocrinol Oxf.* 41(2): 245-50; 1994
269. O'Sullivan TL, Akbari A, Cadnapaphornchai P: Acute renal failure associated with the administration of parenteral etidronate. *Ren Fail.* 16(6): 767-73; 1994
 270. Ott SM, Woodson GC, Huffer WE, Miller PD, Watts NB: Bone histomorphometric changes after cyclic therapy with phosphate and etidronate disodium in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* Apr, 78(4): 968-72; 1994
 271. Oz BB, Boneh A: Myositis ossificans progressiva: a 10 year follow up on a patient treated with etidronate disodium. *Acta Paediatr.* 83(12): 1332-4; 1994
 272. Pacifici R, Carano A, Santoro SA, Rifas L, Jeffrey JJ, Malone JD, McCracken R, Avioli LV: Bone matrix constituents stimulate interleukin 1 release from human blood mononuclear cells. *J Clin Invest.* 87(1): 221-8; 1991
 273. Palange P, Carlone S, Serra P, Mannix ET, Manfredi F, Farber MO: Pharmacologic elevation of blood inorganic phosphate in hypoxemic patients with COPD. *Chest.* 100(1): 147-50; 1991
 274. Pallot Prades B, Chappard D, Tavan P, Prallet B, Riffat G, Alexandre C: [Bone histomorphometric study in involuted fractured osteoporosis treated with 1 ethane 1 hydroxybiphosphonate (etidronate) during one year] *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 58(11): 771-6; 1991
 275. Palmedo H, Bender H, Schomburg A, Grunwald F, Schoneich G, Zamorra P, Reichmann K, Dierke Dzierzon C, Mallmann P, Biersack HJ: [Pain therapy with rhenium 186 HEDP in multiple bone metastases] *Nuklearmedizin.* 35(2): 63-7; 1996
 276. Papapoulos S: [Diphosphonates in the treatment of osteoporosis] *Ther Umsch.* 48(2): 100-6; 1991
 277. Papapoulos SE, Lockefeer JH: [Bisphosphonates in osteoporosis, a reevaluation (see comments)] *Ned Tijdschr Geneesk.* Nov 30, 140(48): 2394-8; 1996
 278. Passeri M, Baroni MC, Pedrazzoni M, Pioli G, Barbagallo M, Costi D, Biondi M, Girasole G, Arlunno B, Palummeri E: Intermittent treatment with intravenous 4 amino 1 hydroxybutylidene 1,1 bisphosphonate (AHBuBP) in the therapy of postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner.* 15(3): 237-47; 1991
 279. Passeri M, Baroni MC, Pedrazzoni M, Vescovi PP: [Treatment experience with chronic spinal pain in involutional osteoporosis] *Ann Ital Med Int.* 7(3 Suppl): 137S 153S; 1992
 280. Patel KR, Niazi TB, Griffiths AP, Hardy GJ, MacLaren CA, Reid IN: Massive osteolytic bone metastases from a primary aortic sarcoma: a case report. *Hum Pathol.* 28(11): 1306-10; 1997
 281. Patel R, Blake GM, Herd RJ, Fogelman I: The effect of weight change on DXA scans in a 2 year trial of etidronate therapy. *Calcif Tissue Int.* 61(5): 393-9; 1997
 282. Patel S: Current and potential future drug treatments for osteoporosis [see comments]: Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 18(2): 75-85; 1996
 283. Patel S, Pearson D, Bhalla A, Maslanka W, White DA, Hosking DJ: Changes in bone mineral density in patients with Paget's disease treated with risedronate. *Ann Rheum Dis.* 56(7): 405-9; 1997
 284. Patel U, Gallacher SJ, Boyle IT, McKillop JH: Serial bone scans in Paget's disease: development of new lesions, natural variation in lesion intensity and nature of changes seen after treatment. *Nucl Med Commun.* 11(11): 747-60; 1990

285. Paterson AH, Kanis JA, Powles TJ, McCloskey E, Hanson J, Ashley S: Role of bisphosphonates in prevention and treatment of bone metastases from breast cancer. *Can J Oncol.* 5 Suppl 1: 54-7; 1995
