

I N I T I A T I V E

Arznei & *Vernunft*

Vernünftiger Umgang mit Medikamenten

Osteoporose

Knochenbruch- Krankheit

3. AUFLAGE, MAI 2010

INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort	3
Vorbemerkung	4
Die Expertengruppe und das Arznei & Vernunft-Team	6
1. Definition	7
2. Epidemiologie	8
3. Prävention	9
4. Sturz	14
5. Klinik	15
6. Diagnostik	16
7. Therapie	23
8. Management der Osteoporose im Kinder- und Jugendalter	30
Anhang	33

Geschlechtsneutralität

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird jeweils nur die männliche Form der Bezeichnung von Personen (z.B. Patient) verwendet. Damit ist aber immer sowohl die weibliche als auch die männliche Form gemeint.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Verleger:

Arznei & Vernunft

Postadressen:

c/o: Pharmig, Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs

Garnisongasse 4/1/6, 1090 Wien, Tel.: +43/1/40 60 290, e-mail: office@pharmig.at, www.pharmig.at, ZVR-Zahl: 319425359

c/o: Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger

Kundmanngasse 21, 1031 Wien, Tel.: +43/1/711 32-1120, e-mail: presse@hvb.sozvers.at, www.sozialversicherung.at

Produktion:

Reprozwölf Spannbaauer Ges.m.b.H.&CoKG, Fockygasse 29-31, A-1120 Wien

Cover:

© fotolia

VORWORT

Sehr geehrte Frau Kollegin,
Sehr geehrter Herr Kollege,

Ich freue mich, stellvertretend für all jene, die an dieser Broschüre z.T. über etliche Stunden mitgearbeitet haben, Ihnen dieses „Osteoporose- Kompendium“ vorlegen zu können.

Von manchen Seiten hört man, dass die Osteoporose ein „herbeigeredetes“ Thema ist, lanciert von der Pharmaindustrie und verschiedenen Geräteherstellern. Oft konfrontiere ich bei diversen Vorträgen oder Fortbildungsveranstaltungen niedergelassene KollegInnen mit dieser Behauptung und gehe auf „Stimmungsfang“. Bislang war es seitens der ÄrztInnen noch immer ein einhelliges „Ja“ zum Problemkreis „Osteoporose“. Studenten sage ich bei der Diskussion über diese Erkrankung gerne, dass wir in „unserem“ Alltag die am schwersten betroffenen PatientInnen gar nie zu Gesicht bekommen, da diese häufig in Alters-/Pflegeheimen untergebracht sind, oder mithilfe von Familie oder Nachbarn nur ein sehr zurückgezogenes Leben führen können.

Osteoporose ist eine sehr prävalente Erkrankung. Immerhin erleiden rund 4 von 10 Frauen und 2-3 von 10 Männern zumindest eine durch Knochenschwund verursachte Fraktur in ihrem Leben. Diese statistische Beschreibung verschleiert dabei die Tatsache, dass die Erkrankung in vielen Fällen eine äußerst belastende und für den Menschen sehr beschränkende Dimension aufweist.

Osteoporose und damit einhergehende Knochenbrüche von Femur, Wirbelkörper, Humerus, Becken und Radius (um die wichtigsten zu nennen) stellt nicht nur privates Leid dar, sondern hat auch eine volkswirtschaftliche Dimension: sie gehört (neben den onkologischen Erkrankungen) zu den „Top-3“ der Kostenverursacher (nach den ischämischen Koronarerkrankungen und dem Typ 2 Diabetes mellitus).

Es gibt also aus vielen Blickwinkeln gute Gründe, sich mit dieser Volkskrankheit auseinanderzusetzen. Die vorliegenden Seiten fassen unser derzeitiges Wissen und das empfohlene Vorgehen bei der Abklärung bzw. der Behandlung auf kleinstem Raum zusammen und erlauben einen raschen Überblick für den interessierten Kollegen.

„Arznei und Vernunft“ ist eine Initiative von Ärzte- und Apothekerschaft, Pharmig/Wirtschaftskammer und Sozialversicherung, stellt also eine (vorbildlich) breit gefächerte Plattform dar. Die vorliegenden Aussagen stellen einen Kompromiss aller beteiligten Gruppen dar, deren gemeinsames Ziel es war, eine optimale und ausgewogene Versorgung möglichst vielen PatientInnen zukommen zu lassen.

Ich hoffe, dass diese Leitlinie Sie in Ihrer unmittelbaren Patientenbetreuung unterstützt!

Mit freundlichen Grüßen,



Univ.Prof.Dr.Harald Dobnig
Universitätsklinik für Innere Medizin,
Medizinische Universität Graz

Präsident der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung
des Knochens und Mineralstoffwechsels (ÖGEKM)

VORBEMERKUNG

Quellen/Auswahl und Empfehlungen

Entsprechend dem geplanten Vorgehen zur Erstellung der Arznei & Vernunft Leitlinien wurden aufbereitete Evidenzdarlegungen aus internationalen Leitlinien genutzt. Inhaltliche Grundlage der Empfehlungen sind nachstehend genannte Quell-Leitlinien:

DVO Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose ¹	Dachverband Osteologie e.V.
Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK 2009 ²	Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA, Marsh D, McCloskey EV, Reid DM, Selby P, Wilkins M; on behalf of the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)
Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis Foundation 2008 ³	Watts NB, Lewiescki EM, Miller PD, Baim S
Österreichischer Leitfaden zur medikamentösen Therapie der postmenopausalen Osteoporose – Update 2009 ⁴	Dimai HP, Pietschmann P, Resch H, Preisinger E, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H, Klaushofer K für die Austrian Society for Bone and Mineral Research (AuSBMR)
Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions ⁵	Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, El-Hajj Fuleihan G, Kutilek S, Lorenc RS, Tosi LL, Ward KA, Ward LM, Kalkwarf HJ

Auch im Rahmen der vorliegenden Leitlinie wurde eine Langfassung erstellt. Aufgrund des Umfangs und der Lesbarkeit halber steht die Leitlinie mit allen Literaturzitaten online und zum Download zur Verfügung, unter:

www.sozialversicherung.at/medizinundvernunft

www.aerztekammer.at

www.apotheker.or.at

www.pharmig.at

Auswahl der Leitlinien

Die Auswahl der Leitlinien erfolgte auf der Grundlage einer systematischen Leitlinienrecherche. Im Rahmen des Auswahlverfahrens wurde von der Expertengruppe mittels des AGREE Instruments eine Leitlinien Beurteilung durchgeführt und anhand dieser Beurteilungen Quell-Leitlinien identifiziert.

¹ http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2009

² Maturitas. 2009 Feb 20;62(2):105-108

³ J Clin Denitom. 2008 Oct-Dec;11(4):473-7. Epub 2008 Jun 18.

⁴ Wien Med Wochenschr (2009) 159/0-0: 1-34

⁵ J Clin Densitom. 2008 Jan-Mar;11(1):43-58

Empfehlungsgrade

Die Evidenzgraduierung der aus den Quell-Leitlinien übernommenen Literatur wurde nicht verändert. Aufgrund der Heterogenität der in den Quell-Leitlinien verwendeten Klassifikationssysteme wurde auf eine explizite Darstellung der Evidenzklassifikation der zugrunde liegenden Literatur verzichtet. Empfehlungsgrade (A–D) in Bezug auf nachgewiesene Frakturvorhersage bzw. Fraktursenkung werden nach den SIGN-Kriterien⁶ angegeben.

Grades of recommendations

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; <i>or</i> A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results.
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; <i>or</i> Extrapolated evidence from studies rated as 2+

Für Interventionen im Bereich der physikalischen Therapie erfolgte die Evidenzklassifikation nach Pedro⁷, die Synthesisierung der Evidenz in Handlungsempfehlungen erfolgte in Anlehnung an die Methodik des Philadelphia Panel, die speziell für die Entwicklung von Praxis-Leitlinien im Bereich der Rehabilitation entwickelt wurde.

Grade für die Empfehlungen

Hoher Empfehlungsgrad wurde zuerkannt, wenn mindestens ein klinisch relevanter RCT der Qualitätsstufe I zur Verfügung steht.

Mittlerer Empfehlungsgrad lag vor, wenn mindestens ein klinisch relevanter RCT der Qualitätsstufe II *oder* mindestens ein RCT der Qualitätsstufe I mit eingeschränkter klinischer Relevanz veröffentlicht ist.

Geringer Empfehlungsgrad wurde vergeben, wenn mindestens ein klinisch relevanter RCT der Qualitätsstufe III *oder* mindestens ein RCT der Qualitätsstufe II mit eingeschränkter klinischer Relevanz zur Bewertung steht.

Unzureichende Evidenz liegt vor, wenn ein oder mehrere RCTs ohne oder mit stark eingeschränkter klinischer Relevanz unabhängig von der Studienqualität *oder* sehr inkonsistente bzw. widersprüchliche RCTs jeder Qualitätsstufe *oder* mindestens ein RCT der Qualitätsstufe III mit eingeschränkter klinischer Relevanz zur Beurteilung standen.

Für das Management der Osteoporose im Kindes und Jugendalter erfolgte die Gradierung der Empfehlungsgrade entsprechend der Klassifikation und Methodik der International Society for Clinical Densitometry.⁸

Strength of recommendations:

A: Strong recommendation supported by the evidence

B: Recommendation supported by the evidence

C: Recommendation supported primarily by expert opinion

⁶ <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>

⁷ Maher, C.G., et al., Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther*, 2003. 83(8): p. 713-21.

⁸ Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, Rauch F. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008 Jan-Mar;11(1):6-21.

DIE EXPERTENGRUPPE UND DAS ARZNEI & VERNUNFT-TEAM



Univ. Prof. Dr. Klaus Klaushofer
Ärztlicher Direktor,
4. Med. Abt., Hanusch-KH,
LB-Institut f. Osteologie



Univ. Doz. Dr. Ernst Agneter, MBA
Pharmig



Univ. Prof. Dr. Michael Blauth
Direktor der Univ.-Klinik für
Unfallchirurgie, Medizinische
Universität Innsbruck



Dr. Anna Bucsecs
Hauptverband
d. österr.
Sozialversicherungsträger



Prim. Dr. Hans Concini
Abt. f. Gynäkologie u.
Frauenheilkunde,
LKH Bregenz



Univ. Prof. Dr. Hans Peter Dimai
Klin. Abt. f. Endokrinologie
und Nuklearmedizin,
Medizinische Universität Graz



Univ. Prof. Dr. Harald Dobnig
Klin. Abt. f. Endokrinologie
und Nuklearmedizin,
Medizinische Universität Graz



Univ. Prof. Dr. Alfred Engel
Orthopädische Abt.,
SMZ Ost



Univ. Doz. Dr. Ludwig Erlacher
2. Medizinische Abt.,
Kaiser-Franz-Josef-Spital



Univ. Prof. Dr. Gerd Finkenstedt
Klin. Abt. f. Allgemeine
Innere Medizin, Medizinische
Universität Innsbruck



Univ. Prof. Dr. Rudolf Gasser
Universitätsklinik für
Innere Medizin I, Medizinische
Universität Innsbruck



Univ. Prof. Dr. Gabriele Häusler
Univ. Klinik f. Kinder-
und Jugendheilkunde,
AKH Wien



Univ. Prof. Dr. Wolfgang Högl
Dept. of Endocrinology
and Diabetes, Birmingham
Children's Hospital, UK



Univ. Prof. Dr. Gerold Holzer
Univ. Klinik f. Orthopädie,
AKH Wien



Prim. Dr. Gert Klima
Chefarzt Steiermärkische
Gebietskrankenkasse



Univ. Prof. Dr. Markus Müller
Vorstand, Universitätsklinik für
Klinische Pharmakologie, Medi-
zinerische Universität Wien/AKH



Mag. Peter Müller
österr. Apothekerkammer



MR Dr. Norbert Muß
Chefarzt Salzburger
Gebietskrankenkasse



Univ. Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch
Klin. Abt. f. Endokrinologie
und Nuklearmedizin,
Medizinische Universität Graz



Univ. Prof. Dr. Peter Pietschmann
Institut f. Pathophysiologie,
Medizinische Universität Wien



Priv. Doz. Dr. Johannes Pleiner-Duxneuner
Universitätsklinik für Klinische
Pharmakologie, Medizinische
Universität Wien/AKH



Univ. Prof. Dr. Elisabeth Preisinger
Institut f. Physikalische
Medizin und Rehabilitation,
KH Hietzing



Dr. Susanne Rabady
Lehrbeauftragte an der PMU
Salzburg, Projektleitung „Ebm-
Guidelines für Allgemeinmedizin“



Univ. Prof. Dr. Peter Placheta
Pharmig



Univ. Prof. Dr. Heinrich Resch
Abt. f. Innere Medizin II,
KH d. Barmherzigen
Schwestern Wien



Univ. Prof. Dr. Anita Rieder
Institut f. Sozialmedizin,
Medizinische
Universität Wien



Dr. Irmgard Schiller-Frühwirth, MPH
Evidence Based Economic
Healthcare, Hauptverband d.
österr. Sozialversicherungsträger



Dr. Herbert Schwarz
österr. Ärztekammer



OA Dr. Elisabeth Zwentler
Ambulanz f. Endokrinologie
u. Osteologie,
Hanusch-KH

Projektmanagement: Mag. Susanne Führlinger (für den Hauptverband), Brigitte Kindler (für die Pharmig/WKO)

1. DEFINITION

1.1. OSTEOPOROSE „KNOCHENBRUCH-KRANKHEIT“ BEI ERWACHSENEN

„Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by diminished bone mass and deterioration of bone microarchitecture, leading to increased fragility and subsequent increased fracture risk.“¹

„Osteoporosis is defined as a skeletal disorder characterized by compromised bone strength predisposing a person to an increased risk of fracture. Bone strength primarily reflects the integration of bone density and bone quality.“²



Der klinische Endpunkt der Erkrankung ist die „Niedrig-Trauma-Fraktur“ (typische Lokalisationen: Wirbelkörper unterhalb Th 6, proximaler Oberschenkel, distaler Radius), sodass die Erkrankung am besten als „**Knochenbruch-Krankheit**“ („fracture disease“) beschrieben wird.



Ursache und Entstehung der Knochenbruch-Krankheit sind nicht monokausal, sodass eine diagnostische Trennung in primäre und sekundäre Osteoporose im Einzelfall schwer möglich ist. Zahlreiche physiologische und pathophysiologische Faktoren sowie Adaptationsmechanismen beeinflussen Entwicklung, Modellierung und Umbau des Skeletts in unterschiedlichen Lebensabschnitten und tragen damit zur biomechanischen Kompetenz in allen Ebenen der hierarchischen Organisation (von der Materialebene im Nanometer- bis zur Architekturebene im makroskopischen Bereich) bei. Auf diese Zusammenhänge geht die Definition von Robert Marcus (1996) ein, die Osteoporose („Knochenbruch-Krankheit“) als „**the consequence of a stochastic process, that is multiple genetic, physical, hormonal and nutritional factors acting alone or in concert to diminish skeletal integrity**“ beschreibt.

Diagnostische Kategorien auf Basis der Knochendichte gemäß Weltgesundheitsorganisation (WHO)

Das Ergebnis der Knochendichtemessung mit DXA (Dual X-Ray Absorptiometry), das durch Volumen und Mineralgehalt der mineralisierten Knochenmatrix bestimmt wird, sollte als ein diagnostisches Kriterium zur Abschätzung des Frakturrisikos, aber nicht zur Definition der „Knochenbruch-Krankheit“ verwendet werden. Die diagnostischen Kategorien der WHO beruhen auf dem Ausmaß der Standardabweichungen vom mittleren Normwert eines knochengesunden Kollektivs junger erwachsener Frauen kaukasischer Ethnizität:

Normal:	T-score $\geq -1,0$ (Normalbereich: Mittelwert junger [prämenopausaler] Frauen ± 1 Standardabweichung)
Osteopenie:	$-1,0 > \text{T-score} > -2,5$
Osteoporose:	T-score $\leq -2,5$
Schwere Osteoporose (manifeste Osteoporose):	T-score $\leq -2,5$ + eine oder mehrere Frakturen nach inadäquatem Trauma

 T-score $\leq -2,5$: ist ein Parameter zur Abschätzung des Frakturrisikos.
Es muss sich nicht immer um Osteoporose handeln! (zB Osteomalazie) 

 Abgesehen vom T-score, Fraktur- und Sturzrisiko beachten!
(zB Alter, Begleiterkrankungen etc.) 

1.2. OSTEOPOROSE BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

Erhöhte Frakturrate plus niedrige, größenkorrigierte Knochenmasse (DXA-Messung)
Erhöhte Frakturrate = 1 Wirbelkörper oder 1 langer Röhrenknochen der unteren Extremität, oder 2 der oberen Extremität, jeweils ohne adäquates Trauma.³

2. EPIDEMIOLOGIE

Das Lebenszeitrisiko einer fünfzigjährigen Frau beträgt für mindestens eine osteoporotische Fraktur ~46%, jenes eines fünfzigjährigen Mannes ~22%.⁴

Tabelle 1: Lebenszeit Frakturrisiko* (%) in der kaukasischen Ethnizität ≥ 50 Jahre

Frakturtyp	Männer	Frauen
Unterarm	4,6	20,8
Hüfte	10,7	22,9
Wirbelsäule	8,3	15,1
Proximaler Humerus	4,1	12,9
Gesamt	22,4	46,4

*Remaining Lifetime Fracture Risk. Johnell O. et al, Osteoporos Int 2005; 16 Suppl 2:53-7

Hüftfrakturen

Die meisten Untersuchungen zeigen einen exponentiellen Anstieg der Hüftfrakturinzidenz mit zunehmendem Alter. 1990 betrug die kalkulierte Anzahl von Hüftfrakturen weltweit etwa 1,7 Mio., wovon ca. 1,2 Mio. auf Frauen entfielen. Die kalkulierte Anzahl weltweiter Hüftfrakturen für das Jahr 2050 beträgt ca. 6,3 Mio.⁵ Ein Großteil dieses Anstieges ist auf die Zunahme des medianen Alters der Bevölkerung in den asiatischen sowie lateinamerikanischen Ländern zurückzuführen. Abweichend von diesem Trend weisen einzelne Staaten, wie etwa Finnland oder Österreich, rückläufige oder stagnierende Hüftfrakturinzidenzen auf⁶ (Statistik Austria, nicht-publizierte Daten).

Vertebrale Frakturen

Vertebrale Frakturen lassen sich aufgrund ihrer häufig asymptomatischen Natur sowie uneinheitlicher Klassifikationen nur äußerst grob schätzen.⁷ Erst kürzlich wurden durch die zunehmende Standardisierung semiquantitativer Beurteilungsverfahren vertebraler Röntgenaufnahmen weitgehend zuverlässige Prävalenzzahlen verfügbar.⁸ In einer umfassenden europäischen Studie, der Epidemiologie de l'Osteoporose-Studie (EPIDOS), wurde die Prävalenz vertebraler Frakturen bei 75-79-Jährigen auf 19%, bei 80-84-Jährigen auf 22%, und bei >85-Jährigen auf ca. 40% geschätzt.⁹

Distale Unterarm-Frakturen

Diese Frakturart ist typisch für junge postmenopausale Frauen mit einem Häufigkeitsanstieg bis zum 65. Lebensjahr. Bei Männern hingegen bleibt die Inzidenz zwischen dem 20. bis 80. Lebensjahr weitgehend konstant.¹⁰

Bedeutung von Frakturen für das Risiko weiterer Frakturen

Das erstmalige Auftreten einer vertebrale osteoporotischen Fraktur führt zu einer Zunahme des Risikos für weitere vertebrale Frakturen um das Vier- bis Fünffache und zu einer Zunahme des Risikos für Hüftfrakturen um das Drei- bis Fünffache.^{11,12}

3. PRÄVENTION

3.1. ALLGEMEINES

Während Kindheit und Pubertät werden die maximale Stärke und damit Größe und Gewicht des Skelettsystems (Peak Bone Mass) aufgebaut.^{13,14} Die Erreichung der Plateauphase der Peak Bone Mass spiegelt das Ende des körperlichen Wachstums wider und liegt individuell je nach genetischen Voraussetzungen und allgemeinen Rahmenbedingungen (Ernährung, Bewegung, allgemeine Gesundheit) unterschiedlich hoch. Obwohl die Höhe der Peak Bone Mass mit dem späteren Frakturrisiko assoziiert wird, gibt es dafür keine bestätigenden longitudinalen Studien.^{15,16} Struktur und Funktion des Knochengewebes sind hierarchisch organisiert und werden durch mechanische Kräfte optimiert.^{17,18} Daher passen sich Knochenstärke und -struktur in jeder Lebenslage den einwirkenden Kräften (Muskelkraft und andere Rahmenbedingungen) an (Adaptation). Die abnehmende Muskelkraft mit dem Alter^{19,20} erklärt daher die Abnahme der Knochenmasse. So sieht man in Interventionsstudien, dass sich durch Bewegung Knochendichtewerte zum Positiven verändern, mit Absetzen der Intervention der Gewinn aber rasch wieder verloren geht.

Vor diesem Hintergrund ist verständlich, warum nur vorübergehende körperliche Aktivität oder Kalziumsupplementierung keinen nachhaltigen Effekt auf die Knochendichteentwicklung haben.¹⁷ Eine kalziumbetonte Ernährung oder ausreichend Bewegung stellen daher nur für die Dauer der Einnahme bzw. Ausübung (eventuell auch für eine kurze Zeit danach) eine sinnvolle Präventionsmaßnahme dar.

3.2. ERNÄHRUNG

Voraussetzung für „Knochen-Gesundheit“ und eine optimale Knochenmasse sind ein normales Körpergewicht (BMI nicht <20)^{21,22,23} und der Verzehr einer ausgewogenen Mischkost²⁴ mit ausreichender Versorgung an Kalzium, Vitamin D und Proteinen.

Obst, Gemüse, Proteine

Epidemiologische Studien weisen auf Vorteile einer basenreichen Ernährung mit frischem Obst und Gemüse hin.^{25,26,27,28,29} Auch der Gehalt von Gemüse und Obst an Vitamin K^{30,31} und Spurenelementen^{32,33} dürfte Anteil an der Erhaltung eines gesunden Knochengewebes haben.

Derzeit kann keine eindeutige Empfehlung zur Nahrungsmittelergänzung mit „Basenpulvern“ gegeben werden.

Wegen einer möglichen Überdosierung mit Kalium und anderen enthaltenen Mineralstoffen ist Vorsicht geboten.^{15,16,17} Früher wurden Zusammenhänge von vermehrter Einnahme von tierischem Eiweiß mit verminderter Knochenmineraldichte und erhöhter Inzidenz hüftgelenksnaher Frakturen vermutet.^{34,35}

Heute besteht Konsens, dass eine ausreichende Proteinzufuhr (0,8-1g/kg/Tag)³⁶ für Entwicklung,³⁷ Wachstum und Erhaltung³⁸ des Skeletts in jedem Alter erforderlich ist.

Vegetarier und Veganer haben keine verminderte Knochendichte im Vergleich zu Personen, die Mischkost zu sich nehmen.^{39,40}

Bei Genussmitteln und Softdrinks ist immer ein Zuviel zu vermeiden.^{41,42}

Kalzium und Vitamin D bei gesunden Kindern und Erwachsenen

Kalzium wird für zahlreiche Stoffwechselforgänge im Körper benötigt. Der Kalziumgehalt des Blutes wird daher sehr streng über das Vitamin D und Parathormonsystem reguliert. Da täglich über Harn und Schweiß obligate Kalziumverluste auftreten, muss es in ausreichendem Maß zugeführt werden. Etwa 20-30% des mit der Nahrung angebotenen Kalziums können vom Darmtrakt aufgenommen werden. Die Möglichkeit der Kalziumaufnahme im Darmtrakt sinkt mit zunehmendem Lebensalter.

Erwachsenen wird eine tägliche Gesamtkalziumzufuhr von 1000 mg Kalzium empfohlen.⁴³ Für **Frauen in den Wechseljahren sowie Männern ≥ 65** empfiehlt die Weltgesundheitsorganisation (WHO) 1300 mg täglich. Eine über den Tag aufgeteilte Kalziumzufuhr erscheint günstig. Der Kalziumbedarf von **Kindern** richtet sich nach ihrem Alter und liegt zwischen 220 bis 300 mg pro Tag für **Kleinkinder**, 400 bis 700 mg pro Tag für **Kinder** und bis

zu 1300 mg pro Tag für **Jugendliche**.^{44,45,46} Da die Resorption von Kalzium im Darm bei höherer Zufuhr drastisch abnimmt, ist beim knochengesunden Kind und Jugendlichen darüber hinaus eine zusätzliche Kalziumzufuhr nicht zielführend. Weiters gibt es keine Evidenz für eine anhaltende Verbesserung der Knochendichte durch eine erhöhte Kalziumzufuhr über die empfohlenen Werte hinaus.^{47,48,49}

Milch und Milchprodukte sind die bedeutendsten Kalziumlieferanten (Magerprodukte weisen einen höheren Kalziumgehalt auf), gefolgt von Gemüse, Beerenobst, Getreide, Nüssen und Kräutern. Aber auch Mineralwässer können einen Teil des täglichen Kalziumbedarfes decken.⁵⁰ Bei diesen ist neben dem Kalziumgehalt auf einen relativ niedrigen Natrium- und relativ hohen Bikarbonatgehalt zu achten.^{51,52}

Vitamin D wird in der Haut aus Vorstufen durch UV-B Licht gebildet und bedarf je eines Aktivierungsschrittes in der Leber und der Niere. Mit der Nahrung werden nur ca. 20% des erforderlichen Vitamin D Bedarfes abgedeckt. Hauptlieferant ist in erster Linie fetter Meeresfisch (da dort Vitamin D im Fettgewebe gespeichert ist), während Eigelb, Milch und Milchprodukte nur in geringen Mengen Vitamin D enthalten.

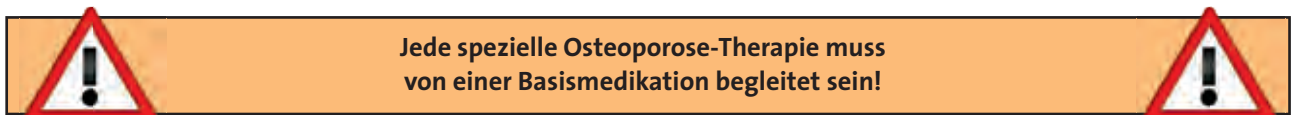
Vitamin D ermöglicht eine Steigerung der Kalziumabsorption im Magen-Darmtrakt und erfüllt eine Reihe anderer wichtiger Funktionen. Aktuell werden neben Effekten auf den Knochen und die Muskulatur auch solche auf Blutdruck und Abwehrsystem diskutiert, sowie die Entstehung autoimmunologischer, chronisch entzündlicher und maligner Erkrankungen in Abhängigkeit vom Vitamin D Status.⁵³

Vitamin D Mangel ist weit verbreitet und betrifft je nach Jahreszeit bis zu 50% der Bevölkerung. In den Monaten Oktober bis März wird in unseren Breiten auch bei Sonnenschein wenig bis kein Vitamin D in der Haut gebildet.

Bei ausreichender Sonnenexposition liegt der empfohlene tägliche Vitamin D Bedarf für Kinder (altersabhängig) bei 5-25 mcg (200-1000 IE) täglich (D).⁴³ Aufenthalt im Freien (UV Exposition) von mindestens 30 Minuten/Tag auf Gesicht und Unterarme führt zu einer ausreichenden endogenen Vitamin D Produktion (C).⁴³

In Europa empfiehlt das „Scientific Committee for Food of the Commission of the European Communities“ die Aufnahme von 400 IE Vitamin D täglich für **ältere Personen** (≥ 65 Jahre),⁵⁴ während das amerikanische „Institute of Medicine“ je nach Erwachsenenalter Dosen zwischen 200 und 600 IE täglich⁵⁵ empfiehlt. Für viele ältere Menschen sind diese Empfehlungen aus heutiger Sicht zu niedrig (siehe unten).

Kalzium- und Vitamin D als Basistherapie bei Osteoporose



Kalzium:

Bei ausgeglichenem Vitamin D Status ist eine **tägliche Kalziumzufuhr** von 800-1000 mg ausreichend.^{56,57} Da in Österreich die durchschnittlich zugeführte Kalziummenge 500-600 mg beträgt,⁵⁸ ist in den meisten Fällen eine kurze Diätanamnese sowie eine Aufklärung über natürliche Kalziumquellen sinnvoll. Sollte eine Steigerung der Kalziumzufuhr diätetisch nicht möglich sein, kann alternativ ein 500 mg Kalziumsupplement empfohlen werden. Für eine tägliche Gesamtkalziumzufuhr von über 1000 mg gibt es keine Belege über einen zusätzlichen Nutzen. Unerwünschte Wirkungen bei speziellen Patientenkollektiven können nicht ausgeschlossen werden.⁵⁹ Es ist wichtig, dies zu berücksichtigen, da den meisten Osteoporosepatienten gegenwärtig eine tägliche Supplementierung von 1000 mg (**zusätzlich** zu der diätetischen Zufuhr) verordnet wird. Obwohl in den meisten Therapiestudien 1000 mg Ca zusätzlich zur Nahrung supplementiert wurde, gehen die Experten davon aus, dass eine Gesamtzufuhr von 1000 mg (Diät und Supplementierung) im Rahmen der Basistherapie ausreichend ist. Das Standardkalziumsupplement enthält „Kalziumkarbonat“; bei Menschen mit geringer Magensäureproduktion (PPI Einnahme, nach Magenoperationen, bei Achlorhydrie) sollte aufgrund einer besseren Aufnahme „Kalziumzitrat“ empfohlen werden.

In unseren Breiten dürfte eine Laktoseintoleranz bei ungefähr 25% der Bevölkerung vorhanden sein. Diese Personen vertragen jedoch zumeist Käse, Buttermilch, Joghurt wie auch erhältliche laktosefreie Produkte gut.

Vitamin D:

Der **Vitamin D Status** kann durch eine Bestimmung des 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] Spiegels erhoben werden.

Der Vitamin D Status wird derzeit wie folgt klassifiziert*:		
Adäquat (Suffizienz)	≥ 30 ng/ml	(≥ 75 nmol/L)
Inadäquat (Insuffizienz)	20 – 29 ng/ml	(50 – 74 nmol/L)
Mangel (Defizienz)	< 20 ng/ml	(< 50 nmol/L)
*) Diese Grenzwerte werden derzeit am häufigsten verwendet. Einige Arbeitsgruppen sehen den cut-off zwischen „ausreichend“ und „insuffizient“ jedoch bei 20 ng/ml.		

Eine generelle Messung des 25(OH)D Spiegels kann derzeit nicht empfohlen werden (siehe Kapitel 6.4.).

Risikogruppen für die Entwicklung eines Vitamin D Mangels sind:

- ältere, immobile Personen, speziell
- Alters- und Pflegeheimbewohner
(ein ausgeprägter Vitamin D Mangel liegt bei 80% der österreichischen Heimbewohner vor)
- Schwangere
- stillende Frauen
- Schicht- und Nachtarbeiter
- verschleierte Frauen
- Menschen mit dunkler Hautpigmentierung
- Patienten mit Malabsorption
- Patienten mit Antiepileptikatherapie
- adipöse Personen

Bei Verwendung von Sonnenölen mit einem Sonnenschutzfaktor von ≥ 8 wird praktisch kein Vitamin D in der Haut gebildet.

Bei Sonnenlichtexposition ist auf die Vermeidung eines Sonnenbrandes zu achten! In Abhängigkeit von der Hautpigmentierung wird eine tägliche ungeschützte Sonnenlichtexposition von Gesicht und Armen zwischen 15 und 30 Minuten in der Regel einen schweren Vitamin D Mangel verhindern.

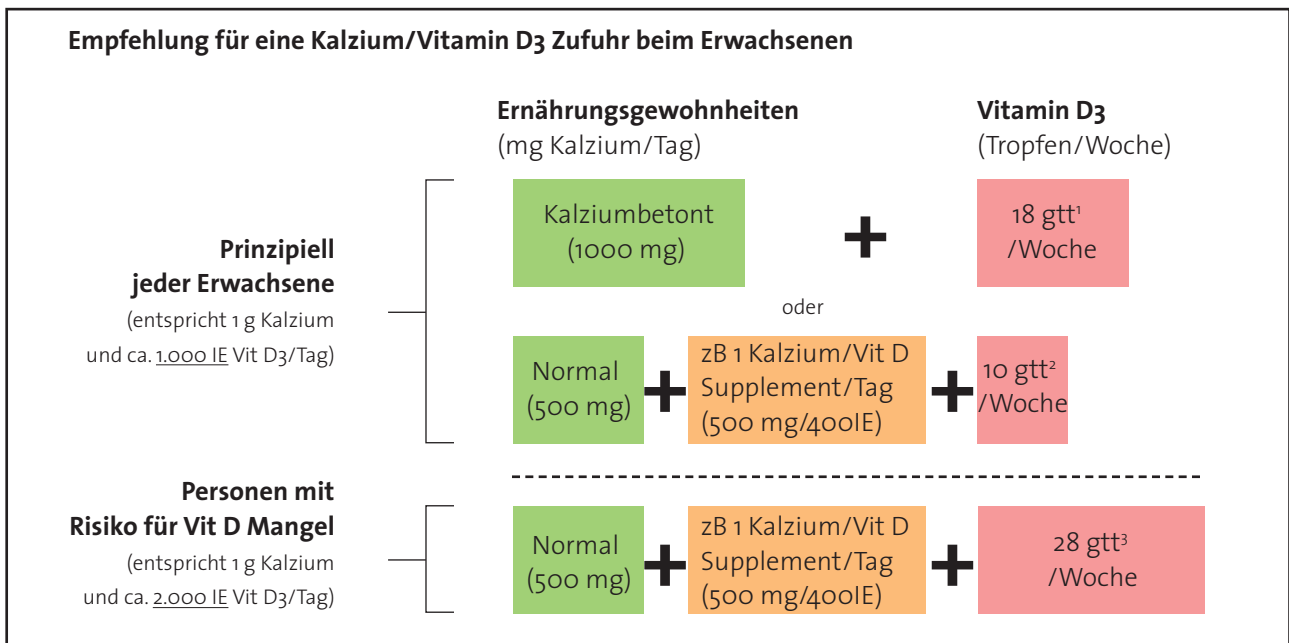
Basierend auf den Ergebnissen umfangreicher prospektiver Beobachtungsstudien wurden für Personen mit niedrigem 25(OH)D Spiegel längerfristig gesundheitliche Nachteile gesehen. Dies waren jedoch allesamt Assoziations- und keine kontrollierten Interventionsstudien. Experten fordern basierend auf epidemiologischen, aber auch experimentellen Daten eine Änderung der derzeitigen Empfehlung für den täglichen Vitamin D Mindestbedarf. Eine aktuelle Metaanalyse zeigt Absenkungen des nicht-vertebralen (-20%) und hüftgelenksnahen Frakturrisikos (-18%) für Studien, die zumindest 800 IE Vitamin D₃ verwendeten.⁶⁰ Für darunterliegende Vitamin D Dosierungen konnte kein signifikanter Effekt gezeigt werden. Hinsichtlich kardiovaskulärer und anderer klinischer Endpunkte verfügen wir derzeit über keine großen, aussagekräftigen Interventionsstudien.

Da die Konzentration von Parathormon im Blut bei 25(OH)D Spiegel von < 30 ng/ml zu steigen beginnt und dies ein Indiz für gesteigerte Knochenresorption ist, spricht man von ausreichender Vitamin D Versorgung bei 25(OH)D Werten von 30 ng/ml und darüber. Mit der derzeit empfohlenen Vitamin D Zufuhr von 200-600 IE täglich erreichen jedoch viele, allen voran die für einen Vitamin D Mangel prädestinierten Personengruppen, diesen Zielbereich nicht. Eine solche Dosierung würde den durchschnittlichen 25(OH)D Spiegel nur um etwa 2-6 ng/ml anheben.

Daher empfehlen Experten eine tägliche Vitamin D₃ Zufuhr von 800-1000 IE für den Erwachsenen⁴⁹ und von 2000 IE Vit D₃ für institutionalisierte Personen oder andere Vitamin D-Mangel Risikogruppen als sinnvolle und sichere Dosierung.⁶¹ Es gibt zu dieser Empfehlung jedoch keine Langzeitdaten aus größeren Interventionsstudien.

Vitamin D₃ kann, da es ein fettlösliches Vitamin ist, auch nur 1x pro Woche oder 1x pro Monat verabreicht werden.⁶²

Je nach Vorliebe für Milchprodukte bieten sich für eine ausreichende Kalzium- bzw. Vitamin D Zufuhr folgende Möglichkeiten an:



¹ 18 gtt Vitamin D₃/Woche = 7.200 IE (180 µg Colecalciferol) = sind ca. 1000 IE Vit D₃ /Tag

² 10 gtt Vitamin D₃/Woche = 4.000 IE (100 µg Colecalciferol) = entspricht mit Kalzium/Vit D Supplement ca. 1000 IE Vit D₃/Tag

³ 28 gtt Vitamin D₃/Woche = 11.200 IE (280 µg Colecalciferol) = entspricht mit Kalzium/Vit D Supplement 2000 IE Vit D₃/Tag

Therapie des ausgeprägten, nachgewiesenen Vitamin D Mangels (Vitamin D Defizienz):

Erwachsene:

Zum rascheren Ausgleich einer ausgeprägten Vitamin D Defizienz (<10 ng/ml) besteht die Möglichkeit der Verabreichung einer einmaligen Vitamin D₃ Aufsättigungsdosis. In der Literatur werden als „loading dose“ 100.000-300.000 IE Vitamin D₃ beschrieben.^{63,64} Nach dieser Applikation muss die Therapie mit oben beschriebenem Schema für „Personen mit Risiko für Vitamin D Mangel“ fortgeführt werden. Eine gleichzeitige Kalziumgabe ist gerade bei raschem Ausgleich einer Vitamin D Defizienz besonders wichtig!

Kinder:

Es gelten die gleichen 25(OH)D Grenzwerte wie bei Erwachsenen. Neben der Mineralisationsstörung der Knochenmatrix (Osteomalazie) kommt es während der Wachstumsphase auch zu einer Mineralisationsstörung der Knorpelmatrix in der Wachstumsfuge (Rachitis). Die kausale Therapie der Vitamin D-Mangel Rachitis besteht aus Colecalciferol 2000-5000 IE/Tag für zwei Monate.^{46,65}

Niedrigere Dosen (2-3 fache der empfohlenen täglichen Zufuhr) sind empfohlen für die Therapie des Vitamin D Mangels (ohne Hypokalzämie/Rachitis) und für die langfristige Prävention des Vitamin D Mangels bei chronisch kranken Kindern. Aktives Vitamin D (Calcitriol, Alphacalcidol) spielt für die kausale Behandlung des Vitamin D Mangels keine Rolle. Es führt nicht zum Auffüllen der Vitamin D Speicher und trägt das Risiko der Überdosierung. Nur bei schwerer Vitamin D-Mangel Rachitis mit Hypokalzämie können initial aktive Vitamin D-Metaboliten zur Verbesserung der enteralen Kalziumabsorption gemeinsam mit oralem Kalzium verabreicht werden.

Ernährungsbeispiele für die tägliche Kalziumzufuhr:

Normalkost

Frühstück	
1 Semmel, 1 Schwarzbrot Butter, Marmelade Kaffee mit Milch	
Jause	
1 Birne	→ Orange
Mittagessen	
Backerbsensuppe Pasta Asciutta	
	→ + 1 EL Parmesan
Blattsalat	
Jause	
Apfelstrudel	→ Topfenstrudel
Abendessen	
2 Grahamweckerl Schinken	
	→ 40 g Emmentaler
Tomaten & Maiskölbchen	→ Kohlrabi & Maiskölbchen
Getränke	
1/4 l Apfelsaft	→ 1/4 l Orangensaft
1 l Mineralwasser (< 150 mg Ca/l)	1 l Mineralwasser (> 150 mg Ca/l)
1/2 l Früchtetee	
364 mg Kalzium	→ 1110 mg Kalzium

Laktosearme Kost

Frühstück	
1 Semmel, 1 Schwarzbrot Butter, Marmelade Kaffee mit Laktose-freier Milch	
Jause	
1 Banane	→ 2 Mandarinen
Mittagessen	
Karfiolcremesuppe Gegrillte Putenbrust	
	→ Gratinierte Putenbrust
Risipisi, Tomatensalat	
Jause	
Walnusskuchen	→ Haselnusskuchen
Abendessen	
2 Grahamweckerl Krakauer	
	→ 40 g Emmentaler
Paprika	
Getränke	
1/4 l Apfelsaft	→ 1/4 l Orangensaft
1 l Mineralwasser (< 150 mg Ca/l)	1 l Mineralwasser (> 150 mg Ca/l)
1/2 l Kräutertee	
293 mg Kalzium	→ 1287 mg Kalzium

Beispiele für Mineralwasser mit >150 mg Ca/l:

Alpquell, Astoria, Juvina, long life, Peterquelle, Preblauer

Weitere Informationen unter:

www.forum-mineralwasser.at

3.3. BEWEGUNG

Körperliche Aktivität und Muskeltraining wirken sich während der Kindheit, allerdings nur für die Dauer der Intervention, positiv auf die Knochenformation aus (B).¹⁷

Wie auch für die Ernährungsgewohnheiten eine ausgewogene und dem Lebensalter angepasste Lebensführung begrüßenswert ist, so sollte der Erhalt der natürlichen Bewegungsfreude von Kindern (Laufen, Springen) für viele Gesundheitsaspekte (Körpergewicht, Bewegungs- und Stützapparat) gefördert werden.

3.4. GYNÄKOLOGISCHE ASPEKTE

Ab der Pubertät übernehmen Östrogene für die Knochengesundheit eine dominierende Rolle. Jede künftige Reduktion des physiologischen Östradiolspiegels (übermäßiges Training, Unterernährung, chronische psychische Belastung, „Notstandsamenorrhoe“, etc.) wirkt sich ungünstig auf die Knochengesundheit aus.

In der Jugend bremst jeder relative Östradiolmangel (zB im Rahmen der hormonalen Kontrazeption) den Knochenaufbau. Depot-Gestagene ohne Östrogen-„add-back“ verursachen eine Suppression der Ovarialfunktion und bewirken daher bei Jugendlichen und im frühen Erwachsenenalter sogar einen Knochenverlust.

4. STURZ

4.1. RISIKOFAKTOREN

Äußere: Stolperschwellen, Beleuchtung, Bodenbelag, Treppen und -geländer, Schränke, Schubladen, ungeeignetes Schuhwerk, ungeeignete Sitzgelegenheiten

Innere: zunehmendes Alter, weibliches Geschlecht, positive Sturzanamnese, Kachexie/konsumierende Grunderkrankung, Alkohol- und Drogenabusus, Blutzuckerschwankungen, Blutdruckschwankungen, chronischer Schwindel, funktionelle Einschränkungen im täglichen Leben, Gang- und Balancestörungen, akuter Schwindel, Gliedmaßenamputation oder -deformierung, visuelle Einschränkungen, neurologische Defizite/Paresen, neuropsychiatrische Grunderkrankungen (M. Parkinson, Demenz, Depression, Muskelatrophie, Zeit nach Apoplex)

iatrogene: psychotrope Medikamente (Benzodiazepine, Neuroleptika, Antidepressiva), Antihypertensiva, Diuretika, Multimedikation (mehr als vier Medikamente)

Weitere Informationen unter: http://www.degam.de/leitlinien/sturz_kurz.pdf

4.2. STURZPRÄVENTION^{66,67,68,69}

Die zunehmende Frakturrate bei älteren Personen steht in direktem Zusammenhang mit dem erhöhten Sturzrisiko. Definitionsgemäß ist der Sturz ein unerwartetes Ereignis, bei dem die Person auf dem Boden oder einer tieferen Stelle zu liegen kommt. Etwa 30% der über 65-Jährigen und noch im eigenen Haushalt Lebenden stürzen jährlich. Bei Heimbewohnern ist der Anteil höher. Die Ursachen sind Verschlechterung der Balancefähigkeit, eingeschränkte Sehschärfe und zunehmende Demenz. Sturzangst und mangelndes Vertrauen führen zur Inaktivität.

Folgende Interventionen können das Sturzrisiko (Anzahl der zu Sturz kommenden Personen) und/oder die Sturzhäufigkeit (Anzahl der Stürze) bei älteren Personen reduzieren (A):

- Übungsprogramme mit den Trainingszielen: Kraft (Muskelaufbautraining, progressives Widerstandstraining, Gewichtstraining), Balance (Verkleinerung der notwendigen Unterstützungsfläche für sicheres Stehen), Flexibilität (normaler Bewegungsumfang der Gelenke inkl. der Muskeln), Ausdauer (kardiovaskulär, muskulär). In Abhängigkeit des individuellen Funktionsstatus reduzieren Übungsprogramme, welche mindestens zwei oder mehr der genannten Komponenten einschließen, die Sturzhäufigkeit und die Anzahl der zu Sturz kommenden Personen (=Sturzrisiko) bei im eigenen Haushalt lebenden Personen. Die empfohlene Frequenz der durchzuführenden Übungsprogramme richtet sich im Wesentlichen nach trainingsphysiologischen Grundsätzen mit einem Minimum von 2–3x pro Woche. Eine weitere Möglichkeit ist Tai Chi (Kombination von Kraft- und Balancetraining), erlernt in der Gruppe mit einer 2x täglichen Anwendung von 15 Minuten als Heimprogramm. Die Sturzangst wird durch Übungsprogramme ebenfalls reduziert.
- Bei kognitiver Beeinträchtigung ist die Wirksamkeit einer Übungstherapie eingeschränkt. Für Pflegeheimbewohner gibt es keine gesicherte Evidenz zur Wirksamkeit eines alleinigen Übungsprogrammes als Sturzprävention.
- Sturzassessment und die daraus folgenden multifaktoriellen Interventionen (zB Übungsprogramme + Visuskorrektur + Wohnraumadaptierung + etc.) reduzieren die Sturzhäufigkeit und nicht das Sturzrisiko bei im eigenen Haushalt Lebenden. D.h. die Anzahl der sturzgefährdeten Personen bleibt gleich, sie stürzen jedoch seltener. Bei Pflegeheimbewohnern führte laut einer „Cluster“-randomisierten Studie eine derartige Intervention, die auch eine Personalschulung einschloss, zu einer Risiko- und Häufigkeitsreduktion von Stürzen und Hüftfrakturen.
- Der Effekt einer Vitamin D-Substitution mit und ohne Kalzium zur Sturzprävention ist nicht restlos geklärt. In Subgruppenanalysen zeigte sich jedoch, dass bei älteren Personen mit erniedrigtem Serum 25(OH)D eine Sturzreduktion durch Vitamin D-Substitution erreicht werden konnte. Eine rezente Metaanalyse ergab bei älteren Personen mit 700-1000 IE Vitamin D täglich eine Sturzreduktion von 19%.⁷⁰
- Stufenweises Absetzen von psychotropen Medikamenten reduziert die Sturzhäufigkeit.
- Die Gefahrenreduktion durch Umfeldsanierung bzw. Wohnraumadaptierung inklusive Hilfsmittel und Gehhilfen sind als alleinige Intervention zur Sturzreduktion nicht ausreichend. Bei einem Hochrisikokollektiv (=positive Sturzanamnese) und bei Personen mit eingeschränktem Visus sollte eine Adaptierung in Erwägung gezogen werden. Rutschfeste Sohlen reduzieren im Winter die Stürze im Freien.

- Rascher Operationstermin zumindest für ein Auge bei Katarakt senkt die Sturzhäufigkeit, nicht jedoch das Risiko. Durch neue Brillenverordnung kann das Sturzrisiko bei älteren Personen erhöht werden.
- Implantation eines Herzschrittmachers senkt bei Personen mit Karotissinushypersensitivität und einer rezidivierenden Synkopen- oder Sturzanamnese die Sturzhäufigkeit.

5. KLINIK

5.1. ANAMNESE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNG

Das klinische Bild der manifesten Osteoporose ist geprägt durch Frakturen und ihre Folgen (Schmerz, Deformierung, Funktionseinschränkung). Osteoporosebedingte Wirbelfrakturen und periphere Frakturen sind bei Frauen und Männern mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.^{71,72}

Anamnese:

- Klinisch manifeste Frakturen, spontan oder bei minimalem Trauma (Wirbel, distaler Radius, hüftgelenksnahe Fraktur, proximaler Humerus, Becken)
- Zufallsbefund einer klinisch stummen Wirbelfraktur im Röntgenbild
- Schmerzen, durch Frakturen bedingt, akut oder chronisch, vor allem Rücken- und Kreuzschmerzen
- Ernährungsanamnese
- Risikofaktoren abfragen (siehe Kapitel 6.2. und 6.4.)
- Sturzanamnese
- Anfälle, Synkopen
- Medikamentenanamnese

Klinische Untersuchung:

- Inspektion des Patienten und physikalische Untersuchung
- Deformierungen des Skeletts, Rundrücken-Kyphose der Brustwirbelsäule, Abnahme des Crista-Costa Abstandes
- Klopf- bzw. Stauchschmerz der Wirbelsäule
- Hautfalten am Rücken (Tannenbaumphänomen)
- Abdomenvorwölbung
- Signifikanter Größenverlust, Körpergröße messen (Stadiometer)
- Einschränkung der Mobilität durch Schmerz
- Bei geriatrischen Patienten Beurteilung des Sturzrisikos: „Chair Rising“-Test und „Timed up & go“-Test

„**Chair-rising-Test**“: Dieser Test prüft vorwiegend die Kraft der unteren Extremitäten

Ausrüstung: Stuhl (46 cm) ohne Armlehne, Stoppuhr

Test: Zeit, die Patient braucht, um so rasch als möglich 5x hintereinander, ohne sich mit den Armen abzustützen, vom Stuhl komplett aufzustehen und sich wieder zu setzen. Wenn möglich, sollten dabei die Arme vor der Brust gekreuzt werden. Im Stehen müssen die Beine vollständig gestreckt werden.

Ergebnis:

bis 10 Sek. keine kraftbedingte Gangunsicherheit wahrscheinlich

über 11 Sek. Gangunsicherheit wahrscheinlich.

„**Timed up & go**“ = TUG: zur Beurteilung der funktionellen Leistung, Mobilität und des Sturzrisikos bei gehfähigen, geriatrischen Patienten

Ausrüstung: Stuhl mit Rücken- und Armlehne, Sitzhöhe 46 cm; Stoppuhr

Test: Zeit, die Patient braucht, um sich vom Stuhl zu erheben, 3 m zu gehen – wenn nötig mit Gehhilfe – eine 180 Grad Wende durchzuführen, zurück zum Stuhl zu gehen und die Ausgangsposition wieder einzunehmen.

Ergebnis:

bis zu 10 Sek. keine Mobilitätseinschränkung

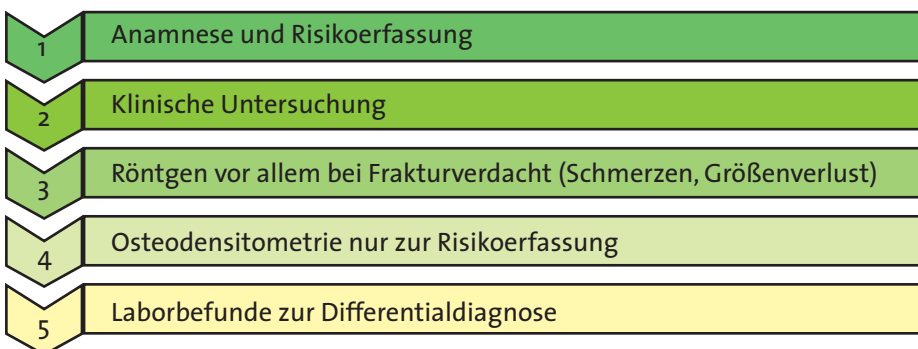
11-29 Sek.: Interpretation nur in Zusammenschau mit weiteren Parametern möglich

ab 30 Sek: Mobilitätseinschränkung und Sturzgefährdung



6. DIAGNOSTIK

6.1. ZIELE



- Erkennen von Risikopatienten
- Bestimmung von Ausprägungs- und Aktivitätsgrad der Osteoporose
- Ausschluss sekundärer Osteoporoseursachen
- Ausschluss nicht-osteoporotischer Knochenerkrankungen
- Abschätzung des Sturz- und Frakturrisikos

Knochenbiopsie

In besonderen Fällen kann zur differentialdiagnostischen Abklärung oder zur Beantwortung wissenschaftlicher Fragestellungen eine transiliakale Knochenbiopsie, die unentkalkt nach Plastik-Einbettung mit Hartschnitttechnik bearbeitet werden muss, indiziert sein.⁷³ Dies ist aus methodischen Gründen wenigen, dafür spezialisierten Zentren vorbehalten. An derartigen Biopsien können dann nach konventioneller pathohistologischer Beurteilung Parameter der statischen und (falls eine vorausgegangene Tetracyclinmarkierung erfolgt ist) dynamischen Histomorphometrie erhoben werden und weiterführende Untersuchungen von Struktur und Funktion der mineralisierten Matrix erfolgen. Dabei können computertomographische (μ CT^{74,75}), rasterelektronenmikroskopische (Bestimmung der Mineralisationsdichteverteilung = BMDD^{76,77,78}), spektroskopische (FTIRI⁷⁹; Raman⁸⁰), mechanische (Nanoindentierung^{81,82}) und sonographische (scanning acoustic microscopy^{83,84}) Methoden zur Anwendung kommen. Die Untersuchung von Knochenbiopsien soll Informationen als Grundlage für klinische Entscheidungen liefern. Vorher müssen die Risiken und Belastungen durch die invasive Untersuchung gegen den Nutzen aus der erweiterten Diagnostik abgewogen werden. Unter dieser Einschränkung ergeben sich als Indikationen:⁷³ unklare erhöhte Knochenbrüchigkeit (gehäufte Fragilitätsfrakturen), Verdacht auf Mineralisationsdefekte, Überprüfung der Therapie-Treue und -Wirksamkeit bei Malabsorptionssyndromen, hypophosphatämischer Rachitis und Vitamin D resistenter Rachitis (VDDR Typ 1 und 2) und ähnlichen Erkrankungen, Klassifizierung einer renalen Osteopathie, Verdacht auf seltene metabolische Knochenerkrankungen.

6.2. FRAKTURRISIKOERFASSUNG

Ziel der Diagnostik ist es, jene Personen zu erfassen, bei denen ein hohes Frakturrisiko vorliegt, und daher therapeutische Maßnahmen indiziert sind. Es sind zahlreiche Risikofaktoren, welche das Frakturrisiko erhöhen, bekannt (siehe auch Tabelle 2). Im Allgemeinen weisen diese Faktoren jedoch nur eine geringe Sensitivität und Spezifität hinsichtlich ihrer Vorhersagekraft für das Frakturrisiko auf.⁸⁵ Dies trifft auch für die Knochendichtemessung (BMD) mittels DXA-Methode zu.⁸⁶ Etwa die Hälfte aller klinischen Frakturen betrifft Personen, die in der BMD-Messung keine Osteoporose (laut WHO-Definition) haben.⁸⁷ Neue Arbeiten weisen auf die Bedeutung des kortikalen Knochens für die Knochenfestigkeit und damit für das Frakturrisiko hin.⁸⁸

Eine Verbesserung der Vorhersagekraft ergibt sich durch die **Kombination von Risikofaktoren**, die das Frakturrisiko zumindest gleich gut, oder sogar besser erklären als die BMD selbst. Neben dem Alter und Geschlecht sowie der eth-

nischen Zugehörigkeit sind dies eine Reihe von klinischen Risikofaktoren, welche erst in den letzten Jahren durch umfassende Metaanalysen großer epidemiologischer Studien identifiziert wurden⁸⁹ (Tabelle 2). Die Bestimmung eines „**absoluten 10-Jahres Frakturrisikos**“ für eine einzelne Person basierend auf der Kombination mehrerer Risikofaktoren könnte als Grundlage für die Festlegung kosteneffektiver Grenzwerte für therapeutische Interventionen verwendet werden. Experten betrachten derzeit ein absolutes 10-Jahres Frakturrisiko von >20% als sinnvolle Therapieschwelle.

Vom WHO Collaborating Center wurde ein **Fracture Risk Assessment tool (FRAX)** (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) vorgeschlagen, welches sieben klinische Risikofaktoren (vorausgegangene Fragilitätsfrakturen, Eltern mit Hüftfraktur, Rauchen, systemische Corticosteroidgabe, Alkoholismus, BMI und rheumatoide Arthritis) berücksichtigt, die zusätzlich zu Alter und Geschlecht unabhängig von der BMD zum Frakturrisiko beitragen. Alternativ zu FRAX wurde ein „risk prediction algorithm for osteoporotic fracture and hip fracture“ (www.qfracture.org) vorgeschlagen⁹⁰ und für Männer und Frauen in England und Wales im Vergleich zu FRAX validiert.

Vor Implementierung muss nach Entwicklung eines derartigen klinischen Vorhersage-Tools eine Validierung mit anderen als den für die Analyse verwendeten Daten gefordert werden, was für FRAX in elf Populationen erfolgt ist.⁹¹

Neuere Daten zeigen, dass die Verwendung von FRAX die Fraktur-Vorhersage einfacherer Modelle, die nur Alter, BMD am Schenkelhals und vorangegangene vertebrale Frakturen verwendeten, nicht verbessern konnte.^{92,93,94} Andererseits könnte eine FRAX Berechnung ohne BMD Messung dafür verwendet werden, bei Personen mit vermutlich niedrigem Frakturrisiko (zB Alter <65) die Indikation zur Knochendichtemessung treffsicherer zu stellen oder unnötige Knochendichtemessungen zu vermeiden. Dabei muss aber auch berücksichtigt werden, dass nach dem Ergebnis einer rezenten Studie⁹⁵ durch FRAX die Wahrscheinlichkeit von schwerwiegenden Osteoporosebedingten Brüchen beträchtlich (bis zu 40%) überschätzt werden könnte. Da die wissenschaftliche und klinische Validierung dieser neuen Fraktur-Vorhersage-Modelle noch nicht abgeschlossen ist, kann zum jetzigen Zeitpunkt eine generelle Empfehlung zu deren Verwendung nicht abgegeben werden. Bei Berücksichtigung der bekannten Limitationen von FRAX (v.a. Sturzrisiko, Wirbelkörperfrakturen sowie Begrenzung auf BMD Wert der Hüfte – also Parameter, die im Modell nicht enthalten sind) kann aber die Berechnung des absoluten 10-Jahres Frakturrisikos im klinischen Alltag die Betreuung von Patientinnen und Patienten mit Osteoporose unterstützen.

Tabelle 2

Klinischer Risiko Faktor	RR 95% CI*
Body Mass Index (20 vs 25 kg/m ²)	1.95 (1.71-2.22)
Fraktur nach dem 50. Lebensjahr	1.85 (1.58-2.17)
Hüftfraktur eines Elternteils	2.27 (1.47-3.49)
Rauchen (gegenwärtig)	1.84 (1.52-2.22)
Systemische Glucocorticoidtherapie	2.31 (1.67-3.20)
Alkoholmissbrauch >2 Einheiten/d	1.68 (1.19-2.36)
Rheumatoide Arthritis	1.95 (1.11-3.42)

*nach Normalisierung für andere Risikofaktoren

6.3. ERMITTLUNG DES FRAKTURRISIKOS MIT NICHT-INVASIVEN VERFAHREN

Knochendichtemessung

Kann sowohl am zentralen, als auch am peripheren Skelett erfolgen

Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (Dual X-Ray Absorptiometry [DXA]) = „Gold-Standard“

Quantitative Computertomographie (QCT)

6.3.1. DXA-Verfahren

Die „Gold-Standard“-Methode zur Quantifizierung der Knochenmineraldichte (BMD) sowie des Frakturrisikos ist die Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (DXA). Die mittels DXA erfasste Knochenmineraldichte ist keine echte physikalische Dichte, sondern eine Flächendichte (g/cm²). Das Messergebnis wird daher einerseits durch den Kno-

chenmineralgehalt und andererseits durch den Knochendurchmesser beeinflusst. Letzterer ist von Vorteil, da das Knochenbruchrisiko wesentlich vom Durchmesser eines Knochens mitbestimmt wird.

Diagnostische Kategorien (Einteilung nach dem T-score gemäß Weltgesundheitsorganisation [WHO]) siehe Seite 7

Interpretation der DXA-Ergebnisse bei:

- **postmenopausalen Frauen oder Männern > 55**

Die WHO-Klassifikation kann angewandt werden. Die Diagnosestellung erfolgt anhand des niedrigsten T-scores einer der folgenden Messregionen: Lendenwirbelsäule oder „Neck-“, „Total-“ oder „Trochanter-“ Region des Femur. In Ausnahmefällen kann auch die sogenannte 1/3 oder 33 % Region des nicht-dominanten Radius verwendet werden.

- **prämenopausalen Frauen oder Männern < 55**

Die WHO-Klassifikation sollte nicht bei jungen, gesunden Frauen oder Männern ohne zusätzliche Risikofaktoren für Frakturen angewandt werden. Eine Osteoporose kann dann diagnostiziert werden, wenn die BMD vermindert (T-score < -2,5) ist und sekundäre Ursachen für die verminderte BMD oder zusätzliche Risikofaktoren für Frakturen vorliegen.

Welche Skelettregionen sollen gemessen werden

Prinzipiell werden sowohl die Lendenwirbelsäule als auch die Hüfte (= zentrale DXA) gemessen.

LWS:

Es werden die Lendenwirbelkörper (LWK) 1–4 im anterior-posterioren (a.p.) Strahlengang gemessen. Grundsätzlich sollten alle 4 LWK in die Messung integriert werden. Zur Diagnosestellung ist die Verwertbarkeit von zumindest 2 messbaren LWK Voraussetzung. Die Messung eines einzelnen LWK ist zur Diagnosestellung nicht ausreichend. Laterale Messungen sollten zur Diagnosestellung nicht verwendet werden.

Proximaler Femur (= zentrale DXA):

Der niedrigste T-score – die „Neck-“, „Femur-Total-“ oder „Trochanter-“ Region wird zur Diagnosestellung verwendet. Das „Ward’sche Dreieck“ hat keine diagnostische Relevanz. Es genügt die Messung einer Seite. Es können auch beide Hüften gemessen werden. Zur Diagnosestellung sollte jedoch nicht der Mittelwert beider Hüften sondern der niedrigste Wert einer einzelnen Region verwendet werden.

Distaler Unterarm:

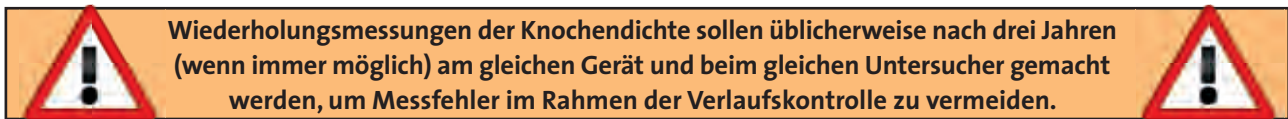
Alternativ kann, wenn proximaler Femur und/oder LWS nicht messbar oder auswertbar sind (zB sehr adipöse Personen), das Messergebnis vom nicht-dominanten Radius (1/3 bzw. 33% Region) verwendet werden. Diese Region wird bei Vorliegen eines Hyperparathyreoidismus und bei sehr adipösen Personen bevorzugt.

Ermittlung der Präzision

Siehe <http://www.knochenundmineralstoffwechsel.at>

Mögliche Fehlerquellen bei der Interpretation

Durch degenerative Veränderungen, Wirbelfrakturen oder eine kalzifizierte Aorta kann der gemessene Dichtewert falsch zu hoch in Bezug auf die Messpopulation sein. Daher sollten bei der DXA-Methode als Messorte Wirbelsäule und proximaler Femur herangezogen werden. Bei symptomatischen Patienten sollte eine LWS-Röntgenaufnahme bei der Interpretation des DXA-Befundes vorliegen.



Für das Therapie-Monitoring ist die Bestimmung eines Knochenumbau-Markers 3-6 Monate nach Therapiebeginn zu empfehlen.

Indikationen zur BMD-Messung bei Erwachsenen

Eine Knochendichtemessung ist bei folgenden Personen indiziert:

- Frauen ab dem 65. Lebensjahr
- Frauen jeden Alters, wenn starke* Risikofaktoren vorliegen
- Männer ab dem 70. Lebensjahr
- Erwachsene mit einer Fragilitätsfraktur
- Erwachsene mit Erkrankungen, welche mit niedriger Knochendichte oder raschem Knochendichteverlust assoziiert sind
- Erwachsene, welche langfristig Medikamente einnehmen müssen, die den Knochenverlust beschleunigen

* Niedriges Körpergewicht, BMI <20 kg/cm²
Gewichtsverlust >10% in 5 Jahren
Immobilisation, extreme Inaktivität
Fraktur nach inadäquatem Trauma
Abnahme der Körpergröße >4 cm
Hohes Sturzrisiko (mindestens 2x/Jahr)

HINWEIS: Bei radiologisch eindeutig diagnostizierter manifester Osteoporose ist zur Diagnose der Osteoporose eine Knochendichtemessung nicht erforderlich (zB bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen)!

6.3.2. Quantitative Computertomographie

Die QCT kann gegenwärtig – nicht zuletzt wegen der hohen Strahlenbelastung – nicht als Methode zur Diagnose der Osteoporose empfohlen werden, da die diagnostischen Kategorien unter Verwendung der T-scores im Sinne der WHO ausschließlich auf Basis von DXA-Messungen an der Wirbelsäule, dem proximalen Femur sowie dem 33%igen distalen Radius beruhen.

6.3.3. Ultraschallverfahren

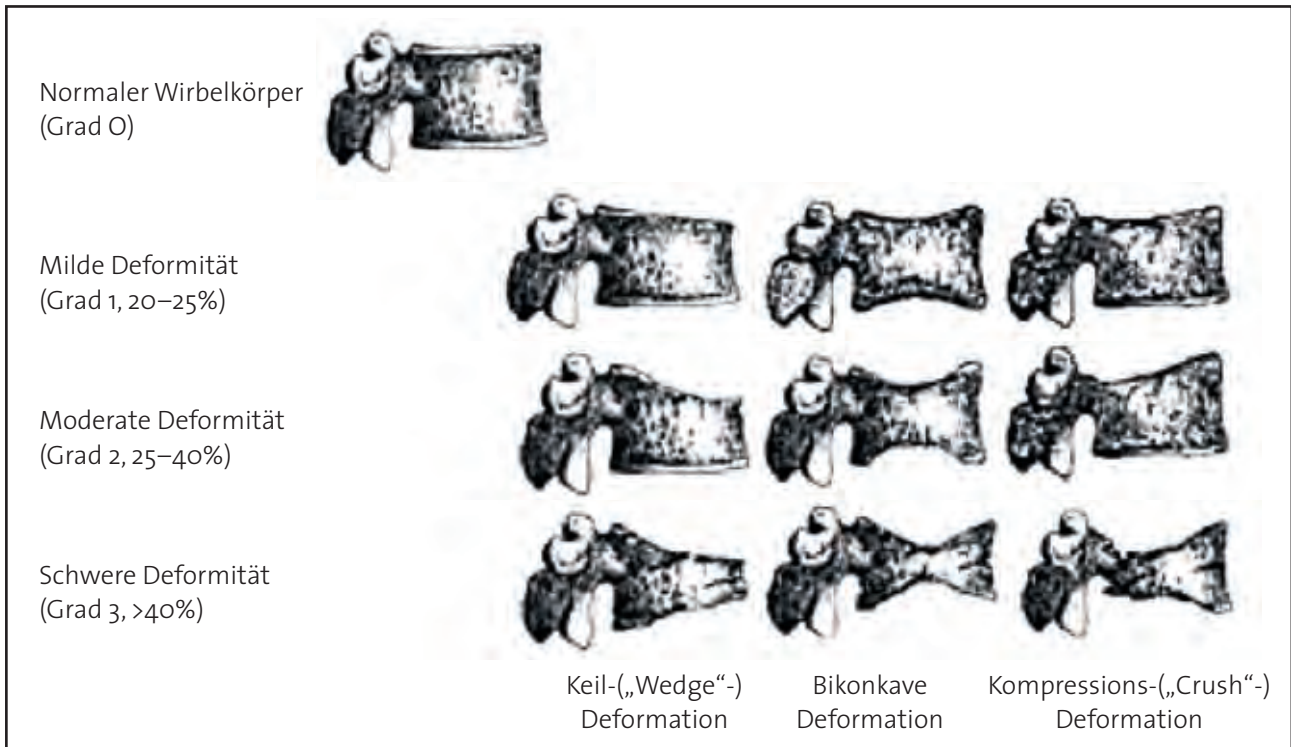
Da keine randomisierten kontrollierten Studien zur Verfügung stehen, aus welchen ein definiertes „Ansprechverhalten“ der Ultraschallmethoden auf spezifische Therapieformen abgeleitet werden könnte, kann diese Methode weder zur Diagnostik noch zur Therapiekontrolle empfohlen werden.

6.3.4. Konventionelles Röntgen

Da die überwiegende Mehrheit aller vertebrealen Frakturen nicht akut sondern eher durch langsames „Sintern“ abläuft, erlangt auch nur ein geringer Teil zum Zeitpunkt des Auftretens klinische Relevanz.⁹⁶ Eines der größten Probleme in der Beurteilung von vertebrealen Frakturen liegt in der Tatsache begründet, dass bis vor Kurzem keine durch einen internationalen Konsensus akkordierte Definition einer vertebrealen Fraktur vorlag.^{97,98} Neben rein qualitativen gibt es auch rein quantitative Beurteilungsmethoden, welche sowohl Vor- als auch Nachteile aufweisen.

Eine Art goldener Mittelweg wird durch die semiquantitative Methode von Genant beschrieben.^{98,99} Diese stellt derzeit aufgrund ihrer einfachen klinischen Anwendbarkeit sowie der sehr guten Reproduzierbarkeit und Validität die Methode der Wahl zur Diagnose vertebrealer Frakturen dar.⁹⁸

Genant Score



Lippuner K Journal für Menopause 2007; 14 (4) (Ausgabe für Schweiz): 19-23 ©

6.4. AUSSCHLUSS SEKUNDÄRER OSTEOPOROSE-URSACHEN

Sekundäre Formen der Osteoporose sind häufig^{100,101} und werden durch zahlreiche osteotrope Erkrankungen oder Medikamente hervorgerufen (siehe Tabelle 3), die den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen. Das damit verbundene Frakturrisiko kann sehr unterschiedlich und u.U. deutlich gesteigert sein. Durch eine gezielte Anamnese und entsprechende Laboruntersuchungen¹³² können sekundäre Osteoporoseformen erfasst werden (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ursachen einer sekundären Osteoporose

Erkrankungen, Lebensstilfaktoren
Hyperthyreose (manifest, subklinisch) ¹⁰²
Primärer, sekundärer, tertiärer Hyperparathyreoidismus ¹⁰³
Primäre Amenorrhoe, frühe Menopause ^{104,105}
Hypogonadismus ¹⁰⁶
Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 ¹⁰⁷
Hypercortisolismus ¹⁰⁸
Malabsorption ¹⁰⁹
Laktoseintoleranz ¹¹⁰
Malnutrition ¹¹¹
Anorexia nervosa ¹⁰⁵
Niereninsuffizienz ¹¹²
Chronisch entzündliche Darmerkrankungen ¹¹³
Rheumatoide Arthritis ¹¹⁴
Plasmozytom ¹¹⁵
Alkohol ¹¹⁶
Rauchen ¹¹⁷

Medikamente*, Therapien
Protonenpumpen-Hemmer ¹¹⁸
SSRIs ¹¹⁹
Hochdosierte Schilddrüsenhormon-Suppressionstherapie ¹⁰²
Antiepileptika ¹²⁰
Heparin, Antikoagulantien ¹²¹
Glucocorticoide ¹⁰⁸
Glitazone ¹²²
Chemotherapie ¹²³
Aromatase-Inhibitoren ¹²⁴
Organtransplantation ¹²⁵
Androgensuppression ¹²⁶ (GnRH-Agonisten) ¹²⁷
Anti-Retrovirale Therapie ¹²⁸
Antiöstrogene (prämenopausal) ¹²⁹
Strahlentherapie ¹²³
und viele selteneren Erkrankungen und Therapien

* Reihenfolge nach Anzahl der Verordnungen auf Kosten der sozialen Krankenversicherung.

Tabelle 4: Laboruntersuchungen Osteoporose

Basislabor
Dieses „Basislabor“ sollte prinzipiell bei der Abklärung von Osteoporose-Patienten erhoben werden, um häufige Ursachen für eine sekundäre Osteoporose ausschließen zu können.
Serum-Kalzium
Serum-Phosphat
Alkalische Phosphatase
BSG
Blutbild
Kreatinin*
Gesamteiweiß oder Albumin
Gamma-GT
TSH (Thyreotropin)
Testosteron bei Männern

* Die meisten Labs geben heute zum Kreatinin die „eGFR“ (estimated glomeruläre Filtrationsrate) an, die neben dem Kreatinin Alter, Geschlecht und Ethnizität berücksichtigt. Es ist auch ein online Rechner verfügbar: <http://www.nierenrechner.de/nierenrechner/GFR-Rechner.htm>

^A Berechnung nach Nordin, zitiert bei Seibel, Metabolische Osteopathien, Schattauer 1997

Original: Nordin BE, Hodgkinson A, Peacock M. The measurement and the meaning of urinary calcium. Clin Orthop Relat Res. 1967;52:293-322.

Weiterführende Bestimmungen bei entsprechender Indikation
Knochenumbau-Marker – Resorption (Therapiemonitoring)
Knochenumbau-Marker – Formation (Therapiemonitoring)
PTH (Parathormon)
FSH (Follikelstimulierendes Hormon) Östradiol prämenopausal
Eiweiß-Elektrophorese
Differentialdiagnose eines Malabsorptionsyndroms
25(OH)Vitamin D
Kalzium-Kreatinin-Quotient (im 2. Morgenharn) oder 24 Stunden Harn-Kalziumausscheidung
Kalzium-Ausscheidung im 2. Morgenharn:^A Normal: < 4 mmol (= 160 mg) Kalzium/g Kreatinin > 5 mmol Kalzium/g Kreatinin pathologisch Kalzium-Kreatinin-Quotient: normal < 0,04 Berechnung: $\frac{\text{mmol Ca/l}}{\text{mg Kr/dl}}$
24 Stunden Harn – Kalzium: Normwert: 2,5–7,5 mmol (100–300 mg) Kalzium/Tag ¹³⁰ oder < 0,1 mmol (< 4 mg) Kalzium/kg Körpergewicht/Tag

6.5. BESTIMMUNG DES AKTIVITÄTSGRADES DER OSTEOPOROSE

6.5.1. Biochemische Marker

Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels sind eine nichtinvasive Methode zur Erfassung des Aktivitätsgrades einer Osteoporose (Low-/High-turnover-Osteoporose)^{131,132} und können in der Differentialdiagnose von Knochenerkrankungen eingesetzt werden. Neben einer Knochendichte-unabhängigen Risikoaussage für Knochenfrakturen^{133,134,135,136,137,138} und einer Prognose des Knochenmassenverlustes^{139,140} werden Knochenstoffwechselmarker in Therapieplanung und -monitoring^{141,142} verwendet und können Informationen über die Therapieadhärenz und -persistenz¹⁴³ liefern.

Analysen aus Nüchtern-Plasma oder -Serum wird gegenüber Harnanalysen der Vorzug gegeben.¹⁴⁴

Die zunehmende Standardisierung von Knochenstoffwechselmarkern unter klinischen Alltagsbedingungen kann insbesondere in Kenntnis signifikanter Veränderungen im Verlauf („Least significant change“) die Routinediagnostik und -therapie der Osteoporose deutlich differenzieren.^{131,145} Für die Einsendung der Parameter (Zur Charakterisierung des Knochenumbaus genügt ein Parameter, da Resorption und Formation gekoppelt sind.) sind mit den jeweils nächstgelegenen Labs Präanalytik und Modalitäten separat zu vereinbaren.

Tabelle 5: Beurteilung von verwertbaren Änderungen von Knochenstoffwechselmarkern bei individuellen Patienten ermittelt durch den „Least significant change“ (die kleinste noch signifikante Änderung).¹³⁵ Nur Änderungen, die zumindest den „Least significant change“ erreichen, sind als echte diagnostische Änderungen zu bewerten.

Least significant change (LSC)		
Abbaumarker		
β-CTX	60%	Abkürzungen: β-CTX Beta-Crosslaps im Serum TRAP-5b Tartratresistente saure Phosphatase, Isoform 5b P1NP N-terminales Propeptid des Typ 1 Prokollagens BAP knochenspezifische Alkalische Phosphatase
TRAP -5b	20%	
Anbaumarker		
P1NP	50%	
BAP	20%	
Osteocalcin	40%	

6.5.2. Genetische Analysen

Genetische Analysen können bei speziellen Knochenerkrankungen durchgeführt werden (zB bei Osteogenesis imperfecta). Die Anwendung in der Routine ist jedoch nicht zu empfehlen. Eine „large-scale collaborative genome-wide“ Metaanalyse ergab, dass von 150 Kandidaten Genen neun mit der Regulation der BMD assoziiert waren, wovon vier auch das Fraktur-Risiko signifikant betrafen. Die Mehrzahl der Kandidaten Gene hatte keine Assoziation zur BMD.¹⁴⁶

6.6. GLUCOCORTICOID-INDUZIERTER OSTEOPOROSE

Eine Langzeittherapie mit Glucocorticoiden verursacht Nebenwirkungen auf den Knochenstoffwechsel, die besonders abhängig von der verwendeten Dosierung und Dauer der Therapie sind. Auch bei geringen Mengen von weniger als 5 mg Prednisolon-Äquivalent täglich, länger als 3 Monate verabreicht, werden der Knochen-Abbau beschleunigt und die Knochen-Neubildung negativ beeinflusst. Zusätzlich werden Störungen der Kalzium-Resorption, ein verstärkter Verlust von Kalzium über die Niere sowie Auswirkungen auf die Sexualhormon-Produktion für die Glucocorticoid-induzierte Osteoporose verantwortlich gemacht. Eine engmaschige Verlaufskontrolle der Knochendichte-Messung in jährlichen oder sogar 1/2-jährlichen Abständen ist wegen der Möglichkeit des sehr raschen Mineralverlustes zu Beginn der Therapie mit Glucocorticoiden zu empfehlen.

Bei jeder längerdauernden Cortisontherapie (über 5 mg Prednisolon-Äquivalent über drei Monate) ist eine Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D, bei nachgewiesener Osteopenie eine spezifische Therapie angezeigt (siehe Kapitel 7).

6.7. OSTEOPOROSE BEI MÄNNERN

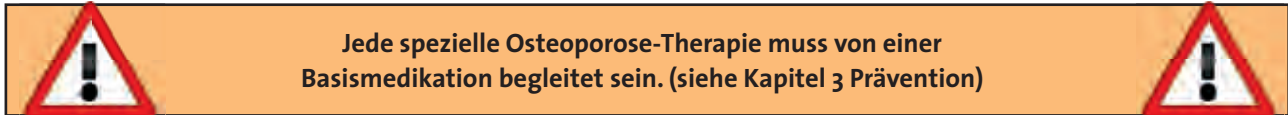
Obwohl die Osteoporose beim Mann weniger häufig als bei der postmenopausalen Frau ist, sind osteoporotische Frakturen bei Männern häufige und schwerwiegende Ereignisse. Entsprechend US-amerikanischer Daten beträgt das Lebenszeitrisiko für einen 50-jährigen Mann eine osteoporotische Fraktur zu erleiden 13%, andere Quellen nehmen etwa 22% an.

In Bezug auf die Knochenbiologie bestehen zwischen Frauen und Männern wesentliche Unterschiede: beispielsweise ist das Knochenvolumen bei Männern größer und die Peak Bone Mass höher als bei Frauen. Aufgrund des Fehlens eines Menopausenäquivalentes ist im Laufe des Lebens bei Männern der Knochenverlust weniger ausgeprägt; mit dem Altern kommt es bei Männern zu einer Verdünnung der Knochen trabekel, während bei Frauen ein Verlust von Trabekeln eintritt. Aus pathophysiologischer Sicht steht bei der Osteoporose beim älteren Mann ein Osteoblastendefizit im Vordergrund, während bei der postmenopausalen Frau eine Osteoklastenüberaktivität zu beobachten ist. Aus klinischer Sicht ist besonders zu beachten, dass bei Männern sekundäre Osteoporoseformen sehr häufig sind, bei der Differentialdiagnose sollte daher intensiv nach zugrunde liegenden Erkrankungen gesucht werden. Die häufigsten einer Osteoporose bei Männern zugrundeliegenden Erkrankungen sind Alkoholabusus, Glucocorticoidtherapie sowie Hypogonadismus.

Therapie siehe Kapitel 7.

7. THERAPIE

7.1. BASISMEDIKATION



7.2. SPEZIFISCHE MEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Eine Übersicht aller derzeit für die Therapie der Osteoporose zugelassenen und im Erstattungskodex angeführten Substanzen findet sich im Anhang.

7.2.1. Entscheidungskriterien für Therapie

Derzeit soll an der prinzipiellen Interventionsschwelle basierend auf dem „T-score“ System der WHO festgehalten werden. Das heißt, Knochendichtewerte mit einem T-score von schlechter als -2,5 stellen eine prinzipielle Indikation für eine medikamentöse Therapie dar. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass im Alter <65 das Frakturrisiko gering ist. Daher sind neben dem Knochendichtewert folgende Faktoren für die Entscheidung eines Therapiebeginns wichtig:

- Alter (vorrangig)
- Sturzrisiko
- Frakturstatus
- mögliche Immobilität
- Begleiterkrankungen
- laufende Medikation

Eine andere Bewertung der Entscheidungskriterien für eine Therapie ergibt sich künftig möglicherweise nach einer prospektiven Validierung der Verwendung von Risiko-Scores wie zB dem „FRAX-Score“ und einer Festlegung darüber, ab welchem absoluten 10-Jahres Frakturrisiko interveniert werden soll (vgl. Kapitel 6.2. Risikoerfassung).

7.2.2. Antiresorptiva

7.2.2.1. Bisphosphonate

Bisphosphonate sind metabolisch stabile organische Pyrophosphatverbindungen, die eine langfristige Knochenschutzwirkung hauptsächlich dadurch entfalten, dass sie sich an der Oberfläche der mineralisierten Knochensubstanz ablagern und so deren Abbau durch Osteoklasten verhindern.

7.2.2.1.1. Pharmakokinetische Eigenschaften

Der resorbierte Anteil von Bisphosphonaten nach oraler Verabreichung (und damit deren Bioverfügbarkeit) ist bei den derzeit eingesetzten Bisphosphonaten sehr niedrig (unter 1% für Risedronat und Alendronat). Dagegen ist die Verweildauer von Bisphosphonaten im Skelett zum Teil extrem lang, weshalb die Verabreichungsfrequenz je nach Dosis und Substanz von 1x täglich bis 1x pro Jahr variiert.

7.2.2.1.2. Unerwünschte Wirkungen

Häufiger auftretende Nebenwirkungen betreffen vor allem den oberen Gastrointestinaltrakt.¹⁴⁷ Sie treten unter der einmal wöchentlichen Dosierung seltener auf als unter der einmal täglichen Dosierung.¹⁴⁸ Bei parenteraler Gabe von Bisphosphonaten können Akut-Phase-Reaktionen (grippeähnliche Symptomatik) auftreten. In der Onkologie werden Bisphosphonate in weit höheren Dosierungen eingesetzt als zur Behandlung der Osteoporose. Zunächst wurden im onkologischen Einsatz Kiefernekrosen beobachtet, insbesondere bei intravenöser Gabe.

In weiterer Folge wurden Kiefernekrosen auch bei oraler Gabe von Bisphosphonaten und bei der Behandlung von Osteoporose berichtet. Kiefernekrosen scheinen bei Patienten, die orale Bisphosphonate erhalten, nach einer neuen systematischen retrospektiven Untersuchung mit einer (Mindest-)Prävalenz von 0,1% selten zu sein.¹⁴⁹ Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat das Risiko von Kiefernekrosen bei Bisphosphonaten im September 2009 überprüft. Sie hat festgestellt, dass das Risiko für Kiefernekrosen bei Tumorpatienten, die Bisphosphonate intravenös erhalten, größer ist als bei Patienten, welche Bisphosphonate in nichtonkologischen Indikationen wie zB Osteoporose erhalten. Die wichtigsten Risikofaktoren dürften die antiresorptive Potenz des jeweiligen Wirkstoffes, die Dosis und die Art der Verabreichung sein.¹⁵⁰ Nähere Details zu den einzelnen Substanzen (Verfügbarkeit, Verschreibbarkeit, Dosierung, Kontraindikationen, etc.) siehe Tabelle im Anhang.

7.2.2.1.3. Postmenopausale Osteoporose

7.2.2.1.3.1. Perorale Bisphosphonate

Alendronat reduziert in einer Dosierung von 10 mg täglich bei postmenopausalen Frauen mit vorangegangenen oder ohne vorangegangene Frakturen das Risiko vertebraler sowie nicht-vertebraler Frakturen und von Hüftfrakturen (A).¹⁵¹

Ein Effekt auf die Knochenmineraldichte¹⁵² ohne negative Auswirkungen auf die Knochenqualität¹⁵³ ist sowohl an der Lendenwirbelsäule als auch an der Hüfte noch nach 10 Jahren Anwendung nachweisbar (A). Der jährliche Verlust an Knochenmineraldichte nach Beendigung einer mehrjährigen Therapie entspricht dem physiologischen Verlust (B).¹⁵⁴

Alendronat 70 mg einmal wöchentlich führt zu einer der einmal täglichen Dosierung vergleichbaren Zunahme der Knochenmineraldichte sowie Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumbaus (A).¹⁵⁵ Aus den genannten Effekten wird indirekt eine Abnahme des Frakturrisikos abgeleitet. In randomisierten kontrollierten Studien wurde die Reduktion des Frakturrisikos unter der einmal wöchentlichen Dosierung aber lediglich als Nebenzielparame-ter erhoben (B).¹⁵⁵

Risedronat reduziert in einer Dosierung von 5 mg einmal täglich bei postmenopausalen Frauen mit vorangegangenen oder ohne vorangegangene Frakturen das Risiko vertebraler sowie nicht-vertebraler Frakturen und von Hüftfrakturen (A).¹⁵⁶

Ein Effekt auf die Knochenmineraldichte ist sowohl an der Lendenwirbelsäule als auch an der Hüfte noch nach 7 Jahren Anwendung nachweisbar (B).¹⁵⁷

Risedronat 35 mg einmal wöchentlich führt zu einer der einmal täglichen Dosierung vergleichbaren Zunahme der Knochenmineraldichte sowie Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumbaus (A).¹⁵⁸ Aus den genannten Effekten wird indirekt eine Abnahme des Frakturrisikos abgeleitet, randomisierte kontrollierte Studien zur Ermittlung des Frakturrisikos unter der einmal wöchentlichen Dosierung stehen jedoch nicht zur Verfügung (B).

7.2.2.1.3.2. Parenterale Bisphosphonate

Ibandronat

Die Verabreichung erfolgt mit einer Dosis von 3 mg intravenös alle drei Monate. Dafür konnte eine Steigerung der Knochenmineraldichte sowohl an der Lendenwirbelsäule als auch am Schenkelhals nachgewiesen werden, die jener unter 2,5 mg Ibandronat oral entspricht (A).¹⁵⁹ Daten bezüglich der Reduktion des Frakturrisikos stehen für die intravenöse Anwendung aus randomisierten kontrollierten Studien nicht zur Verfügung. Bei der oralen Anwendung von Ibandronat in einer Dosierung von 2,5 mg täglich konnte das vertebrale Frakturrisiko bei postmenopausaler Osteoporose verringert werden (A).¹⁶⁰

Zoledronat

reduziert in einer Dosierung von 5 mg als intravenöse Infusion über 15 Minuten, einmal jährlich verabreicht, bei postmenopausalen Frauen mit vorangegangenen oder ohne vorangegangene Frakturen das Risiko vertebraler sowie nicht-vertebraler Frakturen und von Hüftfrakturen (A).¹⁶¹ Dieser Effekt war nach drei Jahren Therapie nach-

weisbar. Unter der jährlichen Dosierung konnte auch eine Erhöhung der Knochenmineraldichte an Lendenwirbelsäule, am Schenkelhals und an der Hüfte sowie eine Abnahme der biochemischen Marker des Knochenumbaus gezeigt werden (A).¹⁶²

Bei weiblichen und männlichen Patienten nach chirurgisch versorgter Hüftfraktur konnte die intravenöse Verabreichung von 5 mg Zoledronat das Risiko für weitere Frakturen sowie die Gesamtmortalität im Sinne einer Sekundärprävention senken (A).¹⁶³ Die Erstapplikation soll frühestens zwei Wochen nach erfolgter Fraktur vorgenommen werden.

Pamidronat

Siehe Kapitel 8.3. Bisphosphonate bei Kindern

7.2.2.1.4. Glucocorticoid-induzierte Osteoporose

Eine Verminderung des Risikos für Wirbelkörperfrakturen wurde für Alendronat und Risedronat nachgewiesen (A).^{164,165} Für Zoledronat wurde ein signifikanter Effekt auf die Surrogatparameter Knochendichte und Knochenmarker gezeigt.

7.2.2.1.5. Osteoporose bei Männern

Für Alendronat (A), Risedronat (A) und Zoledronat (B, nur Subgruppenanalyse) liegen in der Literatur positive Daten über eine Beeinflussung der Knochendichte vor.^{166,167}

Für Alendronat wurde eine verminderte Inzidenz an neuen Wirbelkörperfrakturen nachgewiesen (A).¹⁶⁸ In einer offenen Vergleichsstudie von Risedronat mit 1000 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D täglich, welche bei Männern mit primärer und sekundärer Osteoporose durchgeführt wurde, fand sich ein vermindertes Risiko für vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen gegenüber einer Kontrollgruppe. Patienten in der Kontrollgruppe erhielten (bei Vorhandensein von Vertebrafrakturen) Alfacalcidol und Kalzium oder Kalzium und Vitamin D alleine (ohne vorhergehende Vertebrafrakturen) (B).¹⁶⁹

7.2.2.2. SERMS

Raloxifen

Für Raloxifen in einer Dosierung von 60 mg täglich p.o. wurde bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose eine signifikante Verminderung vertebraler Frakturen nachgewiesen (A).^{170,171} Eine signifikante Verringerung in der Inzidenz von Hüftfrakturen wurde laut der Fachinformation für Raloxifen nicht nachgewiesen.

Zusatzwirkung ist eine verringerte Inzidenz von Östrogen-Rezeptor-positiven Mammakarzinomen (A).

Unerwünschte Wirkungen sind Vasodilatation (Hitzewallungen) vor allem in den ersten sechs Behandlungsmonaten, venöse thromboembolische Ereignisse, erhöhtes Risiko für tödliche Schlaganfälle insbesondere bei Risikokollektiven, Grippe-ähnliche Symptome, Wadenkrämpfe und periphere Ödeme.

7.2.2.3. Hormonersatztherapie

Jeder Östrogenmangel vor dem 51. Lebensjahr muss zur Erhaltung der Knochengesundheit bei fehlender Östrogen-Kontraindikation substituiert werden.

Nach der Menopause sind Östrogene zur Frakturprophylaxe wirksam (A), aber wegen des negativen Nutzen/Risiko Verhältnisses nicht zur Osteoporosetherapie empfohlen.^{172,173}

7.2.2.4. Denosumab

Für Denosumab liegen aus Zulassungsstudien Daten für eine signifikante Senkung des Risikos für vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen sowie Hüftfrakturen vor. Das zentrale Zulassungsverfahren in Europa ist zum Zeitpunkt der Drucklegung noch nicht abgeschlossen.

7.2.3. Knochen-Neubildung stimulierende Substanzen

7.2.3.1. PTH

Parathormon (PTH) ist ein wichtiger Regulator des Kalzium- und Knochenstoffwechsels. Während eine dauerhafte PTH-Erhöhung im Blut (wie bei primärem oder sekundärem Hyperparathyreoidismus) Knochenabbau fördert, bewirkt eine 1x täglich subkutan applizierte PTH Dosis einen ausgeprägt knochenbauenden Effekt und eine deutliche Absenkung der Frakturrate. In Österreich stehen PTH 1-34 (Teriparatid)¹⁷⁴ sowie PTH 1-84¹⁷⁵ für die Therapie der fortgeschrittenen Osteoporose zur Verfügung. Die Therapiedauer ist auf zwei Jahre beschränkt und muss von einer antiresorptiven Behandlung gefolgt werden, um gewonnene Knochenmasse vor neuerlichem Abbau zu schützen.¹⁷⁶ Aufgrund der Kosten im Vergleich zu einer antiresorptiven Therapieform und der aufwendigeren Applikationsform (tägliche subkutane Injektion) erfolgt die Kostenerstattung in Österreich nur, wenn unter laufender

antiresorptiver Therapie weitere Frakturen aufgetreten sind. Die Primärindikation für die Parathormonbehandlung erfolgt über osteologische Zentren. (Cave: Nebenwirkung Hyperkalzämie)

7.2.3.1.1. Glucocorticoid-induzierte Osteoporose

Teriparatid (PTH 1-34) war im Bezug auf Knochendichte stärker als Alendronat wirksam (A).¹⁷⁷ Obwohl nur Nebenzielparame-ter, war die Inzidenz von vertebrale Frakturen unter Teriparatid ebenfalls niedriger (B). Für PTH 1-84 gibt es keine Daten in dieser Indikation.

7.2.3.1.2. Osteoporose bei Männern

Für Teriparatid liegen in der Literatur positive Daten über eine Beeinflussung der Knochendichte vor (A).¹⁷⁸ Für PTH 1-84 gibt es keine Daten in dieser Indikation.

7.2.4. Andere Wirkmechanismen

7.2.4.1. Strontiumranelat

Strontiumranelat ist für die Behandlung postmenopausaler Osteoporose zur Reduktion des Risikos von vertebrale und Hüftfrakturen zugelassen.¹⁷⁹

Für Strontiumranelat liegen Daten zur Reduktion des Risikos für vertebrale (A) und nicht-vertebrale (A) Frakturen über insgesamt fünf Jahre vor. Die Risikoreduktion für Hüftfrakturen wurde anhand einer post hoc-Subgruppenanalyse der TROPOS-Studie errechnet.^{180,181,182,183}

In klinischen Studien wurde laut Fachinformation auch ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Strontiumranelat und der Zunahme der jährlichen Inzidenz von venösen Thromboembolien beobachtet. Sr⁺⁺ Ionen werden so wie Ca⁺⁺ Ionen in einem bestimmten Verhältnis in Abhängigkeit von den Serumkonzentrationen in die Mineralkristalle von während der Therapie neu entstandenen Knochenpaketen eingebaut.^{184,185} Ein Effekt auf die Knochenmineraldichte ist auch noch nach achtjähriger Anwendung nachgewiesen (A).¹⁸⁶

Strontium hat ein höheres Atomgewicht als Kalzium. Ist Strontium anstelle von Kalzium im Knochengewebe vorhanden, ergeben sich „falsch“ höhere Werte bei der Messung der Knochendichte mittels DXA, die eine gegenüber anderen Osteoporosetherapien höhere Frakturrisiko-Verminderung vortäuschen. Die DXA-Ergebnisse müssen daher korrigiert werden bzw. muss der Einbau von Strontium in die Mineralkristalle bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Strontiumranelat ist für Glucocorticoid-induzierte Osteoporose und Osteoporose bei Männern nicht zugelassen.

7.2.5. Kombinationstherapie

Über die Kombination der „spezifischen Osteoporosetherapien“ untereinander liegen in der Literatur sehr wenige, teilweise kontrover-sielle Daten vor. Eine Kombinationstherapie sollte daher nur in Einzelfällen in Zusammenarbeit mit Spezialisten durchgeführt werden.

7.3. THERAPIEDAUER

Für die Therapiedauer gibt es derzeit keine eindeutige Evidenz. Folgendes gilt als Empfehlung:

Die unkomplizierte, mit Bisphosphonaten therapierte Osteoporose sollte nach etwa drei bis fünf Jahren hinsichtlich Fortführung der Therapie neu evaluiert werden. Modellberechnungen und Biopsiedaten aus klinischen Studien deuten darauf hin, dass nach 3-5-jähriger antiresorptiver Therapie die Knochenumbauaktivität und die Mineralisationsdichteverteilung normalisiert werden.^{187,188} Patienten, die nach 5-jähriger Alendronat-Therapie über weitere fünf Jahre nur ein Kalzium/Vitamin D Supplement einnehmen, scheinen in dieser Zeit kein erhöhtes Gesamtfrakturrisiko zu haben (FLEX-Studie).^{153,189} Bei stabilen klinischen Rahmenbedingungen, Fehlen neuerlicher Frakturen und bei niedrigem Sturzrisiko kann eine Therapiepause erwogen werden. Wie lange eine solche durchgeführt werden kann, ist derzeit unklar und scheint auch vom verwendeten Bisphosphonat abzuhängen. Vermutlich empfiehlt sich nach ein bis drei Jahren Therapiepause die Wiederaufnahme einer Therapie, obwohl es dazu keine Evidenz gibt. Einer anabolen Therapie mit Parathormon muss eine antiresorptive Therapie folgen.

Bei allen Patienten mit ausgeprägtem Krankheitsbild und andauerndem hohen Risiko für Frakturen (eindeutige/multiple Fragilitätsfrakturen in der Vergangenheit) soll die Therapie ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.

7.4. PHYSIKALISCHE THERAPIE

7.4.1. Bewegungstherapie^{190,191,192,193,194} (Übungen, Training)

- Für Übungsprogramme als alleinige Intervention zur Frakturprävention bei Patienten mit Osteoporose gibt es keine Evidenz. Krafttraining (Widerstandstraining mit Gewichten von 30% des Einwiederholungsmaximums [= maximal mögliche Kraft]) für die Rückenstreckmuskulatur könnte Wirbelfrakturen reduzieren (niedrig).
- Übungsprogramme, die neben Flexibilitäts- und Koordinationsübungen Sprünge mit einem Aufprall des 1,5- bis 5-fachen des Körpergewichts oder Krafttraining (Muskelaufbautraining, Widerstandstraining oder Gewichtstraining) für die großen Muskelgruppen in Kombination mit „weight bearing“ – Ausdauertraining (Stepping, Tanzen,...) beinhalten, haben einen positiven Effekt auf die Knochendichte (hoch für Mischprogramme).
Cave: Hohe Verletzungsgefahr bei unkontrollierter Anwendung!
- Durch kontrolliertes Kraft- und Balancetraining wird bei Patienten mit chronischen Schmerzen nach vertebren Frakturen eine Verbesserung der Lebensqualität und Funktionalität im täglichen Leben sowie eine Schmerzreduktion erreicht (hoch).
- Ausdauersport wie mehrstündiger Lauf (Marathon; 245-km-Lauf) wirkt katabol und beschleunigt den Knochenabbau (A).
- Langzeit-Bettruhe, Immobilität oder Inaktivität fördern den Knochenabbau und die Muskelatrophie und beeinflussen die orthostatischen Anpassungsmechanismen und koordinativen Fähigkeiten negativ (A).

7.4.2. Orthesen^{195,196,197}

- Thoracolumbale Orthese-Spinomed: Zur Remobilisierung nach Osteoporose-bedingten Wirbelfrakturen, zwei Stunden täglich über sechs Monate, verbessert die Lebensqualität, die Kraft der Rumpfmuskulatur, die Balance, die Vitalkapazität und den Kyphosewinkel und reduziert Schmerzen (mittel).
- Verbesserung des Kyphosewinkels und der Körperbalance ist auch durch das Tragen eines kleinen Rucksacks (Posture Training Support [PTS], oder Proprioceptive Dynamic Posture Training) beschrieben (mittel).

7.4.3. Passive physikalische Methoden

Zur Anwendung folgender Therapieformen wie Elektrotherapie inkl. TENS und Magnetfeldtherapie, Thermo- therapie (Wärme-, Kälteanwendungen inkl. Ultraschalltherapie), Hydro- und Balneotherapie und Massagetherapie gibt es keine eindeutige Evidenz.

7.5. FRAKTURBEHANDLUNG

Frakturen eines oder mehrerer Wirbelkörper, körpernahe Hüftfrakturen, Brüche der körperfernen Speiche sowie Oberarmkopffrakturen stellen die vier häufigsten osteoporotischen oder „low energy“ Frakturen dar.

Wichtige Prinzipien der Behandlung von Frakturen bei Osteoporose sind:

Die Einstauchung (Verkürzung) metaphysärer Frakturzonen – mit Ausnahme des distalen Radius – um eine stabilere Situation zu erzeugen.

Die Verwendung von winkelstabilen Implantaten. Zusätzlich zur Verankerung im Knochen ist der Schraubenkopf in der Platte mit einem Gewinde fixiert. Die Lockerung einzelner Schrauben ist damit nicht möglich, das Konstrukt kann nur als Ganzes ausreißen. Biomechanisch bedeutet dies eine deutlich erhöhte Stabilität.

Die Verwendung von Implantaten, bei welchen die Kontaktfläche zwischen dem rarifizierten Knochen und dem Implantat vergrößert ist, wie zB bei einer Klinge statt einer Schraube.

Der Einsatz von Knochenzement und anderen Materialien zur Verbesserung der Implantatverankerung. Auch hier vergrößert sich das „Interface“ zwischen Knochen und Implantat.

Die operative Stabilisierung sollte – besonders im Bereich der unteren Extremität – sofort belastungsstabil sein, da bei dem betroffenen Krankengut mit einer verminderten Compliance und körperlichen Fähigkeit zur Teilbelastung zu rechnen ist.

7.5.1. Distale Radiusfrakturen

Distale Radiusfrakturen beim älteren Menschen mit Osteoporose unterscheiden sich von ähnlichen Frakturen Jüngerer durch das „low energy trauma“, das Verbleiben einer größeren Knochenhöhle nach Aufrichtung und schlechterer Korrelation von radiologischem Ergebnis mit funktionellem Ergebnis.

Zudem ist der Anspruch an die Belastbarkeit und Funktion des Handgelenks bei Älteren oft reduziert.

Therapieoperationen:

Offene Reposition und winkelstabile palmare Plattenosteosynthese (geringe Komplikationsrate, beschleunigter Heilungsverlauf, kurzfristige Gipsruhigstellung bis maximal 2 Wochen, physiotherapeutische Übungsbehandlung von Anfang an möglich).

Geschlossene Reposition im Aushang und Ruhigstellung in einem Unterarmgipsverband (bei „stabilen“ Frakturen, Ruhigstellungsdauer 4-6 Wochen, danach Physiotherapie).

Reposition und Ruhigstellung des Handgelenks mit einem Fixateur externe (bei ausgedehnter Trümmerfraktur).

Bohrdrahtosteosynthesen (nicht bei Osteoporose, hohe Komplikationsrate).

7.5.2. Proximale Humerusfrakturen

Trotz verschiedener Entwicklungen in den letzten Jahren hat sich noch kein einheitliches Verfahren durchgesetzt. Komplikationsraten von bis zu 70% sind – einschließlich der avaskulären Kopfnekrose – gerade bei Patienten >65 Jahren beschrieben.

Therapieoptionen:

Konservative Behandlung (bei gering verschobenen Frakturen Gilchrist-Verband, schmerzadaptierte Übungsbehandlung).

Offene, minimal invasive Reposition (Fixation mit winkelstabiler Platte, einzelnen Schrauben sowie zuggurtenden Nähten, nur wenn übungsstabile Situation zu erreichen ist, hohe Komplikationsrate, gute Funktion des Schultergelenks nur bei unmittelbar post-operativ beginnender Übungsbehandlung).

Gedekte Reposition und Fixation mit Bohrdrähten sowie einzelnen Schrauben (technisch anspruchsvoll, Ruhigstellung für 3 Wochen, danach Physiotherapie).

Endoprothetischer Gelenkersatz (Hemiprothese) (bei starker Osteoporose und nicht stabil rekonstruierbarer Fraktur, Ziel ist die Schmerzfreiheit, volle Funktion des betroffenen Schultergelenks wird meist nicht erreicht).

7.5.3. Proximale Femurfrakturen

Proximale Femurfrakturen werden in Schenkelhalsfrakturen und per-/subtrochantäre Brüche unterteilt. Schenkelhalsfrakturen werden am häufigsten nach Garden eingeteilt. Ihre Behandlung unterliegt internationalen Schwankungen. In Österreich dürften folgende Regeln als am weitesten verbreitet gelten:

Die **konservative Behandlung** von Schenkelhalsfrakturen ist wegen einer mindestens 40%igen Gefahr der sekundären Dislokation obsolet.

Nur eingestauchte Abduktionsfrakturen (Garden I) werden regelmäßig einer Osteosynthese (dynamische Hüftschraube) zugeführt und nur ausnahmsweise (fortgeschrittene Arthrose) endoprothetisch behandelt.

Bei Garden II Frakturen gilt, je älter der Patient, desto eher wird mit einer Hemiprothese behandelt.

Garden III und IV Frakturen werden mit einem prothetischen Ersatz therapiert. Dafür stehen Kopfprothesen, bipolare Prothesen und Totalendoprothesen zur Auswahl. Pfannen- und Schaftkomponente können zementiert oder unzementiert eingebracht werden.

Folgende Aussagen lassen sich treffen:

Totalendoprothesen bringen bessere Langzeitergebnisse und sind deshalb bei jüngeren Patienten (<75 Jahre) indiziert. Die Hüftpfanne wird in der Regel unzementiert, zB in pressfit Technik eingebracht. Je ausgeprägter die Osteoporose, desto eher wird die Schaftkomponente zementiert. Totalendoprothesen haben ein etwas höheres Luxationsrisiko als Hemiprothesen.

Es gibt keine sicheren Erkenntnisse darüber, ob Kopfprothesen oder bi-polare Prothesen besser sind.

7.5.4. Wirbelkörperfrakturen

Wirbelkörperfrakturen werden definiert als eine mindestens 15 bis 20%ige Reduktion der Wirbelkörperhöhe am Röntgenbild. Etwa zwei Drittel der Wirbelkörperfrakturen werden als asymptomatisch beschrieben, wenn sich die Betroffenen wegen akuter Kreuzschmerzen zur Zeit der Fraktur nicht in medizinische Behandlung begeben. Wirbelkörperfrakturen sind aber assoziiert mit Deformität, Schmerzen, funktionellen Einschränkungen, Atmungseinschränkungen, einem erhöhten Risiko für spätere Frakturen und einer erhöhten Mortalitätsrate.

Die Möglichkeiten zur Behandlung von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen sind begrenzt. Das konservative Procedere besteht in der Schmerzbehandlung, Bettruhe und der Versorgung mit Miedern.

7.6. OPERATIVE VERFAHREN NACH WIRBELKÖRPERFRAKTUR

Zwei minimal invasive Verfahren zur Aufrichtung der Wirbelkörper, die perkutane Vertebroplastie und die Kyphoplastie werden eingesetzt. Zahlreiche Fallserien und unverblindete, nicht randomisierte Studien beschreiben einen Effekt sowohl der Vertebroplastie als auch der Kyphoplastie auf die Schmerzreduktion bei osteoporotischen Frakturen.¹⁹⁸

Zwei rezente randomisierte placebokontrollierte Studien,^{199,200} die die **Vertebroplastie** gegen eine Scheinoperation untersuchten, fanden nach einem und sechs Monaten keine Unterschiede zwischen den Gruppen in Bezug auf Schmerz, schmerzbedingte Einschränkung und Lebensqualität. Sowohl in der mit Vertebroplastie behandelten Gruppe als auch in der Gruppe, die nur eine Scheinoperation erhielt, besserten sich sowohl Schmerz als auch Lebensqualität. Diese Resultate legen nahe, dass andere Faktoren als die Instillation von Knochenzement oder Polymethylmethacrylate (PMMA) zu der beobachteten klinischen Verbesserung beitragen. Eine weitere randomisierte kontrollierte Studie²⁰¹ ist im Laufen.

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde die Wirksamkeit der **Kyphoplastie** nach rezenter Wirbelkörperfraktur im Vergleich zu einem konservativen Therapieregime untersucht.²⁰² Es fanden sich nach einem Monat verbesserte Lebensqualität, Beweglichkeit und Schmerzreduktion in der Kyphoplastie-Gruppe, allerdings zeigte sich nach einem Jahr eine Verringerung des Unterschieds, da sich die nicht operierte Gruppe - möglicherweise als Folge der Frakturheilung - während dieses Jahres verbesserte.

Eine randomisierte Vergleichsstudie²⁰³ konnte keinen klinisch bedeutsamen Unterschied bezüglich Schmerzreduktion zwischen beiden Verfahren nach sechs Monaten nachweisen. Sowohl nach Vertebroplastie als auch nach Kyphoplastie wurde das Auftreten von Frakturen angrenzender Wirbelkörper berichtet.^{204,205}

Goldstandard und „First line“ Therapie von Wirbelkörperfrakturen ist die konservative Behandlung.

7.7. GELENKERSATZ

Die Indikation zur Implantation einer Endoprothese richtet sich nicht nach dem Vorhandensein einer Osteoporose. Die Osteoporose ist somit keine Kontraindikation zur Implantation eines künstlichen Gelenkersatzes. Sehr wohl kommt es unmittelbar nach der Implantation an der dem Implantat anliegenden Knochenfläche zu einer Reduzierung der Knochendichte. Das klinische Ergebnis wird davon nicht betroffen. Dies gilt sowohl für eine zementfreie wie für eine zementierte Implantatverankerung.^{206,207} Die Tendenz zeigt eher zur zementfreien Implantation.²⁰⁸

Die Anwendung eines Bisphosphonats (Pamidronat) als Single-Dosis postoperativ hatte nach 5 Jahren keinen positiven Einfluss auf den periprothetischen Knochen.²⁰⁹ Die 6-monatige Gabe eines Bisphosphonats (Risedronat) ergab eine geringere Abnahme der Knochendichte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bei zementfreien Hüftimplantaten.²¹⁰ Da keine entsprechenden Langzeitergebnisse vorliegen, ist eine Empfehlung derzeit nicht möglich.

7.8. SCHMERZTHERAPIE

Die Behandlung akuter und chronischer frakturbedingter Schmerzen und die Vermeidung funktioneller Einschränkungen nach osteoporotischen Frakturen stellen eine wichtige Aufgabe der Osteoporosetherapie dar.²¹¹

Nach Frakturen sollte schnellstmöglich eine Mobilisierung zur Vermeidung von Folgekomplikationen der Immobilität erfolgen (D).