286. Pazzaglia UE, Beluffi G, Ravelli A, Zatti G, Martini A: Chronic intoxication by ethane 1 hydroxy 1,1 diphosphonate (EHDP) in a child with myositis ossificans progressiva. *Pediatr Radiol.*, 23(6): 459-62; 1993
287. Pearson EG, Nance PW, Leslie WD, Ludwig S: Cyclical etidronate: its effect on bone density in patients with acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 78(3): 269-72; 1997
288. Pedrazzoni M, Alfano FS, Gatti C, Fantuzzi M, Girasole G, Campanini C, Basini G, Passeri M: Acute effects of bisphosphonates on new and traditional markers of bone resorption. *Calcif Tissue Int.* 57(1): 25-9; 1995
289. Pedrazzoni M, Alfano FS, Girasole G, Giuliani N, Fantuzzi M, Gatti C, Campanini C, Passeri M: Clinical observations with a new specific assay for bone alkaline phosphatase: a cross sectional study in osteoporotic and pagetic subjects and a longitudinal evaluation of the response to ovariectomy, estrogens, and bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 59(5): 334-8; 1996
290. Pennanen N, Lapinjoki S, Urtti A, Monkkinen J: Effect of liposomal and free bisphosphonates on the IL 1 beta, IL 6 and TNF alpha secretion from RAW 264 cells in vitro. *Pharm Res.* 12(6): 916-22; 1995
291. Peretianu D, Grigorie D, Popescu F, Zaharescu J: Bone scintigraphy in acromegaly. Preliminary report on 10 cases. *Endocrinologie.* 28(3-4): 199-205; 1990
292. Peretz A, Body JJ, Dumon JC, Rozenberg S, Hotimski A, Praet JP, Moris M, Ham H, Bergmann P: Cyclical pamidronate infusions in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas.* 25(1): 69-75; 1996
293. Perkash A, Sullivan G, Toth L, Bradleigh LH, Linder SH, Perkash I: Persistent hypercoagulation associated with heterotopic ossification in patients with spinal cord injury long after injury has occurred. *Paraplegia.* 31(10): 653-9; 1993
294. Pertuiset E: [Treatment of common osteoporosis] *Soins.* Nov(554): 15-22; 1991
295. Pizzani E, Valenzuela G: Esophagitis associated with alendronate sodium. *Va Med Q.* Summer, 124(3): 181-2; 1997
296. Plosker GL, Goa KL: Clodronate. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease. *Drugs.* 47(6): 945-82; 1994
297. Plotast H, Grzegorzewska AE, Junik R, Sowinski J, Gembicki M: A comparison of bone scans in uremic patients treated with intermittent peritoneal dialysis or hemodialysis. *Perit Dial Int.* 16 Suppl 1: S312-6; 1996,
298. Pluskiewicz W, Drozdowska B: [Alendronate a new drug for treatment of osteoporosis] *Chir Narzadow Ruchu Ortop Pol.* , 62(1): 73-7; 1997
299. Podolska M, Bialecka W, Kwiatkowska Puchniarz B, Tuszynska E: Analysis of selected diphosphonic acid derivatives used in treatment of osteoporosis. Part I. Complexometric determination of diphosphonic acid derivatives. *Acta Pol Pharm.* 54(4): 267-72; 1997
300. Pouilles JM, Tremollieres F, Roux C, Sebert JL, Alexandre C, Goldberg D, Treves R, Khalifa P, Duntze P, Horlait S, Delmas P, Kuntz D: Effects of cyclical etidronate therapy on bone loss in early postmenopausal women who are not undergoing hormonal replacement therapy. *Osteoporos Int.*, 7(3): 213-8; 1997

301. Quirijnen JM, Han SH, Zonnenberg BA, de Klerk JM, van het Schip AD, van Dijk A, ten Kroode HF, Blijham GH, van Rijk PP: Efficacy of rhenium 186 etidronate in prostate cancer patients with metastatic bone pain. *J Nucl Med.* 37(9): 1511-5; 1996