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (B), Paracetamol (D) und Opiate (B) sind bei der Behandlung von Frakturschmerzen wirksam. Vom bislang empfohlenen WHO-Stufenschema der Schmerztherapie muss in vielen Fällen wegen Kontraindikationen und nicht tolerabler Nebenwirkungen abgewichen werden.

NSAR sind bei den meist älteren Patienten aufgrund der erhöhten Organtoxizität oft problematisch. Relevant sind

hier Komplikationen des oberen Gastrointestinaltraktes (Ulcer, Blutungen, Perforationen) (A); kardiovaskuläre Risiken (A) und Verschlechterungen der Nierenfunktion (A). Entsprechende Einschränkungen der Gabe bzw. Kontraindikationen bei Vorerkrankungen dieser Organsysteme sind hier zu bedenken. Beim Einsatz unselektiver NSAR ist bei Vorliegen von Risikofaktoren (zB Alter >65 Jahre) eine Magenschutztherapie notwendig (B). Paracetamol ist eine Alternative mit einem geringeren Nebenwirkungspotential (D).

Opiate haben eine nur geringe Organtoxizität, können aber oft aufgrund gravierender sonstiger Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten (zB Übelkeit, Benommenheit, Schwindel, Obstipation) nur eingeschränkt eingesetzt werden (D). Opiate sind auch mit einer erhöhten Sturzrate verbunden (A).

Eine (schwache) analgetische Wirkung von Bisphosphonaten nach Wirbelkörperfrakturen ist nur bei intravenöser Hochdosistherapie nachgewiesen, nicht aber für die üblicherweise in der Osteoporosetherapie verwendeten Dosen (B).²¹² Für Osteoporose-übliche Dosierungen der Bisphosphonate und für andere Fraktur-senkende Osteoporosetherapeutika ist im Langzeitverlauf ein geringeres Auftreten von Rückenschmerzen belegt (A), wobei dies vermutlich über die Verminderung neuer vertebraler Frakturen zustande kommt (D).

Eine möglichst kurzzeitige Anwendung von Schmerzmedikamenten mit engmaschigen Kontrollen wird empfohlen (D). Physiotherapeutische Maßnahmen zur Verminderung der Schmerzen und Ermöglichung einer Mobilisierung sollten eine medikamentöse Schmerztherapie begleiten (D).

8. MANAGEMENT DER OSTEOPOROSE IM KINDES- UND JUGENDALTER

8.1. INTERPRETATION DER DXA ERGEBNISSE BEI KINDERN (5-19 JAHRE)^{213,214}

Prinzipiell müssen Alters-, und Geschlechts-spezifische Referenzwerte für Kinder verwendet werden und eine Größenkorrektur vorgenommen werden (B). Die International Society for Clinical Densitometry legt nicht fest, welche Art der Größenkorrektur. Die Gängigsten sind die Berechnung der wahren, volumetrischen Knochendichte BMAD (g/cm^3) bei LWS Scans und Korrekturen für Körperlänge oder Muskelmasse bei Ganzkörperscans. Referenzwerte dazu sind publiziert, sind aber Hersteller-, Modell- und Software-spezifisch. Niedrige BMC/BMD ist definiert als ein Z-score von -2 oder darunter (alters-, geschlechts-, und größenkorrigiert).

DXA Befunde von Kindern sollten Informationen zur verwendeten Referenzdatenbank und Software enthalten, und die Befunde sollten in Z-scores ausgedrückt werden. Keinesfalls sollten T-scores auf kindlichen Befunden zu finden sein oder gar zur Interpretation verwendet werden. Die Befunderstellung bedarf hoher pädiatrischer Expertise.

Welche Skelettregionen sollen gemessen werden:

LWS und Ganzkörper (ohne Kopf) sind die Regionen mit höchster Messpräzision und Reproduzierbarkeit (B).

LWS (anterior-posterior)

Technik wie bei Erwachsenen. Größenkorrektur für Kinder essentiell (zB Kalkulation der BMAD, g/cm^3).

Ganzkörper (ohne Kopf)

In der Analyse des Ganzkörperscans sollte der Kopf nicht mitanalysiert werden, da sein Anteil am Ganzkörper mit dem Wachstum kleiner wird und er nicht auf Interventionen reagiert. Bei der Interpretation wird die Knochenmasse (BMC) der BMD vorgezogen, da sie besser mit dem Frakturrisiko korreliert. Die Größenkorrektur bei Kindern ist obligat, zB Korrektur für Körperlänge, oder Längen-Alter (B).

Hüfte, distal lateraler Femur, lateraler Unterarm

Hüfte (proximaler Femur) und Unterarm sind keine vertrauenswürdigen Messregionen wegen signifikanter Variabilität im Wachstum und mangelnder Reproduzierbarkeit der Region of Interest. Laterale Scans des distalen Femurs sind in Entwicklung, da diese Scanregion ideal geeignet ist für Kinder mit Kontrakturen, zB Zerebralparese mit sekundärer Immobilitäts-Osteoporose (B).

Gefahrenquellen

BMD Wert und Frakturrisiko korrelieren bei Kindern nicht so deutlich wie bei Erwachsenen. Die Diagnose der kindlichen Osteoporose kann nicht allein durch einen DXA Befund gestellt werden (siehe 1.2. Definition).

DXA Messungen von Kindern mit Kleinwuchs oder Pubertätsverzögerung ergeben fälschlich niedrige BMC/BMD Z-scores. Da chronisch kranke Kinder meist auch wachstums- und pubertätsverzögert sind, sind Korrekturen für Körperlänge oder Längen-Alter obligat (B).

Bei sehr niedrigen größenkorrigierten LWS Z-scores (< -2) empfiehlt sich, ein seitliches Röntgen der thorakalen Wirbelsäule zu veranlassen, da der Großteil der Frakturen chronisch kranker Kinder in dieser Region und oft asymptomatisch auftritt (D).

Indikation zur DXA Messung (LWS und Ganzkörper)²¹⁵

- Kinder mit primären Knochenerkrankungen (zB Osteogenesis imperfecta)
- Kinder mit potentieller sekundärer Osteoporose wie zB IBD (inflammatory bowel disease), JIA (juvenile idiopathische Arthritis), Transplantation (außer Niere), Leukämie, etc.
- Kinder mit Bewegungseinschränkung (zB Zerebralparese, Muskeldystrophie) oder Thalassämia major mit Frakturanamnese
- Kinder mit Frakturen eines Röhrenknochens der unteren Extremität oder wiederholten Frakturen der oberen Extremität oder mindestens einer vertebrealen Fraktur, jeweils nach minimalem Trauma
- Vor jeglicher knochenwirksamen Therapie und in regelmäßigen Intervallen (minimal sechs Monate) während einer solchen Therapie

pQCT (Nicht-dominanter Unterarm)

Messregionen sind die Metaphyse (Trabekuläre Dichte) und Diaphyse (Kortikale Dichte und Knochenstrukturelle Variable)

Die Referenzdaten sind nicht ausreichend für Frakturprädiktion (C).

Strukturelle Variable (zB Kortikalisdicke) bedürfen ebenfalls einer Größenkorrektur.

8.2. DIFFERENTIALDIAGNOSE DER OSTEOPOROSE BEI KINDERN UND JUGENDLICHEN

Zu den **primären** Formen der Osteoporose bei Kindern und Jugendlichen zählen die verschiedenen Formen der Osteogenesis imperfecta (OI) sowie die „idiopathische, juvenile Osteoporose“. Bei jeder unklaren Häufung von Frakturen, vor allem bei Kleinkindern, sollte auch an die Möglichkeit der Kindesmisshandlung gedacht werden. Die Diagnose der Osteogenesis imperfecta wird bei erhöhter Knochenbrüchigkeit, typischen klinischen Symptomen und Familienanamnese gestellt. Die Bestätigung durch genetische Untersuchungen ist wünschenswert aber nicht obligat. Transiliakale Knochenbiopsien sind für die Diagnose ebenfalls nicht obligat, werden üblicherweise im Rahmen wissenschaftlicher Studien und nur in einigen wenigen spezialisierten Zentren weltweit durchgeführt.

Bei den sekundären Formen der kindlichen Osteoporose sind die Symptome der zugrundeliegenden Erkrankung richtungsweisend für die Diagnose.

Sekundäre Formen der Osteoporose bei **Kindern** finden sich bei:

Immobilisierung (Muskeldystrophie, Zerebralparesen, Spinalen Muskelatrophien, anderen neuromuskulären Erkrankungen)

Endokrinopathien (Hypogonadismus im Rahmen von hypophysärem Hormonausfall oder Gonaden-Insuffizienz)

Glucocorticoid-indizierter Osteoporose (endogen, exogen)

Anorexia nervosa

Chronisch-inflammatorischen Erkrankungen (juvenile rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen)

Hämatologischen Erkrankungen (Leukämie, Thalassämie)

Sekundären Malabsorptionssyndromen

Stoffwechselerkrankungen (Galaktosämie, Glykogenspeicherkrankheiten)

Urämie

Transplantation

Medikamenten

Die häufigste sekundäre Form ist die Glucocorticoid-induzierte Osteoporose. Genaue Dauer und Dosis der Exposition und Prädisposition für ihre Entstehung sind nicht bekannt. Der Anamnese (Rückenschmerzen) und Untersuchung der Wirbelsäule (Druckschmerz) kommt besondere Bedeutung zu. Vertebrale Kompressionsfrakturen sind meist thorakal und verlaufen oft asymptomatisch. Auch ohne Symptomatik sollte bei Vorliegen einer niedrigen BMD ein laterales Röntgen der Wirbelsäule mit Genant-Score Bewertung durchgeführt werden. Zur Zeit gibt es für keine der sekundären kindlichen Osteoporose-Formen Evidenz aus randomisierten Studien über Effektivität und Sicherheit von Therapiemaßnahmen.²¹⁶

Die Diagnose und Behandlung von Kindern mit verminderter Knochendichte und/oder erhöhter Frakturnrate gehören in die Hände eines erfahrenen Kinderendokrinologen!

8.3. THERAPIE – BISPHOSPHONATE BEI KINDERN (<18 JAHREN)

Im Kindesalter besteht die meiste Erfahrung mit intravenösen Bisphosphonaten in der Behandlung der Osteogenesis imperfecta (OI). Für oral verabreichte Bisphosphonate besteht bislang keine ausreichende Erfahrung, weshalb diese nur in Studien angewendet werden sollten. So wie etwa 50% aller bei Kindern angewandten Medikamente sind auch Bisphosphonate nicht für Kinder zugelassen. Jegliche Therapie ist daher als Heilversuch zu verstehen. Es besteht jedoch ausreichende, jahrelange Erfahrung mit intravenöser Behandlung mit so guter Wirksamkeit, dass randomisierte Studien für Patienten mit OI von vielen Experten bereits als unethisch angesehen werden. Für eine präventive Gabe (zB bei Beginn einer hochdosierten Glucocorticoid-Therapie) gibt es keine Evidenz.


Die meiste Erfahrung besteht mit Pamidronat, auch kommen heute neuere, potentere Bisphosphonate wie Zoledronat sowie low-dose Protokolle in kontrollierten Studien zur Anwendung.

Wirkung


Bei OI Patienten senkt Pamidronat die Frakturnrate und Knochenschmerzen und erhöht die Mobilität (B).

Nebenwirkungen und Gefahrenquellen

- Nebenwirkungen sind typischerweise nur bei der ersten Infusion zu erwarten und treten bei etwa 90% der Patienten auf. Sie bestehen aus Grippe-ähnlichen Symptomen, Fieber und Übelkeit, dauern etwa 2 Tage und sind mit Paracetamol üblicherweise gut kontrollierbar.
- Bisphosphonate verweilen lange im Knochen und werden durch den Turnover regelmäßig in minimalsten Mengen über viele Jahre ausgeschieden. Bedenken über einen möglichen negativen oder teratogenen Effekt durch ein Übertreten auf das Ungeborene bei späterer Schwangerschaft wurden bislang nicht bestätigt. Bisher wurden mehr als 50 Fälle von Schwangerschaften während oder nach jahrelanger Bisphosphonat-Therapie publiziert, keines der Neugeborenen hatte eine abnormale Entwicklung oder skelettale Veränderungen.
- Überdosis von Bisphosphonaten führt zu osteopetrotischen Veränderungen und metaphysären Knochenverbreiterungen.
- Bei Operationen am Knochen sollte die Therapie unterbrochen werden.



Die Diagnose und Behandlung von Kindern mit verminderter Knochendichte und/oder erhöhter Frakturnrate gehören in die Hände eines erfahrenen Kinderendokrinologen.



Ebenso sollte die Bisphosphonat-Behandlung bei Kindern nur in explizit ausgewiesenen pädiatrischen Zentren mit entsprechender Expertise initiiert, monitorisiert und beendet werden.

ANHANG – ÜBERSICHT WIRKSTOFFE

Für die im Folgenden angeführten Tabellen gelten nachstehende Erklärungen:

- Die ATC-Klassifikation entstammt der Liste der WHO.
www.whocc.no, Zugriff Juni 2009
- Die übliche Dosis beruht auf den Angaben der Austria Kodex Fachinformation (FI) für Erwachsene; die Dosierung für Kinder sollte von einem Facharzt für Kinderheilkunde mit osteologischer Erfahrung bestimmt werden.
Achtung: Übliche Dosen ähnlicher Wirkstoffe müssen nicht wirkungsäquivalent sein.

IND	Die Arzneispezialität ist nur für die angegebenen Voraussetzungen in den jeweiligen Bereich des Erstattungskodex aufgenommen. Das Vorliegen der angegebenen Voraussetzungen muss vom verordnenden Arzt durch den Vermerk IND am Rezept bestätigt werden. Für Verordnungen außerhalb der angegebenen Voraussetzungen ist eine ärztliche Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes einzuholen.
RE1	Die Arzneispezialitäten dürfen erst nach Vorliegen der ärztlichen Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes abgegeben werden. Für die Erteilung der ärztlichen Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes sind die angegebenen bestimmten Voraussetzungen maßgeblich.
RE2	Bei diesen Arzneispezialitäten kann die sonst notwendige ärztliche Bewilligung des chef- und kontrollärztlichen Dienstes durch eine nachfolgende Kontrolle der Einhaltung der bestimmten Verwendungen ersetzt werden, wenn die angegebenen bestimmten Verwendungen vorliegen und eine den Richtlinien über die ökonomische Verschreibweise von Heilmitteln und Heilbehelfen entsprechende Dokumentation angefertigt wurde.

Farberklärung:

Hellgrün: Wirkstoff im Grünen Bereich des Erstattungskodex angeführt; Nachfolgeprodukte vorhanden

Dunkelgrün: Wirkstoff im Grünen Bereich des Erstattungskodex angeführt; keine Nachfolgeprodukte vorhanden

Gelb: Wirkstoff im Gelben Bereich des Erstattungskodex angeführt

KALZIUM UND VITAMIN D

Wirkstoff	ATC	Kasse	Osteologisch relevante Anwendungsgebiete (Lt. FI)	Dosierung (Erwachsene)	Anmerkungen
Alfacalcidol	A11CC03	IND Zusatztherapie bei Nierendialyse	Renale Osteodystrophie bei chronischer Niereninsuffizienz sekundärer Hyperparathyreoidismus Pseudohypoparathyreoidismus hypophosphatämische Rachitis, Vitamin D-resistente Rachitis (VDDR Typ 1) Osteomalazie	0,25-2 mcg täglich p.o.	Dosis muss individuell entsprechend den Plasma-Kalzium-Spiegeln angepasst werden. Cave Hyperkalzämie, kalziumhaltige Nierenkonkremte. Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von Digitalisglykosiden.
Calcitriol	A11CC04	IND Zusatztherapie bei Nierendialyse	Renale Osteodystrophie bei chronischer Niereninsuffizienz sekundärer Hyperparathyreoidismus Pseudohypoparathyreoidismus hypophosphatämische Rachitis, Vitamin D-resistente Rachitis (VDDR Typ 1) Osteoporose bei Patienten mit chronischer Störung der Nierenfunktion bei Versagen bzw. Kontraindikation anderer Therapien	Osteoporose bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionseinschränkung: 0,25-1 mcg täglich p.o.	Dosis muss individuell entsprechend den Plasma-Kalzium-Spiegeln angepasst werden. Cave Hyperkalzämie. Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von Digitalisglykosiden.
Colecalciferol (Vitamin D)	A11CC05		Rachitistherapie und Rachitisprophylaxe, Nebenschilddrüseninsuffizienz, Tetanie aufgrund eines Hypoparathyreoidismus.	Im Rahmen der Osteoporose-Basistherapie: 1000 IE pro Tag, für Risikogruppen 2000 IE pro Tag.	Die in Österreich derzeit verfügbare Arzneispezialität enthält 400 IE/Tropfen. 1000 Einheiten = 25 mcg.
Kalzium	A12AA		Zur Verhütung von Kalziummangel und als unterstützende Behandlung bei Osteoporose	500-1000 mg täglich p.o.	Cave Hyperkalzämie; schwere Niereninsuffizienz, kalziumhaltige Nierenkonkremte. Immobilisationsteoporose im akuten Schub. Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von Digitalisglykosiden.
Kalzium und Vitamin D	A12AX		Kombinierte Vitamin D- und Kalziumergänzung bei spezifischer Osteoporose-Behandlung bei gesicherterem Vitamin D und Kalziummangel oder wenn ein hohes Risiko dafür besteht.	500-1000 mg Kalzium/ 800-880 IE Vit D3 täglich p.o.	Cave Hyperkalzämie schwere Niereninsuffizienz, kalziumhaltige Nierenkonkremte. Immobilisationsteoporose im akuten Schub. Cave Sarkoidose: nur mit Vorsicht und Kontrolle Kalziumspiegel im Serum und Harn Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von Digitalisglykosiden.

ANTIRESORPTIVA- BISPHOSPHONATE					
Wirkstoff	ATC	Kasse	Osteologisch relevante Anwendungsgebiete	Dosierung	Anmerkungen
Etidronat	M05BA01	IND Langzeitbehandlung der Osteoporose (Knochendichte liegt mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert junger Erwachsener) oder nach osteoporotischer Fraktur	Langzeitbehandlung bei Osteoporose Etidronat senkt das Risiko vertebraler Frakturen, ein Effekt auf nicht-vertbrale Frakturen ist nicht gesichert.	13 wöchiges Dosierungsschema (4 Therapiezyklen/Jahr): 400 mg p.o. täglich von 1.-14. Tag; dann 500 mg Kalzium täglich von 15.-90. Tag)	Kontraindikationen: schwere Nierenfunktionsstörungen; akute Entzündungen im Bereich des Gastrointestinaltrakts; manifeste Osteolyse, Osteomalazie; Schwangerschaft und Stillzeit. Selten nach Einnahme Arthralgien, Muskelkrämpfe, gastrointestinale Nebenwirkungen.
Alendronat	M05BA04	IND Langzeitbehandlung der Osteoporose (Knochendichte liegt mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert junger Erwachsener) oder nach osteoporotischer Fraktur	Therapie der postmenopausalen Osteoporose, um das Risiko von Frakturen zu vermindern. Therapie einer Osteoporose bei Männern, um Frakturen zu verhindern. Therapie und Prävention einer Glucocorticoid-induzierten Osteoporose bei Männern und Frauen. Alendronat reduziert das Risiko von vertebraalen- und Hüftfrakturen.	Therapie der postmenopausalen Osteoporose: 10 mg 1x täglich bzw 70 mg 1x wöchentlich. Osteoporose bei Männern: 10 mg 1x täglich. Therapie und Prävention der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose bei Männern und Frauen (außer Frauen nach der Menopause ohne Östrogensatztherapie): 5 mg täglich. Einnahme unzerkaut mit >200 ml Leitungswasser auf nüchternen Magen mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit, Getränk bzw. Einnahme eines anderen Arzneimittels. Nach der Einnahme zumindest 30 Minuten aufrecht halten.	Kontraindiziert bei Erkrankungen des Ösophagus, die den Transport in den Magen verzögern können, wie Strikturen oder Achalasie; Unvermögen zu stehen oder aufrecht zu sitzen; Hypokalzämie, Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <35 ml/min) Vorsicht bei bestehenden Problemen im oberen Gastrointestinaltrakt, wie Schluckbeschwerden, Ösophagitis, Gastritis, Duodenitis oder Ulcera. Selten nach Einnahme NW des oberen Gastrointestinaltrakts; höheres Risiko für Vorhofflimmerarrhythmien; sehr selten Osteonekrosen des Kiefers. Bei bestehenden Risikofaktoren (zB Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Corticosteroide, geringe Mundhygiene) muss eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnmedizin vor Behandlung mit Bisphosphonaten in Erwägung gezogen werden. Gemeinsame Abgabe mit Kalzium und Vitamin D möglich

ANTIRESORPTIVA- BISPHOSPHONATE (FORTSETZUNG)					
Wirkstoff	ATC	Kasse	Osteologisch relevante Anwendungsgebiete	Dosierung	Anmerkungen
Risedronat	Mo5BA07	IND Langzeitbehandlung der Osteoporose (Knochendichte liegt mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert junger Erwachsener) oder nach osteoporotischer Fraktur. Für einmal wöchentlich 35 mg Filmtabletten gilt: Die Kostenübernahme erfolgt nur zur Fortsetzung einer bereits bestehenden Therapie oder nach Therapieunterbrechung mit Risedronat einmal wöchentlich 35 mg Filmtabl. Keine Kostenübernahme bei Neueinstellungen.	Zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, um das Risiko vertebraler Frakturen zu minimieren. Zur Behandlung der manifesten postmenopausalen Osteoporose, um das Risiko von Hüftfrakturen zu minimieren. Zur Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Osteoporoserisiko. Zur Erhaltung oder Erhöhung der Knochendichte bei postmenopausalen Frauen unter Langzeitbehandlung (mehr als 3 Monate) mit systemischen Corticosteroiden, bei Dosen $\geq 7,5$ mg/Tag Prednison oder äquivalenten Dosen. Dosierung 35 mg 1x/Woche auch zur Behandlung der Osteoporose bei Männern mit hohem Frakturrisiko zugelassen.	5 mg/ Tag oder 35 mg/ Woche Einnahme unzerkaut mit >200 ml Leitungswasser auf nüchternen Magen mindestens 30 Minuten vor der ersten Mahlzeit oder Getränk bzw. Einnahme eines anderen Arzneimittels. Nach der Einnahme zumindest 30 Minuten aufrecht halten.	Kontraindiziert bei Erkrankungen des Ösophagus, die den Transport in den Magen verzögern können, wie Strikturen oder Achalasie; Unvermögen zu stehen oder aufrecht zu sitzen; Hypokalzämie, Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <35 ml/min) Vorsicht bei bestehenden Problemen im oberen Gastrointestinaltrakt, wie Schluckbeschwerden, Ösophagitis, Gastritis, Duodenitis oder Ulcera. Selten nach Einnahme NW des oberen Gastrointestinaltrakts; sehr selten Osteonekrosen des Kiefers. Bei bestehenden Risikofaktoren (zB Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Corticosteroide, geringe Mundhygiene) muss eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnmedizin vor Behandlung mit Bisphosphonaten in Erwägung gezogen werden. Gemeinsame Abgabe mit Kalzium und Vitamin D möglich.
Ibandronat	Mo5BA06	RE2 Langzeitbehandlung der Osteoporose (Knochendichte liegt mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert junger Erwachsener oder nach osteoporotischer Fraktur), wenn orale Bisphosphonate (ATC-Code Mo5BA, welche zur Therapie der Osteoporose zugelassen sind) nicht verwendet werden können.	Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko. Eine Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen wurde gezeigt, eine Wirksamkeit hinsichtlich Oberschenkelhalsfrakturen ist nicht ermittelt worden.	3 mg alle 3 Monate als intravenöse Injektion. Alle Patienten müssen ergänzend Kalzium und Vitamin D erhalten.	Kontraindikationen: Serumkreatinin-Wert über 2,3 mg/dl oder Kreatinin-Clearance <30 ml/min; Hypokalzämie; Es kann, wie bei anderen intravenös verabreichten Bisphosphonaten, eine vorübergehende Abnahme der Serum-Kalzium-Werte auftreten. Selten nach Verabreichung Akute Phase Reaktion; sehr selten Osteonekrosen des Kiefers. Bei bestehenden Risikofaktoren (zB Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Corticosteroide, geringe Mundhygiene) muss eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnmedizin vor Behandlung mit Bisphosphonaten in Erwägung gezogen werden.

ANTIRESORPTIVA- BISPHOSPHONATE (FORTSETZUNG)					
Wirkstoff	ATC	Kasse	Osteologisch relevante Anwendungsgebiete	Dosierung	Anmerkungen
Zoledronat	Mo5BA08	RE2 Langzeitbehandlung der Osteoporose (Knochendichte liegt mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert junger Erwachsener oder nach osteoporotischer Fraktur) für maximal drei Jahre, wenn orale Bisphosphonate (ATC-Code Mo5BA, welche zur Therapie der Osteoporose zugelassen sind) nicht verwendet werden können. Bei M. Paget des Skeletts: Erstverordnung und Kontrollen durch entsprechende Fachabteilung.	Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit Osteoporose oder mit einer durch Cortison-Behandlung verursachten Osteoporose mit einem erhöhten Risiko für Frakturen. Zoledronat reduziert das Risiko von vertebraalen- und Hüftfrakturen.	5 mg 1x jährlich i.v.	Kontraindikationen: Schwangerschaft und Stillzeit; Hypokalzämie; Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <35 ml/min) Vor der Anwendung ist für eine ausreichende Hydratation der Patienten zu sorgen. Selten nach Verabreichung Akute Phase Reaktion; höheres Risiko für Vorhofflimmerarrhythmien; sehr selten Osteonekrosen des Kiefers. Bei bestehenden Risikofaktoren (zB Krebs, Chemotherapie, Strahlentherapie, Corticosteroide, geringe Mundhygiene) muss eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnmedizin vor Behandlung mit Bisphosphonaten in Erwägung gezogen werden.
ANTIRESORPTIVA-SERMS					
Raloxifen	Go3XC01	IND Langzeitbehandlung der Osteoporose (Knochendichte liegt mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert junger Erwachsener) oder nach osteoporotischer Fraktur	Prävention und Langzeitbehandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen Es wurde eine signifikante Verminderung in der Inzidenz von vertebraalen Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen.	60 mg 1x täglich p.o.	Kontraindikationen: gebärfähige Frauen; bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene venöse thromboembolische Ereignisse; eingeschränkte Leberfunktion einschließlich Cholestase; schwere Nierenschädigung; ungeklärte Uterusblutungen; Verdacht auf Endometriumkarzinom. Selten nach Einnahme: Vasodilatation (Hitzwallungen), Venöse thromboembolische Ereignisse, Grippe-ähnliche Symptome, Wadenkrämpfe, periphere Ödeme
ANTIRESORPTIVA-CALCITONIN					
Calcitonin (Lachs, synthet.)	Ho5BA01	IND Second-line-Therapie bei manifester Osteoporose	Behandlung der gesicherten postmenopausalen Osteoporose zur Risikoreduktion von vertebraalen Frakturen. Eine Reduktion von Hüftfrakturen wurde nicht nachgewiesen. Second-line Therapie bei manifester Osteoporose.	200 I.E. 1x täglich intranasal	Kontraindikationen: Hypokalzämie

NEUBILDUNG STIMULIERENDE SUBSTANZEN-PTH

Wirkstoff	ATC	Kasse	Osteologisch relevante Anwendungsgebiete	Dosierung	Anmerkungen
Teriparatide	Ho5AA02	RE1 Eine Kostenübernahme ist möglich in der Indikation progrediente Osteoporose, wenn trotz adäquat geführter, mehr als zwei Jahre währender antiresorptiver Therapie Wirbelkörperfrakturen auftreten. Erstverordnung durch Osteoporose-Ambulanz. Die maximale Therapiedauer beträgt 18 Monate. Anmerkungen: 1. Befund einer Knochenbiopsie wünschenswert 2. Bisphosphonat-Unverträglichkeit ist keine Indikation	Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko sowie zur Behandlung der mit einer systemischen Langzeit-Glucocorticoidtherapie assoziierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko. Bei postmenopausalen Frauen wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler und extravertebraler Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen.	20 mcg täglich s.c. (Oberschenkel oder Abdomen) Nach Beendigung der Teriparatid-Therapie kann die Osteoporose-Behandlung mit anderen Osteoporose-Therapeutika fortgeführt werden.	Kontraindikationen: vorbestehende Hyperkalzämie; schwere Niereninsuffizienz; Metabolische Knochenkrankheiten (zB Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit) mit Ausnahme der primären Osteoporose. Ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase; Strahlentherapie mit externer Strahlenquelle oder implantierter Strahlenquelle, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag; maligne Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen.
Parathyroid hormone	Ho5AA03	RE1 Progrediente Osteoporose, wenn trotz adäquat geführter, mehr als zwei Jahre währender antiresorptiver Therapie Wirbelkörperfrakturen auftreten. Erstverordnung durch Osteoporose-Ambulanz. Die maximale Therapiedauer beträgt 24 Monate. Parathormon eignet sich für eine cheff(kontroll) ärztliche Langzeitgenehmigung für 6 Monate (L6). Anmerkungen: 1. Befund einer Knochenbiopsie wünschenswert 2. Bisphosphonat-Unverträglichkeit ist keine Indikation	Behandlung der Osteoporose von Hochrisiko-Patientinnen in der Postmenopause, die ein hohes Frakturrisiko aufweisen. Eine signifikante Abnahme der Inzidenz an Wirbelfrakturen, nicht jedoch an Hüftfrakturen, ist nachgewiesen.	100 mcg täglich s.c. (Abdomen) Im Anschluss an eine Parathormon-Therapie können die Patienten mit einem Bisphosphonat behandelt werden, um eine zusätzliche Steigerung der Knochenmineraldichte zu erzielen	Kontraindiziert bei anamnestischer Strahlentherapie des Skeletts; vorbestehender Hyperkalzämie; metabolischen Knochenkrankheiten (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Morbus Paget); unklarer Erhöhung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase; hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion oder Leberfunktion. Cave Hyperkalzämie

STRONTIUMRANELAT					
Wirkstoff	ATC	Kasse	Osteologisch relevante Anwendungsgebiete	Dosierung	Anmerkungen
Strontiumranelat	M05BX03	RE1 Behandlung der postmenopausalen Osteoporose (Knochendichte liegt mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert junger Erwachsener), - wenn mit Bisphosphonaten (ATC M05BA, welche zur Therapie der Osteoporose zugelassen sind) aus dem Grünen Bereich Schluckbeschwerden, Schluckschmerzen mit Übelkeit, Sodbrennen bzw. Reflux auftreten sind. - Wenn eine Achalasie oder Unvermögen, 30 Minuten lang zu stehen oder aufrecht zu sitzen, besteht. Cave: Unter Therapie mit Strontiumranelat ist ein gehäuftes Auftreten von Thromboembolien beobachtet worden; auch liegen Langzeitdaten bisher nicht vor.	Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Reduktion des Risikos von Wirbelsäulen- und Hüftfrakturen	2 g täglich zwischen den Mahlzeiten	Cave: gehäuftes Auftreten von Thromboembolien beobachtet worden. Kontraindiziert bei Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/Min)
ANABOLE STEROIDE					
Nandrolone	A14AB01		postmenopausale Osteoporose	50 mg alle 3 Wochen	Cave: Prostatakarzinom oder Mammakarzinom beim Mann. Kontraindiziert in Schwangerschaft und Stillperiode; bei Porphyrie

LITERATUR

- 1 Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994 Aug;9(8):1137-41.
- 2 NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA.* 2001 Feb 14;285(6):785-95.
- 3 Rauch F, Plotkin H, DiMeglio L, Engelbert RH, Henderson RC, Munns C, Wenkert D, Zeitler P. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2007 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008 Jan-Mar;11(1):22-8.
- 4 Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005 Mar;16 Suppl 2:S3-7.
- 5 Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int.* 1992 Nov;2(6):285-9.
- 6 Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Palvanen M, Vuori I, Järvinen M. Nationwide decline in incidence of hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2006 Dec;21(12):1836-8.
- 7 Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res.* 1992 Feb;7(2):221-7.
- 8 Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;22(5):671-85.
- 9 Grados F, Marcelli C, Dargent-Molina P et al. Prevalence of vertebral fractures in French women older than 75 years from the EPIDOS study. *Bone* 2004; 34: 362-367.
- 10 Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone.* 2009 May;44(5):734-43.
- 11 Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla AK, Armas JB, Cannata JB, Delmas PD, Dequeker J, Dilsen G, Eastell R, Ershova O, Falch JA, Felsch B, Havelka S, Hoszowski K, Jajic I, Kragl U, Johnell O, Lopez Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Marchand F, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Pols HA, Poor G, Rapado A, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Janott J, Scheidt-Nave C, Stepan J, Todd C, Weber K, Woolf AD, Ambrecht G, Gowin W, Felsenberg D, Lunt M, Kanis JA, Reeve J, Silman AJ, O'Neill TW. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2001;12(2):85-90.
- 12 Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000 Apr;15(4):721-39.
- 13 Theintz G, Buchs B, Rizzoli R, Slosman D, Clavien H, Sizonenko PC, Bonjour JP. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Oct;75(4):1060-5.
- 14 Bachrach LK, Hastie T, Wang MC, Narasimhan B, Marcus R. Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, black, and Caucasian youth: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Dec;84(12):4702-12.
- 15 Schönau E. The peak bone mass concept: is it still relevant? *Pediatr Nephrol.* 2004 Aug;19(8):825-31.
- 16 Gafni RI, Baron J. Childhood bone mass acquisition and peak bone mass may not be important determinants of bone mass in late adulthood. *Pediatrics.* 2007 Mar;119 Suppl 2:S131-6.
- 17 Fratzl P, Gupta H, Paschalis E, Roschger P 2004 Structure and mechanical quality of the collagen-mineral nano-composite in bone. *J Mater Chem* 14:2115-23.
- 18 Fratzl P, Roschger P, Fratzl-Zelman N, Paschalis EP, Phipps R, Klaushofer K 2007 Evidence that treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis affects bone mineralization and bone volume. *Calcif Tissue Int* 81(2):73-80.
- 19 Runge M, Rittweger J, Russo CR, Schiessl H, Felsenberg D. Is muscle power output a key factor in the age-related decline in physical performance? A comparison of muscle cross section, chair-rising test and jumping power. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2004 Nov;24(6):335-40.
- 20 Rittweger J, Felsenberg D. Recovery of muscle atrophy and bone loss from 90 days bed rest: results from a one-year follow-up. *Bone.* 2009 Feb;44(2):214-24.
- 21 De Laet C, Kanis JA, Odén A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005 Nov;16(11):1330-8.
- 22 Cole ZA, Gale CR, Javaid MK, Robinson SM, Law C, Boucher BJ, Crozier SR, Godfrey KM, Dennison EM, Cooper C. Maternal dietary patterns during pregnancy and childhood bone mass: a longitudinal study. *J Bone Miner Res.* 2009 Apr;24(4):663-8.
- 23 Blain H, Carrière I, Favier F, Jeandel C, Papoz L; EPIDOS Study Group. Body weight change since menopause and percentage body fat mass are predictors of subsequent bone mineral density change of the proximal femur in women aged 75 years and older: results of a 5 year prospective study. *Calcif Tissue Int.* 2004 Jul;75(1):32-9.
- 24 Empfehlung der DGE und ÖGE: 10 Regeln der gesunden Ernährung <http://www.oege.at/php/current/content.php?l=de&a=2244>.
- 25 New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid DM. Nutritional influences on bone mineral density: a cross-sectional study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1997 Jun;65(6):1831-9.
- 26 Macdonald HM, New SA, Fraser WD, Campbell MK, Reid DM. Low dietary potassium intakes and high dietary estimates of net endogenous acid production are associated with low bone mineral density in premenopausal women and increased markers of bone resorption in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2005 Apr;81(4):923-33.
- 27 Tucker KL, Hannan MT, Chen H, Cupples LA, Wilson PW, Kiel DP. Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 1999 Apr;69(4):727-36.
- 28 Macdonald HM, Black AJ, Aucott L, Duthie G, Duthie S, Sandison R, Hardcastle AC, Lanham New SA, Fraser WD, Reid DM. Effect of potassium citrate supplementation or increased fruit and vegetable intake on bone metabolism in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):465-74.
- 29 Dawson-Hughes B, Harris SS, Palermo NJ, Castaneda-Sceppa C, Rasmussen HM, Dallal GE. Treatment with potassium bicarbonate lowers calcium excretion and bone resorption in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jan;94(1):96-102.

- 30 Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, Tucker KL, Hannan MT, McLean RR, Dawson-Hughes B, Wilson PW, Cupples LA, Kiel DP. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men. *Am J Clin Nutr.* 2003 Feb;77(2):512-6.
- 31 Macdonald HM, McGuigan FE, Lanham-New SA, Fraser WD, Ralston SH, Reid DM. Vitamin K₁ intake is associated with higher bone mineral density and reduced bone resorption in early postmenopausal Scottish women: no evidence of gene-nutrient interaction with apolipoprotein E polymorphisms. *Am J Clin Nutr.* 2008 May;87(5):1513-20.
- 32 Hyun TH, Barrett-Connor E, Milne DB. Zinc intakes and plasma concentrations in men with osteoporosis: the Rancho Bernardo Study. *Am J Clin Nutr.* 2004 Sep;80(3):715-21.
- 33 Jakob F, Becker K, Paar E, Ebert-Duemig R, Schütze N. Expression and regulation of thioredoxin reductases and other selenoproteins in bone. *Methods Enzymol.* 2002;347:168-79.
- 34 Frassetto LA, Todd KM, Morris RC Jr, Sebastian A. Worldwide incidence of hip fracture in elderly women: relation to consumption of animal and vegetable foods. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000 Oct;55(10):M585-92.
- 35 Sellmeyer DE, Stone KL, Sebastian A, Cummings SR. A high ratio of dietary animal to vegetable protein increases the rate of bone loss and the risk of fracture in postmenopausal women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Clin Nutr.* 2001 Jan;73(1):118-22.
- 36 Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr der DGE, ÖGE, SGE/SVE (D-A-CH)
<http://www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=3&page=9>
- 37 Alexy U, Remer T, Manz F, Neu CM, Schoenau E. Long-term protein intake and dietary potential renal acid load are associated with bone modeling and remodeling at the proximal radius in healthy children. *Am J Clin Nutr.* 2005 Nov;82(5):1107-14.
- 38 Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulin-like growth factor-I levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998 May 15;128(10):801-9.
- 39 Marsh AG, Sanchez TV, Michelsen O, Chaffee FL, Fagal SM. Vegetarian lifestyle and bone mineral density. *Am J Clin Nutr.* 1988 Sep;48(3 Suppl):837-41.
- 40 Ho-Pham LT, Nguyen PL, Le TT, Doan TA, Tran NT, Le TA, Nguyen TV. Veganism, bone mineral density, and body composition: a study in Buddhist nuns. *Osteoporos Int.* 2009 Apr 7.
- 41 Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr.* 2001 Nov;74(5):694-700.
- 42 Libuda L, Alexy U, Remer T, Stehle P, Schoenau E, Kersting M. Association between long-term consumption of soft drinks and variables of bone modeling and remodeling in a sample of healthy German children and adolescents. *Am J Clin Nutr.* 2008 Dec;88(6):1670-7.
- 43 Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr der DGE, ÖGE, SGE/SVE (D-A-CH)
<http://www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=3&page=9>
- 44 World Health Organization and Food and Agricultural Organization of the United Nations 2004 Vitamin and mineral requirements in human nutrition. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546123.pdf>
- 45 Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr der DGE, ÖGE, SGE/SVE (D-A-CH)
<http://www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=3&page=9>
- 46 Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, Delemarre-Van de Waal HA, De Schepper J, Levine MA, Shaw N, Schoenau E, van Coeverden SC, Weisman Y, Zadik Z; European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) Bone Club. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res.* 2002;58(1):39-51.
- 47 Winzenberg TM, Shaw K, Fryer J, Jones G. Calcium supplementation for improving bone mineral density in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD005119.
- 48 Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2006 Oct 14;333(7572):775.
- 49 Lanou AJ, Berkow SE, Barnard ND. Calcium, dairy products, and bone health in children and young adults: a reevaluation of the evidence. *Pediatrics.* 2005 Mar;115(3):736-43.
- 50 Elmadfa I, Aign W, Muskat E, Fritzsche D. Die große GU Kalorien-Nährwert-Tabelle Verlag Gräfe und Unzer Neuausg. 2009 ISBN-13: 9783833816642
- 51 Wynn E, Krieg MA, Aeschlimann JM, Burckhardt P. Alkaline mineral water lowers bone resorption even in calcium sufficiency: alkaline mineral water and bone metabolism. *Bone.* 2009 Jan;44(1):120-4.
- 52 Meunier PJ, Jenvrin C, Munoz F, de la Gueronnière V, Garnerio P, Menz M. Consumption of a high calcium mineral water lowers biochemical indices of bone remodeling in postmenopausal women with low calcium intake. *Osteoporos Int.* 2005 Oct;16(10):1203-9.
- 53 Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007 Jul 19;357(3):266-81.
- 54 European Commission. Report on osteoporosis in the European Community: Action on prevention. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1998. <http://www.iofbonehealth.org/download/osteofound/filemanager/publications/pdf/eu-report-1998.pdf>
- 55 Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine, National Academy Press, 1997. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=5776#toc
- 56 Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA.* 2005 Nov 9;294(18):2336-41.
- 57 Manicourt DH, Devogelaer JP. Urban tropospheric ozone increases the prevalence of vitamin D deficiency among Belgian postmenopausal women with outdoor activities during summer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3893-9.
- 58 Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, Leb G, Klaushofer K, Weber K, Woloszczuk W, Willvonseder R; Austrian Study Group on Normative Values of Bone Metabolism. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *Eur J Clin Invest.* 2003 Apr;33(4):323-31.
- 59 Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN, Mason B, Horne A, Ames R, Gamble GD, Grey A, Reid IR. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ.* 2008 Feb 2;336(7638):262-6.
- 60 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 23;169(6):551-61.
- 61 Bischoff-Ferrari HA. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2007 Apr;18(4):401-7.

- 62 Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D₃ in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep;93(9):3430-5.
- 63 Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, Scott MA, Reid IR. High-dose oral vitamin D₃ supplementation in the elderly. *Osteoporos Int.* 2009 Aug;20(8):1407-15.
- 64 Wu F, Staykova T, Horne A, Clearwater J, Ames R, Mason B, Orr-Walker B, Gamble G, Scott M, Reid I. Efficacy of an oral, 10-day course of high-dose calciferol in correcting vitamin D deficiency. *N Z Med J.* 2003 Aug 8;116(1179):U536.
- 65 Wharton B, Bishop N. Rickets. *Lancet.* 2003 Oct 25;362(9393):1389-400.
- 66 Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD007146.
- 67 Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD000340.
- 68 Hauer K, Becker C, Lindemann U, Beyer N. Effectiveness of physical training on motor performance and fall prevention in cognitively impaired older persons: a systematic review. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006 Oct;85(10):847-57.
- 69 Dietzel R, Begerow B, Bollert G, Kladny B, Kleinöder H, Kwiet A, et al. Leitlinie Physiotherapie und Bewegungstherapie bei Osteoporose. *Physioscience* 2009; 5:1-11. Kurzfassung http://www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/Kurzfassung_Physiotherapie-Leitlinie.pdf
- 70 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, Wong JB, Egli A, Kiel DP, Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009 Oct 1;339:b3692.
- 71 Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009 Feb 4;301(5):513-21.
- 72 Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C. Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporos Int.* 2009 Oct;20(10):1633-50.
- 73 Recker RR. Bone Biopsy and histomorphometry in clinical practice. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, Seventh Edition (2008) 180-186
- 74 Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert L, Shane E, Plaveti K, Müller R, Bilezikian J, Lindsay R. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res.* 2001 Oct;16(10):1846-53.
- 75 Rubin MR, Dempster DW, Kohler T, Stauber M, Zhou H, Shane E, Nickolas T, Stein E, Sliney J Jr, Silverberg SJ, Bilezikian JP, Müller R. Three dimensional cancellous bone structure in hypoparathyroidism. *Bone.* 2010 Jan;46(1):190-5.
- 76 Roschger P, Paschalis EP, Fratzl P, Klaushofer K. Bone mineralization density distribution in health and disease. *Bone.* 2008 Mar;42(3):456-66.
- 77 Roschger P, Gupta HS, Berzlanovich A, Ittner G, Dempster DW, Fratzl P, Cosman F, Parisien M, Lindsay R, Nieves JW, Klaushofer K. Constant mineralization density distribution in cancellous human bone. *Bone.* 2003 Mar;32(3):316-23.
- 78 Fratzl-Zelman N, Roschger P, Misof BM, Pfeiffer S, Glorieux FH, Klaushofer K, Rauch F. Normative data on mineralization density distribution in iliac bone biopsies of children, adolescents and young adults. *Bone.* 2009 Jun;44(6):1043-8.
- 79 Paschalis EP. Fourier transform infrared analysis and bone. *Osteoporos Int.* 2009 Jun;20(6):1043-7.
- 80 Gamsjäger S, Kazanci M, Paschalis EP, Fratzl P. Raman application in bone imaging. *Raman Spectroscopy for Soft Matter Applications* (2009) 227-267, edited by MS Amer, J Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA
- 81 Zysset PK, Guo XE, Hoffer CE, Moore KE, Goldstein SA. Elastic modulus and hardness of cortical and trabecular bone lamellae measured by nanoindentation in the human femur. *J Biomech.* 1999 Oct;32(10):1005-12.
- 82 Gupta HS, Schratte S, Tesch W, Roschger P, Berzlanovich A, Schoeberl T, Klaushofer K, Fratzl P. Two different correlations between nanoindentation modulus and mineral content in the bone-cartilage interface. *J Struct Biol.* 2005 Feb;149(2):138-48.
- 83 Nomura T, Katz JL, Powers MP, Saito C. A micromechanical elastic property study of trabecular bone in the human mandible. *J Mater Sci Mater Med.* 2007 Apr;18(4):629-33.
- 84 Saïed A, Raum K, Leguenerney I, Laugier P. Spatial distribution of anisotropic acoustic impedance assessed by time-resolved 50-MHz scanning acoustic microscopy and its relation to porosity in human cortical bone. *Bone.* 2008 Jul;43(1):187-94.
- 85 Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltaev N. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005 Jun;16(6):581-9.
- 86 Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996 May 18;312(7041):1254-9.
- 87 Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, Berger ML. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med.* 2004 May 24;164(10):1108-12.
- 88 Holzer G, von Skrbensky G, Holzer LA, Pichl W. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength. *J Bone Miner Res.* 2009 Mar;24(3):468-74.
- 89 Kanis JA, Oden A, Johnell O, Johansson H, De Laet C, Brown J, Burckhardt P, Cooper C, Christiansen C, Cummings S, Eisman JA, Fujiwara S, Glüer C, Goltzman D, Hans D, Krieg MA, La Croix A, McCloskey E, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Pols H, Reeve J, Sanders K, Schott AM, Silman A, Torgerson D, van Staa T, Watts NB, Yoshimura N. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007 Aug;18(8):1033-46.
- 90 Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ.* 2009 Nov 19;339:b4229.
- 91 McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Kanis JA. From relative risk to absolute fracture risk calculation: the FRAX algorithm. *Curr Osteoporos Rep.* 2009 Sep;7(3):77-83.
- 92 Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2009 Nov;24(11):1793-9.
- 93 Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, Cauley JA, Hillier TA, Browner WS, Cummings SR; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med.* 2009 Dec 14;169(22):2087-94.
- 94 Colón-Emeric CS, Lyles KW. Should there be a fracas over FRAX and other fracture prediction tools?: Comment on „A comparison of prediction models for fractures in older women“. *Arch Intern Med.* 2009 Dec 14;169(22):2094-5.

- 95 Ettinger B, Black DM, Dawson-Hughes B, Pressman AR, Melton LJ 3rd. Updated fracture incidence rates for the US version of FRAX. *Osteoporos Int.* 2010 Jan;21(1):25-33.
- 96 Fink HA, Milavetz DL, Palermo L, Nevitt MC, Cauley JA, Genant HK, Black DM, Ensrud KE; Fracture Intervention Trial Research Group. What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and vice versa? *J Bone Miner Res.* 2005 Jul;20(7):1216-22.
- 97 O'Neill TW, Silman AJ. Definition and diagnosis of vertebral fracture. *J Rheumatol.* 1997 Jun;24(6):1208-11.
- 98 Schousboe JT, Vokes T, Broy SB, Ferrar L, McKiernan F, Roux C, Binkley N. Vertebral Fracture Assessment: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom.* 2008 Jan-Mar;11(1):92-108.
- 99 Genant HK, Jergas M. Assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis research. *Osteoporos Int.* 2003;14 Suppl 3:S43-55.
- 100 Shoback D. Update in osteoporosis and metabolic bone disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):747-53.
- 101 Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, Luckey M. Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Oct;87(10):4431-7.
- 102 Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism, bone mineral, and fracture risk—a meta-analysis. *Thyroid.* 2003 Jun;13(6):585-93.
- 103 Khosla S, Melton LJ 3rd, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon W, Riggs B. Primary hyperparathyroidism and the risk of fracture: a population-based study. *J Bone Miner Res.* 1999 Oct;14(10):1700-7.
- 104 Shoback D. Update in osteoporosis and metabolic bone disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Mar;92(3):747-53.
- 105 Mehler PS. Osteoporosis in anorexia nervosa: prevention and treatment. *Int J Eat Disord.* 2003 Mar;33(2):113-26.
- 106 Szulc P, Claustrat B, Marchand F, Delmas PD. Increased risk of falls and increased bone resorption in elderly men with partial androgen deficiency: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Nov;88(11):5240-7.
- 107 Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res.* 2007 Sep;22(9):1317-28.
- 108 Vestergaard P, Lindholm J, Jørgensen JO, Hagen C, Hoek HC, Laurberg P, Rejnmark L, Brixen K, Kristensen LØ, Feldt-Rasmussen U, Mosekilde L. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2002 Jan;146(1):51-6.
- 109 Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology.* 2005 Apr;128(4 Suppl 1):S74-8.
- 110 Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter DE, Kuhn RJ, Fahrleitner-Pammer A, Berghold A, Goessler W, Stepan V, Dobnig H, Leb G, Renner W. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures. *J Bone Miner Res.* 2004 Jan;19(1):42-7.
- 111 Sakuma M, Endo N, Oinuma T. Serum 25-OHD insufficiency as a risk factor for hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2007;25(3):147-50.
- 112 McCarthy JT, Rule AD, Achenbach SJ, Bergstralh EJ, Khosla S, Melton LJ 3rd. Use of renal function measurements for assessing fracture risk in postmenopausal women. *Mayo Clin Proc.* 2008 Nov;83(11):1231-9.
- 113 Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med.* 2009 Jul;122(7):599-604.
- 114 Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, Molenaar ET, Staal K, Voskuyl AE, Hazes JM, Dijkmans BA, Lems WF. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis.* 2004 Dec;63(12):1576-80.
- 115 Melton LJ 3rd, Rajkumar SV, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Kyle RA. Fracture risk in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *J Bone Miner Res.* 2004 Jan;19(1):25-30.
- 116 Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA Jr, Malik R, Arnsten JH. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med.* 2008 May;121(5):406-18.
- 117 Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clin Sci (Lond).* 2007 Sep;113(5):233-41.
- 118 Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism. *Am J Gastroenterol.* 2009 Mar;104 Suppl 2:S2-4.
- 119 Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, Goltzman D; Canadian Multicentre Osteoporosis Study Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med.* 2007 Jan 22;167(2):188-94.
- 120 Sheth RD, Binkley N, Hermann BP. Progressive bone deficit in epilepsy. *Neurology.* 2008 Jan 15;70(3):170-6.
- 121 Hawkins D, Evans J. Minimising the risk of heparin-induced osteoporosis during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* 2005 May;4(3):583-90.
- 122 Bodmer M, Meier C, Kraenzlin ME, Meier CR. Risk of fractures with gliptazones: a critical review of the evidence to date. *Drug Saf.* 2009;32(7):539-47.
- 123 Reid DM, Doughty J, Eastell R, Heys SD, Howell A, McCloskey EV, Powles T, Selby P, Coleman RE. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev.* 2008;34 Suppl 1:S3-18.
- 124 Eastell R. Aromatase inhibitors and bone. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Aug-Sep;106(1-5):157-61.
- 125 Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1483-90.
- 126 Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA.* 2005 Jul 13;294(2):238-44.
- 127 Smith MR. Treatment-related osteoporosis in men with prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6315S-6319S.
- 128 Viganò A, Mora S. Adverse effects of antiretroviral therapy: focus on bone density. *Expert Opin Drug Saf.* 2004 May;3(3):199-208.
- 129 Love RR, Mazess RB, Tormey DC, Barden HS, Newcomb PA, Jordan VC. Bone mineral density in women with breast cancer treated with adjuvant tamoxifen for at least two years. *Breast Cancer Res Treat.* 1988 Dec;12(3):297-302.
- 130 Favus MJ, Goltzman D. Regulation of Calcium and Magnesium. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism, Seventh Edition (2008)* 104
- 131 Eastell R, Hannon RA. Biomarkers of bone health and osteoporosis risk. *Proc Nutr Soc.* 2008 May;67(2):157-62.
- 132 Anliker M, Bieglmayer C, Dimai H, Gasser RW, Kudlacek S, Obermayer-Pietsch B, Schmidt-Gayk H, Sottara E, Woloszczuk W, Zwettler E, Griesmacher A. Laboratory diagnostics in the prevention, differential diagnosis and monitoring of osteoporosis. *J Lab Med* 2009 May;33 (3):140-6.
- 133 Garnero P, Delmas PD. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2004 Mar;4(1):50-63.
- 134 Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, Cormier C, Bréart G, Meunier PJ, Delmas PD. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 1996 Oct;11(10):1531-8.
- 135 Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2000 Aug;15(8):1526-36.
- 136 Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Halleen JM, Hellman J, Isaksson A, Pettersson K, Väänänen HK, Akesson K, Obrant KJ. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2004 Mar;19(3):386-93.
- 137 Meier C, Nguyen TV, Center JR, Seibel MJ, Eisman JA. Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men: the dubbo osteoporosis epidemiology study. *J Bone Miner Res.* 2005 Apr;20(4):579-87.