302. Raisz LG: The osteoporosis revolution. *Ann Intern Med.* 126(6): 458-62; 1997
303. Rapado A, Lopez Gavilanes E, Palomino P, Yague M, de la Piedra C, Diaz Curiel M, Ortiz F: [Differences in the cellular response of the immune system in patients with Paget's disease of bone after elcatonin and etidronate administration] *Rev Clin Esp.* 194(11): 970-3; 1994
304. Ravn P, Overgaard K, Huang C, Ross PD, Green D, McClung M: Comparison of bone densitometry of the phalanges, distal forearm and axial skeleton in early postmenopausal women participating in the EPIC Study. *Osteoporos Int.* , 6(4): 308-13; 1996
305. Reasner CA, Stone MD, Hosking DJ, Ballah A, Mundy GR: Acute changes in calcium homeostasis during treatment of primary hyperparathyroidism with risedronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 77(4): 1067-71; 1993
306. Reginster JY: [Biphosphonates] *Rev Med Liege.* 51(1): 120-2; 1996
307. Reginster JY: [How I treat...senile osteoporosis] *Rev Med Liege.* 52(4): 267-9; 1997
308. Reginster JY: Treatment of bone in elderly subjects: calcium, vitamin D, fluor, bisphosphonates, calcitonin. *Horm Res.*, 43(1-3): 83-8; 1995
309. Reginster JY, Lecart MP: Efficacy and safety of drugs for Paget's disease of bone. *Bone.* 17(5 Suppl): 485S 488S; 1995
310. Reid IR, Nicholson GC, Weinstein RS, Hosking DJ, Cundy T, Kotowicz MA, Murphy WA Jr, Yeap S, Dufresne S, Lombardi A, Musliner TA, Thompson DE, Yates AJ: Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: a randomized, placebo controlled trial [see comments] [published erratum appears in *Am J Med* 1997-102(3):322] *Am J Med.* 101(4): 341-8; 1996
311. Renier JC, Audran M: Polyostotic Paget's disease. A search for lesions of different durations and for new lesions. *Rev Rhum Engl Ed.* 64(4): 233-42; 1997
312. Reza Albarran AA: [Treatment of osteoporosis] *Gac Med Mex.* 133(5): 483-5; 1997
313. Riemens SC, Oostdijk A, van Doormaal JJ, Thijn CJ, Drent G, Piers DA, Groen EW, Meerman L, Slooff MJ, Haagsma EB: Bone loss after liver transplantation is not prevented by cyclical etidronate, calcium and alphacalcidol. The Liver Transplant Group, Groningen. *Osteoporos Int.*, 6(3): 213-8; 1996
314. Ringe JD: [Bisphosphonate therapy in corticoid induced osteoporosis] *Dtsch Med Wochenschr.* 122(40): 1231; 1997
315. Rizzoli R, Buchs B, Bonjour JP: Effect of a single infusion of alendronate in malignant hypercalcaemia: dose dependency and comparison with clodronate. *Int J Cancer.*, 50(5): 706-12; 1992
316. Rodan GA, Balena R: Bisphosphonates in the treatment of metabolic bone diseases. *Ann Med.* 25(4): 373-8; 1993
317. Roschger P, Fratzi P, Klaushofer K, Rodan G: Mineralization of cancellous bone after alendronate and sodium fluoride treatment: a quantitative backscattered electron imaging study on minipig ribs. *Bone.* 20(5): 393-7; 1997
318. Rosen C, Segal H, Hartz CE, Mroz F, Carlton E: Primary hyperparathyroidism in an elderly patient with multiple myeloma. *J Am Geriatr Soc.* 40(7): 703-5; 1992

319. Rosen CJ: A tale of two worlds in prescribing etidronate for osteoporosis. *Lancet*. 350(9088): 1340; 1997
320. Ross PD, Genant HK, Davis JW, Miller PD, Wasnich RD: Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non black, osteoporotic women. *Osteoporos Int*. 3(3): 120-6; 1993
321. Roux C: The methodology of clinical trials of oral tiludronate in Paget's disease of bone. *Bone*. 17(5 Suppl): 497S 499S; 1995
322. Roux C, Gennari C, Farrerons J, Devogelaer JP, Mulder H, Kruse HP, Picot C, Titeux L, Reginster JY, Dougados M: Comparative prospective, double blind, multicenter study of the efficacy of tiludronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum*. 38(6): 851-8; 1995
323. Roux C, Oriente P, Laan R, Hughes RA, Ittner J, Goemaere S, Di Munno O, Pouilles JM, Horlait S, Cortet B: Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid induced bone loss. Ciblos Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 83(4): 1128-33; 1998
324. Roux C, Ravaud P, Cohen Solal M, de Vernejoul MC, Guillemant S, Cherruau B, Delmas P, Dougados M, Amor B: Biologic, histologic and densitometric effects of oral risedronate on bone in patients with multiple myeloma. *Bone*. 15(1): 41-9; 1994
325. Ruml LA, Dubois SK, Roberts ML, Pak CY: Prevention of hypercalciuria and stone forming propensity during prolonged bedrest by alendronate. *J Bone Miner Res*. 10(4): 655-62; 1995
326. Rutland MD: Tracer flows and 'difficult' organs. *Nucl Med Commun*. 16(1): 31-7; 1995
327. Ryan JM, Kelsey P, Ryan BM, Mueller PR: Alendronate induced esophagitis: case report of a recently recognized form of severe esophagitis with esophageal stricture radiographic features. *Radiology*. 206(2): 389-91; 1998
328. Ryan PJ, Fogelman I: Clinical experience with etidronate in osteoporosis. *Clin Rheumatol*. 13(3): 455-8; 1994
329. Samaratunga RC, Thomas SR, Hinnefeld JD, Von Kuster LC, Hyams DM, Moulton JS, Sperling MI, Maxon HR 3rd: A Monte Carlo simulation model for radiation dose to metastatic skeletal tumor from rhenium 186(Sn) HEDP. *J Nucl Med*. 36(2): 336-50; 1995
330. Sandler ED, Parisi MT, Hattner RS: Duration of etidronate effect demonstrated by serial bone scintigraphy. *J Nucl Med*. 32(9): 1782-4; 1991
331. Sankaran SK: Osteoporosis prevention and treatment. Pharmacological management and treatment implications. *Drugs Aging*. 9(6): 472-7; 1996
332. Sansoni P, Passeri G, Fagnoni F, Mohagheghpour N, Snelli G, Brianti V, Engleman EG: Inhibition of antigen presenting cell function by alendronate in vitro. *J Bone Miner Res*. 10(11): 1719-25; 1995
333. Sasaki A, Boyce BF, Story B, Wright KR, Chapman M, Boyce R, Mundy GR, Yoneda T: Bisphosphonate risedronate reduces metastatic human breast cancer burden in bone in nude mice. *Cancer Res*. 55(16): 3551-7; 1995
334. Sato K, Toraya S, Shiratori K, Kasagi Y, Mandai Y, Miyamoto T, Fukuda I, Kasono K, Demura H, Obara T: Appropriate intravenous doses of L thyroxine and magnesium in a thyroidectomized patient with thyroid and parathyroid carcinomas receiving total parenteral nutrition during acute necrotizing pancreatitis. *Intern Med*. 34(3): 176-82; 1995

335. Sauer R, Seegenschmiedt MH, Goldmann A, Beck H, Andreas P: [Prevention of peri-articular ossification following endoprosthetic hip replacement using postoperative irradiation] *Strahlenther Onkol.* 168(2): 89-99; 1992
336. Schoeneich G, Palmedo H, Dierke Dzierzon C, Muller SC, Biersack HJ: Rhenium 186 HEDP: palliative radionuclide therapy of painful bone metastases. Preliminary results. *Scand J Urol Nephrol.* 31(5): 445-8; 1997
337. Schuhmachers G, Worret WI: [Osteoma cutis. Pathogenesis and therapeutic possibilities] *Hautarzt.* 43(7): 422-5; 1992