- 138 Melton LJ 3rd, Crowson CS, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Relative contributions of bone density, bone turnover, and clinical risk factors to long-term fracture prediction. *J Bone Miner Res.* 2003 Feb;18(2):312-8.
- 139 Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study. *Bone.* 1996 Jul;19(1):9-12.
- 140 Robbins JA, Schott AM, Garnero P, Delmas PD, Hans D, Meunier PJ. Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporos Int.* 2005 Feb;16(2):149-54.
- 141 Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol Diagn Ther.* 2008;12(3):157-70.
- 142 Jamal SA, Leiter RE, Bayoumi AM, Bauer DC, Cummings SR. Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005 May;16(5):534-40. Epub 2004 Aug 31.
- 143 Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Mar;89(3):1117-23.
- 144 Hannon R, Eastell R. Preanalytical variability of biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int.* 2000;11 Suppl 6:S30-44.
- 145 Meier C, Seibel MJ, Kraenzlin ME. Use of bone turnover markers in the real world: are we there yet? *J Bone Miner Res.* 2009 Mar;24(3):386-8.
- 146 Richards JB, Kavoura FK, Rivadeneira F, Stykárská D, Estrada K, Halldórsson BV, Hsu YH, Zillikens MC, Wilson SG, Mullin BH, Amin N, Aulchenko YS, Cupples LA, Deloukas P, Demissie S, Hofman A, Kong A, Karasik D, van Meurs JB, Oostra BA, Pols HA, Sigurdsson G, Thorsteinsdóttir U, Soranzo N, Williams FM, Zhou Y, Ralston SH, Thorleifsson G, van Duijn CM, Kiel DP, Stefansson K, Uitterlinden AG, Ioannidis JP, Spector TD; Genetic Factors for Osteoporosis Consortium. Collaborative meta-analysis: associations of 150 candidate genes with osteoporosis and osteoporotic fracture. *Ann Intern Med.* 2009 Oct 20;151(8):528-37.
- 147 Lowe CE, Depew WT, Vanner SJ, Paterson WG, Meddings JB. Upper gastrointestinal toxicity of alendronate. *Am J Gastroenterol.* 2000 Mar;95(3):634-40.
- 148 Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, Felsenberg D, Recker RR, Tonino RP, Roux C, Pinchera A, Foldes AJ, Greenspan SL, Levine MA, Emkey R, Santora AC 2nd, Kaur A, Thompson DE, Yates J, Orloff JJ. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano).* 2000 Feb;12(1):1-12.
- 149 Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, McCloskey CA, Staffa JA, Willy M, Selby JV, Go AS; Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Feb;68(2):243-53.
- 150 European Medicines Agency, EMEA/CHMP/292474/2009. Opinion of the Committee for Medicinal Products for Human Use. Pursuant to Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004, on Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw 2009; available from: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/29247409en.pdf>.
- 151 Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002 Aug;23(4):508-16.
- 152 Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004 Mar 18;350(12):1189-99.
- 153 Roschger P, Lombardi A, Misof BM, Maier G, Fratzi-Zelman N, Fratzi P, Klaushofer K. Mineralization Density Distribution of Postmenopausal Osteoporotic Bone is Restored to Normal After Long-Term Alendronate Treatment: qBEI and sSAXS Data From the Fracture Intervention Trial Long-Term Extension (FLEX). *J Bone Miner Res.* 2009 Jul 6.
- 154 Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Ravn P, Christiansen C. Alendronate has a residual effect on bone mass in postmenopausal Danish women up to 7 years after treatment withdrawal. *Bone.* 2003 Sep;33(3):301-7.
- 155 Rizzoli R, Greenspan SL, Bone G 3rd, Schnitzer TJ, Watts NB, Adami S, Foldes AJ, Roux C, Levine MA, Uebelhart B, Santora AC 2nd, Kaur A, Peverly CA, Orloff JJ; Alendronate Once-Weekly Study Group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2002 Nov;17(11):1988-96.
- 156 Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, Robinson V, Shea B, Wells G, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002 Aug;23(4):517-23.
- 157 Mellström DD, Sörensen OH, Goemaere S, Roux C, Johnson TD, Chines AA. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004 Dec;75(6):462-8.
- 158 Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, Li Z, Balske A, Lindsay R. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2002 Aug;71(2):103-11.
- 159 Eisman JA, Civitelli R, Adami S, Czerwinski E, Recknor C, Prince R, Reginster JY, Zaidi M, Felsenberg D, Hughes C, Mairon N, Masanaukaite D, Reid DM, Delmas PD, Recker RR. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol.* 2008 Mar;35(3):488-97.
- 160 Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004 Aug;19(8):1241-9.
- 161 Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 May 3;356(18):1809-22.
- 162 Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelaer JP, Kaufman JM, Jaeger P, Body JJ, Brandi ML, Broell J, Di Micco R, Genazzani AR, Felsenberg D, Happ J, Hooper MJ, Ittner J, Leb G, Mallmin H, Murray T, Ortolani S, Rubinacci A, Saaf M, Samsioe G, Verbruggen L, Meunier PJ. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med.* 2002 Feb 28;346(9):653-61.
- 163 Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S; HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1;357(18):1799-809.

- 164 Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, Lane NE, Kaufman JM, Poubelle PE, Hawkins F, Correa-Rotter R, Menkes CJ, Rodriguez-Portales JA, Schnitzer TJ, Block JA, Wing J, McIlwain HH, Westhovens R, Brown J, Melo-Gomes JA, Gruber BL, Yanover MJ, Leite MO, Siminoski KG, Nevitt MC, Sharp JT, Malice MP, Dumortier T, Czachur M, Carofano W, Daifotis A. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum.* 2001 Jan;44(1):202-11.
- 165 Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, Doherty SM, Maricic M, Rosen C, Brown J, Barton I, Chines AA. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int.* 2000 Oct;67(4):277-85.
- 166 Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000 Aug 31;343(9):604-10.
- 167 Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res.* 2009 Apr;24(4):719-25.
- 168 Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2007 May 3;356(18):1895-6.
- 169 Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int.* 2009 Jan;29(3):311-5.
- 170 Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, Grady D, Mosca L, Khaw KT, Zhao Q, Agnusdei D, Cauley JA. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res.* 2008 Jan;23(1):112-20.
- 171 Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999 Aug 18;282(7):637-45. Erratum in: *JAMA* 1999 Dec 8;282(22):2124.
- 172 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 Jul 17;288(3):321-33.
- 173 Minelli C, Abrams KR, Sutton AJ, Cooper NJ. Benefits and harms associated with hormone replacement therapy: clinical decision analysis. *BMJ.* 2004 Feb 14;328(7436):371.
- 174 Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001 May 10;344(19):1434-41.
- 175 Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, Hanley DA, Lindsay R, Zanchetta JR, Blosch CM, Mathisen AL, Morris SA, Marriott TB; Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Mar 6;146(5):326-39.
- 176 Pleiner-Duxneuner J, Zwettler E, Paschalis E, Roschger P, Nell-Duxneuner V, Klaushofer K. Treatment of osteoporosis with parathyroid hormone and teriparatide. *Calcif Tissue Int.* 2009 Mar;84(3):159-70.
- 177 Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2028-39.
- 178 Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003 Jan;18(1):9-17.
- 179 Summary of Product Characteristics, updated on 26.2.2010, available from: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/protelos/emea-combined-h56ode.pdf>
- 180 Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004 Jan 29;350(5):459-68.
- 181 Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, Diaz-Curiel M, Compston J, Marquis P, Cormier C, Isaia G, Badurski J, Wark JD, Collette J, Reginster JY. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009 Oct;20(10):1663-73.
- 182 Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 May;90(5):2816-22.
- 183 Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perez A, Rizzoli R, Brandi ML, Spector TD, Brixen K, Goemaere S, Cormier C, Balogh A, Delmas PD, Meunier PJ. Effects of long-term strontium ranelate treatment on the risk of nonvertebral and vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis: Results of a five-year, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Jun;58(6):1687-95.
- 184 Li C, Paris O, Siegel S, Roschger P, Paschalis E, Klaushofer K, Fratzi P. Strontium is Incorporated Into Mineral Crystals Only in Newly Formed Bone During Strontium Ranelate Treatment. *J Bone Miner Res.* 2009 Oct 29.
- 185 Roschger P, Manjubala I, Zoeger N, Meirer F, Simon R, Li C, Fratzi-Zelman N, Misof B, Paschalis E, Strelci C, Fratzi P, Klaushofer K. Bone Material Quality in Transiliac Bone Biopsies of Postmenopausal Osteoporotic Women After 3 Years Strontium Ranelate Treatment. *J Bone Miner Res.* 2009 Oct 19.
- 186 Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, Roces-Varela A, Fardellone P, Roberts A, Devogelaer JP. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone.* 2009 Dec;45(6):1059-64.
- 187 Ruffoni D, Fratzi P, Roschger P, Phipps R, Klaushofer K, Weinkamer R. Effect of temporal changes in bone turnover on the bone mineralization density distribution: a computer simulation study. *J Bone Miner Res.* 2008 Dec;23(12):1905-14.
- 188 Zoehrer R, Roschger P, Paschalis EP, Hofstaetter JG, Durchschlag E, Fratzi P, Phipps R, Klaushofer K. Effects of 3- and 5-year treatment with risedronate on bone mineralization density distribution in triple biopsies of the iliac crest in postmenopausal women. *J Bone Miner Res.* 2006 Jul;21(7):1106-12. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2006 Dec;21(12):1968.
- 189 Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006 Dec 27;296(24):2927-38.

-
- 190 Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, Wollan P, Gelzcer R, Mullan BP, Collins DA, Hodgson SF. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone*. 2002 Jun;30(6):836-41.
- 191 Dietzel R, Begerow B, Bollert G, Kladny B, Kleinöder H, Kwiet A, et al. Leitlinie Physiotherapie und Bewegungstherapie bei Osteoporose. *Physioscience* 2009; 5:1-11.
- 192 Pavy-Le Traon A, Heer M, Narici MV, Rittweger J, Vernikos J. From space to Earth: advances in human physiology from 20 years of bed rest studies (1986-2006). *Eur J Appl Physiol*. 2007 Sep;101(2):143-94.
- 193 Mouzopoulos G, Stamatakos M, Tzurbakis M, Tsembeli A, Manti C, Safioleas M, Skandalakis P. Changes of bone turnover markers after marathon running over 245 km. *Int J Sports Med*. 2007 Jul;28(7):576-9.
- 194 Malmros B, Mortensen L, Jensen MB, Charles P. Positive effects of physiotherapy on chronic pain and performance in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 1998;8(3):215-21.
- 195 Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Effects of a new spinal orthosis on posture, trunk strength, and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil*. 2004 Mar;83(3):177-86.
- 196 Kaplan RS, Sinaki M, Hameister MD. Effect of back supports on back strength in patients with osteoporosis: a pilot study. *Mayo Clin Proc*. 1996 Mar;71(3):235-41.
- 197 Sinaki M, Lynn SG. Reducing the risk of falls through proprioceptive dynamic posture training in osteoporotic women with kyphotic posturing: a randomized pilot study. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002 Apr;81(4):241-6.
- 198 McGirt MJ, Parker SL, Wolinsky JP, Witham TF, Bydon A, Gokaslan ZL. Vertebroplasty and kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures: an evidenced-based review of the literature. *Spine J*. 2009 Jun;9(6):501-8.
- 199 Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, Turner JA, Wilson DJ, Diamond TH, Edwards R, Gray LA, Stout L, Owen S, Hollingworth W, Ghdoke B, Annesley-Williams DJ, Ralston SH, Jarvik JG. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med*. 2009 Aug 6;361(6):569-79.
- 200 Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, Wark JD, Mitchell P, Wriedt C, Graves S, Staples MP, Murphy B. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med*. 2009 Aug 6;361(6):557-68.
- 201 Klazen CA, Verhaar HJ, Lampmann LE, Juttman JR, Blonk MC, Jansen FH, Tielbeek AV, Schoemaker MC, Buskens E, van der Graaf Y, Janssens X, Fransen H, van Everdingen KJ, Muller AF, Mali WP, Lohle PN. VERTOS II: percutaneous vertebroplasty versus conservative therapy in patients with painful osteoporotic vertebral compression fractures; rationale, objectives and design of a multicenter randomized controlled trial. *Trials*. 2007 Oct 31;8:33.
- 202 Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, Bastian L, Tillman JB, Ranstam J, Eastell R, Shabe P, Talmadge K, Boonen S. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Mar 21;373(9668):1016-24.
- 203 Liu JT, Liao WJ, Tan WC, Lee JK, Liu CH, Chen YH, Lin TB. Balloon kyphoplasty versus vertebroplasty for treatment of osteoporotic vertebral compression fracture: a prospective, comparative, and randomized clinical study. *Osteoporos Int*. 2010 Feb;21(2):359-64.
- 204 Eck JC, Nachtigall D, Humphreys SC, Hodges SD. Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature. *Spine J*. 2008 May-Jun;8(3):488-97.
- 205 Kim SH, Kang HS, Choi JA, Ahn JM. Risk factors of new compression fractures in adjacent vertebrae after percutaneous vertebroplasty. *Acta Radiol*. 2004 Jul;45(4):440-5.
- 206 Abu-Rajab RB, Watson WS, Walker B, Roberts J, Gallacher SJ, Meek RM. Peri-prosthetic bone mineral density after total knee arthroplasty. Cemented versus cementless fixation. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 May;88(5):606-13.
- 207 Pitto RP, Mueller LA, Reilly K, Schmidt R, Munro J. Quantitative computer-assisted osteodensitometry in total hip arthroplasty. *Int Orthop*. 2007 Aug;31(4):431-8.
- 208 Dan D, Germann D, Burki H, Hausner P, Kappeler U, Meyer RP, Klaghofer R, Stoll T. Bone loss after total hip arthroplasty. *Rheumatol Int*. 2006 Jul;26(9):792-8.
- 209 Shetty N, Hamer AJ, Stockley I, Eastell R, Wilkinson JM. Clinical and radiological outcome of total hip replacement five years after pamidronate therapy. A trial extension. *J Bone Joint Surg Br*. 2006 Oct;88(10):1309-15.
- 210 Yamasaki S, Masuhara K, Yamaguchi K, Nakai T, Fuji T, Seino Y. Risedronate reduces postoperative bone resorption after cementless total hip arthroplasty. *Osteoporos Int*. 2007 Jul;18(7):1009-15.
- 211 Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Solà M, del Rio L, Setoain J, Granados A. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int*. 2001;12(10):811-22.
- 212 Armingeat T, Brondino R, Pham T, Legré V, Lafforgue P. Intravenous pamidronate for pain relief in recent osteoporotic vertebral compression fracture: a randomized double-blind controlled study. *Osteoporos Int*. 2006;17(11):1659-65.
- 213 Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, El-Hajj Fuleihan G, Kutilek S, Lorenc RS, Tosi LL, Ward KA, Ward LM, Kalkwarf HJ. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2008 Jan-Mar;11(1):43-58.
- 214 Baim S, Leonard MB, Bianchi ML, Hans DB, Kalkwarf HJ, Langman CB, Rauch F. Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD Pediatric Position Development Conference. *J Clin Densitom*. 2008 Jan-Mar;11(1):6-21.
- 215 Bishop N, Braillon P, Burnham J, Cimaz R, Davies J, Fawcett M, Hogler W, Kennedy K, Mäkitie O, Mughal Z, Shaw N, Vogiatzi M, Ward K, Bianchi ML. Dual-energy X-ray absorptiometry assessment in children and adolescents with diseases that may affect the skeleton: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom*. 2008 Jan-Mar;11(1):29-42.
- 216 Bachrach LK, Ward LM. Clinical review 1: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Feb;94(2):400-9.



INITIATIVE

Arznei & Vernunft

Vernünftiger Umgang mit Medikamenten

Epidemiology of hip fractures in Austria: evidence for a change in the secular trend

H. P. Dimai · A. Svedbom · A. Fahrleitner-Pammer ·
T. Pieber · H. Resch · E. Zwettler · M. Chandran ·
F. Borgström

Received: 11 February 2010 / Accepted: 29 March 2010

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2010

Abstract

Summary Hip fracture incidence rates in Austria over a period of 20 years (1989–2008) were assessed. Age-standardized incidence rates increased until 2005 but decreased thereafter. This change in the secular trend was primarily driven by a decrease in hip fracture incidence in women.

Introduction The aim of the prevailing study was to assess the incidence rates of hip fractures including changes in trend in the Austrian population over a period of 20 years (1989–2008).

Methods The number of hip fractures was obtained from the Austrian Hospital Discharge Register for the entire population ≥ 50 years of age. A correction factor for multiple registrations of the same diagnosis was determined. Incidence rates (cases per 100,000) of hip fracture were calculated in 5-year age intervals. To analyze the overall change in hip fracture for the period, average annual change expressed as incidence rate ratios (IRRs) was calculated.

Results The age-standardized incidence in women increased until 2005, from 493 to 642, and decreased thereafter. In men, it increased at a measured pace until 2006, from 192 to 280, and decreased thereafter with a slight rebound in 2008. The age-standardized incidence in the entire population increased until 2005, from 376 to 496, and decreased thereafter. The IRR for the last 3 years (2006–2008) was significantly below the IRR for the first 17 years (0.94, $\rho < 0.01$), driven by a lower IRR in women (0.91, $\rho < 0.01$) and to a lesser extent by a lower IRR (not statistically significant) in men (0.96, $\rho < 0.15$).

Conclusion The present study indicates that since 2006, age-standardized incidence of hip fractures has been declining in the Austrian population aged 50 years and above. This reversal in the secular trend has primarily been driven by a decrease in hip fracture incidence in women.

H. P. Dimai (✉) · A. Fahrleitner-Pammer · T. Pieber
Department of Internal Medicine,
Division of Endocrinology and Nuclear Medicine,
Medical University of Graz,
Auenbruggerpl. 15,
8036 Graz, Austria
e-mail: hans.dimai@medunigraz.at

H. Resch
Medical Department II, St. Vincent Hospital,
Vienna, Austria

E. Zwettler
Ludwig Boltzmann Institute of Osteology,
Hanusch Hospital Vienna,
Vienna, Austria

M. Chandran
Department of Endocrinology, Singapore General Hospital,
Singapore, Singapore

A. Svedbom · F. Borgström
I3 Innovus,
Stockholm, Sweden

A. Svedbom · F. Borgström
Medical Management Centre, Karolinska Institutet,
Stockholm, Sweden

Keywords Age-adjusted incidence · Crude incidence · Hip fracture · Osteoporosis · Trend analyses

Introduction

According to a recommendation of a consensus conference held in 1991, osteoporosis is defined as a “systemic skeletal disease characterized by low bone mass and microarchitec-

tural deterioration of bone tissue with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture” [1]. Fractures are the most significant clinical consequences of this disease. The average lifetime risk in a 50-year-old person to experience an osteoporotic fracture has been estimated at 40–50% for women and at 13–22% for men [2]. Osteoporotic fractures are associated with significant morbidity, and both hip and vertebral osteoporotic fractures are also associated with excess mortality [3]. Hip fracture incidence has been shown to increase exponentially with age, and the worldwide hip fracture incidence has been estimated to increase dramatically within the next decades, mainly due to the increasing number of elderly people [4].

However, in the recent past, there has also been increasing evidence that in some populations, this secular trend is no longer prevailing. The rise in hip fracture incidence in Finland between the early 1970s and the late 1990s has been followed by a clear decrease [5]. Similar changes have been observed for populations in Sweden, Norway, Denmark, Switzerland, Ontario (Canada), and some North American regions [6–10].

Austria, located in the southern part of Central Europe, counted some 8.3 million inhabitants at the beginning of 2008. The present day age pyramid shows a narrow base due to a reduction in birth rates. However, similar to other countries in the European Union, the percentage of the senior population, 50 years of age and older, is increasing. Within the elderly Austrian population, the number of women clearly exceeds the number of men which is due not only to the higher life expectancy of women but also to the large number of men who died in World War II [11].

The epidemiology of hip fractures in Austria between 1994 and 2006 has been investigated recently by Mann et al. [12]. However, the methodology has three limitations. Firstly, the number of hip fractures has been derived from the Austrian Hospital Discharge Register (AHDR) but without having considered a correction factor for several-fold registrations for the same diagnosis. Secondly, the time period under consideration is relatively short. Thirdly, the measures of change used—average annual changes (incidence rate ratios (IRRs))—were calculated from the data for the entire period, making the analysis susceptible to large changes in any given time period, thus potentially limiting the use of the analysis to make inferences about changes in trend. The Appendix in Mann et al. shows that the age-standardized incidence (fractures per 100,000 person years) in women increased from 557 in 1994 to 630 in 1999 and fluctuated between 613 and 643 thereafter, with the last observation (2006) at 623, indicating that this may be a problem, potentially invalidating their conclusion of no off or downward trend in hip fracture incidence in the Austrian elderly population.

The aim of the present study was to assess the incidence of hip fractures in the Austrian population aged 50 years

and above, over a period of two decades, using a correction factor for multiple registrations of the same diagnosis in the AHDR and to estimate the trend in average annual change.

Materials and methods

It has been mandatory for all hospitals within Austria to record discharge diagnoses by using the code classes of the International Classification of Diseases (ICD) from 1989. This information is registered into the AHDR, which is maintained by Statistics Austria [13].

For the purposes of this study, hip fracture events were obtained from the AHDR for the entire Austrian population ≥ 50 years of age between 1989 and 2008. For identification of hip fractures, the code classes 820 (ICD9, 1989–2000) and S72.0, S72.1, and S72.2 (ICD10, 2001–2008) have been applied. The data derived from the AHDR provides information on the number of fractures in 5-year intervals (50–54, 55–59, 60–64, 65–69, 70–74, 75–79, 80–84, 85–90, 90–95, and 95–99) per year stratified by sex and province (Upper Austria, Lower Austria, Styria, Carinthia, Salzburg, Tyrol, Vorarlberg, Burgenland, and Vienna).

In the AHDR, as in many other registries, it is possible that patients have multiple registrations for the same diagnosis. The number of patients with multiple registrations in the register cannot be reviewed given that the data are presented in aggregated form. To assess the proportion of diagnoses with multiple registrations, the medical records of hip fracture patients admitted to the trauma units of two large Austrian hospitals (the University Hospital of Graz and the Hanusch Hospital of Vienna) were reviewed. These two units have been randomly chosen from a total of 67 trauma units in Austria. The number of hip fractures treated in these trauma units represent roughly 5% of all hip fractures treated in Austria per year. The proportion of diagnoses with multiple registrations found in these two hospitals might therefore provide a reasonable estimate of the percentage of multiple registrations nationwide.

Overall, it was found in this review that $\sim 10\%$ of all the diagnoses had multiple registrations. This estimate is similar to what has been found in a recent German study [14]. Based on this, a correction factor of 0.9 was used to adjust the incidence calculations. Furthermore, in order to estimate the potential instability of the correction factor over time, medical records over a period of five consecutive years were reviewed for the Hanusch Hospital of Vienna (2004–2008) and four consecutive years were reviewed for the University Hospital of Graz (2004–2007), respectively. Over the periods investigated, the percentage of multiple registrations remained fairly stable for both centers (9.67 ± 1.18 ; mean \pm SD).

Statistical analysis

Crude incidence rates (cases per 100,000) of hip fracture were calculated for both sexes in 5-year age intervals based on the number of fractures from AHDR and the annual midyear populations for the years and regions under consideration obtained from Statistics Austria (2009). Age- and sex-standardized incidence rates were estimated using the direct standardization method with the average population over the period used as standard.

In order to analyze the overall change in hip fracture for the period, average annual change, expressed as IRRs, was calculated using regression models based on count data stratified by sex–age class, province, and year. Analyses were conducted for the entire population and stratified by sex and sex–age class, controlling for age and sex as appropriate. In an analyses conducted for the entire population, an interaction between sex and annual change was introduced to control for the difference in annual changes between men and women. Generally, IRRs are calculated using Poisson models. However, one assumption underlying the Poisson model is that the mean and variance are of the same size, and given that the variance was significantly larger than the mean in the present dataset, a negative binomial regression model—a model used to analyze count data which do not assume equal mean and variance—was used.

In order to assess how the change in hip fractures developed over the period, the linear trend in the average annual change was estimated using regression models. The models were based on first differences in count data stratified by sex–age class, state, and year. Analyses were conducted for the entire population and stratified by sex, controlling for first differences in population data, year, and age as appropriate. In this analysis, an accelerating trend would result in a positive year coefficient, a stable trend in

a year coefficient equal to zero, and an attenuating trend in a negative year coefficient. Ordinary least square regression models adjusted with robust standard errors were used, given that the data showed signs of heteroscedasticity. Furthermore, in order to assess whether the decline in 2006 observed in the data presented by Mann et al. have continued, a dummy variable for the last 3 years (2006 to 2008) in the dataset at hand was introduced in the negative binomial regression models discussed above.

All statistical tests were two sided with the level of significance set at 5%. Statistical analyses were conducted with STATA 9.0.

Results

Figure 1 shows the number of registered hip fracture discharge diagnoses from 1989 to 2008. Over the period, the number of hip fracture discharges in women and men increased from 7,528 to 11,493 and from 2,044 to 4,122, respectively. When adjusting for multiple registrations for the same fracture, the crude incidence per 100,000 person years in women and men increased from 493 to 642 and from 192 to 280, respectively.

The annual age-standardized incidence rates per 100,000 person years (1989 to 2008; adjusted for multiple registrations per fracture) are shown in Fig. 2. The age-standardized incidence rates for women and men increased from 515 to 605 and from 193 to 261, respectively. Figure 2 indicates that the age-standardized incidence in females increased until 1999, dipped slightly in 2000, and remained fairly stable from 2001 until 2005 whereafter it decreased. Furthermore, Fig. 2 indicates that the age-standardized incidence rate in men increased at a measured pace until 2006, declined in 2007, and rebounded slightly in 2008. For the population as a whole (also exhibited in Fig. 2), the

Fig. 1 Number of annual hip fracture discharges in Austrian population aged >50

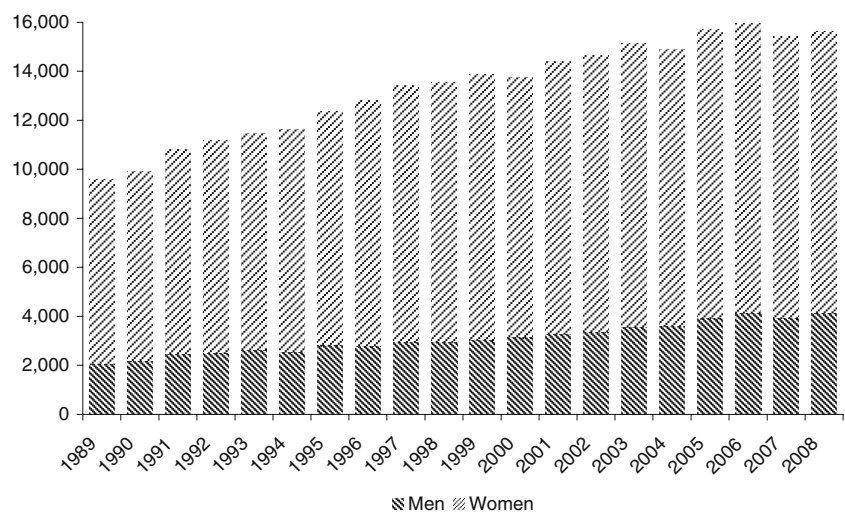
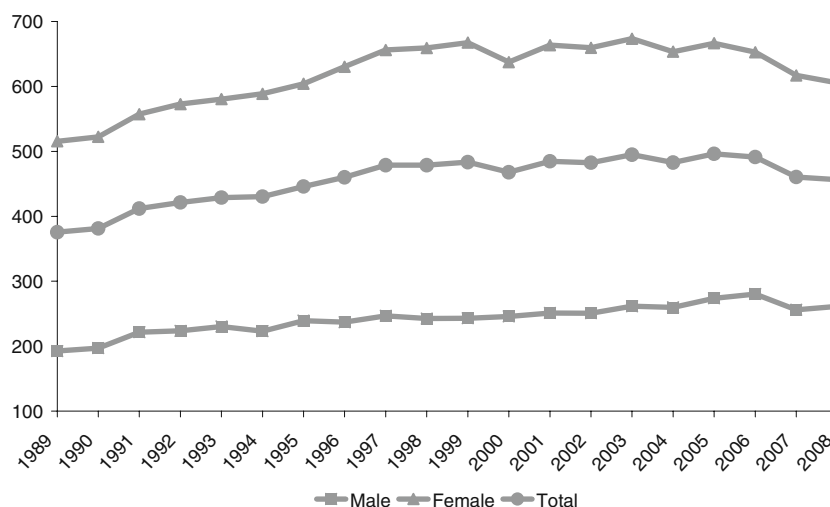


Fig. 2 Age-standardized hip fracture incidence rates (per 100,000) for the Austrian population aged ≥ 50



trend in age-standardized incidence rates for the period largely mirrors the trend in women, reflecting the larger number of women and the higher risk in women. The sex ratio of age-standardized incidence for hip fractures remained relatively stable at c. 2.5–2.7 from 1989 to 1999 whereafter it declined to c. 2.2 in 2008.

The overall increase in the age-standardized incidence rates are reflected in the analysis of the IRRs: The multiple negative binomial regression models show a small but statistically significant average annual increase of hip fracture incidence of 1.008 (1.005–1.010, $\rho < 0.01$) for women and 1.014 (1.011–1.017, $\rho < 0.01$) for men. However, increase in average annual incidence partially hides the change in trends observed in Fig. 2, and the leveling off is supported by statistical analysis: In the total population, the increase leveled off by 0.16 ($\rho < 0.01$), driven by an attenuation of 0.29 in women ($\rho < 0.01$), whereas the leveling off in men was non-significant. Furthermore, the decline in the incidence of hip fracture observed in the last 3 years (2006 to 2008) in Fig. 2 was supported by statistical analysis. In the total population, the IRR for the last 3 years was significantly below the IRR for the first 17 years (0.94, $\rho < 0.01$), driven by a lower IRR in women (0.91, $\rho < 0.01$) and to a lesser extent by a lower IRR (not statistically significant) in men (0.96, $\rho < 0.15$; Table 1).

Discussion

Studies conducted in North America and the Nordic countries from the 1930s to the 1980s consistently reported increasing age-adjusted incidence rates of hip fractures in both men and women [15]. However, in more recent years, the trend has been reversed for both sexes: In Northern USA and Canada, age-adjusted incidence rates have decreased since the 1980s, and data from the Nordic

countries also exhibit a reversal of the trend, albeit from a later date [5–10].

Published studies on the age-adjusted incidence in Middle European countries have generally been conducted on relatively recent data and exhibit divergent trends. In Switzerland, the incidence decreased in women—driven by a decrease in the incidence in institution-dwelling women—but not for men [16, 17]. In Germany, small increases were reported for men and elderly (>74 years of age) women [14].

The present study indicates that while hip fracture incidence in Austria increased over the period 1989–2008, the incidence peaked at the turn of the century and has since remained stable and even decreased in recent years. This trend was driven by a leveling off and subsequent decrease in fracture incidence in women, whereas the incidence in men has continued to rise at a measured pace.

These findings contrast to conclusions drawn by Mann et al. who do not observe a leveling off in the increase in the age-adjusted hip fractures incidence in Austria [12]. The discrepancy partially reflects the difference in time periods under consideration (1989 to 2008 vs 1994 to 2006) but also reflects that Mann et al. only considers change aggregated over the whole period (average annual changes and changes over the whole study period), whereas the present study also analyzes changes in trend.

Several explanations for the reversal of the secular trend in age-adjusted hip fractures incidence have been put forward. Firstly, a cohort effect resulting from changes in early life risk factors such as perinatal nutrition may have affected the fracture risk in the elderly population [18]. Secondly, behavioral changes such as smoking cessation may have decreased the risk of fractures [19, 20]. Thirdly, the increase in average body mass index seen throughout the Western world in recent years may have contributed to a decreased risk [21]. A fourth explanation could be the

Table 1 Incidence rates of hip fractures and trends in Austria (1989 to 2008)

	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000
Population ≥ 50 (k)	2,334	2,377	2,419	2,450	2,472	2,494	2,505	2,512	2,536	2,569	2,601	2,631
Number of hip fractures	9,572	9,901	10,808	11,180	11,486	11,649	12,362	12,829	13,421	13,561	13,877	13,735
Age-standardized incidences ^b												
Men	193	197	222	224	230	223	239	237	247	243	243	246
Women	515	522	557	573	581	589	604	630	656	659	667	638
Total	376	381	412	422	429	430	446	460	479	479	483	468
Incidences ^b (men)												
Age												
50–54	79	70	67	69	78	72	71	75	67	55	58	78
55–59	84	79	95	100	98	85	94	82	86	84	92	89
60–64	108	112	113	123	135	115	133	128	110	122	126	106
65–69	135	144	177	169	182	161	187	158	187	153	170	163
70–74	240	190	236	260	264	248	292	292	313	306	261	311
75–79	384	411	483	418	418	471	409	439	519	488	525	516
80–84	542	698	711	713	784	738	841	906	887	909	862	812
85–89	1,228	1,140	1,268	1,410	1,289	1,384	1,436	1,411	1,517	1,635	1,542	1,713
90–94	1,319	1,734	2,246	2,174	2,085	2,040	2,568	2,386	2,314	2,445	2,628	2,196
95+	2,365	2,703	2,539	2,260	2,636	3,887	2,413	2,969	2,659	3,459	3,236	3,573
Incidences ^b (women)												
Age												
50–54	51	45	48	52	50	41	52	56	52	36	47	51
55–59	94	75	96	83	89	75	76	74	74	78	83	74
60–64	126	142	148	146	150	137	123	140	138	130	130	121
65–69	239	238	259	258	277	263	269	276	257	253	279	237
70–74	431	424	422	482	445	477	524	549	528	529	537	520
75–79	807	817	893	890	945	966	913	948	991	1,067	1,108	1,069
80–84	1,405	1,486	1,598	1,603	1,651	1,662	1,719	1,899	2,069	2,008	2,014	1,812
85–89	2,461	2,490	2,618	2,744	2,726	2,767	3,084	2,963	3,127	3,160	3,125	3,167
90–94	3,239	3,259	3,397	3,786	3,727	4,011	3,719	4,127	4,413	4,586	4,312	4,218
95+	3,500	3,573	3,996	3,302	3,353	3,901	3,985	3,732	3,941	3,729	4,229	4,572
Population ≥ 50 (k)	2,664	2,694	2,719	2,719	2,752	2,790	2,836	2,884	2,934			
Number of hip fractures	14,423	14,663	15,129	14,891	15,615	15,697	15,941	15,427	15,615			
Age-standardized incidences ^b												
Men	251	251	262	260	260	274	280	256	261	1.014	1.011–1.017	
Women	664	660	674	654	654	667	53	617	605	1.008	1.005–1.01	
Total	485	483	495	483	483	496	491	461	456	1.010	1.008–1.012	
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2008	Δ IRR p.a. ^a	95% CI	

Table 1 (continued)

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Δ IRR p.a. ^a	95% CI
Incidence ^b (men)										
Age										
50–54	67	59	57	53	59	59	54	48	0.981	0.975–0.988
55–59	76	83	77	79	84	91	84	75	0.993	0.987–1
60–64	113	112	112	97	114	135	129	113	0.999	0.993–1.005
65–69	145	146	182	187	188	191	184	184	1.010	1.004–1.016
70–74	264	280	272	306	278	312	243	251	1.007	1–1.013
75–79	531	514	526	502	526	532	469	508	1.014	1.008–1.019
80–84	966	1,059	1,066	976	1,120	1,192	950	974	1.028	1.021–1.034
85–89	1,634	1,499	1,710	1,926	2,150	1,787	1,998	2,162	1.030	1.024–1.037
90–94	3,554	3,133	3,478	3,349	2,827	3,314	2,923	3,406	1.036	1.028–1.044
95+	4,751	5,573	5,092	4,641	6,021	4,137	6,461	5,793	1.056	1.042–1.069
Incidence ^b (women)										
Age										
50–54	37	39	33	31	47	42	41	35	0.983	0.975–0.992
55–59	73	81	76	86	76	90	72	83	0.996	0.989–1.003
60–64	119	120	129	113	119	150	119	113	0.991	0.984–0.997
65–69	230	187	250	227	231	246	235	185	0.991	0.986–0.997
70–74	471	464	476	457	464	568	396	408	1.002	0.997–1.007
75–79	910	939	991	918	1,029	1,048	905	863	1.007	1.002–1.011
80–84	2,158	2,170	2,057	1,873	1,868	2,011	1,724	1,726	1.016	1.011–1.021
85–89	3,089	3,106	3,293	3,623	3,715	2,998	3,458	3,365	1.020	1.016–1.025
90–94	5,352	5,257	5,162	4,967	4,541	4,098	4,295	4,632	1.024	1.018–1.03
95+	6,957	6,430	6,610	6,174	6,321	4,008	6,779	6,062	1.020	1.008–1.031

^a Incidence rate ratio per annum (measures average annual change in the incidence of hip fractures), from negative binomial regression models

^b Adjusted for multiple registrations for the same fracture

increasing treatment of osteoporosis with, e.g., calcium and vitamin D supplements as well as bone-specific drugs which result in lower fracture risks. While such interventions are efficacious, only a minority of osteoporotic patients are treated, implying that the reductions are unlikely to be explained by medication use [22–24]. The discrepancy in secular trends of hip fracture incidence between men and women observed in Middle Europe suggests that a change in a female specific risk factor may play a role. A secular increase in the average number of reproductive years and exposure to circulating endogenous hormones which have been reported in females would be such a potential contender [25].

While the coming years will show whether the decreasing trend continues or is reversed, the absolute number of hip fractures is likely to continue to increase in the future, reflecting the rapid and continuous aging of the population. Consequently, effective fracture-preventing measures and strategies will continue to play an important role, especially in the light of the large treatment gap observed in osteoporosis.

This study has several strengths: it is based on national population data spanning 20 years and includes a correction factor for repeated hospitalizations for the same fracture. However, it also has limitations. Although administrative data should reliably identify hip fractures, the change in ICD coding in 2000 may have impacted how fractures are reported, but this change should not affect the underlying trend except for the year in which the change occurred. Furthermore, it might be assumed that the AHDR cannot cover all incident hip fractures. However, the Austrian health care system stipulates that any person exhibiting radiological or clinical evidence of hip fracture will immediately be admitted to the nearest hospital. Since it is mandatory for all Austrian hospitals to document all discharge diagnoses, it is very unlikely that any hip fracture might not be covered by the AHDR. Potential instability of the correction factor used in this study could be another limitation. However, it has been shown in a small substudy that the percentage of multiple registrations for the same diagnosis has been fairly stable over time, and finally, another limitation of the prevailing study lies in the fact that the dataset does not contain data on risk factors which could explain the change in fracture incidence trend.

Conclusion

The present study indicates that since 2006, age-standardized incidence of hip fractures has been declining in the Austrian population aged 50 years and above. This reversal in the secular trend has primarily been driven by a decrease in hip fracture incidence in women. A similar trend has been observed in other populations within the

recent past, and several factors have been considered as potential explanations. To the extent that further evidence on the reversal of trends in hip fractures in various areas become available, the timing of the break in trend in different regions could be compared to assess whether common causes appear to exist. While such an approach would not determine causality, it could indicate where explanations of the reversal (or non-reversal) of the secular trend seen in this study and in similar studies may be sought.

Acknowledgments The study was funded by a medical research fund from the Medical University of Graz. We would like to thank Dr. Erika Baldaszi and Mag. Barbara Leitner from the Statistics Austria for providing us with the data from the Austrian Hospital Discharge Register. We are grateful to Dr. Marlene Klingspiogl, from the Steiermärkische Krankenanstalten Ges.m.b.H., and Ingrid Lackner, from the Hanusch Krankenhaus, Vienna, Fourth Medical Department, for extracting the data file from the hospital register.

Conflicts of interest None.

References

1. No authors listed (1991) Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 90(1):107–110
2. Johnell O (2005) Kanis J (2005) Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 16(Suppl 2):S3–S7
3. Johnell O, Kanis JA (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 17(12):1726–1733
4. Cooper C, Campion G, Melton LJ III (1992) Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 2(6):285–289
5. Kannus P, Niemi S, Parkkari J, Palvanen M, Vuori I, Järvinen M (2006) Nationwide decline in incidence of hip fracture. *J Bone Miner Res* 21(12):1836–1838
6. Rogmark C, Sembo I, Johnell O, Nilsson JA (1999) Incidence of hip fractures in Malmö, Sweden, 1992–1995. *Acta Orthop Scand* 70:19–22
7. Lofthus CM, Osnes EK, Falch JA, Kaastad TS, Kristiansen IS, Nordsletten L, Stensvold I, Meyer HE (2001) Epidemiology of hip fractures in Oslo, Norway. *Bone* 29:413–418
8. Giverson IM (2006) Time trends of age-adjusted incidence rates of first hip fractures: a register-based study among older people in Viborg County, Denmark, 1987–1997. *Osteoporos Int* 17:552–564
9. Jaglal SB, Weller I, Mamdani M, Hawker G, Kreder H, Jaakkimainen L, Adachi JD (2005) Population trends in BMD testing, treatment, and hip and wrist fracture rates: are the hip fracture projections wrong? *J Bone Miner Res* 20:898–905
10. Melton LJ III, Atkinson EJ, Madhok R (1996) Downturn in hip fracture incidence. *Public Health Rep* 111:146–150
11. Hummer C (ed) (2008) Austria. Data. Figures. Facts, 4th edn. Statistics Austria, Federal institution under public law 1110, Vienna, ISBN 978-3-902587-81-7
12. Mann E, Icks A, Haastert B, Meyer G (2008) Hip fracture incidence in the elderly in Austria: an epidemiological study covering the years 1994 to 2006. *BMC Geriatr* 23(8):35
13. Statistics Austria. Federal institution under public law: federal act on federal statistics (Federal Statistics Act 2000) no.163/1999, as

- amended by BGBl. I, no. 136/2001, by BGBl. I, no.71/2003 and by BGBl. I, no. 92/2007, Vienna
14. Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G (2008) Trend of hip fracture incidence in Germany 1995–2004: a population-based study. *Osteoporos Int* 19(8):1139–1145
 15. Cooper C (2009) Secular trends in osteoporotic fracture: myth or reality? *Osteoporos Int* 20(S2):PL4
 16. Chevalley T, Guilley E, Herrmann FR, Hoffmeyer P, Rapin CH, Rizzoli R (2007) Incidence of hip fracture over a 10-year period (1991–2000): reversal of a secular trend. *Bone* 40(5):1284–1289
 17. Guilley E, Chevalley T, Herrmann F, Baccino D, Hoffmeyer P, Rapin CH, Rizzoli R (2008) Reversal of the hip fracture secular trend is related to a decrease in the incidence in institution-dwelling elderly women. *Osteoporos Int* 19:1741–1747
 18. Cummings SR, Melton LJ (2002) Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 359(9319):1761–1767
 19. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2005) Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16:155–162
 20. Jutberger H, Lorentzon M, Barrett-Connor E, Johansson H, Kanis JA, Ljunggren O, Karlsson M, Rosengren B, Redlund-Johnell I, Orwoll E, Ohlsson C, Mellstrom D (2009) Smoking predicts incident fractures in elderly men: Mr OS Sweden. *J Bone Miner Res* 9999(999A):1–30
 21. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, Eisman JA, Kroger H, Fujiwara S, Garnero P, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ 3rd, Meunier PJ, Pols HA, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2005) Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16:1330–1338
 22. Giangregorio L, Papaioannou A, Cranney A, Zytaruk N, Adachi JD (2006) Fragility fractures and the osteoporosis care gap: an international phenomenon. *Semin Arthritis Rheum* 35:293–305
 23. Grima DT, Papaioannou A, Thompson MF, Pasquale MK, Adachi JD (2008) Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis. *Osteoporos Int* 19:687–697
 24. Abrahamsen B, Vestergaard P (2010) Declining incidence of hip fractures and the extent of use of anti-osteoporotic therapy in Denmark 1997–2006. *Osteoporos Int* 21:373–380
 25. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Titus-Ernstoff L, Egan KM, Willett WC, Newcomb PA (2006) From menarche to menopause: trends among US women born from 1912 to 1969. *Am J Epidemiol* 164:1003–1011

An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures

O. Johnell · J. A. Kanis

Received: 23 January 2006 / Accepted: 16 May 2006 / Published online: 16 September 2006
© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2006

Abstract

Objective The aim of this study was to quantify the global burden of osteoporotic fracture worldwide.

Methods The incidence of hip fractures was identified by systematic review and the incidence of osteoporotic fractures was imputed from the incidence of hip fractures in different regions of the world. Excess mortality and disability weights used age- and sex-specific data from Sweden to calculate the Disability Adjusted Life Years (DALYs) lost due to osteoporotic fracture.

Results In the year 2000 there were an estimated 9.0 million osteoporotic fractures of which 1.6 million were at the hip, 1.7 million at the forearm and 1.4 million were clinical vertebral fractures. The greatest number of osteoporotic fractures occurred in Europe (34.8%). The total DALYs lost was 5.8 million of which 51% were accounted for by fractures that occurred in Europe and the Americas. World-wide, osteoporotic fractures accounted for 0.83% of the global burden of non-communicable disease and was 1.75% of the global burden in Europe. In Europe, osteoporotic fractures accounted for more DALYs lost than common cancers with the exception of lung cancer. For chronic musculo-skeletal disorders the DALYs lost in Europe due to osteoporosis (2.0 million) were less than for osteoarthritis (3.1 million) but greater than for rheumatoid arthritis (1.0 million).

Conclusion We conclude that osteoporotic fractures are a significant cause of morbidity and mortality, particularly in the developed countries.

Keywords Disability-adjusted life-years · Hip fracture · Mortality · Noncommunicable diseases

Introduction

Several studies have quantified the global burden of osteoporosis as judged by the current and predicted number of hip fractures [1–3]. The most recent study also quantified the global morbidity arising from hip fractures. In this study there were an estimated 1.31 million new hip fractures in 1990, and the prevalence of patients with disability due to hip fracture was estimated at 4.48 million [3]. There were 1.75 million disability-adjusted life-years (DALYs) lost, representing 0.1% of the global burden of disease worldwide and 1.4% of the burden for women from the established market economies.

Attention has focussed on hip fracture morbidity because epidemiological information is more widely available for the hip than for other sites of osteoporotic fracture. However, fractures in other sites contribute significantly to the burden of osteoporosis, particularly in younger individuals in whom osteoporotic fractures at sites other than the hip are much more common. For example, it has been estimated that in Swedish women between 50 and 54 years old, such fractures account for six times the morbidity of that arising from hip fracture [4, 5]. The aim of the present study was to estimate the global burden of all osteoporotic fractures and to compare the burden with that for other noncommunicable diseases.

O. Johnell
Department of Orthopaedics, Malmö University Hospital,
Malmö, Sweden

J. A. Kanis (✉)
WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases,
University of Sheffield Medical School,
Beech Hill Road,
Sheffield S10 2RX, UK
e-mail: w.j.pontefract@shef.ac.uk

Methods

The approach used was to compute the DALYs as used by the World Bank and the World Health Organization [6, 7]. This integrates the disability and life-years lost due to osteoporotic fracture. Demographic estimates of population numbers and mortality were taken from the Global Burden of Disease 2000 project [8], and the information was applied to 17 subregions of the world. For the purpose of presentation, the subregions were collapsed to the seven major regions shown in Table 1.

Incidence of fracture

The incidence of hip fracture was computed for the world regions for men and women age 50 years or more in 5-year age intervals, when possible, from the year 1990 onwards [9]. Hip fracture rates were supplemented with recent data from Thailand [10] and Cameroon [11]. Country-specific data were used for the subregions as shown in Table 1. When more than one estimate was available for a subregion, a mean value was used. When no estimate was available for a subregion, we used data from other subregions within the same global burden of disease region.

Table 1 Regional epidemiological analysis categories for Global Burden of Disease (GBD) 2000 project: GBD regions and 17 subregions

GBD region	Mortality stratum	World Health Organization member states
Africa	AFRO D	Algeria, Angola, Benin, Burkina Faso, Cameroon , Cape Verde, Chad, Comoros, Djibouti, Equatorial Guinea, Gabon, Gambia, Ghana, Guinea, Guinea-Bissau, Liberia, Madagascar, Mali, Mauritania, Mauritius, Niger, Nigeria, Sao Tome And Principe, Senegal, Seychelles, Sierra Leone, Somalia, Sudan, Togo
	AFRO E	Botswana, Burundi, Central African Republic, Congo, Côte d'Ivoire, Democratic Republic of the Congo, Eritrea, Ethiopia, Kenya, Lesotho, Malawi, Mozambique, Namibia, Rwanda, South Africa, Swaziland, Uganda, United Republic of Tanzania, Zambia, Zimbabwe
Americas	AMRO A	Canada, United States
	AMRO B	Antigua and Barbuda, Argentina , Bahamas, Barbados, Belize, Brazil, Chile , Colombia, Costa Rica, Cuba, Dominica, Dominican Republic, El Salvador, Grenada, Guyana, Honduras, Jamaica, Mexico, Panama, Paraguay, Saint Kitts and Nevis, Saint Lucia, Saint Vincent and the Grenadines, Suriname, Trinidad and Tobago, Uruguay, Venezuela
Eastern Mediterranean	AMRO D	Bolivia, Ecuador, Guatemala, Haiti, Nicaragua, Peru
	EMRO B	Bahrain, Cyprus, Iran (Islamic Republic of), Jordan, Kuwait , Lebanon, Libyan Arab Jamahiriya, Oman, Qatar, Saudi Arabia, Syrian Arab Republic, Tunisia, United Arab Emirates
Europe	EMRO D	Egypt, Iraq, Morocco, Yemen
	EURO A	Andorra, Austria, Belgium, Croatia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Iceland , Ireland, Israel, Italy, Luxembourg, Malta, Monaco, Netherlands, Norway, Portugal , San Marino, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, United Kingdom
	EURO B1	Albania, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Georgia, Poland, Romania, Slovakia, the former Yugoslav republic of Macedonia, Turkey , Yugoslavia
	EURO B2	Armenia, Azerbaijan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan, Uzbekistan
Southeast Asia	EURO C	Belarus, Estonia, Hungary , Kazakhstan, Latvia, Lithuania, Republic of Moldova, Russia Federation, Ukraine
	SEAROB	Brunei Darussalam, Indonesia, Malaysia, Philippines, Singapore, Sri Lanka, Thailand
Western Pacific	SEAROD	Afghanistan, Bangladesh, Bhutan, India, Maldives, Nepal, Pakistan
	WPRO A	Australia, Japan , New Zealand
	WPRO B1	China , Mongolia, Republic of Korea
	WPRO B2	Cambodia, Lao People's Democratic Republic, Myanmar, Vietnam
	WPRO B3	Cook Islands, Fiji, Kiribati, Marshall Islands, Micronesia (Federated States of), Nauru, Niue, Palau, Papua New Guinea, Samoa, Solomon Islands, Tonga, Tuvalu, Vanuatu

Empirical data are available for those countries shown in boldface (see [Methods](#)).

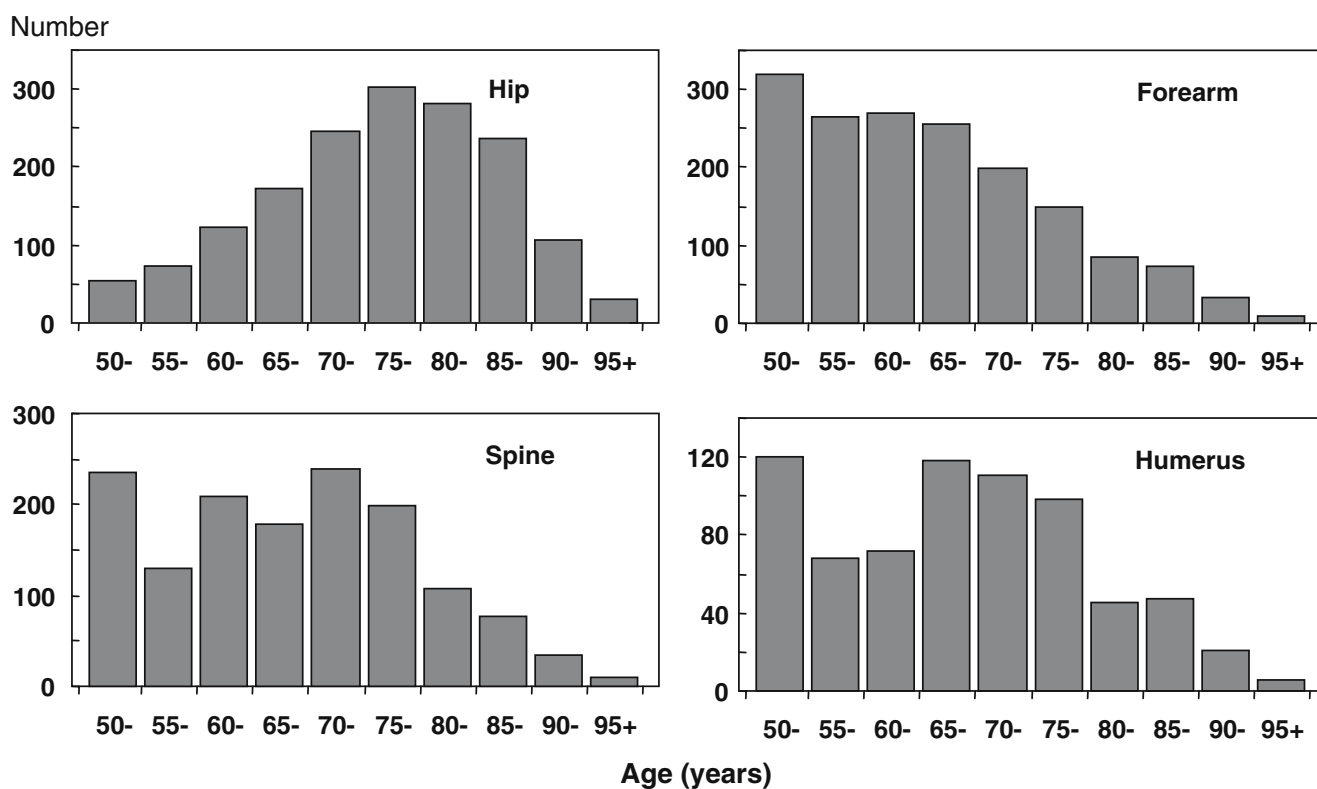


Fig. 1 Number of common osteoporotic fractures by age worldwide in 2000

For example, no estimate was available for AFRO E, so the data from Cameroon (AFRO A) were used for the subregions.

Other fractures associated with osteoporosis (“osteoporotic fracture”) comprised fractures of the forearm, humerus, spine, pelvis, other femoral fractures, tibia and fibula (in women), ribs, clavicle, scapula, and sternum [5]. Because few systematic data are available, we assumed that the ratio of the incidence of hip to that of other osteoporotic fractures was similar to that observed in Sweden. For example, between the ages of 50 and 54 years, hip fractures accounted for 4.7% and 3.8% of all osteoporotic fractures in men and women, respectively. These figures rise progressively with age, so that between the ages of 80 and 85 years, hip fractures account for 25.9% and 35.6% of all osteoporotic fractures in men and women [5]. We assumed, therefore, that these ratios of incidence would apply elsewhere. The adequacy of this assumption is not known worldwide, but the available information suggests that the pattern of fractures is similar in the Western world and Australia despite differences in incidence [12–15]. Also, within the United States, the pattern appears to be similar amongst blacks and whites. For example, in white women age 65–79 years, the ratio of hip, distal forearm, and proximal humeral fractures is 43%, 38%, and 19%, respectively. For black women the ratio is 45%, 36%, and 18%, respectively [16].