338. Sebaldt RJ, Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, Cividano A, Craig GL, Cranney A, Kaminska E, Gordon M, Steele M, Goldsmith C: Intermittent cyclic therapy with etidronate prevents corticosteroid induced bone loss: two years of follow up. *Scand J Rheumatol Suppl.*, 103: 91-3; 1996
339. Seeman E: Osteoporosis: trials and tribulations. *Am J Med.* Aug 18, 103(2A): 74S 87S, discussion 87S 89S; 1997
340. Selby P: Alendronate treatment for osteoporosis: a review of the clinical evidence. *Osteoporos Int.* , 6(6): 419-26; 1996
341. Selby PL: Alendronate a new bisphosphonate. *Osteoporos Int.* , 6 Suppl 2: 21-3; 1996
342. Shinkai I, Ohta Y: New drugs reports of new drugs recently approved by the FDA. Alendronate. *Bioorg Med Chem.* 1996 4(1): 3-4,
343. Silberstein EB, Schnur W: Cyclic oral phosphate and etidronate increase femoral and lumbar bone mineral density and reduce lumbar spine fracture rate over three years [published erratum appears in *J Nucl Med* 33(4):497] *J Nucl Med.* 33(1): 1-5; 1992
344. Silverman SL, Hurvitz EA, Nelson VS, Chiodo A: Rachitic syndrome after disodium etidronate therapy in an adolescent. *Arch Phys Med Rehabil.* 75(1): 118-20; 1994
345. Singer F, Siris E, Shane E, Dempster D, Lindsay R, Parisien M: Hereditary hyperphosphatasia: 20 year follow up and response to disodium etidronate. *J Bone Miner Res.* 9(5): 733-8; 1994
346. Singer FR, Minoofar PN: Bisphosphonates in the treatment of disorders of mineral metabolism. *Adv Endocrinol Metab.*, 6: 259-88; 1995
347. Singer FR, Ritch PS, Lad TE, Ringenberg QS, Schiller JH, Recker RR, Ryzen E: Treatment of hypercalcemia of malignancy with intravenous etidronate. A controlled, multicenter study. The Hypercalcemia Study Group [published erratum appears in *Arch Intern Med* 151(10):2008] [see comments] *Arch Intern Med.* 151(3): 471-6; 1991
348. Singh SP, Odze RD: Multinucleated epithelial giant cell changes in esophagitis: a clinicopathologic study of 14 cases. *Am J Surg Pathol.* 22(1): 93-9; 1998
349. Siris E, Weinstein RS, Altman R, Conte JM, Favus M, Lombardi A, Lyles K, McIlwain H, Murphy WA Jr, Reda C, Rude R, Seton M, Tiegs R, Thompson D, Tucci JR, Yates AJ, Zimering M: Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 81(3): 961-7; 1996
350. Siris ES: Extensive personal experience: Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 80(2): 335-8; 1995
351. Sirtori P, Sosio C, Polo RM, Tenni R, Rubinacci A: A comparative study on biochemical markers of bone collagen breakdown in post menopausal women. *Pharmacol Res.* 36(3): 229-35; 1997

352. Sivera P, Cesano L, Guerrasio A, Camaschella C, Mazza U: Clinical and haematological improvement induced by etidronate in a patient with idiopathic myelofibrosis and osteosclerosis. *Br J Haematol.* 86(2): 397-8; 1994
353. Skingle SJ, Moore DJ, Crisp AJ: Cyclical etidronate increases lumbar spine bone density in patients on long term glucocorticosteroid therapy. *Int J Clin Pract.* 51(6): 364-7; 1997
354. Sorrentino D, Trevisi A, Bernardis V, DeBiase F, Labombarda A, Bartoli E: Esophageal ulceration due to alendronate. *Endoscopy.* 28(6): 529; 1996
355. Starck WJ, Epker BN: Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 10(1): 74-8; 1995
356. Stearns ME, Wang M: Effects of alendronate and taxol on PC 3 ML cell bone metastases in SCID mice. *Invasion Metastasis.* 16(3): 116-31; 1996