Years of life lost

Mortality after hip fracture was computed from the excess mortality after hip fracture and compared with that of the general population in each region [8]. Excess mortality by age and gender used data from Sweden [17] and in the base case assumed, therefore, that in each region the age-specific relative risk of death after hip fracture compared with that of the local population was similar to that of Sweden. The excess mortality after hip fracture is, however, partly due to comorbidity. An analysis from the Swedish population suggested that approximately 25% of deaths associated with hip fracture were causally related to the hip fracture event itself [18], and this assumption was used for the base case. Excess mortality has also been documented for other

Table 2 Estimated number of fractures (in thousands) worldwide at the sites shown in men and women in the year 2000 (F/M female-to-male ratio)

Site of fracture	Men	Women	Total	Percentage	F/M
Hip	490	1,137	1,627	18.2	2.3
Forearm	332	1,328	1,660	18.5	4.0
Spine	554	862	1,416	15.8	1.6
Humerus	178	528	706	7.9	3.0
Other sites	1,909	1,641	3,550	39.6	0.9
Total	3,463	5,496	8,959	100	1.6

Table 3 Estimated number of fractures (in thousands) worldwide by age and gender in the year 2000

Age range (years)	Hip			Forearm			Spine			Humerus			Other			All sites		
	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total	M	F	Total
50–54	30	24	54	72	247	319	140	95	235	47	73	120	350	192	542	639	631	1,269
55–59	38	36	74	84	181	265	66	63	129	17	50	68	517	164	681	722	494	1,216
60–64	58	67	124	60	210	270	97	112	209	26	47	72	237	149	387	478	584	1,062
65–69	68	104	172	70	186	256	60	118	178	23	95	118	276	215	491	497	719	1,216
70–74	80	166	246	14	184	198	80	158	239	33	78	111	195	204	400	403	791	1,194
75–79	81	221	302	15	135	150	54	145	199	16	82	98	93	258	351	259	840	1,099
80–84	68	213	281	9	77	86	33	74	107	8	37	45	143	180	323	261	581	842
85–89	48	189	237	5	68	73	18	60	77	6	41	47	67	174	241	143	531	674
90–94	17	89	106	2	32	34	6	28	34	2	19	21	24	82	106	51	250	301
95+	4	27	30	0	10	10	1	8	10	0	6	6	5	24	29	11	75	86
Total	490	1,137	1,627	332	1,328	1,660	554	862	1,416	178	528	706	1,909	1,641	3,550	3,463	5,496	8,959

osteoporotic fractures, including those of the spine and proximal humerus, although not for forearm fractures [19, 20]. For fractures other than hip fractures, we assumed that the excess mortality attributable to the fracture would be proportional to the disutility occasioned at each fracture site. Disutilities (the cumulative loss of quality of life) were taken from Kanis et al. [4]. For example, the disutility in women age 70–74 years from hip fracture is 1.202 and for spine, humerus, and forearm fractures is 0.790, 0.305, and 0.08, respectively. For the same age, the excess mortality due to hip fracture is estimated at 25/100,000 of the population. Thus, the estimated excess deaths for spine fracture at the same age would be 16/100,000, for humerus fractures would be 6/100,000, and for forearm fractures would be 0.5/100,000 of the population.

The years of life lost due to osteoporotic fractures was computed from the number of fractures and the premature mortality. The years of life lost were age-weighted for the purposes of computing DALYs. The weighting assigns a greater value to a year of young adult life than to a year in the life of a child or an elderly person [7]. For example, a life-year valued at 1.0 at the age of 55 years is valued at 0.8 at the age of 60 years and 0.7 at the age of 70 years. Methods are given in detail elsewhere that describe the construction of specific software models for the computations [7, 21]. The weighting was removed in a sensitivity analysis.

Nonfatal outcomes

Disability due to fractures was computed from estimates of quality of life-adjusted life-years (QALYs) lost using methods previously described [5]. The disability weight, expressed as a fraction, describes a range of disutility between death (=1) and perfect health (=0). The cumulative utility lost (disutility) was used to compute the average “duration of disease” using methods previously described [3]. The “prevalence” of osteoporotic fracture in the year 2000 was computed from the population size, the “duration of disease,” and the incidence of fracture and mortality rates for individuals with and without osteoporotic fractures. The computation assumes that the fracture and death hazards do not change with time. The years of life lost due to disability was calculated from the cumulative disability in the year 2000 due to new nonfatal osteoporotic fractures, and that of survivors from osteoporotic fractures that occurred before the year 2000.

Disability-adjusted life-years

The DALY was computed from the sum of the years of disabled life in survivors and the life-years lost due to premature mortality, using a 3% discount [3, 7].

Table 4 Estimated number of fractures (in thousands) at the sites shown in men and women age 50 years or more in 2000 by World Health Organization regions

Region	Hip	Spine	Forearm	Humerus	Other	All sites	Percentage
Africa	8	12	16	6	33	75	0.8
Americas	311	214	248	111	521	1,406	15.7
Southeast Asia	221	253	306	121	660	1,562	17.4
Europe	620	490	574	250	119	3,119	34.8
Eastern Mediterranean	35	43	52	21	109	261	2.9
Western Pacific	432	405	464	197	1,039	2,536	28.6
Total	1,627	1,416	1,660	706	3,550	8,959	100

Results

The estimated number of new osteoporotic fractures for the year 2000 was 9.0 million, of which 1.6 million were at the hip, 1.7 million were at the forearm, and 1.4 million were clinical vertebral fractures (Fig. 1, Table 2). Seventy percent of hip fractures occurred in women. The respective figures for forearm, spine, and humerus fractures were 80%, 58%, and 75% in women. Fractures at other sites were more common in men than in women. Overall, 61% of osteoporotic fractures occurred in women, so the female-to-male ratio was 1.6.

The peak number of hip fractures occurred between the ages of 75 and 79 years in both men and women, but for all fractures, the peak number occurred between 50 and 59 years and decreased with age (Table 3).

The greatest number of fractures was in Europe, followed by the Western Pacific region, southeast Asia, and the Americas. Collectively, these regions accounted for 96% of all fractures (Table 4). The Americas and Europe accounted for 51% of the burden worldwide.

The prevalence of fracture, defined as the number of individuals suffering disability, is shown by region in Table 5. Fracture sufferers were estimated at 56 million worldwide, with a female-to-male ratio of 1.6. As expected from the pattern of incidence, the prevalence was greatest in Europe.

Table 5 Estimated prevalence of osteoporotic fractures (in thousands) in different regions of the world (F/M female-to-male ratio)

Region	Men	Women	Total	Percentage	F/M
Africa	205	207	412	0.7	1.0
Americas	2,621	6,375	8,999	16.0	2.4
Eastern Mediterranean	746	789	1,535	2.7	1.1
Europe	6,650	13,927	20,577	36.6	2.1
Southeast Asia	4,169	4,453	8,622	15.3	1.1
Western Pacific	7,067	9,003	16,069	28.6	1.3
World	21,457	34,755	56,212	100	1.6

The total DALYs lost was 5.8 million (Table 6). Of these, 51% were accounted for by fractures that occurred in Europe and the Americas. The burden was greater in women than in men, and the former accounted for 64% of DALYs. Hip fractures accounted for 0.82 million DALYs in men and 1.53 million DALYs in women, accounting for 41% of the global burden of osteoporosis.

The total DALYs were computed in the base case, in which years of life lost was weighted less in the elderly. When each year of life was valued at 1, the burden of DALYs increased from 5.8 million to 9.2 million (Table 7). As expected, changing assumptions concerning the excess mortality after hip fracture had a large impact on DALYs. When all deaths associated with hip fracture were assumed to be causally related, the numbers of DALYs lost doubled from 5.8 million to 11.3 million and increased still further to 18.8 million when the age weighting was removed.

The total burden of osteoporosis accounted for 0.83% of the global burden of noncommunicable diseases, though this varied markedly by region (Fig. 2). Figures 3 and 4 show the burden in Europe compared with that for other chronic diseases. Osteoporosis accounted for more DALYs lost than rheumatoid arthritis did, but less than for osteoarthritis. With regard to neoplastic disorders, the burden of osteoporosis was greater than for all sites of cancer, with the exception of lung cancers.

Table 6 Estimated burden of disease expressed as disability-adjusted life-years (in thousands) by World Health Organization region using the base-case for mortality and age-weighting

Region	Men	Women	Total	Percentage
Africa	28	36	64	1.1
Americas	218	609	827	14.3
Eastern Mediterranean	77	100	177	3.0
Europe	655	1,351	2,006	34.6
Southeast Asia	446	606	1,051	18.1
Western Pacific	666	1,008	1,674	28.9
World	2,090	3,710	5,800	100

Table 7 Disability-adjusted life years (DALYs) lost (in thousands) in men and women with changes in assumptions on age weighting and excess mortality

Mortality assumption ^a	Age-weighted	Men	Women	Total
25%	Yes	2,090	3,710	5,800
25%	No	3,033	6,182	9,215
100%	Yes	4,183	7,130	11,313
100%	No	6,372	12,520	18,892

^a Proportion of fracture-associated deaths

Discussion

This study is a first attempt to estimate the global burden of osteoporotic fractures in terms of their incidence, prevalence of disabled individuals, excess mortality, and DALYs. For the year 2000 we estimated approximately 9 million new osteoporotic fractures, of which 1.6 million were fractures at the hip, 1.7 million were fractures at the forearm, and 1.4 million were clinical vertebral fractures. Because some fractures incur disability for a period much longer than 1 year after the event, the number of individuals suffering the consequences of fracture is much larger than the annual incidence. Under the assumptions used for this study, this number was estimated at approximately 50 million worldwide. The annual number of hip fractures estimated in this study in the year 2000 compares with a previously published estimate for the year 1990 of 1.3 million hip fractures worldwide, representing an increase of approximately 25% [3]. The earlier estimate is somewhat lower than others for 1990 [1, 2], but the differences are

DALYs (% NCD)

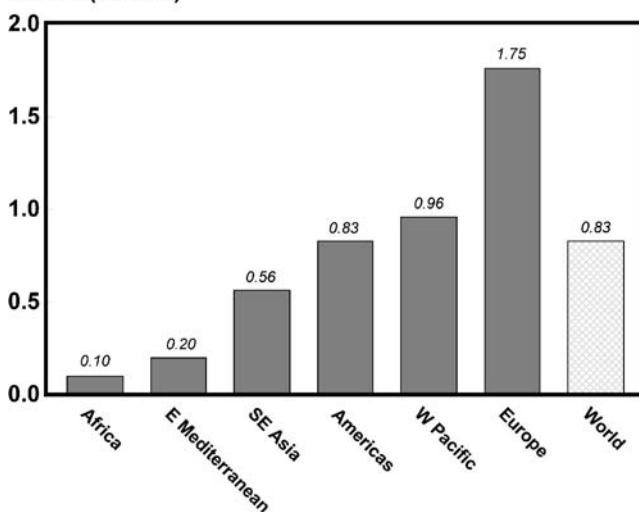


Fig. 2 Burden of osteoporosis in Europe expressed as the proportion of disability-adjusted life-years (DALYs) lost from osteoporotic fractures to the total DALYs lost from all noncommunicable diseases (NCD)

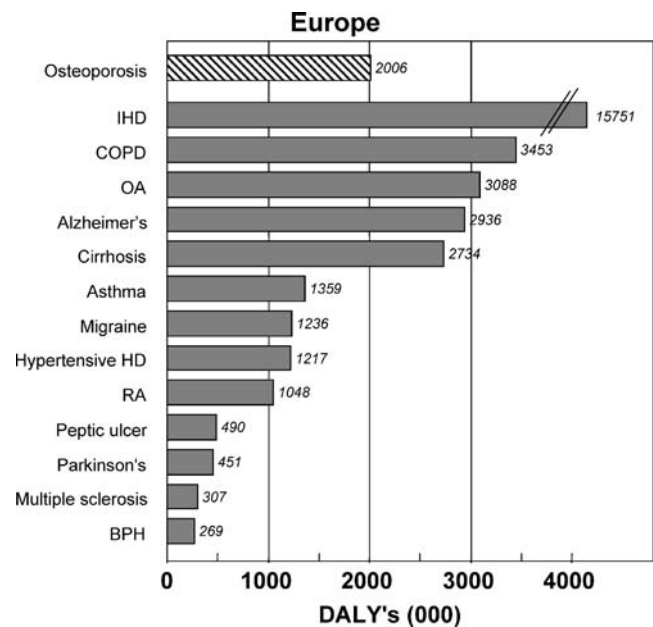


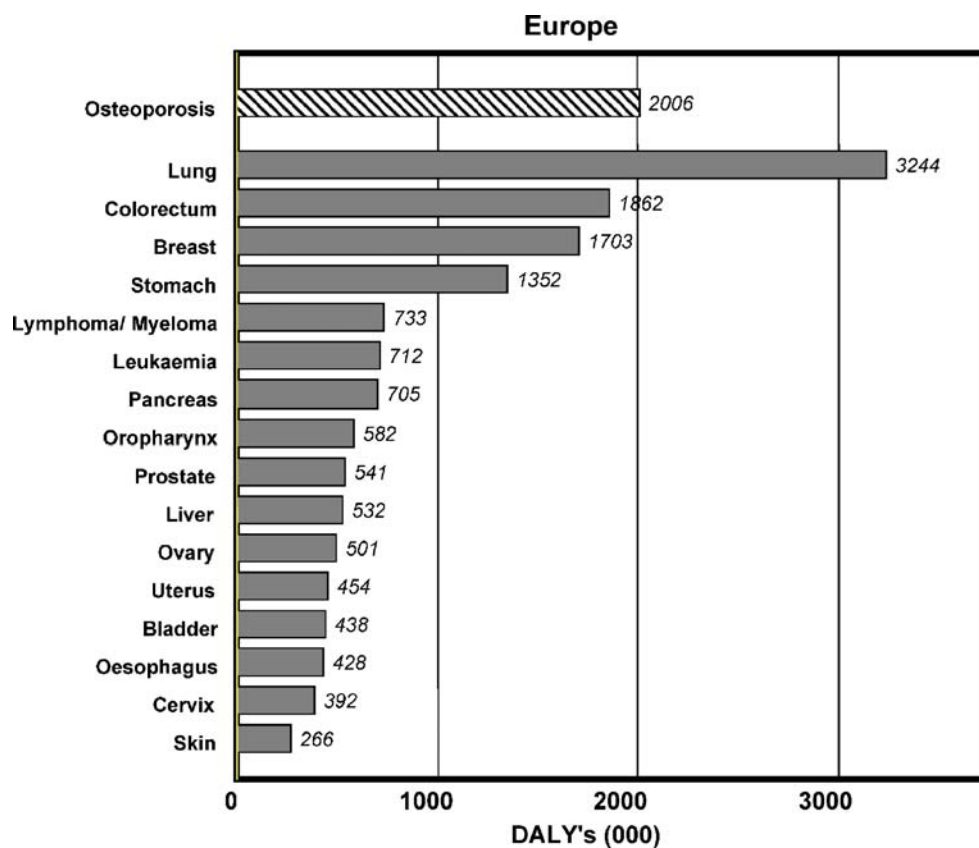
Fig. 3 Disability-adjusted life-years (DALYs) lost due to a selection of noncommunicable diseases in Europe (IHD ischaemic heart disease, COPD chronic obstructive pulmonary disease, OA osteoarthritis, RA rheumatoid arthritis, BPH benign prostatic hyperplasia)

relatively small and may be accounted for by the improved database on which to estimate hip fracture in different regions of the world. The present study also emphasises the importance of fractures other than hip fracture in contributing to the numbers of fractures. Indeed, hip fracture accounted for 18.2% of the total number of osteoporotic fractures. Because of the severe consequences of hip fracture in particular, a larger burden (40%) of the DALYs lost were accounted for by hip fracture. However, the majority of the global burden of osteoporosis is accounted for by fractures other than those at the hip (60%).

An attractive feature of the approach used is that it permits comparisons across diseases. Overall, osteoporotic fractures accounted for 0.83% of the worldwide disability associated with noncommunicable diseases. For Europe, the proportion of noncommunicable diseases accounted for by osteoporosis was 1.75% of the total DALYs, and it outranked several other chronic diseases well established as burdensome to society, including rheumatoid arthritis and hypertensive heart disease. Our estimate suggests that osteoporotic fractures account for about two-thirds of the disability associated with osteoarthritis in Europe. Osteoporosis in Europe also contributed to a higher burden than the common neoplastic disorders, save only for lung cancer.

The present study is based on a large number of assumptions discussed previously [3, 22]. These include uncertainties about hip fracture rates in many subregions of the world. This deficit is, however, greatest for those regions of the world where hip fracture rates are assumed to be low, and more complete information is available for high

Fig. 4 Disability-adjusted life-years (DALYs) lost due to osteoporosis and to different neoplastic disorders in Europe



risk countries in the developed world. Also, data are lacking on the mortality due to fracture worldwide. In this study we assumed that the excess mortality was similar to that in Sweden. This may be a reasonable assumption for the developed countries, but in the underdeveloped countries it is possible that a lower standard of healthcare would result in much greater disability than we have estimated. Our estimates may, therefore, be somewhat conservative, but again, any additional morbidity in these countries has a relatively modest impact on the global burden because of the much lower number of osteoporotic fractures. The data on disability associated with osteoporotic fractures are also largely drawn from Sweden. Although similar estimates are available from the UK, particularly for hip fracture [23], almost no data are available for the international variation in disability associated not only with hip fracture but also for the many other types of osteoporotic fracture. Because of the uncertainties of disability values several years after major fractures such as hip and pelvic fractures, we discounted utilities from the second year by 10% per year, and this high discount might also underestimate the long-term disability. All of these limitations point to the need for more epidemiological information on fracture rates and their implications worldwide.

Over and above these limitations, the age- and gender-adjusted burden of osteoporotic fractures other than hip

fracture has been imputed from the ratio of hip fracture to other osteoporotic fractures using a Swedish database. For long bone fractures, this assumption seems to be reasonable, at least in the Western world (see [Methods](#)), but it may not hold true for vertebral fractures [24, 25]. There is a high correlation between hip fracture rates and admission to hospital for vertebral fracture such that vertebral fracture discharges are high in those regions where the incidence of hip fracture is also high [26, 27]. By contrast, prospective studies of the incidence of morphometric vertebral fractures have shown much less heterogeneity in vertebral fracture risk around the world [24, 25, 27]. If the disability associated with these fractures was shown to be similar worldwide, this would have a marked impact on increasing the disability associated with all osteoporotic fractures.

Most of these assumptions are conservative. With these caveats, the present data suggest that osteoporotic fractures comprise a very significant disease burden to society, particularly in the developed countries.

Acknowledgements We are grateful to Colin Mathers, World Health Organization, Geneva, who helped us with the DISMOD 2 computer programme and reviewed the manuscript. This project was supported by the International Osteoporosis Foundation.

References

- Cooper C, Campion G, Melton LJ III (1992) Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 2:285–289
- Gullberg B, Johnell O, Kanis JA (1997) World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 7:407–413
- Johnell O, Kanis JA (2004) An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporos Int* 15:897–902
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Zethraeus N, De Laet C, Jonsson H (2004) Risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 15a:20–26
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, De Laet C, Dawson A (2000) The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 12:417–427
- World Health Organization (2004) The world health report: changing history. World Health Organization, Geneva
- Murray CJL, Lopez AP (1996a) Global and regional descriptive epidemiology of disability. Incidence, prevalence, health expectancies and years lived with disability. In: Murray CJL, Lopez AD (eds) The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge University Press, Cambridge, pp 201–246
- World Health Organization (2002) World health report: reducing risk, promoting healthy life. World Health Organization, Geneva
- Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Oglesby AK (2002) International variations in hip fracture probabilities; implications for risk assessment. *J Bone Miner Res* 17:1237–1244
- Lau EM, Lee JK, Suriwongpaisal P, Saw SM, Das De S, Khir A, Sambrook P (2001) The incidence of hip fracture in four Asian countries: the Asian Osteoporosis Study (AOS). *Osteoporos Int* 12:239–243
- Zebaze RM, Seeman E (2003) Epidemiology of hip and wrist fractures in Cameroon, Africa. *Osteoporos Int* 14:301–305
- Melton LJ III, Crowson CS, O'Fallon WM (1999) Fracture incidence in Olmsted County, Minnesota: comparison of urban and with rural rates and changes in urban rates over time. *Osteoporos Int* 9:29–37
- Singer BR, McLauchlan CJ, Robinson CM, Christie J (1998) Epidemiology of fracture in 1000 adults. The influence of age and gender. *J Bone Joint Surg* 80B:234–238
- Sanders KM, Nicholson GC, Ugoni AM, Pasco JA, Seeman E, Kotowicz MA (1999) Health burden of hip and other fractures in Australia beyond 2000. Projections based on the Geelong Osteoporosis Study. *Med J Aust* 170:467–470
- Lippuner K, von Overbeck J, Perrelet R, Bossard H, Jaeger P (1997) Incidence and direct medical costs of hospitalizations due to osteoporotic fractures in Sweden. *Osteoporosis International* 7:414–425
- Arneson TJ, Melton LJ III, Lewallen DG, O'Fallon WM (1998) Epidemiology of diaphyseal and distal femoral fractures in Rochester, Minnesota, 1965–1984. *Clinical Orthopaedics* 234:188–194
- Oden A, Dawson A, Dere W, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA (1998) Lifetime risk of hip fractures is underestimated. *Osteoporos Int* 8:599–603
- Kanis JA, Oden A, Johnell O et al (2003) The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 32:468–473
- Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Patterson C, De Laet C, Jonsson B (2004) Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 15:38–42
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B (2004b) Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 15:108–112
- World Health Organization (2002b) Global burden of disease. Discussion paper no. 54. WHO Statistical Information System <http://www.who.int/whosis/burden/gbd2000docs>
- Williams A (1999) Calculating the global burden of disease. Time for a strategic reappraisal. *Health Econ* 8:1–8
- Brazier J, Green C, Kanis JA (2002) On behalf of the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. A systematic review of health-state utility values for osteoporosis. *Osteoporos Int* 13:768–776
- Cummings SR, Melton LJ (2002) Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 359:1761–1767
- Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Ambrecht G, Ismail AA, Finn JD, Cockerill WC, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J, Cannata JB, Cooper C, Dequeker J, Eastell R, Ershova O, Felsch B, Gowin W, Havelka S, Hoszowski K, Jajic I, Janot J, Johnell O, Kanis JA, Kragl G, Lopez Vaz A, Lorenc R, Lyritis G, Masaryk P, Matthis C, Miazgowski T, Parisi G, Pols HAP, Poor G, Raspe HH, Reid DM, Reisinger W, Scheidt-Nave C, Stepan J, Todd C, Weber K, Wolf AD, Reeve J, O'Neill TW (2002) Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study Epos. *J Bone Min Res* 17:716–724
- Johnell O, Gullberg B, Kanis JA (1977) The hospital burden of vertebral fracture in Europe: a study of national register sources. *Osteoporos Int* 7:138–144
- Johnell O, Kanis JA (2005) Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 16(suppl 2):S3–S7

Hip Fractures and the Contribution of Cortical Versus Trabecular Bone to Femoral Neck Strength

Gerold Holzer,¹ Gobert von Skrbensky,¹ Lukas A Holzer,¹ and Wolfgang Pichl²

ABSTRACT: Osteoporotic fractures are caused by both cortical thinning and trabecular bone loss. Both are seen to be important for bone fragility. The relative contributions of cortical versus trabecular bone have not been established. The aim of this study was to test the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck stability in bone strength. In one femur from each pair of 18 human cadaver femurs (5 female; 4 male), trabecular bone was completely removed from the femoral neck, providing one bone with intact and the other without any trabecular structure in the femoral neck. Geometrical, X-ray, and DXA measurements were carried out before biomechanical testing (forces to fracture). Femoral necks were osteotomized, slices were analyzed for cross-sectional area (CSA) and cross-sectional moment of inertia (CSMI), and results were compared with biomechanical testing data. Differences between forces needed to fracture excavated and intact femurs ($\Delta F/F$ mean) was 7.0% on the average (range, 4.6–17.3%). CSA of removed spongiosa did not correlate with difference of fracture load ($\Delta F/F$ mean), nor did BMD. The relative contribution of trabecular versus cortical bone in respect to bone strength in the femoral neck seems to be marginal and seems to explain the subordinate role of trabecular bone and its changes in fracture risk and the effects of treatment options in preventing fractures.

J Bone Miner Res 2009;24:468–474. Published online on November 3, 2008; doi: 10.1359/JBMR.081108

Key words: cortical, trabecular, fractures, osteoporosis, biomechanics

INTRODUCTION

OSTEOPOROSIS IS THE main cause of nontraumatic hip fractures.⁽¹⁾ Hip fractures are fractures of the proximal femur occurring at the femoral neck, the intertrochanteric, and subtrochanteric regions. Because of their anatomical structure, the causes of these fractures are different. Whereas femoral neck fractures are seen to be more related to pelvic structures, trochanteric fractures are said to happen as a consequence of failure of the trabecular bone itself.⁽²⁾

In general, osteoporotic fractures are caused by both cortical thinning and loss of trabecular bone. Both are seen to be important for bone fragility.⁽³⁾ Throughout the skeleton, cortical thinning by endosteal resorption is compensated by periosteal apposition, leading to an expansion of the radius of long bones. However, because the femoral neck is an intracapsular structure and not covered by periosteum, periosteal apposition does not occur at the femoral neck.⁽⁴⁾ Therefore, the incidence of femoral neck fractures increases in osteoporosis and aging.

BMD, a surrogate parameter for the risk of osteoporotic fractures assessed by DXA measurements, is a combina-

tion of cortical and trabecular bone mass. However, the majority of what is measured is trabecular bone. This concept of bone mass has direct implications for the diagnosis and treatment of osteoporosis.

The arrangement of trabeculae suggests that, apart from the cortical shell, trabecular bone also contributes to bone strength.^(5–7) However, recent studies have shown that osteoporotic BMD is only responsible for (vertebral) fractures in <50%,⁽⁸⁾ and treatments affecting BMD fail to proportionally reduce both vertebral and nonvertebral fractures.⁽⁹⁾ Microarchitectural deterioration of trabecular bone and improper bone turnover are regarded as causes for this discrepancy. Also, falls and changes in bone matrix and bone mineral composition contribute to fractures and are not captured by DXA.

In contrast, in a simplified mechanical model, long bones can be regarded as tubes consisting of cortical bone, possibly strengthened by the internal trabecular structure.⁽¹⁰⁾ Under clinically relevant loading conditions, fracture resistance of the femoral neck is essentially determined by the cross-sectional moment of inertia (CSMI), which is dominated by the contribution of the outer shell (i.e., the cortex). At the femoral neck, the CSMI of the cortical shell alone amounts typically to 40–90% of that of the full bone cross-section. Therefore, independent of the mechanical properties of the trabecular bone in relation to the cortex, its contribution to the total bone strength is already limited

Dr G Holzer has served as a speaker for Eli Lilly, Lunar, MSD, Novartis, and sanofi-aventis. All other authors state that they have no conflicts of interest.

¹Department of Orthopaedics, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ²Institute for Material Physics, University of Vienna, Vienna, Austria.

by geometric factors. However, the mechanical properties of the trabecular bone suggests that its effective contribution to fracture resistance might lie significantly below the geometric limit determined by the CSMIs.

The relative contributions of cortical and trabecular bone have not been established, although it is generally believed that both contribute to bone fragility. Recently, the importance of cortical bone in bone stability was shown and postulated that buckling in a certain area of the femoral neck causes hip fractures.⁽¹¹⁾ In the course of the discussion of this theory, the question was raised of whether the femoral neck should simply be seen as a shell filled with trabecular bone or as a more complex structure.⁽¹²⁾

To evaluate the contribution of cortical versus trabecular bone in respect to bone strength, we developed a model in which, in paired cadaver femurs, trabecular bone was completely removed from the femoral neck of one bone of the pair, providing one bone with intact and the other without trabecular structure. The prepared proximal femurs were tested biomechanically for loading capacities (forces to fracture) using a model shown to produce reproducible femoral neck fractures.⁽¹³⁾

MATERIALS AND METHODS

Eighteen paired human cadaver femurs from five females and four males, who died of illnesses other than bone diseases (Table 1), were defleshed and frozen at -20°C until preparation. Femurs were geometrically measured and X-rayed in two planes. BMD measurements were done by placing the proximal femur cadavers in a water basin with 15 cm of water around on all sides and positioning the femoral neck horizontally using standard DXA (Lunar Prodigy; GE Corp., Madison, WI, USA). The Prodigy software was used for analyzing five different areas at the proximal femur (Lunar Prodigy; GE Corp.). The study was approved by the Ethical Review Board of the University, 61/2005). Informed consent was given by all persons who donated their bodies for medical research.

A hole with a diameter of 15.25 mm was drilled into each femoral head from the fovea capitis using a diamond bone cutting system (DBCS; Merck Biomaterial, Darmstadt, Germany). Bone cylinders were temporarily removed and kept in moist towels until replantation. In a randomly selected bone of the pair, trabecular bone of the femoral neck was carefully and completely removed under X-ray control using a curette, and holes were checked by arthroscopy (Figs. 1A–1D). After preparation, bone cylinders were replaced into the holes within the femoral head and fixed with bone cement. Standard X-rays were taken to control the position of the cylinders. Finally, the femurs were osteotomized 15 cm distally of the lesser trochanter and embedded into molds using Cerrobend (Cerro Metal Company, Bellefonte, PA, USA) prepared for fixation in the mechanical testing machine. To avoid fractures of the femoral heads caused by instability of replaced cylinders and to accomplish optimal contact and distribution of forces applied, molds imitating acetabular cups using Cerrobend were formed over the femoral heads. Proximal femurs were positioned vertically so that the femoral shaft

TABLE 1. DEMOGRAPHIC DATA AND MEDICAL HISTORY

No.	Age (yr)	Sex	Medical history/ cause of death	Height (cm)	Weight (kg)
1 + 2	75	Female	Apoplexia	161	57
3 + 4	73	Female	Myocardial infarction	165	53
5 + 6	72	Male	Apoplexia	173	73
7 + 8	83	Male	Myocardial infarction	163	61
9 + 10	59	Female	Pneumonia	167	51
11 + 12	81	Female	Apoplexia	156	69
13 + 14	80	Male	Myocardial infarction	187	80
15 + 16	80	Female	Myocardial infarction	172	65
17 + 18	74	Male	Apoplexia	182	74

formed an angle of 15° to the perpendicular and 12° flexion. Biomechanical testing (MTS Mechanical Testing Systems, Eden Prairie, MN, USA) was carried out as previously described.⁽¹³⁾ For a more detailed description, see Fig. 2. Control X-rays were in two planes taken after fracture.

After biomechanical testing, femoral necks were cut at the narrowest diameter of the femoral neck. To measure the cross-sectional area (CSA) of the trabecular bone, images of cross-sections of the femoral neck were taken, paying special attention to the exact position, and scanned at a fixed resolution of 300×300 dots/in (HP office jet d125xi; Hewlett Packard, Palo Alto, CA, USA) for computer evaluation of the CSA and CSMI.

Statistical analysis focused on the differences of load to failure and the relevant geometrical data within the pairs of femurs. The variation between the pairs corresponding to age, sex, BMD, and various other factors was eliminated by normalizing the data to the higher value in each pair (e.g., $\Delta F/F_{\max}$) and was not further considered. A linear regression model was used to estimate the correlation between the relative differences in force to fracture and CSMI (e.g., testing the significance of Eq. 4; see Discussion section). Pearson's correlation coefficient (r) ranging from -1 to $+1$ and the coefficient of determination (r^2) ranging from 0% to 100% were calculated, and the corresponding p value was determined, which describes the probability of uncorrelated data ($r = 0$). In addition, t -tests were performed to assess the level of significance of two limiting hypotheses—hypothesis 1: the assumption that trabecular bone has the full strength of cortical bone ($\Delta F/F_{\max} = \Delta I/I_{\max}$); hypothesis 2: the assumption that trabecular bone does not contribute to the strength at all ($\Delta F/F_{\max} = 0$).

The program Statist V4.1 (Intevation, Osnabrück, Germany) was used for statistical analysis.

RESULTS

We were able to produce femoral neck fractures as expected and that were previously shown in this model. No fracture of the femoral head occurred per se.

The mean age of the persons was 75.22 ± 7.02 yr, mean height was 169 ± 9.72 cm, and mean weight was 64.77 ± 9.73 kg.

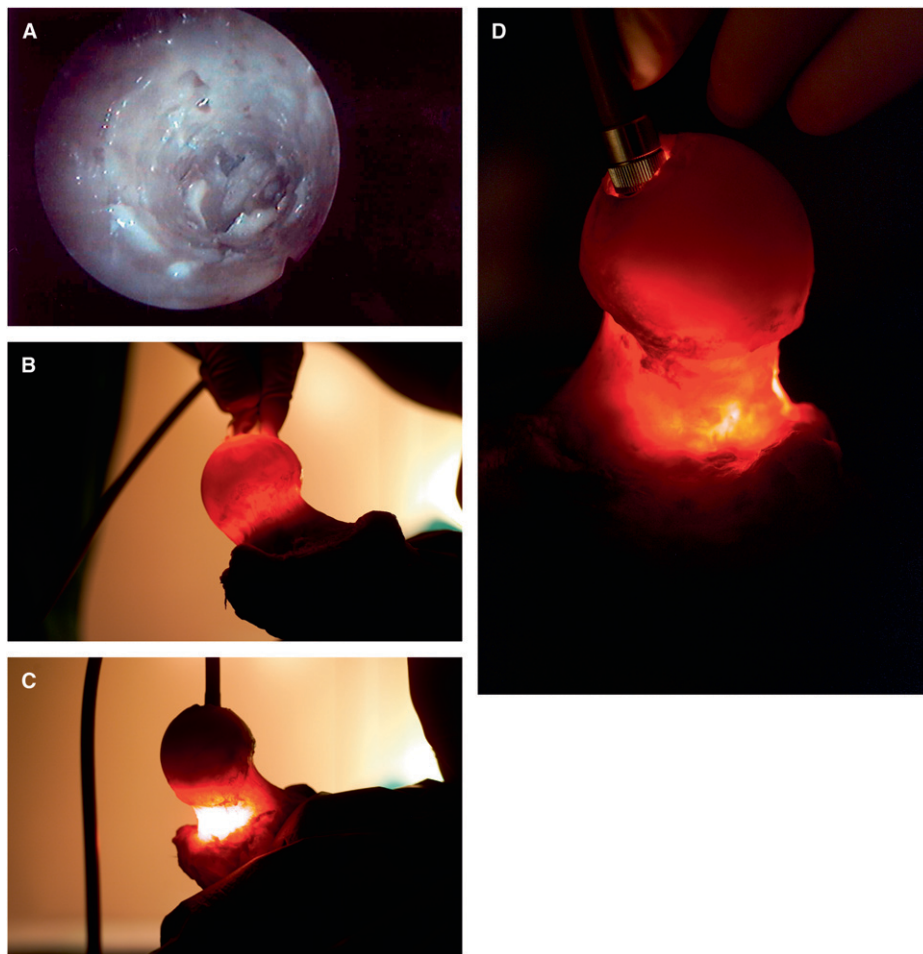


FIG. 1. Proximal femur during preparation. Trabecular bone removal from femoral neck checked by intraosseous arthroscopy (A), arthroscopic light source in the femoral head showing an example of nonexcavated bone at the femoral neck (B), and arthroscopic light source in the femoral head and neck showing an example of excavated bone at the femoral neck (C). (D) Thin cortex of femoral neck after removal of the trabecular bone.

DXA showed a mean neck BMD of 0.712 g/cm^2 hydroxylapatite equivalent, a mean T-score of -2.50 ± 1.02 (range: -3.7 to -0.5), and a mean Z-score of -1.01 ± 1.08 (range, -2.1 to $+1.3$).

Mean axial forces need to fracture femurs were $3504 \pm 1570 \text{ N}$ (range, 1431.79 – 6910.61 N), mean CSA of intact and excavated femurs was $549 \pm 322 \text{ mm}^2$ (range 216 – 1257 mm^2), and mean CSMI was $47,684 \pm 30,236$ (range, $16,211$ – $127,497$). Mean total CSA was $829 \pm 216 \text{ mm}^2$ (range, 536 – 1269 mm^2), mean cortical CSA was $264 \pm 70 \text{ mm}^2$ (range, 424 – 146 mm^2), and mean percentage of cortical bone was $32 \pm 6.7\%$ (range, 24 – 46%).

Differences between forces needed to fracture excavated and intact femurs ($\Delta F/F$ mean) was 7.0% on average (range, 4.6 – 17.3%). CSA of removed spongiosa did not correlate with fracture load ($\Delta F/F$ mean), nor did BMD.

Regression analysis of differences in force to failure with differences in CSMI yielded the following results: Pearson's linear correlation coefficient $r = 0.507$, coefficient of determination $r^2 = 25.7\%$, and p value = 0.1613 . t -tests were performed on the hypotheses that correspond to the limiting alternatives (Fig. 3, line 1 and line 2): Hypothesis 1 (no difference in strength between trabecular and cortical bone) showed a t -value of 4.39 , corresponding to a significance level of 0.0026 , whereas hypothesis 2 (trabecular

bone does not contribute to bone strength) showed a t -value of 3.03 , corresponding to a significance level of 0.016 . On a significance level of 2% , both hypotheses were rejected; however, the significance of hypothesis 2 was larger by one order of magnitude.

Separate data evaluation for female and male femurs indicated that the contribution of trabecular bone to femoral neck strength was somewhat higher in men than in women. However, the number of studied femurs per sex was not sufficient for a statistically significant analysis.

The tables show the results for the single cadaver femurs. Table 1 shows demographic data and medical histories, Table 2 shows geometrical and DXA data, and Table 3 shows axial forces, CSA, and CSMI. In Table 3, in excavated femurs, CSA and CSMI values correspond to cortical bone only, whereas in the nonexcavated femurs, the values contain the contributions of cortical and trabecular bone.

DISCUSSION

We developed an experimental model to evaluate the contribution of trabecular versus cortical bone in respect to bone strength. In one of a pair of femurs, trabecular bone

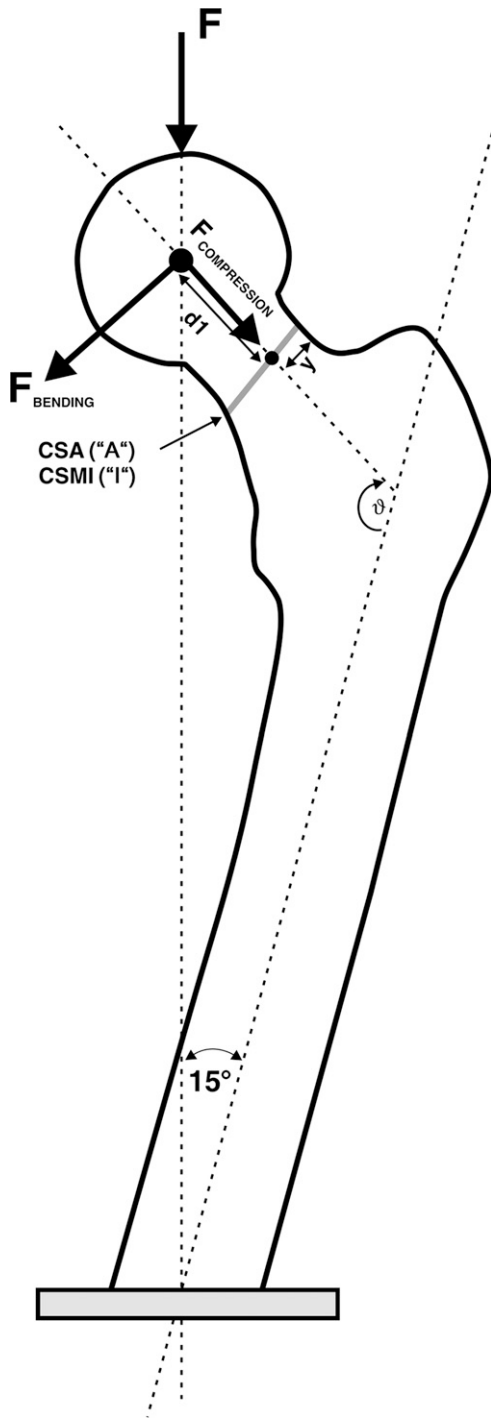


FIG. 2. Graph explaining the distribution of loads in this experimental model: F , axial force; d_1 , distance from center of femoral head to narrowest section of femoral neck along the neck axis; $\theta_{corp-coll}$, femoral neck-shaft angle; y , distance from center of mass to upper neck margin for narrowest cross-section of femoral neck; CSMI, cross-sectional moment of inertia with respect to the loading direction (I); CSA, load-bearing cross-section (A).

was completely removed from the femoral neck, providing one bone with intact and the other without any trabecular bone. We biomechanically tested the femurs and showed that complete loss of trabecular bone leads to a compar-

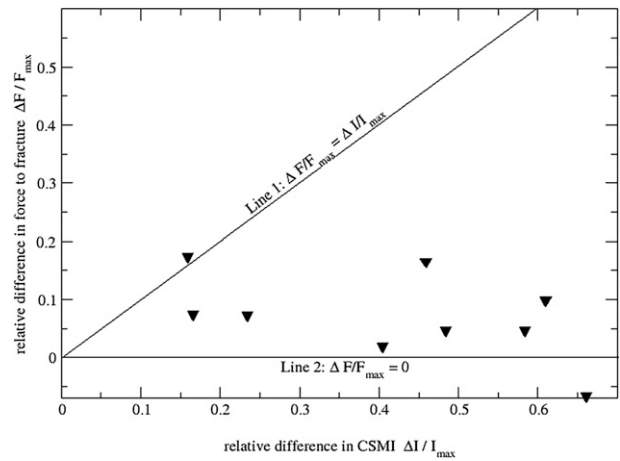


FIG. 3. Correlation between relative differences of force to fracture and relative differences of CSMI for the tested pairs. The two lines represent the limiting cases: all data points should lie on line 1 if trabecular bone had the full strength of cortical bone and on line 2 if trabecular bone did not contribute to bone strength at all (see Eq. 4).

tively small reduction in bone strength ($\Delta F/F_{max} < 10\%$), irrespective of cortical bone mass or geometric properties.

In this model, although the force was applied axially, the load imposed on the femoral neck corresponds to a bending deformation combined with compression (Fig. 2). As shown by the experiment, fractures always occurred close to the narrowest cross-section of the femoral neck. Therefore, the bending moment is given by

$$M = F \cdot d_1 \cdot \cos(\theta_{corp-coll} + 12^\circ) \quad (1)$$

where F = axial force, d_1 = distance from center of femoral head to narrowest section of femoral neck along the neck axis; and $\theta_{corp-coll}$ = femoral neck shaft angle.

The maximum tensile stress component responsible for inducing the fracture occurs at the upper neck margin and is given by

$$\sigma_{max} = \frac{M \cdot y}{I} \quad (2)$$

where y = distance from center of mass to upper neck margin for narrowest cross-section of femoral neck and I = cross-sectional moment of inertia with respect to the loading direction.

As a result of the neck-shaft angle being $>90^\circ$, the axial force induces an additional compressive stress component

$$\sigma_{compr} = \frac{F \cdot \sin(\theta_{corp-coll} + 12^\circ)}{A} \quad (3)$$

where A = load-bearing cross-section.

This component is opposed to fracture and must be subtracted from the tensile component. Under these experimental conditions, it amounted to $\sim 30\%$ of the tensile component.

Equations 1–3 do not depend on the shape of the neck cross-section; no approximation, (e.g., for cylindrical or elliptical cross-section) was made. The influence of bone geometry is contained in the quantities A , I , and y . In the excavated femurs, the load-bearing cross-section A

TABLE 2. GEOMETRICAL AND DXA DATA OF FEMUR SPECIMEN

No.	Length of femur (cm)	Length of femoral neck (cm)	Width of femoral head (cm)	Width of femoral neck (cm)	Femoral antetorsion (°)	Trabecular bone removed	Neck BMD (g/cm ²)	Neck T-score (SD)	Neck Z-score (SD)
1	42.0	7.9	4.8	3.8	18	0	0.56	-3.5	-1.9
2	42.0	7.9	4.7	3.8	18	1	0.586	-3.3	-1.7
3	43.0	7.5	4.7	3.5	7	1	0.578	-3.4	-1.8
4	43.0	7.5	4.6	3.7	0	0	0.619	-3	-1.4
5	45.0	8.5	5.6	4.3	12	1	0.672	-3.1	-1.8
6	45.0	7.7	5.9	4.3	18	0	0.663	-3.1	-1.9
7	42.5	8.0	5.0	3.7	3	0	0.595	-3.7	-2.1
8	42.5	8.1	5.1	3.9	6	1	0.637	-3.3	-1.7
9	43.5	8.2	5.0	3.5	6	0	0.723	-2.1	-1.2
10	43.5	7.7	5.7	3.8	21	1	0.658	-2.7	-1.7
11	40.6	7.3	4.7	3.4	14	1	0.662	-3.1	-1.4
12	40.6	7.9	4.7	3.2	18	0	0.615	-3	-1.2
13	48.7	7.2	4.6	3.1	10	0	0.906	-1.3	0.2
14	48.7	7.2	4.5	3.1	12	1	0.933	-1.1	0.4
15	44.8	8.7	5.6	3.7	18	1	0.919	-0.5	1.3
16	44.8	8.7	5.5	3.6	7	0	0.912	-0.6	1.2
17	47.4	8.9	6.1	4.5	16	1	0.736	-2.6	-1.2
18	47.4	9.1	6.1	4.5	14	0	0.848	-1.7	-0.4

coincides with cortical and total cross-section and can be determined together with I and y by geometric measurements, as described in the Materials and Methods section. For the intact samples only, the total cross-section can be measured. A unique determination of the load-bearing values of A , I , and y is not possible without making assumptions about the relative contribution of cortical and trabecular bone to the total strength. In the limiting case where trabecular bone is assumed to possess the full strength of cortical bone (which is certainly not true), the relative difference in fracture load between the intact and the excavated femurs of one pair would be equal to the relative difference in CSMI resulting from the excavation:

$$\frac{\Delta F}{F} = \frac{\Delta I}{I} \quad (4)$$

In reality, where trabecular bone shows significantly less strength compared with cortical bone, the relative difference in fracture stress will be lower still. Equation 4 represents an upper limit resulting from geometric conditions; a deviation from Eq. 4 is a direct indication of a reduced contribution of trabecular bone to total strength (Fig. 2).

Regression analysis of differences in force to failure with differences in CSMI yields only a weak correlation, in contradiction to the assumption that Eq. 4 holds. This is further elucidated from t -tests performed on the hypotheses that correspond to the limiting alternatives (Fig. 3, line 1 and line 2; hypothesis 1: $\Delta F/F_{\max} = \Delta I/I_{\max}$, no difference in strength between trabecular and cortical bone; hypothesis 2: $\Delta F/F_{\max} = 0$, trabecular bone does not contribute to bone strength).

This model was chosen for several reasons: (1) it is a site with a high percentage of fragility fractures, (2) DXA measurements of respective sites were possible, (3) it was possible to remove trabecular bone by approaching the femoral neck through the fovea capitis without damaging

the proximal femur or the head, and (4) it was a site where reproducible fractures could be produced.⁽¹³⁾

Bone dimensions were directly measured, and CSA and CSMI were calculated from femoral neck cuts of excavated or intact bone instead of using DXA software⁽¹⁴⁾ or CT scanning.⁽¹⁵⁾

Osteoporosis is a systemic disease defined by low bone mass and microarchitectural deterioration, leading to a high incidence of nontraumatic fractures.⁽¹⁾ Definition, classification, diagnosis, and treatment of osteoporosis are based on measurement of BMD (i.e., trabecular bone).

The paradigm shift from bone mass to bone remodeling^(16,17) might explain some of the unanswered questions in osteoporosis diagnosis and treatment^(8,18-24) but still focuses primarily on trabecular bone. Effects of current treatments on cortical bone⁽²⁵⁾ are decreased cortical porosity by bisphosphonates,⁽²⁶⁾ increased cortical thickness and periosteal apposition by PTH,⁽²⁷⁾ and a modulation of both endosteal resorption and periosteal apposition by sexual hormones.⁽²⁸⁾ Nutrition⁽²⁹⁾ and physical exercise⁽³⁰⁾ can also stimulate periosteal apposition. However, periosteal apposition can only happen in regions with periosteal covering present, which is not at the femoral neck in humans.

The eccentric distribution of the bone,^(31,32) where a cortical shell envelopes the softer trabecular bone, is of great importance to bone strength in resisting loads and preventing fractures.⁽³⁾ Mechanical properties of trabecular bone in relation to the cortex are therefore already limited by geometric factors. There are also differences between men and women.⁽³³⁻³⁵⁾ In this study, the contribution of trabecular bone to femoral neck strength was somewhat higher in men than in women.

In the presence of bone tumors, whether benign (juvenile and aneurysmal bone cysts) or malignant (primary and metastatic), destruction of trabecular structures (osteolysis) within the cortex does not reduce the stability of bones as

TABLE 3. AXIAL FORCES, CSMI, AND CSA

No	F	dI	y	θ	I	A
1	2254.22	20.60	15.81	131	39,249.38	671.50
2	2089.92	20.20	19.21	125	30,060.82	284.60
3	1526.23	13.70	14.51	123	17,574.08	227.60
4	1431.79	17.00	16.84	110	51,880.32	867.60
5	4348.01	19.60	18.89	121	59,893.94	424.40
6	5210.08	21.90	21.13	120	110,719.74	1257.10
7	2201.42	18.90	16.17	128	49,280.09	750.70
8	2158.19	20.50	21.77	134	29,241.73	260.70
9	3841.44	18.10	16.55	129	49,380.84	772.90
10	3554.65	18.10	15.91	134	41,178.34	306.00
11	2748.31	15.40	16.03	129	16,210.95	216.40
12	2882.66	16.50	17.41	136	31,420.85	615.60
13	4278.91	16.30	14.07	126	27,029.06	536.50
14	3535.93	14.80	14.99	128	22,724.94	255.40
15	3568.15	20.20	16.81	119	28,583.04	230.60
16	3958.81	20.60	19.06	121	73,297.72	897.90
17	6589.55	24.00	21.01	127	53,088.46	277.80
18	6910.61	20.90	23.32	122	127,496.88	1019.90

F, axial force when femurs fractured; dI, distance from center of femoral head to narrowest section of femoral neck along the neck axis; y, distance from center of mass to upper neck margin for narrowest cross section of femoral neck; θ , femoral neck-shaft angle; I, cross-sectional moment of inertia with respect to the loading direction; A, load-bearing cross-section.

long as the lesions do not affect the cortex. Bones will fracture when the lesions start to destroy the cortical bone.

The arrangement of trabeculae in the proximal femur suggests that the trabecular bone contribute to bone strength,⁽⁵⁾ but this concept was questioned, and it was hypothesized that the outer shell of the femoral neck (e.g., the cortex) plays the important role.⁽¹¹⁾

Our data showed that the contribution of trabecular bone to bone strength in the femoral neck is low, namely <10%. Therefore, it seems that cortical bone and its geometric and material characteristics are the main determinants of bone strength at this site, whereas trabecular bone seems to make only a small contribution.

In conclusion, we showed that (1) in this experimental design, the complete loss of trabecular bone leads to a comparatively small reduction in bone strength and (2) these differences occurred irrespective of BMD and geometrical data measured directly on the bones.

Consequences may be diverse. The results may impact both bone physiology and pathology. As far as the different functions of the two bone types in the femoral neck are concerned, cortical bone seems to be primarily responsible for load bearing and transmitting forces,⁽³⁶⁾ whereas trabecular bone seems to build a framework supplying large surfaces to rapidly provide minerals and different cell types and their progenitors.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank M Krystian, C Kukla, R Lass, and G Seidl for help in this study.

REFERENCES

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy 2001 Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* **285**:785–95.
2. Mautelen CA, Vega EM, Einhorn TA 1996 Are the Etiologies of Cervical and Trochanteric Hip Fractures Different? *Bone* **18**:133S–137S.
3. Seeman E 2002 Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* **359**:1841–1850.
4. Cullinane DM, Einhorn TA 2002 Biomechanics of bone. In Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (eds.) *Principles of Bone Biology*, 2nd ed., Academic Press, San Diego, CA, USA pp. 17–32.
5. Keaveny TM, Yeh OC 2002 Architecture and trabecular bone—toward an improved understanding of the biomechanical effects of age, sex and osteoporosis. *J Musculoskeletal Neuronal Interact* **2**:205–208.
6. Bouxsein ML, Karasik D 2006 Bone geometry and skeletal fragility. *Curr Osteoporosis Rep* **4**:49–56.
7. Seeman E, Delmas PD 2006 Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* **354**:2250–2261.
8. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA 2004 Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women. *Bone* **34**:195–202.
9. Delmas PD, Seeman E 2004 Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone* **34**:599–604.
10. Bayraktar HH, Morgan EF, Yeh OC, Majumdar S, Burghardt A, Keaveny TM 2004 Comparison of the elastic and yield properties of human femoral trabecular and cortical bone tissue. *J Biomech* **37**:27–35.
11. Mayhew PM, Thomas CD, Mayhew PM, Thomas CD, Clement JG, Loveridge N, Beck TJ, Bonfield W, Burgoyne CJ, Reeve J 2005 Relation between age, femoral neck cortical stability, and hip fracture risk. *Lancet* **366**:129–135.
12. Turner CH 2005 The biomechanics of hip fracture. *Lancet* **366**:98–99.
13. Kukla C, Gaebler C, Pichl RW, Prokesch R, Heinze G, Heinz T 2002 Predictive geometric factors in a standardized model of femoral neck fracture. Experimental study of cadaveric human femurs. *Injury* **33**:427–433.
14. Faulkner KG 2000 Bone matters: Are density increases necessary to reduce fracture risk? *J Bone Miner Res* **15**:183–187.
15. Bauer JS, Kohlmann S, Bauer JS, Kohlmann S, Eckstein F, Mueller D, Lochmüller EM, Link TM 2006 Structural analysis of trabecular bone of the proximal femur using multislice computed tomography: A comparison with dual X-ray absorptiometry for predicting biomechanical strength in vitro. *Calcif Tissue Int* **78**:78–89.
16. Heaney RP 2003 Is the paradigm shifting? *Bone* **33**:457–465.
17. Parfitt AM 2004 What is the normal rate of bone remodeling? *Bone* **35**:1–3.
18. Ciarelli TE, Fyhrie DP, Schaffler MB, Goldstein SA 2000 Variations in three-dimensional cancellous bone architecture of the proximal femur in female hip fractures and in controls. *J Bone Miner Res* **15**:32–40.
19. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM 2002 Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs. *Am J Med* **112**:281–289.
20. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR 1999 Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* **282**:637–645.
21. Haguenaer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Adachi JD, Wells G 2000 Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: A meta-analysis. *Osteoporosis Int* **11**:727–738.

22. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr 1988 Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* **81**:1804–1809.
23. Riggs BL, Parfitt AM 2005 Drugs used to treat osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* **20**:177–184.
24. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD 2002 Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifene therapy. *J Bone Miner Res* **17**:1–10.
25. Epstein S 2007 Is cortical bone hip? What determines cortical bone properties? *Bone* **41** (Suppl 1):S3–S8.
26. Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, Rodan GA, Fratzl P, Klaushofer K 2001 Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* **29**:185–191.
27. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, Wang O, Wilson MG, Sato M, Gaich GA, Dalsky GP, Myers SL 2003 Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1–34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* **18**:539–543.
28. Seeman E 2004 Estrogen, androgen, and the pathogenesis of bone fragility in women and men. *Curr Osteoporos Rep* **2**: 90–96.
29. Zhu K, Du X, Cowell CT, Greenfield H, Blades B, Dobbins TA, Zhang Q, Fraser DR 2005 Effects of school milk intervention on cortical bone accretion and indicators relevant to bone metabolism in Chinese girls aged 10–12 y in Beijing. *Am J Clin Nutr* **81**:1168–1175.
30. Vainionpää A, Korpelainen R, Sievänen H, Vihriälä E, Lepäluoto J, Jämsä T 2007 Effect of impact exercise and its intensity on bone geometry at weight-bearing tibia and femur. *Bone* **40**:604–611.
31. Fox JC, Keaveny TM 2001 Trabecular eccentricity and bone adaptation. *J Theor Biol* **212**:211–221.
32. Riggs BL, and LJ Melton III, Robb RA, Camp JJ, Atkinson EJ, Oberg AL, Rouleau PA, McCollough CH, Khosla S, Bouxsein ML 2006 Population-based analysis of the relationship of whole bone strength indices and fall-related loads to age- and sex-specific patterns of hip and wrist fractures. *J Bone Miner Res* **21**:315–323.
33. Duan Y, Beck TJ, Wang XF, Seeman E 2003 Structural and biomechanical basis of sexual dimorphism in femoral neck fragility has its origins in growth and aging. *J Bone Miner Res* **18**:1766–1774.
34. Seeman E, Duan Y, Fong C, Edmonds J 2001 Fracture site-specific deficits in bone size and volumetric density in men with spine or hip fractures. *J Bone Miner Res* **16**:120–127.
35. Seeman E 2001 During aging, men lose less bone than women because they gain more periosteal bone, not because they resorb less endosteal bone. *Calcif Tissue Int* **69**:205–208.
36. Ito M, Nishida A, Koga A, Ikeda S, Shiraiishi A, Uetani M, Hayashi K, Nakamura T 2002 Contribution of trabecular and cortical components to the mechanical properties of bone and their regulating parameters. *Bone* **31**:351–358.

Address reprint requests to:

G Holzer, MD

Department of Orthopaedics

Medical University of Vienna

Waehringer Guertel 18-20

A-1090 Vienna, Austria

E-mail: gerold.holzer@meduniwien.ac.at

Received in original form July 2, 2008; revised form August 28, 2008; accepted October 28, 2008.

Österreichische Ärztezeitung

Jänner 2009

Supplementum



Osteoporotische Frakturen

Konservatives und operatives
Therapiemanagement

Vorsitz: Univ.-Prof. Dr. Michael Blauth, Prim.
Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll, Prim. Univ.-Prof. Dr.
Peter Ritschl

Teilnehmer: Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Alfred Engel, Prim. Univ.-
Doz. Dr. Ludwig Erlacher, Ass.-Prof. Dr. Gerd
Finkenstedt, Prim. Univ.-Doz. Dr. Titus Gauder-
nak, Dr. Günter Hipmair, Univ.-Prof. Dr. Gerold
Holzer, Univ.-Prof. Dr. Richard Kdolsky, O. Univ.-
Prof. Dr. Rainer Kotz, Univ.-Prof. Dr. Martin
Krismer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Mähring,
OA Dr. Richard Maier, Prim. Univ.-Prof. Dr. Hein-
rich Resch, Dr. Rafal Rosiek, Prim. Univ.-Prof.
Dr. Michael Wagner, Prim. Univ.-Prof. Mag.
DDr. Anton Wicker, O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard
Windhager

Consensus 
Statement



Österr. Gesellschaft
zur Erforschung des
Knochens und Mineral-
stoffwechsels (ÖGEKM)

ÖGU

Österr. Gesellschaft für Unfallchirurgie (ÖGU)

Experten 
Statement



Österr. Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie (ÖGO)





Univ.-Prof.
Dr. Michael Blauth
Univ.-Klinik für Unfallchirurgie
MU Innsbruck



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Hans Bröll
Rheuma-Zentrum
Wien-Oberlaa



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Peter Ritschl
Orthopädisches Krankenhaus
Gersthof, Wien

Weltweit kommt es jährlich zu zirka neun Millionen osteoporotischen Frakturen, davon etwa 1,6 Millionen Hüft- und 1,4 Millionen Wirbelkörperfrakturen. Nach internationalen Vergleichsdaten liegt Österreich bei den Hüftfrakturen mit 19,7 pro Jahr und pro 10.000 Einwohner im europäischen Vergleich eher an der oberen Grenze. Laut Spitalsentlassungsstatistik wurden im Jahr 2004 in Österreich 12.551 Frauen und 5.243 Männer mit der Hauptdiagnose „Schenkelhalsfraktur“ entlassen. Anhand von Prävalenzzahlen aus Deutschland, die auf Österreich umrechenbar sind, kann man von etwa 740.000 Osteoporosebetroffenen ausgehen.

Um weitere Folgefrakturen zu verhindern, muss jeder Patient, der mit einer Fraktur auf einer unfallchirurgischen oder orthopädischen Abteilung invasiv behandelt wird, unbedingt bezüglich einer vorliegenden Osteoporose evaluiert werden. Jede Fraktur, die durch eine suffiziente osteoprotektive Therapie verhindert wird, ist sowohl für den Patienten als auch für das Gesundheitssystem von großer Bedeutung.

Leitgedanke für die Erstellung dieses Papiers ist eine verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit – gerade zwischen den Fachgruppen der Internisten/Osteologen, Orthopäden und Unfallchirurgen – zum Wohl der betroffenen Patienten. Aus diesem Grund haben sich Experten unter der Patronanz der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels (ÖGEKM), der Österreichischen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (ÖGO) und der Österreichischen Gesellschaft für Unfallchirurgie (ÖGU) im Rahmen eines Treffens am 30. April 2008 in Wien dieser Thematik angenommen.

Da die beteiligten Gesellschaften unterschiedliche Nomenklaturen für derartige Richtlinien verwenden, ist daraus für die einen ein Consensus-Statement und für die anderen ein Experten-Statement entstanden. In jedem Fall handelt es sich bei diesem Papier um ein gemeinsames konsensuelles Statement der drei Gesellschaften, das Sie bei der Arbeit in der Praxis unterstützen soll. In diesem Sinne möchten wir auch ausdrücklich auf den Patientenbrief sowie den Arztbrief, die auf den Seiten 14 und 15 abgedruckt sind, hinweisen.

An dieser Stelle möchten wir allen Teilnehmern der Runde für die investierte Zeit und Arbeit danken. Unser besonderer Dank gilt auch den Sponsoren aus der Pharmaindustrie, ohne deren finanzielle Unterstützung in Form von „unrestricted grants“ dieses Projekt nicht möglich gewesen wäre.

In diesem Sinne zeichnen

Univ.-Prof.
Dr. Michael Blauth

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Hans Bröll

Prim. Univ.-Prof.
Dr. Peter Ritschl

Karl Buresch
Medical Dialogue

1. Osteoporose: Definition & Klassifikation

Osteoporose ist die häufigste metabolische Knochen-erkrankung beim Menschen. Nach Definition der WHO ist Osteoporose eine „systemische Erkrankung des Skelett-systems mit Verringerung der Knochenmasse und Ver-änderung der Mikroarchitektur des Knochengewebes, ver-bunden mit einer sich daraus ergebenden Abnahme der Knochenfestigkeit und mit gesteigertem Risiko für Frakturen an Prädispositionsstellen im Bereich der Wirbelsäule und der Extremitätenknochen“ [1].

Die Diagnose einer Osteoporose mittels Knochendensito-metrie laut WHO-Kriterien ist nur für die DEXA-Methode („Dual Energy X-Ray Absorptiometry“) an proximalem Ober-schenkel und LWS zulässig. Selbstverständlich kann eine Osteoporose aber auch dann diagnostiziert werden, wenn eine typische Fragilitätsfraktur bei erniedrigter (aber nicht osteoporotischer) Knochendichte eintritt (siehe Tab. 1) [2].

Allerdings wurde kürzlich von der WHO ein Tool, der soge-nannte FRAX-Algorithmus, vorgestellt, der nun für un-terschiedliche Populationen die Möglichkeit bietet, das Zehn-Jahres-Risiko für osteoporotische Frakturen auf Basis einer Reihe von Risikofaktoren (BMI, Frakturanamnese, Familien-anamnese, Begleiterkrankungen wie chronische Polyarthrit, Glukokortikoidtherapie, Rauchen, Alkohol) mit und ohne eine Knochendichtemessung zu berechnen [3, 4]. Für verschiede-ne Populationen, jedoch noch nicht für Österreich, stehen be-reits Online-Kalkulatoren zur Ver-fügung (Schweden als Referenz-land auswählen) [4] – weitere sind in Ausarbeitung. Das Zehn-Jahres-Risiko sollte daher heute neben der Knochendichte-messung selbst ebenfalls in Überlegungen zur Prävention und Therapie der Osteoporose einbezogen werden. Nach be-reits eingetretener Wirbelfraktur verliert es jedoch an Stellenwert.

Eine Klassifikation der Osteoporose ist nach unterschiedli-chen Gesichtspunkten möglich. Die Einteilung in primäre und sekundäre Osteoporose beruht auf dem Fehlen oder Vorhandensein einer relevanten Grundkrankheit oder Medi-kamenteneinnahme, die mit einer erhöhten Knochen-resorption verbunden ist. Eine erweiterte Klassifikation nach pathogenetischen Gesichtspunkten bietet Tab. 2 [5].

2. Epidemiologische Daten

US-Daten aus 1992 zeigen, dass 45% aller weißen Frauen im Alter über 50 Jahren eine Osteoporose aufweisen [6]. In Deutschland waren im Jahr 2003 geschätzte 7,8 Millionen Menschen von Osteoporose betroffen, davon ca. 6,5 Millionen Frauen [7]. Weltweit kommt es jährlich zu ca. 9 Millionen osteoporotischen Frakturen, davon etwa 1,6 Millionen Hüft- und 1,4 Millionen Wirbelkörperfrakturen (WKF) [8]. Das Lebenszeitrisiko für eine WKF beträgt für weiße europäische Frauen 16%, für weiße Männer 5% [9]. In diesem Zusammenhang ist auch darauf hinzuweisen, dass der Großteil – etwa zwei Drittel – aller Frakturen aufgrund von Bagateltraumen bei Personen vorkommt, die gar keine Osteoporose, sondern lediglich eine Osteopenie aufweisen. Für beide Zustände, Osteoporose und Osteopenie, wird in den nächsten Jahrzehnten aufgrund epidemiologischer Daten eine deutliche Zunahme prognostiziert.

Tab. 1: WHO-Diagnosekriterien für Osteoporose

Befund	T-Score*	Frakturrisiko
Normal	$\geq -1,0$	nicht erhöht
Osteopenie	$< -1,0$ bis $> -2,5$	mäßig erhöht
Präklinische Osteoporose	$\leq -2,5$	stark erhöht
Manifeste Osteoporose	$\leq -2,5$	bereits Frakturen vorhanden

*) T-Score = Standardabweichung vom mittleren Normwert eines knochen-gesunden Kollektivs junger Erwachsener der gleichen ethnischen Herkunft

Quelle: [2]



Univ.-Prof.
Dr. Harald Dobnig

Klin. Abt. für Endokrinologie
und Nuklearmed.
Medizinische Universitäts-
klinik, MU Graz



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Alfred Engel

Orthopädische Abteilung
SMZ Ost Donauspital Wien



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Ludwig Erlacher

2. Med. Abt. mit
Rheumatologie und
Osteologie
SMZ Süd, KFJ Wien



Ass.-Prof.
Dr. Gerd Finkenstedt

Klin. Abt. für Allg. Innere
Medizin, Univ.-Klinik für
Innere Medizin
MU Innsbruck



Prim. Univ.-Doz.
Dr. Titus Gaudernak

Unfallchirurgie
Landeskrankenhaus Thermen-
region Mödling

Nach internationalen Vergleichsdaten [10] liegt Österreich bei den Hüftfrakturen mit 19,7 pro Jahr und pro 10.000 Einwohner im europäischen Vergleich eher an der oberen Grenze. Laut Spitalsentlassungsstatistik (zitiert im Österreichischen Osteoporosebericht 2007 [11]) wurden im Jahr 2004 in Österreich 12.551 Frauen und 5.243 Männer mit der Hauptdiagnose „Schenkelhalsfraktur“ entlassen. Anhand von Prävalenzzahlen aus Deutschland, die auf Österreich umrechenbar sind, kann man von ca. 740.000 Osteoporosebetroffenen über 50 Jahre ausgehen, davon etwa 617.000 Frauen [11].

Gliedert man die Spitalsentlassungen mit der Hauptdiagnose „Osteoporose“ nach Geschlecht und Alter auf, so zeigt sich deutlich, dass Osteoporose vor allem ein Problem der über 70-Jährigen darstellt (Abb.1).

3. Frakturprävention/ Sturzprävention

In Europa gibt es pro Jahr etwa 17 Millionen Sturzopfer, wobei die Sturzrate mit dem Alter überdurchschnittlich zunimmt und bei Frauen um 50% höher ist als bei Männern [12]. Zu den Risikofaktoren für Stürze gehören Stürze in der Anamnese, Übergewicht, Sehstörungen (z.B. auch durch schlecht angepasste Brillen), verminderte körperliche Fitness, Gehstörungen und ungeeignetes Schuhwerk, chronische Erkrankungen, Herzkrankheiten, Hypotonie, Morbus Parkinson, Durchblutungsstörungen, Alkoholkonsum, Nykturie, Polypharmazie (Sedativa etc.) und architektonische Gegebenheiten. Da beim osteoporotischen Knochen häufig schon Bagateltraumen zu Frakturen führen, ist Sturzprävention einer der wichtigsten

Aspekte der Frakturprävention.

Einige der wichtigsten Maßnahmen zur Sturzprävention sind: die Korrektur von (Sturz-)Risikofaktoren, Kraft- und Gleichgewichtstraining, Reduktion von Psychopharmaka, soweit möglich, Therapie von relevanten Grunderkrankungen und architektonische Modifikationen.

Kommt es trotz präventiver Maßnahmen zum Sturz, so kann eine Fraktur unter Umständen durch das Tragen von Protektionssystemen (z.B. Hüftprotektoren) verhindert werden. Diese Protektoren verringern die mechanische Krafteinwirkung beim

Tab. 2: Klassifikation der Osteoporose nach pathogenetischen Gesichtspunkten

1. Osteoporose ohne erkennbare Ursache

1.1 Juvenile Osteoporose

1.2 Osteoporose des Erwachsenen

1.2.1 Idiopathische kryptogenetische Osteoporose

1.2.2 Senile Osteoporose

Eine Differenzierung der Osteoporose des Erwachsenen ist im Hinblick auf häufig unterschiedliche quantitative Knochenmasseverluste in Bezug zur Zeit nicht immer leicht durchführbar und in der Praxis von geringer Relevanz.

2. Osteoporose mit erkennbarer Ursache

2.1 Osteoporose im Rahmen von Endokrinopathien

2.1.1 Hormonmangel (z.B. Sexualhormonmangel, Vitamin-D-Mangel etc.)

2.1.2 Hormonüberschuss (z.B. Hyperkortisolismus, Hyperthyreose)

2.2 Nutritiv bedingte Osteoporose

2.2.1 Malabsorption

2.2.2 Maldigestion

2.3 Renale Osteopathie

2.4 Osteoporose infolge Immobilisation

2.5 Osteoporose infolge entzündlicher Erkrankungen

(z.B. Morbus Crohn, chronische Polyarthrit)

2.6 Osteoporose infolge neoplastischer Knochenmarkserkrankung

2.7 Steroidosteoporose

Quelle: [5]

Aufprall durch Verteilung der Aufprallenergie. Eine Studie [13] zeigte, dass sich die Inzidenz von Hüftfrakturen durch das Tragen von Hüftprotektoren um signifikante 60% verringern lässt. Der große Vorteil besteht darin, dass ein Hüftprotektor jederzeit sofort wirkt, sobald er getragen wird. Dies setzt allerdings eine optimale Compliance voraus, die in der Praxis nicht gegeben ist [14]. Eine Cochrane-Metaanalyse [15] von elf Hüftprotektor-Studien fand bei einer Risikoreduktion von 23% nur eine marginale statistische Signifikanz, wies aber auch darauf hin, dass Hüftprotektoren aus neuartigen Materialien und mit patientenfreundlichem Design eine Revision der Studie erfordern würden, weil von ihnen eine verbesserte Compliance und Adhärenz zu erwarten wäre.

4. Der osteoporotische Knochen aus orthopädischer und unfallchirurgischer Sicht

4.1 Präoperative Bestimmung der lokalen Osteoporose

Aus Sicht der Unfallchirurgie ist das Wissen um die lokale Knochenqualität sowohl im Hinblick auf die Entstehung der Frakturen als auch vor allem im Hinblick auf die Verankerung der Implantate von entscheidender Bedeutung. An präoperativ anwendbaren Methoden zur Bestimmung der lokalen Knochenqualität unter Verwendung bildgebender und mechanischer Verfahren wird derzeit an verschiedenen Zentren mit Hochdruck gearbeitet.

4.2 Besonderheiten der Osteosynthese bei osteoporotischem Knochen

Die Besonderheiten der Osteosynthese bei osteoporotischem Knochen haben in den letzten Jahren stärkere Aufmerksamkeit erhalten. Dies führte zur Entwicklung neuer Techniken und Implantate, die heute eine bessere Berücksichtigung der Notwendigkeiten bei osteoporotischem Knochenstatus ermöglichen. Dazu gehört insbesondere die Verwendung von winkelstabilen Implantaten. Durch Verwendung von Nichtkontakt-Platten mit winkelstabilen Schrauben, bei denen die Kraftübertragung nicht über die Reibung zwischen Platte und Knochen, sondern über die Kopfverriegelungsschrauben (KVS) erfolgt, kann eine hohe Primär-

stabilität erreicht und damit das Risiko von Implantatlockerungen und sekundären Instabilitäten reduziert werden. Dabei sollte die längstmögliche Platte mit dem längstmöglichen Schraubenabstand im jeweiligen Hauptfragment verwendet werden, da dies den Druck auf die einzelne Schraube reduziert und eine Verschraubung unter Ausparung des Frakturgebiets erlaubt. Auch die Verwendung bikortikaler KVS bringt gerade beim osteoporotischen Knochen Vorteile, da sich dadurch die Arbeitslänge der Schraube erhöht.

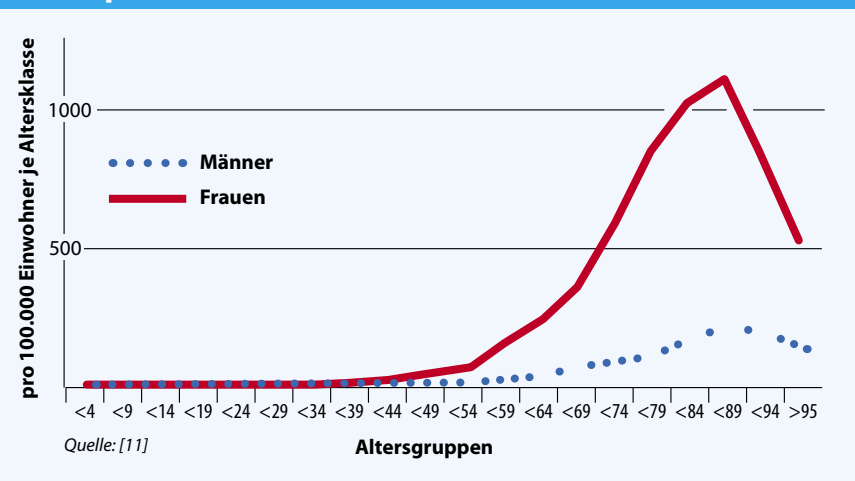
Sinnvoll sind auch Implantate, deren Kontaktfläche zum Knochen besonders groß ist. Dies trifft auf Schrauben mit größerem Kerndurchmesser ebenso zu wie auf Spiralklingen anstelle von großvolumigen Schrauben mit scharfem Gewinde.

Weiteres wird bei osteoporotischem Knochen eine relative Stabilität der Osteosynthese mit dem Ziel der Kallusbildung angestrebt. Dies gelingt vor allem mit langstreckigen Überbrückungen der Frakturzone und einer möglichst gleichmäßigen Verteilung der Kräfte über eine lange Distanz. Konzentrierte Belastungen an einer Stelle führen unweigerlich zu erneuten Frakturen oder lassen die Osteosynthese scheitern.

Es entspricht der klinischen Erfahrung, dass Implantate im osteoporotischen Knochen nicht so gut halten wie im gesunden. Trotzdem sollten gerade ältere Patientinnen nach einem Eingriff nicht immobilisiert oder mit Gips ruhiggestellt werden. Dies stellt ebenso besondere Herausforderungen an die Osteosynthese wie die Tatsache, dass alte Menschen nicht zuverlässig entlasten können.

Bei Gelenkfrakturen stellt das Therapieziel gerade beim alten

Abb. 1: Spitalsentlassungen mit Hauptdiagnose „Osteoporose“ in Österreich 2005





Dr. Günter Hipmair
Abteilung Orthopädie
Krankenhaus der Stadt Linz



Univ.-Prof.
Dr. Gerold Holzer
Univ.-Klinik für Orthopädie
MU Wien



Univ.-Prof.
Dr. Richard Kdolsky
Univ.-Klinik für
Unfallchirurgie
MU Wien



O. Univ.-Prof.
Dr. Rainer Kotz
Univ.-Klinik für Orthopädie
MU Wien



Univ.-Prof.
Dr. Martin Krismer
Univ.-Klinik für Orthopädie
MU Innsbruck

Patienten die Funktionserhaltung dar, die eine Voraussetzung für die weitere selbstständige Alltagsbewältigung ist. Dies wird durch oftmals vorhandene Behinderungen der Gegenseite erschwert. Allgemein gilt: Belastbarkeit ist wichtiger als freie Beweglichkeit.

4.3 Die Rolle der Augmentation des Knochens

Dieses Thema ist in der Unfallchirurgie erst in letzter Zeit stärker beachtet und bearbeitet worden. Die Augmentation von Knochenstrukturen mit Knochenzement wird zwar besonders in der Tumorchirurgie seit Langem angewandt. Für eine Verstärkung des Implantatsitzes sowie das Auffüllen von Knochenhöhlen nach Frakturen fehlen aber noch systematische Empfehlungen und klare Anwendungsleitlinien. Auch auf dem Gebiet der Augmentation von osteoporotischem Knochen sind neue Methoden in Entwicklung.

4.4. Besonderheiten der Endoprothetik bei osteoporotischem Knochen

Neben der systemischen generalisierten Osteoporose ist es vor allem der lokale Knochenabbau, der nach einer Hüfttotalendoprothese zu einer weiteren lokalen Osteoporose führt. So wurde 1992 von Engh und Mitarbeiter quantitativ nachgewiesen [16], dass es insgesamt durch die Implantation von Hüftendoprothesen zu einem periprothetischen Verlust an Knochen von 7–52% gegenüber dem nicht operierten Femur kommt. Dieser Knochenverlust und das „Remodelling“ des proximalen Femurabschnitts betreffen die Erweiterung des Markkanals, die Abnahme der kortikalen Knochendichte und die Knochendicke.

Die Quantifizierung dieses Knochenverlustes ist schwierig, wobei für den klinischen Alltag die Beurteilung des normalen Röntgenbildes und, falls erforderlich, die DEXA-Methode zur Verfügung stehen.

Das normale Röntgenbild ist für eine grobe Information über die lokale Osteoporose geeignet, wobei man jedoch bei der Beurteilung von Vergleichsbildern die Aufnahme-technik (Film-Fokus-Abstand, Exposition etc.) und die Patientenposition berücksichtigen muss. So kann bereits eine geringe Rotationsänderung des Femurs die Darstellung

der Kortikalisdicke und der Weite des Femurkanals deutlich beeinflussen.

Die DEXA erfasst die gesamte Knochendichte entlang des Implantats. Sie kann aber nicht unterscheiden, welche Struktur des Knochens am meisten vom Remodelling-Prozess betroffen ist. So kann z.B. keine Unterscheidung zwischen der Zunahme der Knochenporosität und der Abnahme der Knochendicke getroffen werden.

Maloney et al. [17] analysierten den Remodelling-Prozess an 48 Femora von 24 Patienten mit zementfreien und zementierten Hüftimplantaten. Der Remodelling-Prozess wurde am implantattragenden Femur und am kontralateralen Femur (Kontrollfemur) an fünf Horizontalebene und in jeder Ebene jeweils an vier Quadranten beurteilt.

Der maximale kortikale Knochenverlust war in der mittleren Portion bei den zementierten, im mittleren und mittproximalen Abschnitt bei den zementfreien Hüften zu finden. Bezogen auf die Quadranten zeigte sich bei den zementierten und zementfreien Implantaten der proximale mediale Knochenabschnitt am meisten betroffen.

Eine sehr strenge Korrelation zeigte sich zwischen der Knochenmineraldichte des Kontrollfemurs und der prozentuellen Abnahme der Knochenmineraldichte am implantattragenden Femur. Basierend auf den Daten von Maloney ist festzustellen: Je geringer die Knochendichte präoperativ ist, desto größer ist das Ausmaß des Knochenverlusts nach HTEP, unabhängig von der Fixation des Implantats. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Rahmy und Mitarbeiter [18].

Klinische Daten und eigene Erfahrungen zeigen jedoch, dass der systemischen Osteoporose keine so bedeutsame Rolle beim Hüftgelenkersatz zukommt. In einer Analyse von 376 primären Hüfttotalendoprothesen bei 365 Patienten aller Altersstufen konnte mit zementfreien Titan-schäften ein primäres Implantatüberleben von 98,3% erzielt werden [19]. Ähnliche Erfahrungen berichten Gröbl und Mitarbeiter [20].

Bei ausgeprägten Formen der Osteoporose wird neuerdings empfohlen, die Einheilung der Implantate zusätzlich durch die Gabe von Bisphosphonaten zu unterstützen [21, 22].

5. Behandlung osteoporotischer Frakturen

5.1 Wirbelsäule

Relativ viele Daten liegen zur funktionellen Therapie bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen (WKF) vor. Hier ist ein Verhaltenstraining sinnvoll, das Aspekte wie richtiges Sitzen, Aufstehen, Tragen von Lasten, richtiges Liegen, Verwendung der richtigen Matratze etc. umfasst. Dabei ist auch eine ausreichende Schmerzmedikation entscheidend, weiters regelmäßige Röntgenkontrollen im Stehen, um eventuelle Nachsinterungen rechtzeitig zu erkennen.

Der Einsatz stabilisierender Orthesen erscheint vor allem am Anfang der Therapie sinnvoll, wenn die (sofern noch nicht vorhanden) gleichzeitig einzuleitende medikamentöse Osteoporosetherapie noch nicht greifen kann und daher das Risiko für ein Frakturrezidiv besonders hoch ist. Ähnlich wie bei Hüftprotektoren besteht der große Vorteil einer solchen Orthese in ihrer sofortigen Wirkung. Im weiteren Verlauf wird, mit zunehmender Medikamentenwirkung, die Orthesebehandlung langsam abgebaut.

Nach der Funktionalität lassen sich für die Versorgung von osteoporotischen WKF drei Gruppen von Miedern unterscheiden:

- Mieder ohne Stabilisierung – diese wirken über Kompression, Propriozeption und den wärmenden Effekt; es gibt jedoch kaum gute Daten dazu.
- Mieder mit Stabilisierung/Fixierung – diese führen, je nach Tragedauer, zu einem mehr oder weniger ausgeprägten Muskelabbau.
- Semistabilisierende Mieder – diese bestehen im Wesentlichen aus einer kalt verformbaren Rückenpelotte und einem Gurtsystem.

Die operative Behandlung von osteoporotischen WKF ist bei anhaltender Schmerzhaftigkeit über zwei bis drei Wochen hinaus sowie bei raschem Höhenverlust in der ersten Woche nach Trauma angezeigt. Auch Patientinnen, die über mehrere Tage hinweg wegen der Schmerzen nicht mobilisierbar sind, profitieren von einer Zementauffüllung des Wirbelkörpers.

Die meisten osteoporotischen WKF können minimalinvasiv kypho- oder vertebroplastiert werden. Zur Kypho- und Vertebroplastie existieren zwar zahlreiche klinische und radiologische Studien – bisher fehlen jedoch mittel- und langfristige Daten. Aus diesem Grund sollten diese Methoden in Zentren mit entsprechender Erfahrung in Wirbelsäulenchirurgie zur Anwendung kommen.

Nach den bisher vorliegenden Daten kommt es bei 63 bis

97% der Patienten zu einer partiellen oder kompletten Schmerzremission oder Schmerzreduktion (gemessen mittels zehnteiliger VAS) um 3,5 bis 7,7 Punkte [23, 24]. Ein sehr häufiger radiologischer Nebenbefund ist der Zementaustritt (bis zu 87,9%), der jedoch in der überwiegenden Zahl der Fälle symptomlos bleibt [25]. Die Häufigkeit der Extravasation hängt von der Sensitivität der Untersuchungsmethode ab (die Dünnschicht-CT weist eine hohe, das Nativröntgen eine niedrige Sensitivität auf).

Komplikationen der Kypho- und Vertebroplastie sind zwar selten, können aber schwerwiegend sein und Symptome wie radikuläre Schmerzen, Parästhesien, Lähmungen oder Pulmonalembolien verursachen. Die Rate der Zementaustritte hängt von der Viskosität des Zements ab [26], weshalb Bestrebungen bestehen, Zemente mit einer hohen Anfangsviskosität und langer Bearbeitungszeit zu entwickeln. In allen Studien wurde eine in dieser Hinsicht höhere Komplikationsrate der Vertebroplastie festgestellt.

Wenn eine WKF nicht nur Schmerzen, sondern auch neurologische Ausfälle verursacht bzw. mit hoher Wahrscheinlichkeit verursachen wird, besteht eine Indikation zur offenen Dekompression und Stabilisierung. Die instrumentierte Stabilisation der betroffenen Wirbelsäulenabschnitte kann gerade im osteoporotischen Knochen schwierig sein. Kanülierte, zementierbare Pedikelschrauben erhöhen die Stabilität der Instrumentation und helfen, die Fusionsstrecke zu verkürzen [27-29].

5.2 Proximaler Humerus

Proximale Humerusfrakturen betreffen häufig Frauen über 80; zwischen 49 und 85% dieser Frakturen sind nicht oder nur minimal verschoben und einer konservativen Therapie (Gilchrist-Verband durch drei Wochen) zugänglich. Nach aktueller Literatur kommt es bei 88% der stabilen Frakturen gerade bei der älteren Patientin durch konservative Behandlung zu guten bis sehr guten Ergebnissen [30, 31].

Für die operative Behandlung stehen winkelstabile Platten-systeme, Marknägel und der endoprothetische Ersatz zur Verfügung. Die Datenlage ist widersprüchlich, die Differenzialindikation entsprechend umstritten. Weitere Studien unter Berücksichtigung der lokalen Knochenqualität werden in nächster Zeit mehr Klarheit schaffen.

5.3 Distaler Radius

Eine 45-jährige Frau hat ein Lebenszeitrisko von 21,5% für diese Verletzung [32]. Die Gesamtinzidenzrate liegt bei 260/100.000 Personenjahren, wobei der Peak bei 1.190/100.000 Personenjahren bei über 80-jährigen Frauen liegt [33].

Für Frakturen des distalen Radius stellt sich die Situation ganz



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Martin Mähring
Unfallkrankenhaus Graz



OA
Dr. Richard Maier
Chirurgische Abteilung
mit Unfallstation
Landeskrankenhaus
Thermenregion Baden



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Heinrich Resch
II. Medizinische Abteilung
Krankenhaus der
Barmherzigen Schwestern
Wien



Dr. Rafal Rosiek
Univ.-Klinik für Orthopädie
MU Innsbruck



Prim. Univ.-Prof.
Dr. Michael Wagner
Unfallchirurgische und
Sporttraumat. Abteilung
Wilhelminenspital Wien

ähnlich dar. Sie machen immerhin 17% aller Frakturen aus, wobei die am stärksten betroffene Gruppe zwischen 60 und 69 Jahre alte und häufig an Osteoporose erkrankte Frauen sind. Allerdings wird in den vorliegenden Untersuchungen selten zwischen Patientinnen mit und ohne Osteoporose unterschieden. Sowohl für extraartikuläre als auch für Gelenkfrakturen gilt: Unverschobene sowie reponierbar-stabile Frakturen können konservativ mit Gipsverband behandelt werden, während reponierbar-instabile Frakturen primär operativ behandelt werden sollten.

Bei konservativ behandelten Frakturen sind kurzfristige Nachkontrollen besonders wichtig, weil gerade bei schlechter Knochenqualität auch unter Ruhigstellung sekundäre Korrekturverluste auftreten können. Als Faustregel kann gelten, dass bei konservativer Behandlung der Ausgangsbefund am Ende der Behandlung nur wenig verbessert werden kann.

Bei jüngeren Patienten (um die 60 Jahre) finden sich bei konservativer Therapie im Vergleich zur Operation allerdings deutlich schlechtere Ergebnisse (50% Fehlstellungen, 60% schlechte Funktion, bis zu 17% M. Sudeck und 60% Langzeitschmerzen).

Bei der distalen Radiusfraktur hat sich die winkelstabile Verplattung von palmar weitgehend als Standardverfahren durchgesetzt. Auch beim osteoporotischen Knochen ist es dabei nur mehr selten notwendig, den operativen Zugang von dorsal zu wählen. Für spezielle Situationen stehen auch dorsal anzuwendende Implantatsysteme zur Verfügung.

5.4 Frakturen der langen Röhrenknochen

Die Operationsindikation wird auch beim alten Menschen großzügig gestellt. Die Behandlung sollte so wenig invasiv wie möglich sein und eine frühzeitige, möglichst sofortige Vollbelastung erlauben. Auch hier kommen in der Regel die MIPO („Minimalinvasive Platten-Osteosynthese“ – z.B. in Form einer Marknagelung), in selteneren Fällen offene Verfahren („Open Reduction and Internal Fixation“ – ORIF) zur Anwendung.

Voraussetzung für eine Nagelung sind korrekte Reposition und stabile Verankerung, wobei nach Möglichkeit dicke, auf-

gebohrte Verriegelungsnägel verwendet werden sollten. Problematisch sind weniger Trümmerfrakturen als vielmehr lange einfache Schrägfrakturen, die sich hauptsächlich im subtrochantären und im distalen Schaftbereich finden. Hier kann man mit Cerclagen bei Marknagelung eine wesentlich höhere Stabilität erreichen und das Risiko sekundärer Dislokationen und Konsolidierungsstörungen reduzieren. Es gilt das Prinzip der „funktionellen“ anstatt einer anatomischen Reposition, das heißt, die Achsenverhältnisse werden wieder hergestellt, die einzelnen Bruchstücke werden aber nicht zueinander reponiert. MIPO haben hier ebenfalls einen breiten Indikationsbereich [34, 35].

5.5 Proximales Femur

Die hüftnahen Frakturen nehmen weltweit enorm zu – für 2050 prognostiziert die WHO weltweit 6,26 Millionen Fälle – und stehen in direktem Zusammenhang mit dem Alternwerden.

Die Datenlage ist auf diesem Gebiet inhomogen, da in den Studien unterschiedliche Operationstechniken angewandt wurden. Es existieren allerdings acht Metaanalysen von 117 randomisierten, kontrollierten Studien mit insgesamt 25.307 Patientinnen.

Bei Hüft- und Schenkelhalsfrakturen ist eine Operation innerhalb von 24 Stunden anzustreben, da die Letalität mit jedem Tag um 6% ansteigt [36]. Bei pertrochantären Frakturen steigt die Letalität nach 48 Stunden ohne Operation signifikant an. Wird eine gelenkerhaltende Operation bei Schenkelhalsfraktur angestrebt, so hat diese innerhalb von sechs Stunden zu beginnen. Für extrakapsuläre Frakturen kommen entweder Gleitnägel oder dynamische Hüftschrauben (DHS) in Frage. Vergleicht man bei intrakapsulären Frakturen Osteosynthese mit Prothesenimplantation, so liegt die Reoperationsrate bei Osteosynthesen signifikant höher; andererseits besteht nach Prothesenimplantation ein höheres Risiko für Infektionen und implantatbezogene Probleme. Eine Osteosynthese von Schenkelhalsfrakturen wird beim alten Menschen daher vielfach nur noch bei eingestauchten, nicht dislozierten Abduktionsfrakturen empfohlen.

Die Patienten sollten so schnell wie möglich mobilisiert wer-

den. Prinzipiell kann die operierte Extremität schmerzadaptiert belastet werden. Neuromuskuläre Stimulation erleichtert die Frühmobilisation. Etwa 50% der Patienten kehren ins häusliche Milieu zurück (Tendenz sinkend), wobei die Mortalitätsrate bei zu Hause Betreuten geringer ist als bei in Heimen Betreuten [37]. Die Frage, ob eine Entlassung nach Hause möglich ist, hängt wesentlich vom funktionellen Status vor der Fraktur und auch davon ab, ob zum Zeitpunkt der Entlassung Gehfähigkeit gegeben ist [38]. Die Letalität innerhalb eines Jahres liegt bei 20 bis 30% und damit deutlich über jener der Normalbevölkerung [36].

5.6 Periprothetische Frakturen

Risikofaktoren für periprothetische Frakturen der Hüfte und des Kniegelenks sind vor allem eine generalisierte Osteoporose sowie lokalisierte Knochenatrophien verschiedener Ursachen.

Konservativ behandelt werden können Frakturen des großen und kleinen Trochanters, sofern sie nur gering disloziert sind. Bei frischen, wenig dislozierten Frakturen des Trochanter maior kann schlecht prognostiziert werden, in welchem Umfang die Dislokation und begleitende Schmerzen zunehmen. Alle anderen Typen der periprothetischen Femurfraktur sind operativ mit je nach Typ unterschiedlichen Verfahren zu versorgen.

Die Frage, ob die Endoprothese noch fest verankert oder locker ist, muss so gut wie möglich präoperativ beantwortet werden und bestimmt das operative Vorgehen. Lockere Prothesenimplantate müssen in der Regel auf langschäftige gewechselt werden. Bei festem Prothesensitz setzt sich die winkelstabile Plattenosteosynthese als Verfahren der ersten Wahl durch.

6. Endoprothesenlockerung

Bei den Hüfttotalendoprothesen (HTEP) hat die Revisionsrate in Österreich in den letzten zehn Jahren – bei steigender Gesamtzahl der Eingriffe (2006: über 18.000) – von 12 auf 8% leicht abgenommen, während sie bei Hemiprothesen von knapp über 15 auf ca. 23% angestiegen ist [39]. Die Hauptursachen sind laut dem schwedischen Hüftprothesenregister bei Total- und Hemiprothesen sehr verschieden verteilt. Während für HTEP die aseptische Lockerung 75% aller Ursachen für Revisionsoperationen ausmacht (tiefe Infektionen 7,2%, Dislokationen 7,1%, periprothetische Frakturen 5,5%) [40], werden im selben Register als Ursachen für Revisionen von Hemiprothesen zu 51% Dislokationen, zu 31,4% Infektionen und zu 10,8%

periprothetische Frakturen angegeben [41].

Dass der Verlust an Knochenmasse im Rahmen des periprothetischen Knochen-Remodellings größer ist als früher angenommen und sowohl zementierte als zementfreie Prothesen betrifft, wurde von Maloney bereits 1996 gezeigt [17]. Dabei hängt das Ausmaß des Knochenverlusts vor allem von der präoperativen Knochendichte ab. Perioperative Therapien mit Bisphosphonaten haben sich zum Teil als erfolgreich erwiesen, wobei diese Therapie zur Verhinderung von periprothetischem Knochenverlust nur kurzfristig wirksam ist (z.B. [42-45]). Langfristig kommt es, nicht zuletzt durch das Phänomen des „stress shielding“ durch die Prothese, dennoch zu einem Abbau von Knochenmasse [46, 47]. Einer der Gründe für aseptische Lockerungen besteht in der – individuell recht verschiedenen – biologischen Reaktion des periprothetischen Gewebes auf abgeriebene Polyäthylenpartikel, die letztlich auf dem Weg über die Ausschüttung verschiedener Mediatoren durch aktivierte Makrophagen zur Rekrutierung von Osteoklasten führen [48, 49].

Bei Osteoporose ist es sinnvoll, Standardpfannen zu verwenden, die über zusätzliche Gewindelamellen verfügen. Zementierte Prothesen werden bei osteoporotischen Frakturen international als „State of the art“ angesehen.

7. Postoperative Phase

7.1 Physikalische Therapie

Die Ziele der physikalischen Therapie nach Stabilisierung osteoporotischer Frakturen sind Schmerzbekämpfung, Erhaltung oder Verbesserung des Allgemeinzustands und des Knochenstoffwechsels sowie Verminderung des Sturzrisikos. Als Grundprinzip kann gelten: Immobilisation so kurz wie möglich, Wiedererlernen der Funktion so früh wie möglich. Dabei werden drei Phasen unterschieden.

In der Phase I, der akuten Phase, ist die Beweglichkeit noch eingeschränkt bzw. durch Verbände etc. limitiert; der Schmerz steht oft noch im Vordergrund. Ziele sind Schmerzreduktion, Bewegungsbeginn in Bewegungsmustern, die im vorgegebenen, limitierten Rahmen möglich sind, und Erhaltung der allgemeinen konditionellen Fähigkeiten. Die dazu nötigen Maßnahmen sind Patientenschulung, (Entlastungs-)Lagerung (aus der heraus bereits mit Übungen begonnen werden kann), Atemtherapie, Thermotherapie, Elektrotherapie, manuelle Lymphdrainage, Massagen, Rumpfstabilisierung und kardiovaskuläres Training.

Die Phase II ist die Wiedererlernphase, in der Bewegungen in



Prim. Univ.-Prof. Mag.
DDr. Anton Wicker

Univ.-Klinik für Physikalische
Medizin und Rehabilitation
MU Salzburg



O. Univ.-Prof.
Dr. Reinhard Windhager

Univ.-Klinik für Orthopädie
MU Graz

allen Ebenen wieder erlaubt sind und bestimmte Funktionen wiedererlernt werden sollen. Ziele sind aktive Bewegungsmuster in allen Ebenen, weitere Rumpfstabilisierung und Erreichen der alltagsspezifischen Bewegungen. Dazu werden Übungen in offener und geschlossener Bewegungskette, gezielte Rumpfstabilisierungsübungen, Übungen mit Wackelgeräten zur Förderung sensomotorischer Prozesse und kardiovaskuläres Training verwendet.

Phase III schließlich wird als Stabilisierungsphase bezeichnet. Hier geht es um Steigerung der Intensität, des Umfangs und der Dauer von Alltags- bzw. auch sportlichen Aktivitäten. Die Ziele in dieser Phase sind Wiedererreichen der uneingeschränkten Alltagsaktivität, eventuell sogar Wiedererreichen einer vorher erreichten Sportaktivität, Minimierung des Rezidivrisikos und Prävention (speziell Sturzprophylaxe). Die in dieser Phase verwendeten Maßnahmen bestehen hauptsächlich in medizinischer Trainingstherapie. Es ist bekannt, dass die Knochenfestigkeit durch mechanische Kräfte, die auf den Knochen einwirken, kontrolliert wird. Um auch im höheren Alter eine positive Knochenbilanz zu erzielen, muss gezieltes medizinisches Krafttraining mit „High impact“-Belastungen (Minimum: flottes Gehen) durchgeführt werden. Wesentliche Faktoren dabei sind Dosierung, Intensität, Anzahl der Wiederholungen, Dauer und wöchentliche Trainingsbelastung. Zahlreiche neuere Studien zeigen, dass klassische Heilgymnastik, wie sie zum Teil heute noch verordnet wird, keinen positiven Effekt auf den Knochenmineralhaushalt hat [50, 51]. Vor der unkritischen Verwendung medizinischer Trainingsgeräte in Fitness-Studios und dergleichen ist zu warnen.

Es gibt noch keine exakten Studien, die uns definitiv wissen lassen, wie groß die minimale Belastungsdosis sein muss, damit der Knochen reagiert.

Es geht um die kleinste Übungsintensität, die erreicht werden muss, um einen spürbaren Effekt in der Knochenstärke feststellen zu können.

Die Antwort des Knochens auf Belastungsreize durch Bewegung ist sehr spezifisch und von folgenden Faktoren abhängig: Ort, Reifezustand, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, generelle Aktivitätslevel der Person als interne Faktoren

und die Belastungscharakteristik (Art des Trainings, Intensität, Zahl, Dauer, Frequenz und Progression der Belastungseinheiten) als externe Faktoren [52-54].

Bei der Interpretation der vorliegenden Studien mit adäquatem Design können derzeit folgende Schlussfolgerungen im Hinblick auf ein effektives körperliches Training zur Stärkung des Knochens gezogen werden:

- Die Adaptation des Knochens auf mechanische Belastung ist dosisabhängig.
- Die Schwelle für eine effektive Belastung zur Knochenstärkung liegt je nach Ort (Oberschenkelhals, Lendenwirbelsäule etc.) zwischen 4 und 6g.
- Mit gewöhnlichem Gehen können diese Belastungen nicht erreicht werden. Forciertes Gehen (abwärts), Laufen und Springen für kurze Einheiten ist zu empfehlen.
- Zwischen 10 und 20 Belastungsreize, die die effektive Belastungsdosis überschreiten („High impact“-Belastungen), pro Tag sind notwendig, um den Knochen zu stärken.

Folgende praktische Empfehlungen zur Stärkung des Knochens durch körperliche Aktivität und für eine gesunde Lebensweise können gegeben werden:

- Den Körper in Bewegung halten – am besten täglich, zumindest jedoch dreimal pro Woche.
- Den Knochen durch „High impact“-Belastungen wie Laufen, Springen etc. fordern – gemütliches Gehen ist zu wenig.
- Qualität ist wichtiger als Quantität – einige kurze effektive Belastungen können besser sein als langes Training, bei dem die kritische Schwelle nie überschritten wird.
- Einseitiges und monotones Training vermeiden – Vielfalt und Abwechslung in den Bewegungsalltag bringen.
- Nicht überlasten – kurze Pausen sind positiv.
- Eigenes Können und eigene Leistungsfähigkeit beachten – Risiko minimieren.
- Selbst einen körperlich und geistig aktiven Weg finden, um für den Rest des Lebens den Körper, den Knochen und den Geist gesund zu erhalten.

7.2 Maßnahmen zur Verminderung von Folgefrakturen

Damit die physikalische und die medikamentöse Therapie der Osteoporose und der osteoporotischen Fraktur greifen kann und auch möglichst viele Patienten erreicht, ist das Nahtstellenmanagement von größter Wichtigkeit.

Da Patientinnen mit bereits eingetretenen Frakturen ein deutlich höheres Risiko für eine Folgefraktur gegenüber altersgleichen Kontrollpatientinnen aufweisen, sind sekundärpräventive Maßnahmen in diesem Patientenkollektiv dringend indiziert.

Jede osteoporotische Fraktur muss unbedingt Anlass für eine entsprechende Abklärung und die Einleitung einer adäquaten internistischen Therapie sein.

Sowohl die unfallchirurgischen als auch die orthopädischen Zentren sind sehr häufig die ersten, die bei einem Patienten eine auffällige oder schwere Osteoporose diagnostizieren oder suspizieren. Diese Verdachtsmomente ergeben sich aus dem Unfallmechanismus, der Fraktur selbst, dem Röntgenbefund, oder dem intraoperativen Knochenstatus.

Besondere Aufmerksamkeit ist geboten bei

- auffallend ausgeprägter Osteoporose,
- Rezidivfraktur,
- Fraktur unter laufender Osteoporosetherapie,
- Vorhandensein von Looser-Umbauzonen im Röntgen.

Erhöhtes Risiko für eine sekundäre Osteoporoseform besteht bei Niereninsuffizienz, zu niedrigem oder erhöhtem Serumkalzium, erhöhter alkalischer Phosphatase (bei normalen Leberwerten) und (v.a. systemischer) Kortisontherapie.

National wie auch international fehlt für eine differenzierte Abklärung und Einleitung einer entsprechenden Behandlung im Rahmen eines stationären Aufenthalts häufig die Zeit, da die Frakturbehandlung im Vordergrund der Bemühungen steht. Aus diesem Grunde hat sich z.B. in großen Zentren Großbritanniens ein spezieller „Fracture liaison“-Dienst etabliert, der sich mit nachweislichem Erfolg um die Nachbetreuung der Patientinnen mit Frakturen bemüht. Speziell ausgebildetes diplomiertes Krankenpflegepersonal kümmert sich dort um Aufklärung des Patienten und etwaige weitere notwendige Untersuchungen.

Da in Österreich derzeit noch keine solche Infrastruktur vorhanden ist, müssen vorerst überbrückende Maßnahmen gesetzt werden.

Bei idealen Rahmenbedingungen und Vorhandensein einer entsprechenden Infrastruktur muss bereits von unfallchirurgischer oder orthopädischer Seite eine weitere internistisch-osteologische Abklärung in die Wege geleitet werden. Wichtig ist, dass es geschieht. Jeder muss in seiner Umgebung dafür sorgen, dass die notwendigen Abläufe entsprechend institutionalisiert werden.

Da es bereits Beispiele aus dem Ausland gibt, wonach Patienten mit Refrakturen den Chirurgen geklagt haben, der es verabsäumte, sie auf eine weiter notwendige Abklärung und Behandlung hinzuweisen, ist jeder behandelnde Arzt gut beraten, die Gelegenheit des Erstkontakts entsprechend zu nützen.

Ein erster möglicher Schritt neben der Aufklärung des Patienten ist die Beigabe eines Informationsblatts an den Patienten, seinen Haus- oder Facharzt (siehe Musterformular auf den Seiten 14, 15), das den Verdacht auf Osteoporose oder die Notwendigkeit einer weiteren Abklärung und Behandlung zum Inhalt hat. Allgemeine Maßnahmen zur Verhinderung von weiteren Frakturen sind Erhaltung der Mobilität, richtige Ernährung (reich an Kalzium und Eiweiß, arm an Salz) sowie Verringerung des Sturzrisikos (s. auch Punkt 3).

7.3 Osteoprotektive Therapie

Heute steht eine Palette von pharmakologischen Therapieoptionen für Osteoporose zur Verfügung. Es lassen sich verschiedene Gruppen von Substanzen unterscheiden, nämlich knochenanabole (Parathormone) und knochenresorptionshemmende Substanzen (Kalzium, Vitamin D, Bisphosphonate, selektive Östrogen-Rezeptormodulatoren [SERM], Calcitonin und – falls dazu eine spezielle Indikation besteht – Östrogen oder Testosteron) und solche, die einen dualen Wirkungsmechanismus (antiresorptiv und leicht formationsfördernd: Strontiumranelat) aufweisen.

Dabei stellt die Substitution von Kalzium und Vitamin D die Basis jeder medikamentösen Osteoporosetherapie dar, die alleine jedoch nicht ausreicht. Gegeben werden sollten in jedem Fall zumindest 1.000–1.200mg Kalzium und 800IE Vitamin D₃ täglich.

Bei älteren Personen und/oder solchen mit Gehbehinderung, Bettlägerigkeit oder mangelnder Sonneneinstrahlung können auch 2.000IE Vitamin D₃/Tag (in öliger Lösung) das ganze Jahr hindurch verabreicht werden.

Alle bisher in Österreich durchgeführten Untersuchungen zeigen (wie auch in anderen europäischen Ländern) eine hohe Prävalenz von Vitamin-D-Mangel. Dieser betrifft sowohl die Normalbevölkerung (zumindest 30%) und im Besonderen institutionalisierte (über 80%) und stationäre Patienten (etwa 50%). Eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung hat nachweislich einen präventiven Effekt auf das Sturzrisiko bei über 70-Jährigen [55] und konnte auch im Rahmen einer in Österreich durchgeführten randomisierten Doppelblindstudie gezeigt werden [56].

Bei niedrigem Serumkalzium (und normalem Serumeiweiß oder Albumin) sollte auf jeden Fall vor Einleiten einer antiresorptiven Therapie eine einmalige „loading dose“ Vitamin D₃ von etwa 50.000IE gegeben werden gefolgt von einer wie oben vorgeschlagenen täglichen oder einmal wöchentlichen Verabreichung von Vitamin D₃. Orale Bisphosphonate können dann zeitgleich, parenterale Bisphosphonate sollten frühestens zwei Wochen nach einer solchen „loading dose“ appliziert werden.

Faktoren wie Alter, Nierenfunktion, Begleiterkrankungen, Vorbehandlung, thromboembolisches Risiko, Magen-Darm-Probleme, Ösophaguserkrankungen, Zahnstatus, akute Gelenksbeschwerden und andere Begleitumstände entscheiden letztlich über die Auswahl des Therapeutikums. Hier sei auf die aktuellen österreichischen Konsensusempfehlungen der ÖGEKM verwiesen (Abb. 2) [57].

Bei einem relativ hohen Anteil von Patienten werden Kontra-

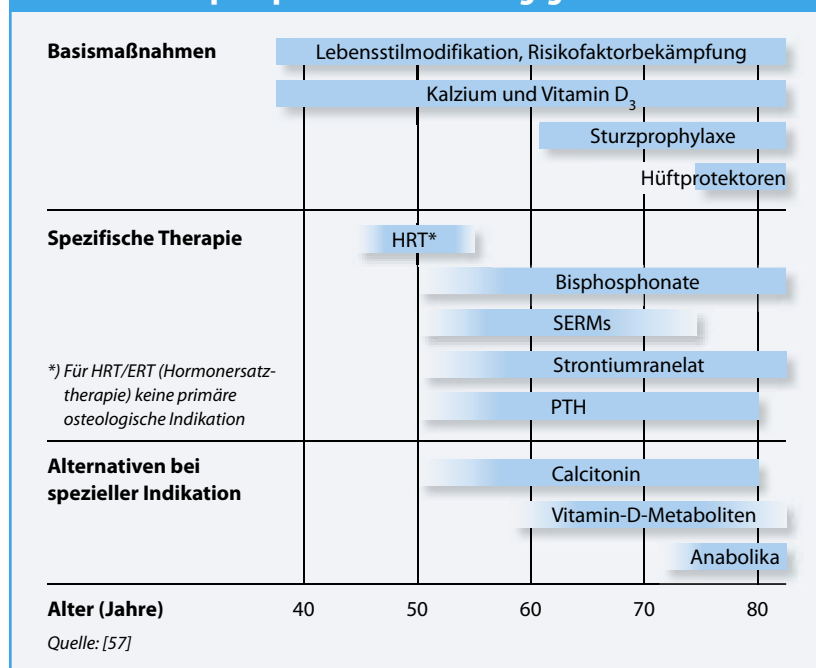
indikationen gegen eine orale Bisphosphonattherapie vorliegen, hier stellen parenterale Bisphosphonate, wie das viermal jährlich zu verabreichende Ibandronat oder das einmal jährlich zu gebende Zoledronat, eine gute Alternative dar. Bei diesen Substanzen ist eine hundertprozentige Compliance zumindest für die Erstinfusion gegeben.

Die parenteralen Bisphosphonate können gerade bei geriatrischen Patienten im Hinblick auf eine oft vorliegende Polypragmasie vorteilhaft sein. Die Grenzen der Anwendbarkeit ergeben sich durch eine im fortgeschrittenen Alter doch häufig vorhandene Einschränkung der Nierenfunktion. Für eine geplante Verabreichung von Zoledronat sollte die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bei ≥ 35 ml/min, für eine geplante Verabreichung von Ibandronat bei ≥ 30 ml/min liegen. In einer bislang einzigartigen Studie, dem „HORIZON Recurrent Fracture Trial“ [58] wurden die Patientinnen innerhalb von 90 Tagen nach einer Hüftfraktur und nach Verabreichung einer Vitamin-D-„loading dose“ (50.000–125.000 IE) über drei Jahre lang einmal jährlich parenteral mit 5mg Zoledronat oder mit Placebo behandelt. Damit konnten klinische Frakturen und klinische Vertebrafrakturen bzw. neuerliche Hüftfrakturen um 35, 46 bzw. 30% reduziert werden, wobei letztere Zahl nicht signifikant war, in erster Linie aufgrund der geringeren Anzahl von Frakturereignissen. Diese Studie hat den eindeutigen Nachweis erbracht, dass das Prinzip der parenteralen Bisphosphonatgabe nach frischer Fraktur sinnvoll ist. Ein zeitlicher Abstand von mindestens zwei Wochen

zum Frakturereignis wird für die Verabreichung als am günstigsten betrachtet. Eine Verabreichung innerhalb eines kürzeren Zeitraumes wird noch diskutiert und daher derzeit nicht empfohlen. Kürzlich wurde von der Europäischen Zulassungsbehörde die Indikation für die parenterale Zoledronatinfusion auch auf Männer mit einem erhöhten Risiko für Frakturen, einschließlich solchen mit einer kürzlich erlittenen niedrig-traumatischen Hüftfraktur, ausgeweitet.

Unter dem Kollektiv mit Frakturen wird es auch einen größeren Anteil an Patientinnen geben, bei denen eine anabole Therapieform mit einem Parathormon (Teriparatid oder PTH 1-84) indiziert ist. Hier sei auf die Konsensusempfehlung der ÖGEKM zur PTH-Therapie verwiesen [59]. Mikro-CT-Untersuchungen zeigten, dass sich unter PTH-Therapie sowohl die Zahl als auch die Dicke der Trabekel erhöht und die Struktur sich somit der eines physiologisch gesunden Knochens annähert. Nicht zu-

Abb. 2: Therapieoptionen in Abhängigkeit vom Alter



letzt wurde gezeigt, dass die Wundheilung nach Fraktur durch Parathormon (Teriparatid) verbessert werden kann [60]. Auch für die Behandlung der glukokortikoidinduzierten Osteoporose von Frauen und Männern hat sich das Konzept der PTH-Therapie als äußerst wirksam erwiesen; entsprechende Zulassungen für Teriparatid liegen inzwischen vor.

Aufgrund der aktuellen Studienlage wird eine anti-resorptive Therapie im Anschluss an eine Parathormonbehandlung empfohlen.

Bei schwerer Osteoporose soll ein rascher Knochenaufbau erreicht werden, der in einem zweiten Schritt mittels anti-resorptiver Therapie erhalten werden sollte [61]. Das optimale Therapieregime im Wechsel von anaboler zu anti-resorptiver Therapie wird derzeit in verschiedenen Studien untersucht.

Bei Patientinnen mit manifester Osteoporose wurden mit Teriparatid Reduktionen von typischen Fragilitätsfrakturen im Ausmaß von 50% festgestellt [62]. Es gibt mittlerweile auch eine Metaanalyse über den Effekt auf Wirbelsäulenschmerzen [63]. Die Schmerzreduktion ist deutlich und hält bis zu 30 Monate nach Beendigung der Teriparatidtherapie an [64]. Patientinnen mit auffälliger Osteoporose und speziell solche, die aktuell bereits eine pharmakologische Osteoporosetherapie erhalten, sollten in einem Zentrum vorgestellt werden, das metabolische Knochenstoffwechselstörungen abklärt und die 18- bis 24-monatige Parathormontherapie indiziert und therapeutisch begleitet.

Zur Kombinationstherapie „Parathormon“ und „Bisphosphonate“ lässt sich festhalten, dass eine zeitlich vorgeschaltete anti-resorptive Therapie die Knochenformationsphase unter Parathormon vielleicht etwas später ansteigen lässt, das knochenanabole Potenzial dadurch jedoch keineswegs eingeschränkt wird. Zur gleichzeitigen Gabe beider Substanzen gibt

es keinerlei Empfehlung; es ist aufgrund der bisherigen Datenlage abzulehnen.

7.4 Beeinflussung der Knochenheilung durch Medikamente

Auch hinsichtlich der Knochenheilung nach Fraktur ist eine an Kalzium, Vitamin D und Eiweiß reiche Ernährung (und ggf. die zusätzliche Substitution von Kalzium und Vitamin D) die Basis. Perorale Bisphosphonate können auch in der Heilungsphase weitergegeben werden. Eine Erst- oder Wiederholungsverabreichung parenteraler Bisphosphonate soll nach derzeitigem Wissensstand hingegen frühestens zwei Wochen nach dem Frakturereignis erfolgen. Parathormon (Teriparatid) dürfte die Frakturheilung positiv beeinflussen [65].

8. Conclusio

Die Inzidenz und Prävalenz der Osteoporose wie auch der osteoporotischen Frakturen stellen ein großes Gesundheitsproblem dar, das sich auch in den kommenden Jahren weiter vergrößern wird. Für eine optimale Betreuung der Betroffenen sind hohe Anforderungen an das Gesundheitssystem zu stellen. Eine verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit – gerade zwischen den Fachgruppen der Internisten/Osteologen, Orthopäden und Unfallchirurgen – ist das Gebot der Stunde und war auch der Leitgedanke für die Erstellung dieses Papiers.

Jeder Patient, der mit einer Fraktur auf einer unfallchirurgischen oder orthopädischen Abteilung invasiv behandelt wird, muss unbedingt bezüglich einer vorliegenden Osteoporose evaluiert werden.

Die Autoren gehen davon aus, dass eine rasche und suffiziente Therapie ökonomischer ist als die chirurgische Versorgung weiterer Frakturen. ■

VERWENDETE ABKÜRZUNGEN:

BMI = Body Mass Index
DEXA = Dual Energy X-Ray Absorptiometry
HTEP = Hüfttotalendoprothese

KVS = Kopfverriegelungsschrauben
MIPO = Minimal-invasive Plattenosteosynthese
ORIF = Open Reduction and Internal Fixation

PTH = Parathormon
WHO = World Health Organisation
WKF = Wirbelkörperfraktur

IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Österreichische Ärztekammer, Verlagshaus der Ärzte GmbH, Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, presse.verlag@oakat; Chefredaktion: Mag. Martin Stickler, Dr. Agnes M. Mühlgassner; Verlagsleitung ÖÄZ, Anzeigenleitung: Ulrich P. Pachernegg DW 18; **In Kooperation mit:** Medical Dialogue Kommunikations- und PublikationsgmbH. (Redaktionelle Umsetzung), Lederergasse 22/16, A-1080 Wien, Tel.: 01/4021754, Geschäftsführung: Karl Buresch, Redaktion dieser Ausgabe: Dr. Norbert Hasenöhr; **Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich:** Vorsitz: Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Bröll, Univ.-Prof. Dr. Michael Blauth, Prim. Univ.-Prof. Dr. Peter Ritschl; Teilnehmer: Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig, Prim. Univ.-Prof. Dr. Alfred Engel, Prim. Univ.-Doz. Dr. Ludwig Erlacher, Ass.-Prof. Dr. Gerd Finkenstedt, Prim. Univ.-Doz. Dr. Titus Gaudernak, Dr. Günter Hipmair, Univ.-Prof. Dr. Gerold Holzer, Univ.-Prof. Dr. Richard Kdolsky, O. Univ.-Prof. Dr. Rainer Kotz, Univ.-Prof. Dr. Martin Krismer, Prim. Univ.-Prof. Dr. Martin Mähring, OA Dr. Richard Maier, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch, Dr. Rafal Rosiek, Prim. Univ.-Prof. Dr. Michael Wagner, Prim. Univ.-Prof. Mag. DDR. Anton Wicker, O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager; **Layout & DTP:** Konstantin Riemerschmid, **Fotos:** Hans Ringhofer; **Titelbild:** „Die drei Lebensalter“, Gustav Klimt, Galleria Nazionale d'Arte Moderna, Rom; **Auflage:** 12.000 Exemplare; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshauses der Ärzte GmbH. oder der Medical Dialogue GmbH; Mit freundlicher Unterstützung der Firmen Eli Lilly, Novartis, Nycomed, Roche.

Beilage zum Entlassungsbrief bei Patienten mit Verdacht auf Osteoporose oder bei gesicherter Osteoporose.

Sehr geehrte Patientin! Sehr geehrter Patient!

Es besteht bei Ihnen der Verdacht auf Knochenschwund („Osteoporose“) mit erhöhter Anfälligkeit für Knochenbrüche. Aus diesem Grunde wurde bei Ihnen bereits während des stationären Aufenthalts mit einer Osteoporose-Basistherapie begonnen.

Diese Basistherapie besteht aus ca. 800 Einheiten Vitamin D₃ und 1.000mg Kalzium. In weiterer Folge ist es sinnvoll, eine Knochendichtemessung bei Ihnen durchzuführen, zu der Sie Ihr Hausarzt oder Facharzt zuweisen wird. Eventuell ergibt sich daraus eine weitere Zusatztherapie.

Wie bei Bluthochdruck oder erhöhten Cholesterinwerten ist auch die Behandlung der Osteoporose eine mehrjährige Therapieform, die von Ihrem Hausarzt oder Facharzt kontrolliert werden soll.

Die Osteoporose ist heute ein weltweites Gesundheitsproblem und wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als eine der zehn wichtigsten und teuersten Volkskrankheiten eingestuft. Die Osteoporose betrifft in erster Linie Frauen, aber auch Männer können daran erkranken. Es ist bekannt, dass Osteoporose zu einem deutlich erhöhten Knochenbruchrisiko führt. Am häufigsten treten Speichen-, Oberschenkelhals- und Wirbelkörperbrüche auf.

Meist kann Osteoporose heute einfach und sicher durch eine Knochendichtemessung (DEXA) nachgewiesen werden.

Wie kann man vorbeugen?

Noch vor Auftreten eines Knochenbruchs ist eine Basistherapie zu empfehlen. Dazu gehört „knochenbewusster“ Lebensstil mit Bewegung, Muskeltraining und Wirbelsäulengymnastik in Kombination mit einer kalziumreichen Ernährung und Vitamin-D-Substitution.

Große Studien belegen, dass durch konsequente Osteoporosebehandlung und Vorbeugung ein großer Teil von osteoporosebedingten Knochenbrüchen verhindert werden kann.

In diesem Sinne zeichnen im Jänner 2009



Österr. Gesellschaft
zur Erforschung des
Knochens und Mineral-
stoffwechsels (ÖGEKM)



Wichtiger Hinweis für Ihren behandelnden Arzt!

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege!

Wir haben bei Ihrer Patientin/Ihrem Patienten aufgrund eines hochgradigen Osteoporoseverdachts mit der Basismedikation Kalzium und Vitamin D₃ begonnen. Insgesamt sollten zusätzlich zu einer kalziumreichen Kost täglich rund 1.000mg Kalzium und zumindest 800IE Vitamin D₃ zugeführt werden. Bei gehbehinderten, bettlägerigen oder Patienten mit allgemein geringer Sonnenexposition sollten das ganze Jahr hindurch 2.000IE Vitamin D₃ pro Tag verabreicht werden! Weiters haben wir ein Gymnastikprogramm empfohlen.

Zur weiteren Osteoporoseabklärung empfehlen wir die Durchführung einer Knochendichtemessung (DEXA-Messung), wobei für eine spezifische medikamentöse Therapie nicht unbedingt osteoporotische Knochendichtewerte vorliegen müssen. Für den Ausschluss einer sekundären Osteoporose sollte man folgende Laboruntersuchungen durchführen: Serumkalzium, Serumphosphat, Gesamteiweiß, Nieren- und Leberparameter, Alkalische Phosphatase, Serumkreatinin, BSG, Blutbild, evtl. Serum-elektrophorese. Im speziellen Fall kann auch die Erhebung eines oder mehrerer Spezial-Laborparameter indiziert sein (z.B. weibliche oder männliche Geschlechtshormone, 25-Hydroxy-Vitamin D, Parathormon, ein Knochenumbaumarker [wie z.B. Osteocalcin oder Serum-Crosslaps] oder TSH).

Folgende perorale Präparate sind bei der postmenopausalen Osteoporose wirksam:

- Alendronat (Fosamax®), 10mg/Tag oder 70mg/Woche
- Risedronat (Actonel®), 5mg/Tag oder 35mg/Woche
- Raloxifen (Evista®), 60mg/Tag
- Strontiumranelat (Protelos®), 2g/Tag (bei Unverträglichkeit von oralen Bisphosphonaten)

Folgende parenterale Bisphosphonate stehen zur Verfügung, jedoch schränkt das Erstattungssystem die Gabe auf Unverträglichkeit der oralen Präparate ein:

- Ibandronat (Bonviva®), 3mg/3ml i.v. alle drei Monate als Injektion
- Zoledronat (Aclasta®), 5mg i.v. als Kurzinfusion einmal jährlich

Bei vorbehandelten PatientInnen mit einer osteoporotischen Fraktur, bei PatientInnen mit auffälligem Knochendichteverlust oder mit einem laborchemischen und histologischen Befund einer „Low turnover“-Osteoporose ist eine anabole Therapie indiziert:

- Teriparatid; Forsteo®, 20µg 1x täglich sc., über 18 Monate
 - PTH (1-84); Preotact®, 100µg 1x täglich sc., über max. 24 Monate
- Diese Verschreibungen erfolgen meist über ein Osteoporosezentrum.

Ziel der Osteoporosetherapie ist eine Steigerung der Knochenfestigkeit mit Abnahme des Frakturrisikos. Knochendichtewerte sind für die Basis-Osteoporosedagnostik äußerst wertvoll. Änderungen der Knochendichte unter der Therapie reflektieren hingegen nur zu einem geringen Teil deren Wirksamkeit.

In diesem Sinne zeichnen im Jänner 2009



Österr. Gesellschaft
zur Erforschung des
Knochens und Mineral-
stoffwechsels (ÖGEKM)



Österr. Gesellschaft für Unfallchirurgie (ÖGU)

Mit freundlicher Unterstützung von

Lilly

FORSTEO[®]
Teriparatid Injektion

NOVARTIS

Aclasta[®]

NYCOMED

Preatact

Roche

Bonviva[®]
Inaktivierungslösung

LITERATUR: 1. Keine Autoren angegeben, Am J Med 1993;95(5A):15-78S. 2. WHO: Technical Report Series. 1994;(843). 3. Kanis JA, Osteoporos Int 2008;19(4):385-397 4. WHO Fracture Risk Assessment Tool. www.shef.ac.uk /FRAX/index.htm. 5. Bröll H und Dambacher MA. 1998, Balingen: Spitta-Verlag. ISBN. 6. Melton LJ, 3rd, J Bone Miner Res 1992;7(9):1005-1010. 7. Haussler B, Osteoporos Int 2007;18(1):77-84. 8. Johnell O und Kanis JA, Osteoporos Int 2006;17(12):1726-1733. 9. Cummings SR und Melton LJ, Lancet 2002;359(9319):1761-1767. 10. Kanis JA, J Bone Miner Res 2002;17(7):1237-1244. 11. Rieder A, Österreichischer Osteoporosebericht. 2007. 12. Gillespie LD, Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD000340. 13. Kannus P, N Engl J Med 2000;343(21):1506-1513. 14. Sawka AM, Osteoporos Int 2005;16(12):1461-1474. 15. Parker MJ, Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD001255. 16. Engh CA, J Bone Joint Surg Am 1992;74(7):1009-1020. 17. Maloney WJ, Clin Orthop Relat Res 1996;(333):15-26. 18. Rahmy AI, Osteoporos Int 2004;15(4):281-289. 19. Zweymüller K, Interact Surg 2007;2(3-4):197-205. 20. Grübl A, J Bone Joint Surg Am 2002;84-A(3):425-431. 21. Jablonski M, Ortop Traumatol Rehabil 2006;8(2):226-231. 22. Shanbhag AS, J Am Acad Orthop Surg 2006;14(4):215-225. 23. Hadjipavlou AG, J Bone Joint Surg Br 2005;87(12):1595-1604. 24. Hulme PA, Spine 2006;31(17):1983-2001. 25. Mousavi P, J Neurosurg 2003;99(1 Suppl):56-59. 26. Baroud G, Spine 2006;31(22):2562-2568. 27. Burval DJ, Spine 2007;32(10):1077-1083. 28. Chang MC, Spine 2008;33(10):E317-324. 29. Frankel BM, J Neurosurg Spine 2007;7(1):47-53. 30. Gaebler C, Acta Orthop Scand 2003;74(5):580-585. 31. Gerber C, J Bone Joint Surg Br 2004;86(6):848-855. 32. Kanis JA, Osteoporos Int 2000;11(8):669-674. 33. Brogren E, BMC Musculoskelet Disord 2007;8:48. 34. Müller ME, 1992: Springer-Verlag. ISBN 0003540538194. 35. Winqvist RA, J Bone Joint Surg Am 1984;66(4):529-539. 36. Schulze Raestrup U, Unfallchirurg 2008;111(2):65-70. 37. Ensrud KE, Am J Med 1997;103(4):274-280. 38. Broos PL, Int Surg 1989;74(3):191-194. 39. GÖG, Österreichisches Register für Hüftendoprothetik. 40. The Swedish Hip Arthroplasty Register 2004 www.jru.orthop.gu.se/. 41. The Swedish Hip Arthroplasty Register 2007 www.jru.orthop.gu.se/. 42. Kesteris U, Aspenberg P, J Bone Joint Surg Br 2006;88(8):993-996. 43. Shetty N, J Bone Joint Surg Br 2006;88(10):1309-1315. 44. Shetty NR, J Bone Joint Surg Br 2006;88(4):455-459. 45. Yamasaki S, Osteoporos Int 2007;18(7):1009-1015. 46. Huiskes R, Orthopedics 1989;12(9):1255-1267. 47. Radl R, J Bone Joint Surg Br 2000;82(8):1151-1155. 48. Horowitz SM, J Biomed Mater Res 1998;41(3):468-473. 49. Schmalzried TP, Clin Orthop Relat Res 1992;(274):60-78. 50. Daly RM, J Bone Miner Res 1999;14(7):1222-1230. 51. Preisinger E, Br J Sports Med 1996;30(3):209-212. 52. Kerr D, J Bone Miner Res 1996;11(2):218-225. 53. Lohmann TG: Symposium American College of Sports Medicine - Annual Assembly. Indianapolis 2008. 54. Vuori I: Symposium American College of Sports Medicine - Annual Assembly. Indianapolis 2008. 55. Bischoff-Ferrari HA, JAMA 2004;291(16):1999-2006. 56. Pfeifer M, Osteoporos Int 2008;e-pub 2008/07/17;doi:10.1007/s00198-008-0662-7. 57. ÖGEMK: Konsensus, Österr Ärztezeitung 2007;Suppl. August. 58. Lyles KW, N Engl J Med 2007;357:nihpa40967. 59. ÖGEMK: Konsensus, Österr Ärztezeitung 2007;Suppl. März. 60. Iolascon G, Aging Clin Exp Res 2007;19(4 Suppl):22-25. 61. Black DM, N Engl J Med 2005;353(6):555-565. 62. Neer RM, N Engl J Med 2001;344(19):1434-1441. 63. Nevitt MC, Osteoporos Int 2006;17(2):273-280. 64. Nevitt MC, Osteoporos Int 2006;17(11):1630-1637. 65. Alkhiary YM, J Bone Joint Surg Am 2005;87(4):731-741

Pathophysiology of osteoporosis

Wolfgang Sipos¹, Peter Pietschmann^{2,3}, Martina Rauner⁴, Katharina Kersch-Schindl⁵ and Janina Patsch³

¹Medical Clinic II, University of Veterinary Medicine Vienna, Vienna, Austria

²Ludwig Boltzmann-Institute of Aging Research, Vienna, Austria

³Center for Physiology, Pathophysiology and Immunology, Department of Pathophysiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

⁴Division of Endocrinology, Diabetes and Bone Diseases, Department of Medicine III, Technical University, Dresden, Germany

⁵Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Received August 5, 2008, accepted after revision September 16, 2008

Pathophysiologie der Osteoporose

Zusammenfassung. Die Osteoporose ist eine klassische altersassoziierte Erkrankung, welche Frauen häufiger als Männer betrifft. Die Hypothese, daß die Osteoporose infolge einer Östrogendefizienz auftritt, wurde bereits 1941 von Albright et al. [1] aufgestellt. Die molekularbiologischen Wirkungsmechanismen der Östrogendefizienz postmenopausaler Frauen sowie älterer Männer werden in einer Vielzahl laufender Studien untersucht. Die Östrogendefizienz hat sowohl direkte als auch indirekte Einflüsse auf den Knochenmetabolismus, welche allesamt zu einer intensivierten Osteoklastogenese führen. Diese Übersichtsarbeit beleuchtet sowohl die endokrinologischen als auch die osteoimmunologischen Mechanismen, die zur Involutionsosteoporose führen.

Schlüsselwörter: Osteoporose, Knochenremodeling, Osteoblast, Osteoklast, Osteoimmunologie, Schwein

Summary. Osteoporosis is a classical age-related disease that affects women more often than men. The hypothesis that osteoporosis is a consequence of estrogen deficiency, has been proposed as early as 1941 by Albright and colleagues [1]. The exact mechanisms of this steroid hormone deficiency in postmenopausal women as well as in the elderly men are continuously being unraveled. Collectively, estrogen deficiency has direct as well as indirect impacts on bone metabolism all of which promote osteoclastogenesis. This review aims at shedding light on the endocrine and osteoimmunological mechanisms that lead to involutional osteoporosis.

Key words: Osteoporosis, bone remodeling, osteoblasts, osteoclasts, osteoimmunology, pig

Introduction

Osteoporosis is one of the major public health problems associated with aging. It is currently defined as a skeletal disorder characterized by compromised bone strength predisposing a person to an increased risk of fracture. Bone strength is influenced by bone density and bone quality (Figs. 1, 2) [2]. There is a clear correlation between each standard deviation (SD) decrease in bone mineral density and the risk of fracture. A BMD value between 1 and 2.5 SD below the mean value for young adults is referred to as osteopenia. Osteoporosis is defined as BMD more than 2.5 standard deviations below the adult mean value [3]. This classification originally has been proposed by the WHO in 1994 for the hip BMD of postmenopausal Caucasian women, but in clinical practice is also used for DXA measurements at the lumbar spine as well as for men. It is well known that involutional osteoporosis is primarily a consequence of estrogen deficiency, but it also has to be kept in mind, that there is a huge bulk of additional factors that contribute to the pathogenesis of osteoporosis such as genetic and life-style factors as well as nutrition and the intake of medications. From a clinical point of view, primary and secondary forms of osteoporosis can be distinguished. This review focuses on involutional osteoporosis, the most frequent form of primary osteoporosis.

Correspondence: Wolfgang Sipos, DVM, Associate Professor, Medical Clinic II, University of Veterinary Medicine Vienna, Veterinärplatz 1, 1210 Vienna, Austria.
 Fax: ++43-1-25077 5297, E-mail: wolfgang.sipos@vu-wien.ac.at

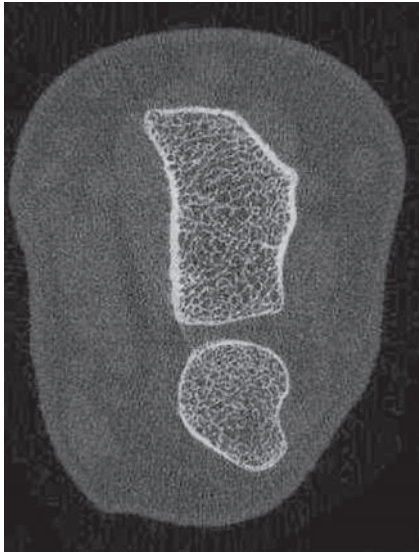


Fig. 1: Normal bone microarchitecture as assessed by high resolution peripheral QCT



Fig. 2: Disturbed trabecular microarchitecture in a patient with osteoporosis (high resolution peripheral QCT)

In the early 1980s Riggs and Melton proposed the existence of two discrete types of involitional osteoporosis: postmenopausal (type 1) and senile (type 2) osteoporosis [4]. Postmenopausal women experience both types, whereas men undergo type 2 osteoporosis. At menopause, women experience an accelerated, transient phase (that may result in type 1 osteoporosis), which is most apparent over the subsequent decade after menopause and involves mainly trabecular bone. The slow, continuous phase of bone loss in the elderly men resembles the late, slow phase in postmenopausal women and affects both trabecular and cortical bone. While postmenopausal osteoporosis was recognized to be caused by estrogen deficiency, senile osteoporosis

was attributed to aging processes including osteoblast dysfunction.

In 1998 the type 1/type 2 model was revised and from now on termed “unitary model of osteoporosis in postmenopausal women and aging men” [5]. In the unitary model, estrogen deficiency was proposed to be the main cause of both phases of bone loss in postmenopausal women and osteoporosis in elderly men.

The following section deals with the multiple effects of estrogens on bone cells and mineral homeostasis. Before that, the main cell types, which are involved in bone remodeling, which is indispensable for repairing microdamage, adapting the skeleton to mechanical loading, and maintaining calcium and phosphorus homeostasis, will be reviewed. The process of bone remodeling is based upon the coupled action of bone-resorbing cells (osteoclasts) and bone-forming cells (osteoblasts). Osteoblasts, as well as many other cell types such as adipocytes, chondrocytes, fibroblasts and myoblasts, differentiate from mesenchymal stem cells [6]. Osteoclasts, on the contrary, are derived from the hematopoietic mononuclear lineage (Fig. 3). Two cytokines, which are mainly produced by bone marrow stromal cells and osteoblasts, are essential for osteoclastogenesis: macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL), which belongs to the tumor necrosis factor (TNF) superfamily. RANK is the receptor for RANKL and is expressed on mononuclear osteoclast precursors. Osteoprotegerin (OPG), which is also produced by stromal cells and osteoblasts, is a natural decoy receptor for RANKL and thus antagonizes the osteoclastogenic action of RANKL. These interactions are currently under investigation with regard to their potential for the treatment of osteoporosis [for reviews see 7, 8].

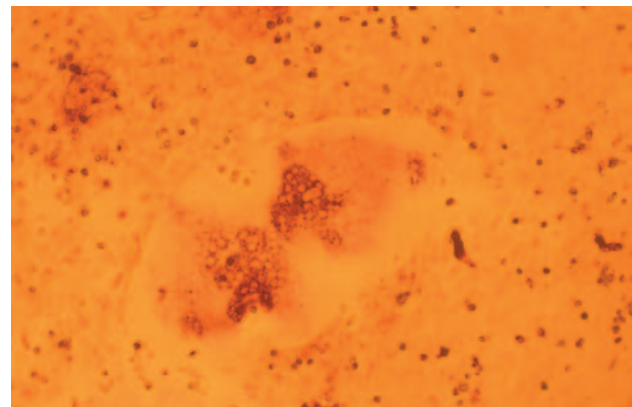


Fig. 3: Osteoclasts (in this case an osteoclast generated from porcine bone marrow) are defined as multinucleate, tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) positive cells that have the ability to form resorption pits on bone

Bone homeostasis-related mechanisms of estrogens

Estrogen exhibits both skeletal and extraskelatal activities that – in case of their deficiency – contribute to the pathogenesis of osteoporosis. Skeletal activities may be divided into direct and indirect ones. Direct skeletal activities are based upon estrogen receptors on osteoblasts and osteoclasts [9–11], whereas indirect activities of estrogens are mediated by estrogen receptors on various other cell types including stromal cells, which upregulate OPG upon estrogen exposure [12], and cells of the immune system that influence bone homeostasis. Immune cell-osteoblast/osteoclast interactions are investigated in the field of osteoimmunology and will be described later. Estrogen deficiency in postmenopausal women leads to an upregulation of RANKL on bone marrow cells, which is an important determinant of increased bone resorption [13], whereas estrogen itself stimulates OPG production in osteoblasts and thus exerts anti-resorptive effects on bone (Fig. 4) [14]. Effects of extraskelatal estrogen deficiency are mainly based upon increased renal calcium excretion and decreased intestinal calcium absorption [15–17]. Estrogen deficiency also goes hand in hand with a continuous increase in serum parathyroid hormone (PTH) levels. This secondary hyperparathyroidism is a compensatory mechanism for net calcium losses in the aging body on the one hand while estrogen also seems to have a direct depressive action on the parathyroid gland on the other hand [5, 18]. Additionally, estrogen deficiency increases the sensitivity of bone to PTH [19]. Other mechanisms that are responsible for inadequate intestinal calcium absorption in the elderly are vitamin D deficiency, the

impaired metabolism of vitamin D to its active form and a decrease in intestinal vitamin D receptors [20–22]. Estrogen treatment was found to increase both serum Vitamin D levels and calcium absorption in postmenopausal osteoporotic women [20].

Osteoimmunology

Many of the indirect effects of estrogens or estrogen deficiency on bone are mediated by immune cells and consequently are subject of the field of osteoimmunology, which analyses the interactions between bone and immune cells. As early as 1989 it has been known that there are some correlations between estrogen treatment and systemic cytokine release [23]. Meanwhile, it is well known that the production of many different cytokines and other inflammatory mediators, such as interleukin (IL)-1, IL-6, TNF- α , and prostaglandin E₂, are involved in the pathogenesis of osteoporosis. Although most studies concentrated on the effects of these mediators on osteoclastogenesis, fewer studies described the effects on osteoblasts. Nevertheless, it is also known since the late 1980s, that estrogen treatment increases the production of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and transforming growth factor (TGF)- β by osteoblastic cells [24, 25].

More recent studies deal with the effects of estrogen deficiency on T cell function. It could be demonstrated that estrogen withdrawal results in increased production of IL-7, leading to T cell activation. This is accompanied by an increased production of interferon (IFN)- γ and TNF- α by T cells [26, 27]. One major action of IFN- γ is the upregulation of major histocompatibility complex (MHC) class II molecules on antigen presenting cells, such as bone marrow macrophages and dendritic cells. This leads to a further activation of T cells, which now produce more RANKL and TNF- α . As already mentioned, these two cytokines have a pronounced osteoclastogenic activity. The effects of IFN- γ on bone metabolism are scientifically challenging, as IFN- γ acts as pro-osteoclastogenic cytokine in the context of ovariectomy [28], whereas it is regarded as anti-osteoclastogenic in general [7].

T cells in fact seem to notably contribute to the pathogenesis of osteoporosis. Data from our laboratory indicate that the CD8⁺ CD57⁺ subset is expanded in women suffering from osteoporotic fractures [29]. Moreover, these cells produce the proinflammatory cytokine TNF- α . Notably, the postmenopausal phase is accompanied by a progressive proinflammatory status, which is evidenced by the increase of systemic IL-1, IL-6,

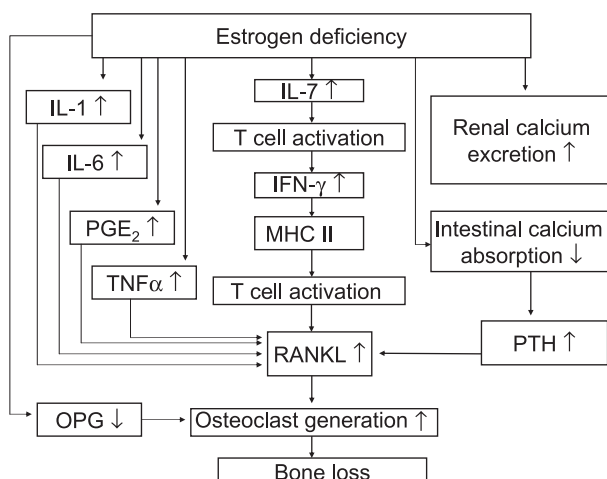


Fig. 4: A model of the effects of estrogen deficiency on bone loss, PGE₂ prostaglandin E₂, OPG osteoprotegerin, MHC II major histocompatibility complex class II molecules

and TNF- α [30]. This proinflammatory status has also been associated with aging in general and is referred to as “inflammaging” [31]. Data from our laboratory indicate that “inflammaging” is gender specific: in elderly women T cells produce more IFN- γ when compared to young women, whereas in men no effect of age on IFN- γ production was seen [32]. Similar to what has been observed with IFN- γ , T cells unexpectedly also may be highly bone-protective through interacting with B cells involving CD40-CD40 ligand co-stimulation, which is followed by a consecutively upregulated OPG production by B cells [33].

Accumulating oxidative stress is a common feature of the aging organism. It has been demonstrated in ovariectomized mice, that estrogen deficiency also causes an accumulation of reactive oxygen species in the bone marrow, leading to a proinflammatory state caused by an increased production of TNF- α by activated T cells through upregulation of the costimulatory molecule CD80 on dendritic cells [34]. In this experimental setting, bone loss could be prevented by the treatment of mice with antioxidants or CTLA4-Ig, which is an inhibitor of the CD80/CD28-pathway of co-stimulation. This goes in line with previous observations, that ovariectomy increases the antigen-presenting potential of dendritic cells approximately 5 fold, whereas it enhances that of bone marrow macrophages approximately 2 fold [35].

The fate of mesenchymal stem cells is essential for the pathogenesis of osteoporosis

As already mentioned, osteoblasts as well as adipocytes originate from mesenchymal stem cells. This becomes obvious when keeping in mind that red bone marrow turns into yellow bone marrow with aging. Even though aging has negative effects on osteoblast production and activity, it supports the development and production of adipogenic cells. In contrast to the hematopoietic bone marrow of neonatal mammals where adipocytes are scarce, adipocyte number and size increase with age and lead to the appearance of fatty marrow. Intracellular and extracellular signals determine the fate of the mesenchymal stem cells to differentiate into certain specialized cell types. The expression of *runx2* (runt-related transcription factor, also termed *cbfa1*) is essential for commitment to the osteoblast lineage, whereas PPAR γ 2 (peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2) induces the differentiation of adipocytes [36–38]. Lecka-Czernik

(1999) could demonstrate that PPAR γ 2 concomitantly to inducing the differentiation of adipocytes inhibits the differentiation of osteoblasts and therefore acts as a key regulator of osteoblast and adipocyte differentiation [39]. Furthermore, it has been shown that ectopic expression of recombinant PPAR γ 2 in osteoblastic cells irreversibly suppressed *runx2/cbfa1* expression and the osteoblast phenotype and converted these cells into terminally differentiated adipocytes [40]. In a very recent report, Taleb et al. demonstrated the supportive action of the cysteine protease cathepsin S on adipocyte differentiation and in fact proposed cathepsin S as a novel biomarker of adiposity since the circulating levels of cathepsin S were positively correlated with the body mass index, body fat, and plasma triglyceride levels [41]. In conclusion, research on osteoporosis reoriented from solely investigating osteoclast hyperactivity to the characterization of the mechanisms of impaired osteoblast development in aging.

A porcine model of osteoporosis – a chance for preclinical testing of novel antiresorptive drugs?

Antiresorptive drugs, such as any of newly developed substances intended for pharmacological use have to be tested in animal models before they can be approved for clinical studies. Since the US Food and Drug Administration besides the commonly used rodent (mice and rats) also require large animal models, scientists search for such models. Pigs are increasingly used in different fields of biomedical research due to many anatomical and physiological analogies to humans. Our group is on the way to establish a porcine osteoporosis model using ovariectomized sows. In this project, we do not only focus on (micro)structural analyses of selected bones of respective sows, but also concentrate on the search for basic pathophysiological similarities including osteo-immunological aspects between these animals and postmenopausal women. If we succeed in establishing this model we will be able to provide an additional test system for establishing novel antiresorptive drugs.

Conflict of interest

Dr. Peter Pietschmann has received research support and/or honoraria from Amgen GmbH, Eli Lilly GmbH, MSD Merck Sharp & Dohme GesmbH, Nycomed Pharma, Roche Austria, Servier Austria, Sanofi Aventis.

References

- [1] Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. *J Am Med Assoc*, 116: 2465–2474, 1941.
- [2] Anonymous. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *J Am Med Assoc*, 285: 785–795, 2001.
- [3] Kanis JA, Melton LJ III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. Perspective. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 9: 1137–1141, 1994.
- [4] Riggs BL, Melton LJ III. Evidence for two distinct syndromes of involuntional osteoporosis. *Am J Med*, 75: 899–901, 1983.
- [5] Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model for involuntional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res*, 13: 763–773, 1998.
- [6] Duque G, Troen BR. Understanding the mechanisms of senile osteoporosis: new facts for a major Geriatric syndrome. *J Am Geriatr Soc*, 56: 935–941, 2008.
- [7] Rauner M, Sipos W, Pietschmann P. Osteoimmunology. *Int Arch Allergy Immunol*, 143: 31–48, 2007.
- [8] Sipos W, Pietschmann P, Rauner M. Strategies for novel therapeutic approaches targeting cytokines and signalling pathways of osteoclast- and osteoblastogenesis in the fight against immune-mediated bone and joint diseases. *Curr Med Chem*, 15: 127–136, 2008.
- [9] Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, Riggs BL. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science*, 241: 84–86, 1988.
- [10] Komm BS, Terpening CM, Benz DJ, Graeme KA, O'Malley BW, Haussler MR. Estrogen binding receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science*, 241: 81–84, 1988.
- [11] Oursler MJ, Osdoby P, Pyfferoen J, Riggs BL, Spelsberg TC. Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88: 6613–6617, 1998.
- [12] Saika M, Inoue D, Kido S, Matsumoto T. 17beta-estradiol stimulates expression of osteoprotegerin by a mouse stromal cell line, ST-2, via estrogen receptor-alpha. *Endocrinology*, 142: 2205–2212, 2001.
- [13] Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest*, 111: 1120–1122, 2003.
- [14] Bord S, Ireland DC, Beavan SR, Compston JE. The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor expression in human osteoblasts. *Bone*, 32: 136–141, 2003.
- [15] Heaney RP, Recker RR, Saville PD. Menopause changes in calcium balance performance. *J Lab Clin Med*, 92: 953–963, 1978.
- [16] McKane WR, Khosla S, Burritt MF, Kao PC, Wilson DM, Ory SJ, Riggs BL. Mechanism of renal calcium conservation with estrogen replacement therapy in women in early postmenopause – a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*, 80: 3458–3464, 1995.
- [17] Gennari C, Agnusdei D, Nardi P, Civitelli R. Estrogen preserves a normal intestinal responsiveness to 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab*, 71: 1288–1293, 1990.
- [18] Cosman F, Nieves J, Horton J, Shen V, Lindsay R. Effects of estrogen on response to edetic acid infusion in postmenopausal osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab*, 78: 939–943, 1994.
- [19] Cosman F, Shen V, Xie F, Seibel M, Ratcliffe A, Lindsay R. Estrogen protection against bone resorbing effects of parathyroid hormone infusion. *Ann Intern Med*, 118: 337–343, 1993.
- [20] Gallagher JC, Riggs BL, Eisman J, Hamstra A, Arnaud SB, DeLuca HF. Intestinal calcium absorption and serum vitamin D metabolites in normal subjects and osteoporotic patients: effect of age and dietary calcium. *J Clin Invest*, 64: 729–736, 1979.
- [21] Tsai K-S, Heath H III, Kumar R, Riggs BL. Impaired vitamin D metabolism with aging in women: possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. *J Clin Invest*, 73: 1668–1672, 1984.
- [22] Ebeling PR, Snadgren ME, DiMugno EP, Lane AW, DeLuca HF, Riggs BL. Evidence of an age-related decrease in intestinal responsiveness to vitamin D: Relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and intestinal vitamin D receptor concentrations in normal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 75: 176–182, 1992.
- [23] Pacifici R, Rifas L, McCracken R, Vered I, McMurtry C, Avioli LV, Peck WA. Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocyte interleukin 1 release. *Proc Natl Acad Sci USA*, 86: 2398–2402, 1989.
- [24] Ernst M, Heath JK, Rodan GA. Estradiol effects on proliferation, messenger ribonucleic acid for collagen and insulin-like growth factor-I, and parathyroid hormone-stimulated adenylate cyclase activity in osteoblastic cells from calvariae and long bones. *Endocrinology*, 125: 825–833, 1989.
- [25] Oursler MJ, Cortese C, Keeting PE, Anderson MA, Bonde SK, Riggs BL, Spelsberg TC. Modulation of transforming growth factor- β production in normal human osteoblast-like cells by 17 β -estradiol and parathyroid hormone. *Endocrinology*, 129: 3313–3320, 1991.
- [26] Pacifici R. T cells and post menopausal osteoporosis in murine models. *Arthritis Res Ther*, 9: 102, 2007.
- [27] Robbie-Ryan M, Pacifici R, Weitzmann MN. IL-7 drives T cell-mediated bone loss following ovariectomy. *Ann N Y Acad Sci*, 1068: 348–351, 2006.
- [28] Gao Y, Grassi F, Ryan MR, Terauchi M, Page K, Yang X, Weitzmann MN, Pacifici R. IFN- γ stimulates osteoclast formation and bone loss in vivo via antigen-driven T cell activation. *J Clin Invest*, 117: 122–132, 2007.
- [29] Pietschmann P, Grisar J, Thien R, Willheim M, Kersch-Schindl K, Preisinger E, Peterlik M. Immune phenotype and intracellular cytokine production of peripheral blood mononuclear cells from postmenopausal patients with osteoporotic fractures. *Exp Gerontol*, 36: 1749–1759, 2001.
- [30] Zheng SX, Vrindts Y, Lopez M, De Groote D, Zngerle PF, Collette J, Franchimont N, Geenen V, Albert A, Reginster JY. Increase in cytokine production (IL-1 β , IL-6, TNF- α but not IFN- γ , GM-CSF or LIF) by stimulated whole blood cells in postmenopausal osteoporosis. *Maturitas*, 26: 63–71, 1997.
- [31] Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci*, 908: 244–254, 2000.
- [32] Pietschmann P, Gollob E, Brosch S, Hahn P, Kudlacek S, Willheim M, Woloszczuk W, Peterlik M, Tragl KH. The effect of age and gender on cytokine production by human peripheral blood mononuclear cells and markers of bone metabolism. *Exp Gerontol*, 38: 1119–1127, 2003.
- [33] Weitzmann MN, Pacifici R. T cells: unexpected players in the bone loss induced by estrogen deficiency and in basal bone homeostasis. *Ann N Y Acad Sci*, 1116:360–375, 2007.
- [34] Grassi F, Tell G, Robbie-Ryan M, Gao Y, Terauchi M, Yang X, Romanello M, Jones DP, Weitzmann MN, Pacifici R. Oxidative stress causes bone loss in estrogen-deficient mice through enhanced bone marrow dendritic cell activation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 104: 15087–15092, 2007.
- [35] Cenci S, Toraldo G, Weitzmann MN, Roggin C, Gao Y, Qian WP, Sierra O, Pacifici R. Estrogen deficiency induces bone loss by increasing T cell proliferation and lifespan through IFN- γ -induced class II transactivator. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100: 10405–10410, 2003.
- [36] Ducey P, Zhang R, Geoffroy V, Ridall AL, Karsenty G. Osf2/Cbfa1: a transcriptional activator of osteoblast differentiation. *Cell*, 89: 747–754, 1997.
- [37] Komori T, Yagi H, Nomura S, Yamaguchi A, Sasaki K, Deguchi K, Shimizu Y, Bronson RT, Gao YH, Inada M, Sato M, Okamoto R, Kitamura Y, Yoshiki S, Kishimoto T. Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblasts. *Cell*, 89: 755–764, 1997.
- [38] Rosen ED, Spiegelman BM. PPARgamma: a nuclear regulator of metabolism, differentiation, and cell growth. *J Biol Chem*, 276: 37731–37734, 2001.
- [39] Lecka-Czernik B, Moerman EJ, Grant DF, Lehmann JM, Manolagas SC, Jilka RL. Divergent effects of selective peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 ligands on adipocyte versus osteoblast differentiation. *Endocrinology*, 143: 2376–2384, 2002.
- [40] Kim SW, Her SJ, Kim SY, Shin CS. Ectopic overexpression of adipogenic transcription factors induces transdifferentiation of MC3T3-E1 osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, 327: 811–819, 2005.
- [41] Taleb S, Lacasa D, Bastard JP, Poitou C, Cancellou R, Pelloux V, Viguerie N, Benis A, Zucker JD, Bouillot JL, Coussieu C, Basdevant A, Langin D, Clement K, Cathepsin S. A novel biomarker of adiposity: relevance to atherogenesis. *FASEB J*, 19: 1540–1542, 2005.

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Sekundäre Osteoporosen

Grisar J, Pietschmann P

Journal für Mineralstoffwechsel

2000; 7 (2), 16-19

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

SEKUNDÄRE OSTEOPOROSEN

Summary

Secondary osteoporosis is often caused by severe diseases and therefore, diagnosis and treatment of bone loss in these patients is relatively frequently overlooked. Nevertheless the severity of secondary osteoporosis could be reduced by prophylactic and/or therapeutic interventions. The most common

form of secondary osteoporosis is corticosteroid-induced osteoporosis. Other important conditions leading to secondary osteoporosis are hypogonadism, inflammatory rheumatic diseases, high alcohol consumption, anorexia nervosa and certain immunosuppressive regimens after organ transplantations.

ist bei der primären/idiopathischen Osteoporose keines der erwähnten Organsysteme gestört. Bei den sekundären Osteoporosen kommt es im Zuge einer anderen Grunderkrankung, die klinisch ansonsten manchmal gar nicht manifest ist, zu einer Störung des Knochenstoffwechsels. Beispiele für Erkrankungen, die zu einer sekundären Osteoporose führen können, sind in Tabelle 1 angegeben. Im Gegensatz zur primären, idiopathischen Osteoporose existieren über die Formen der sekundären Osteoporosen viel weniger Daten. Aus der Literatur ist bekannt, daß bei bis zu 30% aller weiblichen Osteoporosepatientinnen eine sekundäre Osteoporose vorliegt [2]. Bei männlichen Patienten liegt dieser Prozentsatz noch weit höher [3].

Zur Diagnose der Osteoporose sollten neben einer genauen Anamnese auch eine physikalische Krankenuntersuchung, eine Knochendichtemessung sowie Röntgen- und Laboruntersuchungen durchgeführt werden. Das empfohlene Laborbasisprogramm bei Osteoporoseverdacht besteht aus der Evaluierung der Serumspiegel von Kalzium, Phosphat, alkalischer Phosphatase, Bilirubin, GOT, GPT, gammaGT, Kreatinin sowie der BSG, einer Elektrophorese, einem kompletten Blutbild und einem Urinstatus. Dieses Basisprogramm ist gegebenenfalls

ZUSAMMENFASSUNG

Sekundäre Osteoporosen treten oft als Begleiterscheinung im Zuge anderer Grunderkrankungen auf, weshalb sie meist nicht diagnostiziert und daher auch nicht therapiert werden. Durch prophylaktische und/oder therapeutische Maßnahmen könnte das Ausmaß des Knochenverlustes reduziert werden. Die häufigste sekundäre Osteoporose wird durch die Verabreichung von Glukokortikoiden hervorgerufen; weitere wichtige sekundäre Osteoporosen kommen beim Hypogonadismus, bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, Alkoholabusus, Anorexia nervosa sowie bei Immunsuppression nach Organtransplantationen vor.

sich daraus ergebenden Erhöhung der Knochenbrüchigkeit“ [1]. Die Osteoporose kann in eine primäre idiopathische und in eine sekundäre Form unterteilt werden. Obwohl es auch bei Erkrankungen wie dem primären Hyperparathyreoidismus, der Osteomalazie, der Rachitis und dem multiplen Myelom teilweise zu einem sehr deutlichen Verlust an Knochenmasse kommt, werden diese als eigene Erkrankungen angesehen und zählen daher nicht zu den sekundären Osteoporosen.

Der Knochenstoffwechsel unterliegt einer Vielzahl von komplexen Regulationsmechanismen, in die Organe wie die Niere, die Nebenniere, die Haut, die Leber und der Gastrointestinaltrakt, aber auch hormonelle Faktoren eingeschlossen sind. Mit Ausnahme der postmenopausalen Osteoporose

EINLEITUNG

Nach der derzeit gültigen Definition ist die Osteoporose eine „systemische Erkrankung des Skelettsystems mit Verringerung der Knochenmasse und Veränderung der Mikroarchitektur des Knochengewebes sowie einer

Tabelle 1: Beispiele für sekundäre Osteoporose

Cortison-induziert	Schwangerschaft
Alkoholabusus	Diabetes mellitus
Hypogonadismus	Primär biliäre Zirrhose
Organtransplantation	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
Rheumatische Erkrankungen	Gastrektomie
Hyperthyreose	Antikoagulantien
Anorexia nervosa	

zu erweitern (z. B. TSH, PTH, 25 OH-Vitamin D, Testosteron). Weitere Untersuchungen wie eine Knochenbiopsie oder eine Magnetresonanztomographie können zur genauen Abklärung notwendig werden.

Die Therapie der sekundären Osteoporosen sollte sich natürlich in erster Linie gegen die Grunderkrankung richten, was aber gelegentlich (zum Beispiel bei Immunsuppression nach Transplantationen oder bei Autoimmunerkrankungen) nicht möglich ist. Zusätzlich zur Behandlung der Grunderkrankung kann jedoch eine knochenspezifische Therapie nach den Grundsätzen der Behandlung der primären Osteoporose notwendig sein. Eine knochenspezifische Therapie sollte grundsätzlich bei allen Patienten, bei denen eine ausreichende Behandlung der Grunderkrankung nicht möglich ist, verordnet werden.

MEDIKAMENTEN-ASSOZIIERTE OSTEOPOROSE

Viele Medikamente können als unerwünschte Nebenwirkung eine sekundäre Osteoporose mit sich bringen. An erster Stelle müssen hier die Glukokortikode erwähnt werden, die auf Grund ihrer antiinflammatorischen Wirkung bei einer Vielzahl von Erkrankungen zur Anwendung kommen. Vor allem bei länger andauernder, höherdosierter ($\geq 7,5$ mg Prednisonäquivalent) Cortisongabe kann es zur Entwicklung einer cortisoninduzierten Osteoporose, die sich besonders an der Wirbelsäule manifestiert, kommen [4]; ein Alter unter 15

beziehungsweise über 50 Jahre stellt hier einen zusätzlichen Risikofaktor dar.

Pathophysiologisch führen die Glukokortikoide zu einer verminderten Osteoblasten- und einer erhöhten Osteoklastenaktivität, während gleichzeitig die Kalziumabsorption vermindert und die Kalziumexkretion gesteigert wird. Gleichzeitig können sie zusätzlich einen Hypogonadismus und die sogenannte Glukokortikoidmyopathie induzieren. Der Knochenformationsmarker Osteocalcin sinkt unter Glukokortikoidtherapie rasch ab und steigt nach Absetzung wieder an. Bereits sechs bis 12 Monate nach Beginn der Cortisontherapie ist der teilweise reversible steroid-assoziierte Knochenmasseverlust diagnostizierbar [5].

1993 berichteten Sambrook und Mitarbeiter über die Möglichkeit der Prophylaxe der glukokortikoidinduzierten Osteoporose durch die Kombination von Calcitriol, Calcitonin und Kalzium [6], während die Gabe von Kalzium und Vitamin D jedoch keinen signifikanten Einfluß auf die Knochendichte dieser Patienten zu haben scheint [7]. Saag et al. konnten zeigen, daß die Applikation des Bisphosphonates Alendronat die Knochendichte von Patienten, die unter Glukokortikoidtherapie stehen, sogar steigert [8]. Des weiteren ist bei postmenopausalen Frauen unter Cortisonmedikation eine Hormonersatztherapie besonders sinnvoll, da es durch das Östrogendefizit an sich schon zu einem Verlust an Knochenmasse kommt.

Nach unserem heutigen Wissensstand ist die glukokortikoidindu-

zierte Osteoporose zwar nicht gänzlich zu verhindern, regelmäßige und engmaschige Kontrollen der Knochendichte und eine gegebenenfalls gleichzeitig mit der Cortisontherapie beginnende Osteoporosetherapie können dazu beitragen, die Inzidenz der Glukokortikoidosteoporose zu vermindern. Eastell et al. empfehlen bei Cortisontherapie folgendes Vorgehen: Bei allen Patienten, die unter einer längerfristigen Glukokortikoidtherapie stehen, sollten Allgemeinmaßnahmen wie Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr, körperliche Bewegung, eine natriumarme Ernährung und gegebenenfalls die Therapie einer Hyperkalziurie mit einem Thiaziddiuretikum durchgeführt werden. Beträgt die Cortisondosis 15 mg oder mehr Prednisonäquivalent pro Tag, liegt die Knochendichte unter einem T-Score von $-1,5$ SD, oder ist ein rascher Knochendichteverlust festzustellen, sollte eine Intervention mit Hormonersatztherapie, einem Bisphosphonat oder Calcitriol [4] veranlaßt werden.

Weitere iatrogene Osteoporosen können durch Methotrexat, Cyclosporin, FK 506, Schilddrüsenhormone und orale Antikoagulantien verursacht sein.

HYPOGONADISMUS

Sowohl ein primärer als auch ein sekundärer Hypogonadismus kann die Ursache für die Entwicklung einer Osteoporose sein. Studien belegen, daß zwischen 20 und 30 % aller Männer, bei denen eine Osteoporose der Wirbelsäule diagnostiziert wurde, auch an Hypogonadismus leiden [9, 10]. Androgene greifen über

die Osteoblasten, die sie über Androgenrezeptoren stimulieren, in den Knochenstoffwechsel ein [11, 12] und tragen somit einen nicht unwesentlichen Teil zur Knochenformation bei.

Beim präpubertalen Hypogonadismus, z. B. beim Klinefelter-Syndrom oder beim GnRH-Mangel, kann daher keine so hohe „peak bone mass“ wie beim Gesunden erreicht werden. Weiters können auch der chemisch induzierte (z. B. bei der Therapie des Prostatakarzinoms) als auch der im Senium auftretende latente Hypogonadismus eine Osteoporose zur Folge haben. Bei jeder Form des Hypogonadismus sollte man also nicht zuletzt auch an die dadurch induzierte Osteoporose denken.

WEITERE ENDOKRINOLOGISCH-BEDINGTE OSTEOPOROSEN

Häufig sind auch weitere endokrinologische Ursachen für eine sekundäre Osteoporose verantwortlich. Der bei einer Hyperthyreose erhöhte Gesamtumsatz wirkt sich negativ auf den Knochenstoffwechsel aus; die Knochenresorption wie auch die Knochenformation sind gesteigert, wobei jedoch die Knochenresorption überwiegt, was in einem Verlust an Knochenmasse resultiert. Des Weiteren kann die Kalziumexkretion im Harn erhöht sein; eine Hyperkalzämie ist bei Hyperthyreose eher selten. Therapeutisch werden Schilddrüsenhormone bei der Hypothyreose sowie beim Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms und bei einer euthyreoten Struma verabreicht. Außer beim Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms sollte man bei einer

Therapie mit Schilddrüsenhormonen darauf achten, daß das TSH nicht unter den Normbereich sinkt, da sonst das Osteoporoserisiko gesteigert wird. Postmenopausale Frauen haben bei Schilddrüsenhormongabe ein nochmals erhöhtes Osteoporoserisiko.

TRANSPLANTATIONSOSTEOPOROSE

Durch die Fortschritte der Transplantationsmedizin in den letzten Jahrzehnten wurde auch der Inzidenz der Transplantationsosteoporose immer mehr Aufmerksamkeit geschenkt. Am Entstehen dieser Transplantationsosteoporose sind meist mehrere, den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussende Faktoren beteiligt, wobei an dieser Stelle besonders auf die Therapie mit Cortison (siehe oben) und anderen Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin) hingewiesen werden soll.