357. Steiniche T, Hasling C, Charles P, Eriksen EF, Melsen F, Mosekilde L: The effects of etidronate on trabecular bone remodeling in postmenopausal spinal osteoporosis: a randomized study comparing intermittent treatment and an ADFR regime. *Bone.* 12(3): 155-63; 1991
358. Stock JL, Bell NH, Chesnut CH 3rd, Ensrud KE, Genant HK, Harris ST, McClung MR, Singer FR, Yood RA, Pryor Tillotson S, Wei L, Santora AC 2nd: Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am J Med.* 103(4): 291-7; 1997
359. Storm T, Kollerup G, Thamsborg G, Genant HK, Sorensen OH: Five years of clinical experience with intermittent cyclical etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Rheumatol.* 23(9): 1560-4; 1996
360. Storm T, Steiniche T, Thamsborg G, Melsen F: Changes in bone histomorphometry after long term treatment with intermittent, cyclic etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 8(2): 199-208; 1993
361. Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH: Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis [see comments] *N Engl J Med.* 3, 322(18): 1265-71; 1990
362. Struys A, Snelder AA, Mulder H: Cyclical etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid induced osteoporosis [see comments] *Am J Med.* 99(3): 235-42; 1995
363. Stuart G, Wren C, Bain H: Idiopathic infantile arterial calcification in two siblings: failure of treatment with diphosphonate. *Br Heart J.* 64(2): 156-9; 1990
364. Subbarao JV: Pseudoarthrosis in heterotopic ossification in spinal cord injured patients. *Am J Phys Med Rehabil.* 69(2): 88-90; 1990
365. Surrey ES, Fournet N, Voigt B, Judd HL: Effects of sodium etidronate in combination with low dose norethindrone in patients administered a long acting GnRH agonist: a preliminary report. *Obstet Gynecol.* 81(4): 581-6; 1993
366. Surrey ES, Voigt B, Fournet N, Judd HL: Prolonged gonadotropin releasing hormone agonist treatment of symptomatic endometriosis: the role of cyclic sodium etidronate and low dose norethindrone "add back" therapy. *Fertil Steril.* 63(4): 747-55; 1995
367. Thomas T, Lafage MH, Alexandre C: Atypical osteomalacia after 2 year etidronate intermittent cyclic administration in osteoporosis. *J Rheumatol.* 22(11): 2183-5; 1995

368. Thompson DD, Seedor JG, Quartuccio H, Solomon H, Fioravanti C, Davidson J, Klein H, Jackson R, Clair J, Frankenfield D, et al: The bisphosphonate, alendronate, prevents bone loss in ovariectomized baboons. *J Bone Miner Res.* 7(8): 951-60; 1992
369. Thomsen JS, Mosekilde L, Boyce RW, Mosekilde E: Stochastic simulation of vertebral trabecular bone remodeling. *Bone* 15(6): 655-66; 1994
370. Timar J, Diczhazi C, Bartha I, Pogany G, Paku S, Raso E, Tovari J, Ladanyi A, Lapis K, Kopper L, et al: Modulation of heparan sulphate/chondroitin sulphate ratio by glycosaminoglycan biosynthesis inhibitors affects liver metastatic potential of tumor cells. *Int J Cancer* 2(6): 755-61; 1995
371. Tohkin M, Kakudo S, Kasai H, Arita H: Comparative study of inhibitory effects by murine interferon gamma and a new bisphosphonate (alendronate) in hypercalcemic, nude mice bearing human tumor (LJC 1 JCK). *Cancer Immunol Immunother.* 39(3): 155-60; 1994
372. Tonholo Silva ER, Adachi EA, Tafner MS, Yoshinaga L: Fibrodysplasia ossificans progressiva. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994-52(1): 100-2,
373. Tovey FI, Hall ML, Ell PJ, Hobsley M: Cyclical etidronate therapy and postgastrectomy osteoporosis. *Br J Surg.* 81(8): 1168-9; 1994
374. Tsuchimoto M, Azuma Y, Higuchi O, Sugimoto I, Hirata N, Kiyoki M, Yamamoto I: Alendronate modulates osteogenesis of human osteoblastic cells in vitro. *Jpn J Pharmacol.* 66(1): 25-33; 1994
375. Tsuchimoto M, Azuma Y, Higuchi O, Sugimoto I, Hirata N, Kiyoki M, Yamamoto I: Alendronate modulates osteogenesis of human osteoblastic cells in vitro. *Jpn J Pharmacol.* 66(1): 25-33; 1994
376. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD, Peverly CA, Kher U, Santora AC 2nd: Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med.* 101(5): 488-501; 1996
377. Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, Leon M, Moreno E, Hawkins F: Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcif Tissue Int.* 57(1): 15-9; 1995
378. Van Cleemput J, Daenen W, Geusens P, Dequeker P, Van De Werf F, VanHaecke J: Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients. A comparison of biphosphonates and vitamin D. *Transplantation.* 27, 61(10): 1495-9; 1996
379. Van der Pluijm G, Vloedgraven H, van Beek E, van der Wee Pals L, Lowik C, Papapoulos S: Bisphosphonates inhibit the adhesion of breast cancer cells to bone matrices in vitro. *J Clin Invest.* 98(3): 698-705; 1996
380. Van Staa T, Abenhaim L, Cooper C: Upper gastrointestinal adverse events and cyclical etidronate. *Am J Med.* 103(6): 462-7; 1997
381. Van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C: Use of cyclical etidronate and prevention of non vertebral fractures. *Br J Rheumatol.* 37(1): 87-94; 1998
382. Varache N, Audran M, Clochon P, Lortholary A, Bouachour G, Alquier P, Basle MF: Aminohydroxypropylidene bisphosphonate (AHPBP) treatment of severe immobilization hypercalcaemia in a young patient. *Clin Rheumatol.* 10(3): 328-32; 1991
383. Vasikaran SD, Khan S, McCloskey EV, Kanis JA: Sustained response to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 17(6): 517-20; 1995

384. Vasikaran SD, O'Doherty DP, McCloskey EV, Gertz B, Kahn S, Kanis JA: The effect of alendronate on renal tubular reabsorption of phosphate. *Bone Miner.* 27(1): 51-6; 1994
385. Virotta G, Medolago G, Arrigoni S, Butti I, Bertocchi C: Rhenium 186 hydroxyethylidene diphosphonate for treatment of painful osseous metastases from mammary carcinoma. *Tumori.* 83(2): 563-5; 1997
386. Warrell RP Jr: Clinical trials of gallium nitrate in patients with cancer related hypercalcemia. *Semin Oncol.* 18(4 Suppl 5): 26-31; 1991
387. Warrell RP Jr, Bosco B, Weinerman S, Levine B, Lane J, Bockman RS: Gallium nitrate for advanced Paget disease of bone: effectiveness and dose response analysis. *Ann Intern Med.* 113(11): 847-51; 1990
388. Warrell RP Jr, Murphy WK, Schulman P, O'Dwyer PJ, Heller G: A randomized double blind study of gallium nitrate compared with etidronate for acute control of cancer related hypercalcemia. *J Clin Oncol.* 9(8): 1467-75; 1991
389. Watts NB: Bisphosphonate therapy for postmenopausal osteoporosis. *South Med J.* 85(8): 2S31-3; 1992
390. Watts NB: Osteoporosis: prevention, detection and treatment. *J Med Assoc Ga.* 86(3): 224-6; 1997
391. Watts NB: Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am.* 20(3): 717-34; 1994
392. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC 3d, Yanover MJ, et al: Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis [see comments] *N Engl J Med.* 323(2): 73-9; 1990
393. Webb LX, Bosse MJ, o KA, Lange RH, Miller ME, Swiontkowski MF: Results in patients with craniocerebral trauma and an operatively managed acetabular fracture. *J Orthop Trauma.* 4(4): 376-82; 1990
394. Weihrauch TR: [Drug induced esophagitis: can stringent indications help prevent this disease picture?] *Z Gastroenterol.* 35(6): 525-7; 1997
395. Wilczek H, Stepan J: [Paget's disease of bone and treatment with pamidronate] *Vnitr Lek.* 39(7): 690-8; 1993
396. Wimalawansa SJ: Combined therapy with estrogen and etidronate has an additive effect on bone mineral density in the hip and vertebrae: four year randomized study. *Am J Med.* 99(1): 36-42; 1995
397. Wimalawansa SJ, Gunasekera RD: Pamidronate is effective for Paget's disease of bone refractory to conventional therapy [see comments] *Calcif Tissue Int.* 53(4): 237-41; 1993
398. Wolfhagen FH, van Buuren HR, den Ouden JW, Hop WC, van Leeuwen JP, Schalm SW, Pols HA: Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid treated primary biliary cirrhosis. A prospective, controlled pilot study. *J Hepatol.* 26(2): 325-30; 1997
399. Worth H, Stammen D, Keck E: Therapy of steroid induced bone loss in adult asthmatics with calcium, vitamin D, and a diphosphonate. *Am J Respir Crit Care Med.* 150(2): 394-7; 1994
400. Wuster C, Heilmann P: [Bisphosphonate therapy in osteoporosis. Inhibition of trabecular perforation by aminobisphosphonate] *Fortschr Med.,* 115(29): 37-42; 1997

401. Ylitalo R, Monkkonen J, Yla Herttuala S: Effects of liposome encapsulated bisphosphonates on acetylated LDL metabolism, lipid accumulation and viability of phagocytosing cells. *Life Sci.* 62(5): 413-22; 1998
402. Yutani Y, Ohashi H, Nishimura N, Yamano Y: Clinical effect of etidronate disodium (EHDP) on heterotopic ossification following total hip arthroplasty. *Osaka City Med J.* 41(2): 63-73; 1995
403. Zamberlan N, Castello R, Gatti D, Rossini M, Braga V, Fracassi E, Adami S: Intermittent Etidronate partially prevents bone loss in hirsute hyperandrogenic women treated with GnRH agonist. *Osteoporos Int.*, 7(2): 133-7; 1997
404. Zysset E, Ammann P, Jenzer A, Gertz BJ, Portmann L, Rizzoli R, Jaquet Muller F, Pryor Tillotson S, Bonjour JP, Burckhardt P: Comparison of a rapid (2 h) versus a slow (24 h) infusion of alendronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy. *Bone Miner.* 18(3): 237-49; 1992

Cochrane Controlled Trials Register (nur Zitate, die in den Medline Recherchen nicht erfaßt wurden)

1. Rossini M; Gatti D; Zamberlan N; Braga V; Dorizzi R; Adami S: Long term effects of a treatment course with oral alendronate of postmenopausal osteoporosis.. *J Bone Miner Res* 9: 1833-7, 1994
2. Wimalawansa SJ: A four year randomized controlled trial of hormone replacement and bisphosphonate, alone or in combination, in women with postmenopausal osteoporosis.. *Am J Med* 104: 219-26, 1998
3. Tobias JH; Dalzell N; Pazianas M; Chambers TJ: Cyclical etidronate prevents spinal bone loss in early post menopausal women [letter]. *Br J Rheumatol* 36: 612-3, 1997
4. Skingle SJ; Crisp AJ: Increased bone density in patients on steroids with etidronate [letter]. *Lancet* 344: 543-4, 1994
5. Frediani B; Allegri A; Bisogno S; Marcolongo R: Effects of combined treatment with calcitriol plus alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis Two years of continuous treatment. *Clin. Drug Invest.* 15: 235-244, 1998