Nierentransplantierte Patienten zeigen oft schon präoperativ eine durch die renale Osteopathie bedingte verminderte Knochendichte und innerhalb der ersten postoperativen Jahre oft einen markanten Abfall der Knochendichte [13]. Ebenso führen Lebererkrankungen, vor allem über die verminderte Vitamin D-Metabolisierung, zu einer Reduktion der Knochenmasse, die aber auch nach einer Transplantation weiter abnimmt und ein erhöhtes Frakturrisiko mit sich bringt [14]. Auch bei herztransplantierten Patienten besteht ein erhöhtes Osteoporoserisiko [15]. Schon präoperativ kann eine unter anderem durch Diuretika, sekundären Hyperparathyreoidismus und verminderte physische Akti-

vität verursachte, verminderte Knochendichte festgestellt werden; nach der Herztransplantation steigt das Risiko, Wirbelkörperfrakturen zu erleiden, abermals an [16]. Ebenso weisen lungentransplantierte Patienten ein erhöhtes Frakturrisiko auf [17]; an dieser Stelle soll auch auf die cystische Fibrose hingewiesen werden, bei der die „peak bone mass“ sehr verringert ist und eine mögliche Lungentransplantation die Knochendichte nochmals stark vermindert. In der Nachsorge transplantierter Patienten sollte man also auch an die Osteoporose (-prophylaxe) denken und unter anderem regelmäßige Knochendichtemessungen veranlassen.

ANOREXIA NERVOSA

Die Anorexia nervosa ist eine Erkrankung, die etwa bei 1 % aller jüngeren Frauen zu beobachten ist und für die ein Verlust an Knochenmasse sowie eine gesteigerte Frakturinzidenz nachgewiesen sind [18]. Verursacht wird dieser Knochendichteverlust durch einen *circulus vitiosus*, der sich aus verminderter Nahrungsaufnahme, niedrigen Östrogenspiegeln und Untergewicht zusammensetzt [19]. Da die Anorexia nervosa genau in jenem Alter, in dem der stärkste Knochenaufbau stattfindet, auftritt, ist zu erwarten, daß die Patientinnen eine verminderte „peak bone mass“ und lebenslang ein erhöhtes Frakturrisiko besitzen [20]. Für die Therapie der Anorexia nervosa-assoziierten Osteoporose werden daher Gymnastik, Kalziumsupplementation, Hormonersatztherapie und vor allem eine inten-

sive psychiatrische Betreuung empfohlen.

OSTEOPOROSE BEI RHEUMATISCHEN ERKRANKUNGEN

Ein Begleitsymptom der chronischen Polyarthritiden ist, unabhängig von der Cortisongabe, eine schon in frühen Krankheitsphasen auftretende, juxta- oder periartikulär ausgeprägte Osteoporose [21]. Im weiteren Verlauf der Erkrankung wird die Osteoporose durch die Applikation von Glukokortikoiden und die verminderte physische Aktivität verstärkt. Regelmäßige Knochendichteuntersuchungen und gegebenenfalls die Verschreibung von knochenspezifischen Medikamenten können daher bei cP-Patienten notwendig sein.

Bei den seronegativen Spondylarthropathien wurde ebenfalls eine verminderte Knochendichte festgestellt [22].

ALKOHOLINDUZIERTES OSTEOPOROSE

Ein weiterer häufiger Faktor für das Entstehen sekundärer Osteoporosen ist, vor allem bei Männern, der Alkoholabusus [4]. Während niedriger Alkoholkonsum möglicherweise sogar positive Auswirkungen auf die Knochenmasse haben kann [23], führt das regelmäßige Konsumieren von Alkohol in größeren Mengen zu einer Verringerung der Knochendichte und Erhöhung der Frakturinzidenz. Alkoholabusus ist oft mit Malnutrition, Bewegungsmangel sowie Stürzen vergesellschaftet; in Folge der Leberschä-

digung kann es zu einer verminderten Vitamin D-Metabolisierung kommen. All diese Faktoren führen zu einer negativen Beeinflussung des Knochenstoffwechsels; darüberhinaus wurde auch eine direkte toxische Wirkung des Alkohols auf die Osteoblasten-tätigkeit beschrieben.

Literatur:

1. Anonym. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646–50.
2. Caplan GA, Scane AC, Francis RM. Pathogenesis of vertebral crush fractures in women. *J R Soc Med* 1994; 87: 200–2.
3. Peris P, Guanabens N, Mongeal A et al. Aetiology and presenting symptoms in male osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 936–41.
4. Eastell R, Reid DM, Compston J et al. A UK consensus group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998; 244: 271–92.
5. Lufkin EG, Wahner HW, Bergstralh EJ. Reversibility of steroid induced osteoporosis. *Am J Med* 1988; 85: 887–8.
6. Sambrook P, Birmingham J, Kelley P et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328: 1747–52.
7. Adachi JD. Current treatment options for osteoporosis. *J Rheumatol* 1996; 45 (Suppl.): 11–4.
8. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid osteoporosis. Glucocorticoid-induced osteoporosis study group. *N Engl J Med* 1998; 339: 292–9.
9. Scane AC, Sutcliffe AM, Francis RM. Osteoporosis in men. *Baillieres Clin Rheumatol* 1993; 7: 589–601.
10. Jackson JA, Kleerekoper, Parfitt AM et al. Bone histomorphometry in hypogonadal and eugonadal men with spinal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 53–8.
11. Kasperk CH, Wededal JE, Farley JR et al. Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. *Endocrinology* 1989; 124: 1576–8.
12. Orwoll ES, Stribska L, Ramsey EE et al. Androgen receptors in osteoblastic cell lines. *Calcif Tissue Int* 1991; 49: 182–7.
13. Grotz WH, Mundinger FA, Rasenack J et al. Bone loss after kidney transplantation: A longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2096–100.
14. Grotz WH, Mundinger FA, Gubel B et al. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry after renal transplantation. *Transplantation* 1994; 58: 912–5.
15. Glendenning P, Kent GN, Adler BD et al. High prevalence of osteoporosis in cardiac transplant recipients and discordance between biochemical turnover markers and discordance between biochemical turnover markers and bone histomorphometry. *Clin Endocrinol Oxf* 1999; 50: 347–55.
16. Lee AH, Mull RL, Keenan GF et al. Osteoporosis and bone morbidity in cardiac transplant recipients. *Am J Med* 1994; 96: 35–41.
17. Aringer M, Kiener HP, Köller MD et al. High turnover bone disease following lung transplantation. *Bone* 1998; 23: 485–8.
18. Rigotti N, Nussbaum SR, Herzog DB et al. Osteoporosis in women with anorexia nervosa. *N Engl J Med* 1994; 311: 1601–8.
19. Powers PS. Osteoporosis and eating disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 1999; 12: 51–7.
20. Rigotti N, Neer RM, Skates SJ et al. The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass. *JAMA* 1991; 261: 1133–8.
21. Dequeker J, Maenaut K, Verwilghen J et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13 (Suppl 12): S21–6.
22. Grisar J, Bernecker P, Sedlak M et al. Biochemical parameters of bone metabolism in patients with seronegative spondylarthropathies. *Osteoporosis Int* 1999; 9 (Suppl 3): S5.
23. Holbrook TL, Barrett-Connor E. A prospective study of alcohol consumption and bone mineral density. *BMJ* 1993; 306: 1500–9.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Johannes Grisar
Klinische Abteilung für Rheumatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin III
A-1090 Wien,
Währinger Gürtel 18–20
E-mail:
Johannes.Grisar@akh-wien.ac.at

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm

4 European Stroke Organisation (ESO) executive committee; ESO writing committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* 2008; **25**: 457–507.

5 Halliday A, Harrison M, Hayter E, et al, for the Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) Collaborative Group. *Lancet* 2010; **376**: 1074–84.

6 Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995; **273**: 1421–28.

7 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; **289**: 2560–72.

8 Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; **285**: 2486–97.

9 Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al, for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1503–16.

10 Amarenco P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 453–63.

11 Amarenco P, Labreuche J, Lavallée PC, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; **35**: 2902–09.

12 U-King-Im JM, Young V, Gillard JH. Carotid-artery imaging in the diagnosis and management of patients at risk of stroke. *Lancet Neurol* 2009; **8**: 569–80.

13 Markus HS, King A, Shipley M, et al. Asymptomatic embolisation for prediction of stroke in the Asymptomatic Carotid Emboli Study (ACES): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2010; **9**: 663–71.

Another chapter for vertebral compression fractures



Every year, 1.4 million patients present with vertebral compression fractures worldwide.¹ These fractures cause pain, disability, and diminished quality of life,^{2,3} and are associated with an increased risk of future vertebral fractures.⁴ Most of these fractures are due to osteoporosis and occur spontaneously or with minimum trauma, and the vertebrae heal in a deformed state with non-surgical management that includes analgesia, bed rest, physiotherapy, and back bracing. Pain can resolve slowly and persist.⁵ Further fractures result in vertebral deformity, height loss, kyphosis, decreased pulmonary function, and mobility and balance impairment.⁵⁻⁷

Two interventional procedures are practised: percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty. The two procedures can result in different mechanical stability and outcomes.⁸⁻¹⁰ Both procedures necessitate the placement of needles into the vertebra through or lateral to the pedicles, and the injection of bone cement to stabilise the fracture. During kyphoplasty, the bilateral placement and controlled inflation of balloons restores as much vertebral body height as possible, compacts the bone, and creates a void with a known volume for placement of cement. The compacted bone reduces the potential for cement leaks,¹¹ which can lead to neurological and pulmonary

Published Online
August 10, 2010
DOI:10.1016/S0140-6736(10)61162-2
See [Editorial](#) page 1025
See [Articles](#) page 1085

	Kallmes et al (2009) ¹⁴	Buchbinder et al (2009) ¹⁵	Wardlaw et al (2009, FREE) ¹⁶	Rousing et al (2010) ¹³	Klazen et al (2010, Vertos II) ¹²
Intervention	Vertebroplasty	Vertebroplasty	Kyphoplasty	Vertebroplasty	Vertebroplasty
Inclusion criteria	Fracture age <1 year	Fracture age <1 year	Fracture age <3 months confirmed by MRI	Fracture age <8 weeks confirmed by MRI	Fracture age <6 weeks confirmed by MRI
Group sizes	131 (68 PV, 63 sham)	78 (38 PV, 40 sham)	300 (149 BKP, 151 NSM)	50 (26 PV, 24 NSM)	202 (101 PV, 101 NSM)
Primary outcome	RMDQ (difference 0.7, 95% CI -1.3 to 2.8, p=0.49) and pain (difference 0.7, -0.3 to 1.7, p=0.19) at 1 month, not significant	Pain at 3 months (difference 0.6, 95% CI -0.7 to 1.8, p value not reported)	QOL (SF-36 PCS) at 1 month (difference 5.2, 95% CI 2.9 to 7.4, p<0.0001), significant	Pain relief at 1 day (7.9 before operation to 2.0 after 12–24 h, p<0.00); no difference in pain between the groups after 3 and 12 months	Pain relief at 1 month (difference 2.6, 95% CI 1.74 to 3.37, p<0.0001) and 1 year (difference 2.0, 1.13 to 2.80, p<0.0001), significant
Secondary outcomes	SF-36 (all domains), EQ-5D, pain frequency index, pain bothersomeness index, SOf-ADL, activity (mobility, limitations), opioid use, procedure guess	RMDQ, EQ-5D, QUALEFFO, AqoL, pain at rest and in bed, perceived recovery	SF-36 (all domains), EQ-5D, RMDQ, pain, restricted activity days, narcotic use, radiographic assessment, economic data; All at 1, 3, 6, and 12 months	SF-36, DPQ, EQ-5D, Barthel index, MMSE, tandem test, timed up and go, repeated chair test	EQ-5D, QUALEFFO, RMDQ, cost effectiveness at 1 month and 1 year estimated with the EQ-5D chair test
Pain relief	Not significant	Not significant	Significant at 1 week and 1, 3, 6, and 12 months	Significant at 1 day; not significant at 3 and 12 months	Significant at 1 week and 1, 3, 6, and 12 months
Complications	1 thecal sac injury	1 adjacent osteomyelitis, necessitating surgical drainage and antibiotic treatment	1 urinary-tract infection; 1 subcutaneous haematoma	Some asymptomatic cement leaks	1 urinary-tract infection; 1 asymptomatic cement deposition in pulmonary artery

PV=percutaneous vertebroplasty. BKP=balloon kyphoplasty. NSM=non-surgical management. RMDQ=Roland Morris Disability Questionnaire. QOL=quality of life. SF-36=short-form 36. PCS=physical component summary score. EQ-5D=EuroQoL-5 dimensions. SOf-ADL=Study of Osteoporotic Fractures and Activities of Daily Living. QUALEFFO=Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis. AqoL=Assessment of Quality of Life. DPQ=Dallas Pain Questionnaire. MMSE=mini-mental state examination.

Table: Randomised trials of balloon kyphoplasty and percutaneous vertebroplasty

complications. By contrast, vertebroplasty simply cements the broken fragments together with little anatomical correction and less predictable cement delivery.⁸⁻¹⁰ The resulting safety difference in complications is supported by several systematic meta-analyses.⁸⁻¹⁰

In *The Lancet* today, the Vertos II study¹² provides another chapter in the search for the optimum treatment of vertebral compression fractures. The first randomised trial¹³ comparing percutaneous vertebroplasty with conservative treatment showed significant immediate postoperative pain relief in the vertebroplasty group, but not at 3 and 12 months. Vertos II is an open-label randomised trial in patients with a vertebral compression fracture less than 6 weeks old confirmed by MRI changes. Of the 431 patients eligible for randomisation, 229 (53%) patients had spontaneous pain relief during screening, leaving 202 patients with persistent pain (visual analogue scale [VAS] ≥ 5) to be randomly allocated to vertebroplasty versus conservative treatment. The primary outcome was pain relief at 1 month and 1 year as measured with VAS. Secondary outcomes were the Roland Morris Disability (RMD) questionnaire, the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO), EuroQol-5 dimensions (EQ-5D) questionnaire, and cost effectiveness at 1 month and 1 year. Analyses were by intention to treat. Pain relief was faster and significantly greater in the vertebroplasty patients compared with that in controls at both timepoints, and the adjusted trial-based incremental cost-effectiveness ratio for vertebroplasty compared with conservative treatment was €22 685 per quality-adjusted year of life gained. An unexplained significant difference at baseline in all of the secondary and tertiary clinical outcomes (EQ-5D, RMD, and QUALEFFO) suggested that the control group might have been generally healthier than the vertebroplasty group. The authors state that “This difference had to have been caused by chance.”

The table compares relevant data from all published randomised trials of balloon kyphoplasty and vertebroplasty.¹²⁻¹⁶ The findings of Vertos II contrast with those of Kallmes and co-workers¹⁴ and Buchbinder and colleagues,¹⁵ who did not show a significant difference between vertebroplasty and sham treatment. In Kallmes and co-workers’ study, the sham procedure included an injection of longacting local anaesthetic (bupivacaine) and allowed crossover after a month (42% in the control

and 12% in the vertebroplasty group by 3 months). Kallmes and co-workers presented outcomes at 1 and 3 months, whereas Buchbinder and colleagues reported outcomes at 1 week and 1, 3, and 6 months. Both studies included patients with fractures up to a year old, and therefore included those with delayed union or non-union as well as those with acute fractures. Additionally, the fracture deformity can result in secondary soft-tissue and facet joint pain that is unlikely to be affected by vertebroplasty, but might be affected by injection of local anaesthetic.¹⁷

The FREE study¹⁶ had inclusion criteria similar to those of Vertos II, and showed significant benefit up to 1 year in terms of pain relief, improved mobility, reduced disability, and cost effectiveness.¹⁸ The 2-year results of FREE will soon be available and will provide further information, including the restoration of height by kyphoplasty. Four studies comparing these two procedures are underway (NCT00323609, NCT00749086, NCT00749060, NCT00279877). Their findings are expected to elucidate further the long-term outcome of these procedures in a time when the size of the ageing population is growing. Vertos II lends support to the large body of medical opinion that vertebroplasty has a part to play in the management of the pain of vertebral compression fractures.

*Douglas Wardlaw, Jan Van Meirhaeghe

Woodend Hospital, NHS Grampian, Aberdeen AB15 6ZQ, UK (DW); and Algemeen Ziekenhuis St Jan, Brugge, Belgium (JVM) d.wardlaw@nhs.net

DW and JVM have received fees for consulting, travel, and accommodation expenses in relation to the FREE trial publication committee, from Medtronic Spinal and Biologics Europa BVBA who funded the additional costs of MRI, Dexa scans, radiographs, patients’ travel, additional overhead costs, and trial nurses in the study.

- 1 Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; **17**: 1726–33.
- 2 Borgstrom F, Zethraeus N, Johnell O, et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 2006; **17**: 637–50.
- 3 Silverman SL, Minshall ME, Shen W, Harper KD, Xie S, on behalf of the Health-Related Quality of Life Subgroup of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. The relationship of health-related quality of life to prevalent and incident vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Study. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 2611–19.
- 4 Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; **285**: 320–23.
- 5 Lyritis GP, Mayasis B, Tsakalagos N, et al. The natural history of the osteoporotic vertebral fracture. *Clin Rheumatol* 1989; **8** (suppl 2): 66–69.
- 6 Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 1998; **8**: 261–67.
- 7 Lyles KW, Gold DT, Shipp KM, Pieper CF, Martinez S, Mulhausen PL. Association of osteoporotic vertebral compression fractures with impaired functional status. *Am J Med* 1993; **94**: 595–601.

- 8 Hulme PA, Krebs J, Ferguson SJ, Berlemann U. Vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of 69 clinical studies. *Spine* 2006; **31**: 1983–2001.
- 9 Taylor RS, Taylor RJ, Fritzell P. Balloon kyphoplasty and vertebroplasty for vertebral compression fractures: a comparative systematic review of efficacy and safety. *Spine* 2006; **31**: 2747–55.
- 10 Eck JC, Nachtigall D, Humphreys SC, Hodges SD. Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature. *Spine J* 2008; **8**: 488–97.
- 11 Phillips FM, Wetzel FT, Lieberman I, Campbell-Hupp M. An in vivo comparison of the potential for extravertebral cement leak after vertebroplasty and kyphoplasty. *Spine* 2002; **27**: 2173–78.
- 12 Klazen CAH, Lohle PNM, de Vries J, et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; published online Aug 10. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60954-3.
- 13 Rousing R, Hansen KL, Andersen MO, Jespersen SM, Thomsen K, Lauritsen JM. Twelve-months follow-up in forty-nine patients with acute/semiacute osteoporotic vertebral fractures treated conservatively or with percutaneous vertebroplasty: a clinical randomized study. *Spine* 2010; **35**: 478–82.
- 14 Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 2009; **361**: 569–79.
- 15 Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 2009; **361**: 557–68.
- 16 Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; **373**: 1016–24.
- 17 Peterson C, Hodler J. Evidence-based radiology (part 1): Is there sufficient research to support the use of therapeutic injections for the spine and sacroiliac joints? *Skeletal Radiol* 2010; **39**: 5–9.
- 18 Ström O, Leonard C, Marsh D, Cooper C. Cost-effectiveness of balloon kyphoplasty in patients with symptomatic vertebral compression fractures in a UK setting. *Osteoporos Int* 2010; **21**: 1599–608.

Body and organ donation in Wuhan, China

The Red Cross in Wuhan City, the capital of Hubei Province, China, commemorated the tenth anniversary of the Wuhan body-donation programme on March 26, 2010. In the past decade, the Wuhan Red Cross received 4511 registrations and 327 donated bodies. Additionally, there were 200 corneal donation registrations and 60 eyes were donated. From Oct 1, 2008, to Sept 30, 2009, all Red Cross organisations in mainland China received 10 423 registrations of bodies; Wuhan City, with 895, was ranked number four in the country.¹

Body and organ donation lags behind demand in China.² The establishment of a system for body donation and allocation, a system aligned with international ethics, is urgent. It is praiseworthy that, in March this year, the Red Cross Society of China and the Ministry of Health jointly launched a pilot organ-donation project for 1 year in ten provinces and cities: Tianjin, Liaoning, Shanghai, Zhejiang, Shandong, Guangdong, Jiangxi, Xiamen, Nanjing, and Wuhan. If successful, the project will be rolled out across the country.³

When the Wuhan programme started 10 years ago, we were not aware of any organisation responsible for body donation in China. First, Wuhan emphasised legislation, because there are no national regulations for donation. The Wuhan City Body Donation Regulations came into force on Oct 1, 2003.⁴ The regulations stipulated that donated bodies can be used for medical education and scientific research but not for transplantation, except for the cornea. Wuhan received 78 bodies in 2009, and

the number will probably increase year by year to meet the demand of medical teaching and research. But organ and tissue donation lags behind demand. Some patients received skin donated by the Euro Skin Bank in the Netherlands, because Wuhan's donated skin was forbidden to be used for clinical application. But the regulations have become an obstacle, because most of the donors would prefer that their tissues be used to treat others. Revised regulations were approved by the standing committee of the Wuhan City People's Congress on Nov 18, 2009, and now the entire body can be used for transplantation.⁵ As a result, the Wuhan Tissue Bank has been established as the only human skin

See [Editorial](#) page 1025

See [Viewpoint](#) page 1109

The printed journal
includes an image merely
for illustration

Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial



Caroline A H Klazen, Paul N M Lohle, Jolanda de Vries, Frits H Jansen, Alexander V Tielbeek, Marion C Blonk, Alexander Venmans, Willem Jan J van Rooij, Marinus C Schoemaker, Job R Juttman, Tjoen H Lo, Harald J J Verhaar, Yolanda van der Graaf, Kaspar J van Everdingen, Alex F Muller, Otto E H Elgersma, Dirk R Halkema, Hendrik Fransen, Xavier Janssens, Erik Buskens, Willem P Th M Mali

Summary

Background Percutaneous vertebroplasty is increasingly used for treatment of pain in patients with osteoporotic vertebral compression fractures, but the efficacy, cost-effectiveness, and safety of the procedure remain uncertain. We aimed to clarify whether vertebroplasty has additional value compared with optimum pain treatment in patients with acute vertebral fractures.

Methods Patients were recruited to this open-label prospective randomised trial from the radiology departments of six hospitals in the Netherlands and Belgium. Patients were aged 50 years or older, had vertebral compression fractures on spine radiograph (minimum 15% height loss; level of fracture at Th5 or lower; bone oedema on MRI), with back pain for 6 weeks or less, and a visual analogue scale (VAS) score of 5 or more. Patients were randomly allocated to percutaneous vertebroplasty or conservative treatment by computer-generated randomisation codes with a block size of six. Masking was not possible for participants, physicians, and outcome assessors. The primary outcome was pain relief at 1 month and 1 year as measured by VAS score. Analysis was by intention to treat. This study is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT00232466.

Findings Between Oct 1, 2005, and June 30, 2008, we identified 431 patients who were eligible for randomisation. 229 (53%) patients had spontaneous pain relief during assessment, and 202 patients with persistent pain were randomly allocated to treatment (101 vertebroplasty, 101 conservative treatment). Vertebroplasty resulted in greater pain relief than did conservative treatment; difference in mean VAS score between baseline and 1 month was -5.2 (95% CI -5.88 to -4.72) after vertebroplasty and -2.7 (-3.22 to -1.98) after conservative treatment, and between baseline and 1 year was -5.7 (-6.22 to -4.98) after vertebroplasty and -3.7 (-4.35 to -3.05) after conservative treatment. The difference between groups in reduction of mean VAS score from baseline was 2.6 (95% CI 1.74 – 3.37 , $p < 0.0001$) at 1 month and 2.0 (1.13 – 2.80 , $p < 0.0001$) at 1 year. No serious complications or adverse events were reported.

Interpretation In a subgroup of patients with acute osteoporotic vertebral compression fractures and persistent pain, percutaneous vertebroplasty is effective and safe. Pain relief after vertebroplasty is immediate, is sustained for at least a year, and is significantly greater than that achieved with conservative treatment, at an acceptable cost.

Funding ZonMw; COOK Medical.

Introduction

Vertebral compression fractures in osteoporosis are common in the elderly population, with an estimated 1.4 million new fractures occurring every year worldwide.¹ About a third of new fractures come to medical attention, suggesting that most are either asymptomatic or have tolerable symptoms.² Patients with an acute vertebral fracture can present with severe back pain lasting for weeks to months. Until recently, bed rest, analgesia, and cast and physical support were the only treatment options. Vertebroplasty, involving percutaneous injection of bone cement into the fractured vertebral body, was introduced as an alternative option for treatment of pain. Since its introduction, this minimally invasive technique has gained widespread recognition, effectively reducing pain both in the short

and long term.^{3–12} Two randomised studies with a sham control intervention have reported clinical outcomes 1 month and 6 months after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporotic vertebral fractures up to a year old.^{13,14} Results of both studies seem to show that vertebroplasty and sham treatment are equally effective. However, clinical interpretation of these studies is hampered by inclusion of patients with subacute and chronic fractures instead of acute fractures, absence of a control group without intervention, inconsistent use of bone oedema on MRI as an inclusion criterion, and other methodological issues.¹⁵ We aimed to clarify whether percutaneous vertebroplasty has additional value compared with optimum pain treatment in a well defined group of patients with acute vertebral compression fractures.

Lancet 2010; 376: 1085–92

This online publication has been corrected. The corrected version first appeared at TheLancet.com on September 24, 2010

Published Online
August 10, 2010
DOI:10.1016/S0140-6736(10)60954-3

See [Comment](#) page 1031

Radiology (C A H Klazen MD, P N M Lohle MD, A Venmans MD, Prof W J J van Rooij MD, M C Schoemaker MD), **Medical Psychology** (Prof J de Vries PhD), and **Internal Medicine** (J R Juttman MD), **St Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg, Netherlands; Radiology** (F H Jansen MD, A V Tielbeek MD) and **Internal Medicine** (M C Blonk MD), **Catharina-Ziekenhuis, Eindhoven, Netherlands; Radiology** (T H Lo MD, Prof W P Th M Mali MD) and **Geriatric Medicine** (H J J Verhaar MD, C A H Klazen), **University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands; Clinical Epidemiology, Julius Centre for Health Sciences and Primary Care, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Netherlands** (Prof Y van der Graaf MD); **Radiology** (K J van Everdingen MD) and **Internal Medicine** (A F Muller MD), **Diakonessenhuis Utrecht, Utrecht, Netherlands; Radiology** (O E H Elgersma MD) and **Internal Medicine** (D R Halkema, MD), **Albert Schweitzer Ziekenhuis, Dordrecht, Netherlands; Radiology** (H Fransen MD), and **Rheumatology** (X Janssens MD), **AZ St Lucas, Gent, Belgium; and Department of Epidemiology, University Medical Centre Groningen, Groningen, Netherlands** (Prof E Buskens MD)

Correspondence to:
Dr Caroline A H Klazen,
St Elisabeth Ziekenhuis,
Radiology, Hilvarenbeekseweg
60, Tilburg, Netherlands
cahklazen@hotmail.com

Methods

Study design and patients

The methods of this study, including the protocol, patient selection, and clinical outcome measures, have been described in detail elsewhere;¹⁶ in this Article, we mainly report on evolution of pain and cost-effectiveness of vertebroplasty. In short, we undertook an open-label randomised controlled trial in five large teaching hospitals in the Netherlands and one in Belgium. Patients were recruited at the radiology departments of the participating centres. All patients aged 50 years or older who were referred by their general practitioner for spine radiography because of back pain were asked to complete a short questionnaire about presence, severity, and duration of pain by a nurse practitioner. Inclusion criteria were: vertebral compression fracture on spine radiograph (minimum 15% height loss); level of fracture at Th5 or lower; back pain for 6 weeks or less; visual analogue scale (VAS) score of 5 or more; bone oedema of vertebral fracture on MRI; focal tenderness at fracture level, as assessed by an internist on physical examination; and decreased bone density (T scores ≤ -1). Exclusion criteria were: severe cardiopulmonary comorbidity; untreatable coagulopathy; systemic or local spine infection; suspected underlying malignant disease; radicular syndrome; spinal-cord compression syndrome; and contraindication for MRI. Eligible patients were contacted and requested to consider participation in the study. Patients who agreed to participate were referred to an internist who reassessed complaints, took an additional VAS score, and obtained written informed consent. The study protocol was approved by the institutional review board at each participating centre.

See Online for webappendix

Procedures

Patients were randomly allocated to percutaneous vertebroplasty or conservative treatment by an independent central telephone operator using computer-generated randomisation codes with a block size of six. Masking was not possible for participants, physicians, and outcome assessors. Percutaneous vertebroplasty was done on a single or biplane angiography system under fluoroscopic guidance. After local infiltration analgesia, two 11 or 13 gauge bone-biopsy needles were placed transpedicularly in the fractured vertebral body. Polymethylmethacrylate bone cement (Osteo-Firm, COOK Medical, Bloomington, IN, USA) was injected through bone-biopsy needles under continuous fluoroscopic monitoring to identify local cement leakage or migration into the venous system towards the lungs. When necessary, additional analgesia was used at the discretion of the treating physician. In patients who had more than one fracture with bone oedema on MRI, all vertebral bodies were treated in one or more procedures. After the procedure, a CT scan of the treated vertebral bodies was done with 2 mm slices to identify cement leakage outside the vertebral body or other possible local complications.

Patients were clinically assessed at baseline (the day of vertebroplasty or, in patients assigned to conservative treatment, the day of randomisation), and at 1 day, 1 week, 1 month, 3 months, 6 months, and 1 year afterwards. Throughout follow-up, analgesia in both groups was individually tailored in a stepwise manner from non-opiates to weak opiate derivatives and strong opiate derivatives. Pain treatment was categorised according to WHO classification as 0 (no drugs), 1 (non-opiates—eg, paracetamol, non-steroidal anti-inflammatory agents), 2 (weak opiate derivatives), and 3 (strong opiate derivatives).¹⁷ All patients were prescribed bisphosphonates, calcium supplementation, and vitamin D. Complications and adverse events were recorded. To identify new fractures during follow-up, spine radiographs were done at baseline, 1 month, 3 months, and 1 year. Two radiologists independently undertook morphometric measurements.¹⁸ Disagreements were solved by consensus. A new vertebral fracture was defined as a decrease of at least 4 mm in vertical dimension.² Treatment of new vertebral fractures was according to the initial assigned protocol.

The primary outcome was pain relief at 1 month and 1 year, measured with a VAS score ranging from 0 (no pain) to 10 (worst pain ever).¹⁹ We defined clinically significant pain relief as a decrease in VAS score from baseline of 3 points or more. Pain-free days were defined as days with a VAS score of 3 or lower. The secondary outcome was cost-effectiveness at 1 month and 1 year. Medical costs, time without burdensome pain, and quality-adjusted survival time were recorded. Costs were indexed to 2008 (webappendix) and derived from hospital billing systems and costing guidelines issued by the Dutch health insurance board.²⁰ Quality-adjusted life-years (QALYs) were estimated with the EuroQol-5 dimensions (EQ-5D) questionnaire.^{21,22} We assessed uncertainty with respect to the incremental cost-effectiveness ratio using bootstrapping. The tertiary outcome was quality of life measured with the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO),²³ and physical function measured with the Roland Morris Disability (RMD) questionnaire.²⁴ Standard questionnaires including additional questions about pain treatment, hospital stay, outpatient visits, and medical aids were filled in with the help of a nurse practitioner.

Statistical analysis

On the assumption of a 25% difference in significant pain relief and 20% withdrawals from vertebroplasty, 100 patients were needed in each group ($\alpha=0.05$ and $\beta=0.20$). Endpoints were compared by intention-to-treat analysis. We compared proportions of adverse events, drugs, and baseline fractures using χ^2 tests. *p* values are two-sided. Differences in mean VAS scores between baseline and 1 month and 1 year were assessed with the paired *t* test. We used analysis of variance for repeated measures to examine pain relief, quality of life, and physical function over time. Missing data for pain,

EQ-5D, QUALEFFO, and RMD scores were imputed with linear interpolation and last observation carried forward. Imputation of missing data increased the power, but did not affect the results. In concordance with the study protocol, we analysed significant pain relief over time using a Kaplan-Meier survival analysis. We estimated QALYs by calculating the individual area under the curve of the summary score. Imbalances at baseline were adjusted with linear regression analysis. We defined cost-effectiveness as the ratio of difference in costs and difference in QALYs and the difference in pain-free days. SPSS (version 15.0.1) was used for all analyses.

This trial is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT00232466.

Role of the funding source

The sponsors of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, writing of the report, or the decision to submit for publication. The corresponding author had full access to the data and the final responsibility to submit for publication.

Results

Between Oct 1, 2005, and June 30, 2008, 934 patients were screened for eligibility, of whom 202 were randomly allocated to treatment (101 percutaneous vertebroplasty, 101 conservative treatment). Figure 1 shows the trial profile. Patients allocated to vertebroplasty were treated at a mean of 9.4 (SD 8.1) days after randomisation. Table 1 shows baseline characteristics of both groups. Informed consent was withdrawn after randomisation by six patients assigned to conservative treatment and by two patients assigned to vertebroplasty. Since these patients were not attended in any of the study centres, treatment choice was unknown and follow-up could not be obtained. Six patients assigned to vertebroplasty did not receive the procedure because their health deteriorated before treatment (n=3) or they had spontaneous pain relief (n=3). Follow-up information was obtained for five of these patients. Ten patients assigned to conservative treatment with ongoing invalidating pain requested and received vertebroplasty during follow-up. 163 (81%) participants completed 1 year of follow-up.

98 patients underwent vertebroplasty on 134 vertebrae in 103 procedures that took place a mean of 5.6 weeks (SD 2.9 weeks; range 4–92 days) after onset of symptoms. Mean volume of injected cement per vertebral body was 4.1 mL (SD 1.5; range 1–9). In one vertebral body, the second needle could not be placed properly and cement was injected at one side of the vertebra only. In 31 (30%) procedures, patients received additional intravenous analgesia. Two patients required atropine because of pain-induced vasovagal reaction. One patient developed an acute asthma exacerbation during vertebroplasty that led to stopping of the procedure. The procedure was successfully done 1 week later.

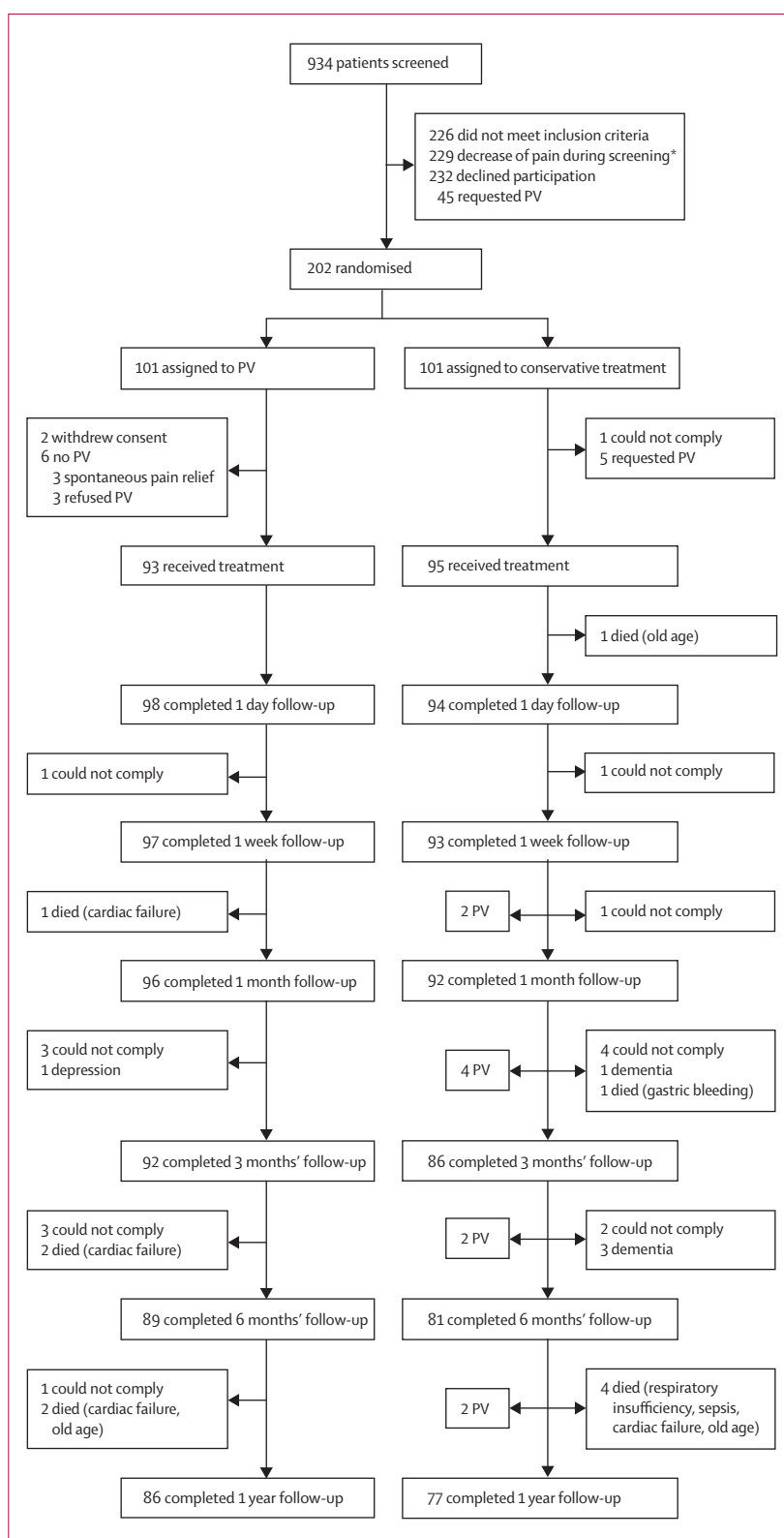


Figure 1: Trial profile

PV=percutaneous vertebroplasty. *Visual analogue scale score lower than 5 at consultation with internist, and thus no longer met inclusion criteria for randomisation.

	Percutaneous vertebroplasty (n=101)	Conservative treatment (n=101)
Age (years)	75.2 (9.8)	75.4 (8.4)
Sex (female)	70 (69%)	70 (69%)
Duration of back pain (days)	29.3 (17.1)	26.8 (16.0)
Initial VAS score	7.8 (1.5)	7.5 (1.6)
Number of VCFs at baseline	2.4 (1.9)*	2.1 (1.5)*
Number and grading of VCFs with bone oedema†		
Mild (10–20%)	57 (42%)	55 (46%)
Moderate (20–40%)	58 (43%)	45 (38%)
Severe (>40%)	21 (15%)	20 (17%)
Wedge	90 (66%)	97 (81%)
Biconcave	46 (34%)	23 (19%)
Crush	0	0
Initial pain treatment		
None	5 (5%)	7 (7%)
Non-opiate drugs	40 (40%)	43 (43%)
Weak opiate derivatives	31 (31%)	22 (22%)
Strong opiate derivatives	19 (19%)	20 (20%)
Vertebral level with bone oedema		
Th5–Th10	19 (14%)	32 (25%)
Th11–L2	91 (65%)	66 (52%)
L3–L5	29 (21%)	28 (22%)
Use of osteoporosis drugs	24 (24%)	26 (26%)
Bone density T score	-3.0 (1.17)	-3.0 (1.05)
EQ-5D score	0.27 (0.03)	0.38 (0.03)
QUALEFFO score	58.7 (13.5)	54.7 (14.4)
RMD score	18.6 (3.6)	17.2 (4.2)

Data are mean (SD) or number (%). VAS=visual analogue scale. VCF=vertebral compression fracture. EQ-5D=EuroQol-5 dimensions. QUALEFFO=Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis. *Range 1–5. †Percentages are proportion of total number of VCFs (136 in percutaneous vertebroplasty group, 120 in conservative treatment group).

Table 1: Baseline characteristics

CT scanning of the 134 treated vertebral bodies showed cement leakage in 97 (72%). Most leakages were discal or into segmental veins; none were into the spinal canal. All patients remained asymptomatic. Fluoroscopy showed cement migration into the venous system towards the lungs in one patient (1%). This patient also remained asymptomatic and a follow-up chest CT after 1 year showed no perifocal inflammatory pulmonary changes.

After a mean follow-up of 11.4 months (median 12.0, range 1–24), 18 new fractures were reported in 15 of 91 patients treated with vertebroplasty and 30 new fractures in 21 of 85 conservatively treated patients. This difference was not significant ($p=0.44$). 12 patients refused follow-up radiographs.

Baseline VAS scores were similar in both groups (table 1). Figure 2 shows reduction in VAS score during follow-up in both groups. Decrease in VAS score after vertebroplasty was significantly higher than with conservative treatment at all timepoints ($F=127.5$; $p<0.001$; power 1.0). The improved pain relief after

vertebroplasty was apparent from 1 day after the procedure (mean VAS score 3.7 [SD 2.4] vs 6.7 [2.1]; $p<0.0001$) and remained significant at 1 week (3.5 [2.5] vs 5.6 [2.5]; $p<0.0001$), 1 month (2.5 [2.5] vs 4.9 [2.6]; $p<0.0001$), 3 months (2.5 [2.7] vs 3.9 [2.8]; $p=0.025$), 6 months (2.3 [2.7] vs 3.9 [2.9]; $p=0.014$), and 1 year (2.2 [2.7] vs 3.8 [2.8]; $p=0.014$).

After vertebroplasty, the difference in mean VAS score between baseline and 1 month was -5.2 (95% CI -5.88 to -4.72), and between baseline and 1 year was -5.7 (-6.22 to -4.98). After conservative treatment, the difference in mean VAS score from baseline was -2.7 (-3.22 to -1.98) at 1 month and -3.7 (-4.35 to -3.05) at 1 year. The difference between groups in reduction of mean VAS score from baseline was 2.6 (1.74 to 3.37, $p<0.0001$) at 1 month, and 2.0 (1.13 to 2.80, $p<0.0001$) at 1 year. Survival analysis showed that significant pain relief ($\chi^2=55.6$, $p<0.0001$) was achieved earlier and in more patients after vertebroplasty (29.7 days until significant pain relief, 95% CI 11.45–47.97) than with conservative treatment (115.6 days, 95% CI 85.87–145.40; figure 3).

At baseline, the class of drugs used for pain relief was similar in both groups. After vertebroplasty, use of drugs was significantly reduced compared with conservative treatment at 1 day ($p<0.0001$), 1 week ($p=0.001$), and 1 month ($p=0.033$). This difference was not significant at later stages of follow-up. At baseline, a significantly lower EQ-5D score was recorded in the vertebroplasty group than in the conservative treatment group (table 1). This difference had to have been caused by chance. After adjustment for baseline use with regression analysis, the difference in QALYs favouring the vertebroplasty group was 0.010 (95% CI 0.014–0.006) at 1 month and 0.108 (0.177–0.040) at 1 year. Both QUALEFFO and RMD scores at baseline were significantly worse for the vertebroplasty group than for the conservative treatment group (table 1). Improvement with time was significantly greater and quicker after vertebroplasty than with conservative treatment, for both QUALEFFO ($p<0.0001$) and RMD ($p<0.0001$) (figure 2).

The difference between treatments in mean total medical costs per patient was €2474 at 1 month and €2450 at 1 year, in favour of conservative treatment (table 2). The higher costs for vertebroplasty compared with conservative treatment at both intervals were roughly equivalent to the cost of the procedure (€2463). During the first year after vertebroplasty, an average 120.3 (95% CI 163.2–77.4) pain-free days were gained. The cost of one pain-free day gained was €20. The adjusted trial-based incremental cost-effectiveness ratio for vertebroplasty, as compared with conservative treatment, was €22685 per QALY gained. Incremental costs and effects were adjusted for each bootstrap sample and the adjusted estimates were displayed in a cost-effectiveness plane (figure 4). These results were further processed to yield a cost-effectiveness acceptability

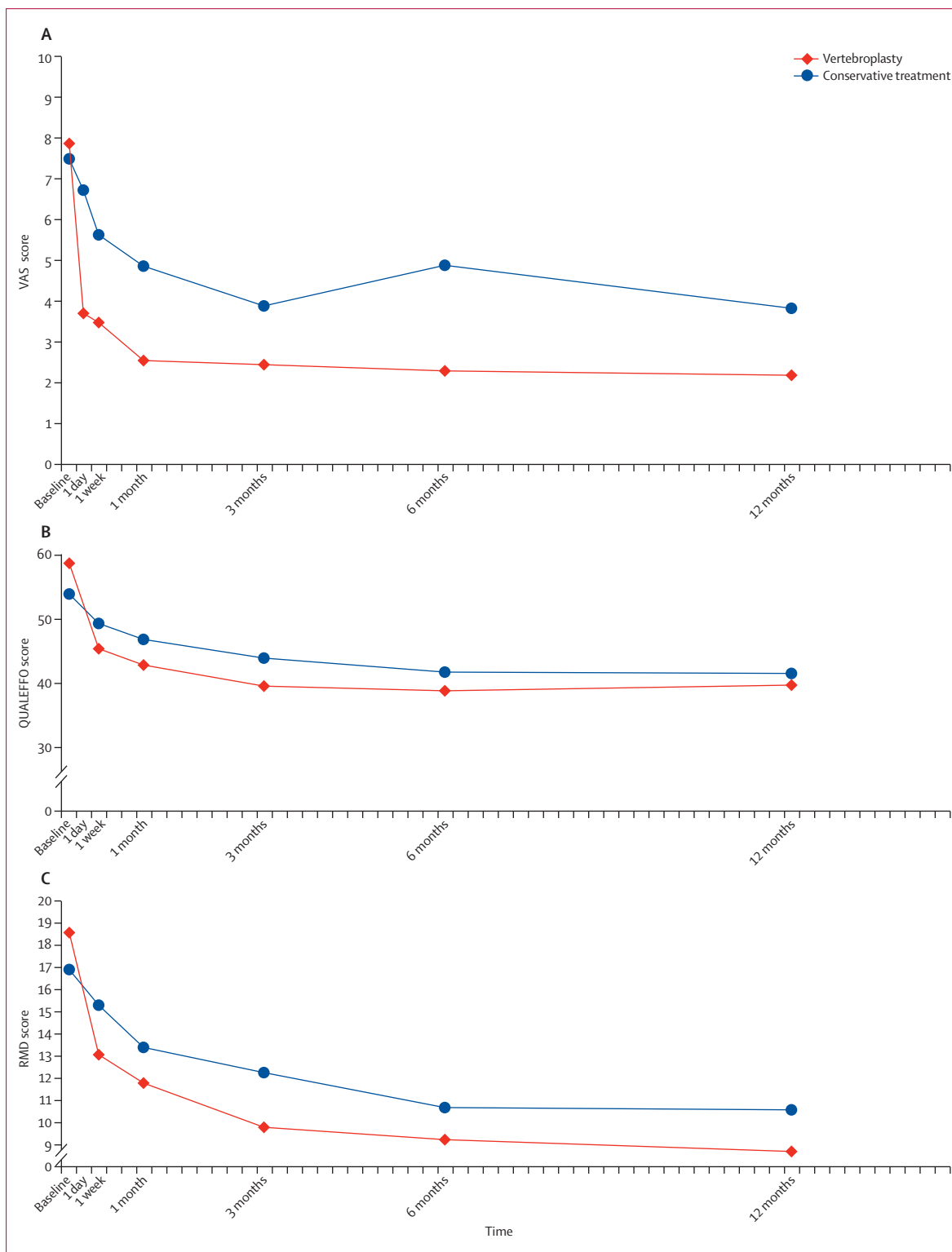


Figure 2: Analysis of variance models for VAS (A), QUALEFFO (B), and RMD scores (C) in vertebroplasty and conservative treatment groups during follow-up VAS=visual analogue scale. QUALEFFO=Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis. RMD=Roland Morris Disability.

curve (figure 4). The curve shows that if society were willing to spend €30 000 or more per QALY gained, vertebroplasty is an acceptable treatment strategy, with more than 70% certainty.

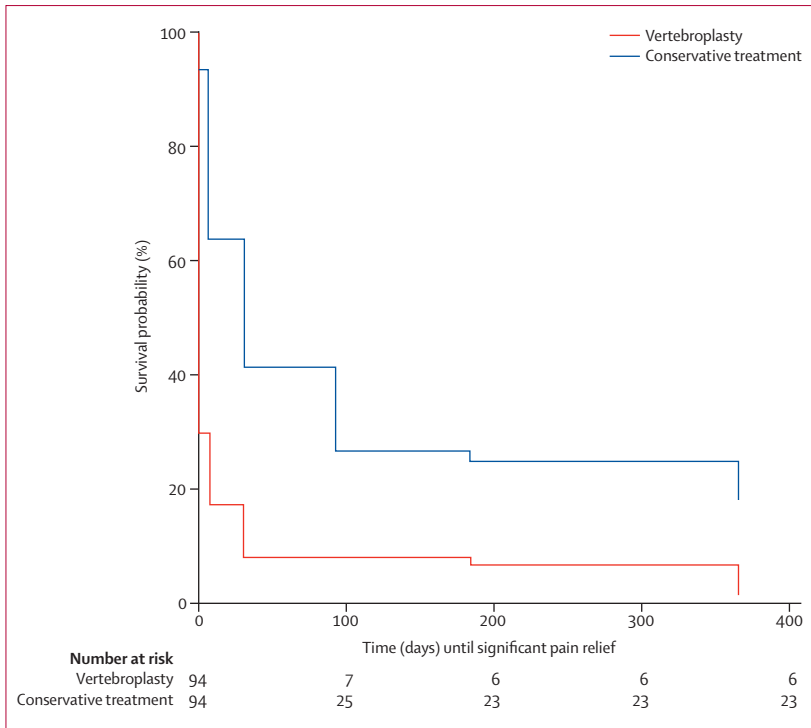


Figure 3: Kaplan-Meier survival curves for significant pain relief in vertebroplasty and conservative treatment groups

	Percutaneous vertebroplasty (n=94)	Conservative treatment (n=93)	p value
Drugs, 1 month	€24.36 (33.61)	€43.51 (50.93)	0.003
Drugs, 1 year	€204.88 (368.47)	€280.47 (352.89)	0.15
Family doctor, 1 month	€23.40 (49.16)	€14.13 (35.70)	0.14
Family doctor, 1 year	€970.30 (1167.49)	€900.11 (1386.70)	0.70
Medical specialist, 1 month	€46.08 (96.56)	€68.87 (169.53)	0.25
Medical specialist, 1 year	€2263.82 (3220.02)	€2138.99 (3558.86)	0.80
Physiotherapist, 1 month	€47.77 (71.71)	€16.68 (49.18)	0.001
Physiotherapist, 1 year	€694.72 (1249.80)	€640.69 (1331.45)	0.77
Hospital admission, 1 year	€2270.62 (9084.55)	€2006.44 (10 081.68)	0.85
PV (including MRI spine, CT spine, day care)*	€2339.60 (542.34)	€233.43 (725.43)	<0.0001
Total costs 1 month	€2611.89 (148.07)	€383.78 (745.66)	<0.0001
Total costs 1 year	€9182.78 (10 779.20)	€6327.45 (11 872.79)	0.087

Data are mean (SD). All patients assigned to percutaneous vertebroplasty (PV; who received the procedure or not) for whom information about costs were available were included in this analysis. *PV costs appear in both columns because several patients assigned to conservative treatment received PV.

Table 2: Direct medical costs

One patient had urinary tract infection after vertebroplasty, and one patient had an asymptomatic cement deposition in a segmental pulmonary artery. 11 patients died of unrelated causes during follow-up: five in the vertebroplasty group and six in the conservative treatment group (figure 1). One patient in the conservative treatment group who died from gastrointestinal bleeding used morphine as their only pain drug.

Discussion

Our results show that in patients with acute osteoporotic vertebral fractures who have persistent severe pain, vertebroplasty done at a mean 5.6 weeks after onset of symptoms resulted in quicker and greater pain relief than did conservative treatment. Notably, in more than half of the patients who initially qualified for the study, pain spontaneously decreased to bearable levels, with a VAS score lower than 5 thereby precluding inclusion. After vertebroplasty, patients had significant pain relief and used a lower class of drugs than did those receiving conservative treatment, or no drugs at all. Pain relief was sustained throughout follow-up. With conservative treatment, pain relief was slower and less than with vertebroplasty, and pain treatment required tended to increase during the first month. Selection of optimum pain treatment and the psychological effect of care and daily attention accounted for the decrease in VAS score in the conservative treatment group during the first week. The Kaplan-Meier survival curve confirmed that significant pain relief was achieved earlier after vertebroplasty than with conservative treatment.

In all patients in both groups, use of analgesic drugs was individually tailored and corrections in dose and class of drugs were made on a day-to-day basis. This strategy implies that the improved pain relief after vertebroplasty compared with conservative treatment is due to the procedure itself, and not to differences in drugs used. The increased pain relief after vertebroplasty remained significant throughout a year of follow-up. This finding is remarkable, since fracture healing in the control group should be completed within several months. However, some patients in the control group developed chronic back pain, possibly because of non-healing of the fracture. Future research could be aimed at identification of these patients. With vertebroplasty, no serious complications occurred. This finding is in line with other studies.^{3,12} Minor cement leakage was frequently noted on CT scan, but leakage was asymptomatic in all cases. During follow-up, the incidence of new fractures after vertebroplasty and after conservative treatment was similar. This finding is in concordance with results of some other studies.^{3,25}

Incremental costs of vertebroplasty roughly equalled procedural costs, but because of substantial interindividual variability with time, especially in the control group, the difference was no longer significant at 1 year. We did not include costs of care by family or professionals at home in our analysis. Since these resources are particularly used in case of continued pain and loss of function they will probably play a more important part in the conservative treatment group. Data for costs and cost-effectiveness are only valid in the Netherlands and might differ for other countries. The resulting incremental cost-effectiveness suggests that vertebroplasty seemed warranted for the patients with vertebral fractures treated at a mean 5.6 weeks after start of symptoms.

Our study as the first open-label randomised controlled trial with mid-term follow-up to compare vertebroplasty with conservative treatment in patients with acute osteoporotic vertebral fracture. Results of a systematic literature review suggested that vertebroplasty effectively relieved pain;¹² however, the included prospective and retrospective follow-up studies did not include control groups for comparison. Improvements in VAS scores that have been reported previously were in concordance with our results. In the VERTOS I study, a small group of patients with subacute vertebral compression fractures who were randomly allocated to vertebroplasty had immediate pain relief and improved mobility during short-term follow-up.²⁶ The results were similar to ours, but the study was stopped early because of many crossovers. In our study, only 10% of patients assigned to conservative treatment crossed over to vertebroplasty.

Two randomised studies reported clinical outcomes after vertebroplasty compared with a sham procedure in patients with osteoporotic vertebral compression fractures.^{13,14} Improvements in pain and pain-related disability were similar in both groups. The sham-controlled studies differed in two important ways from our study. First, we focused on acute fractures, whereas the sham-controlled studies included subacute fractures up to a year old. Second, by contrast with our study, bone oedema on MRI was not a consistent inclusion criterion. These differences might account for the small mean gain in VAS score in the sham-controlled studies compared with both our study and the findings of the 2008 meta-analysis.¹² Apparently, vertebroplasty at a mean 5·6 weeks after onset of symptoms is more effective for pain relief than is treatment up to a year after onset. Finally, the sham-controlled studies did not have a control group without intervention, and the best treatment option remains unclear for the clinician. Our study compared vertebroplasty with the reference treatment and thus provides the clinician with directly applicable information about how to best treat the patient.

The FREE study²⁵ compared kyphoplasty with non-surgical care in 300 patients with acute vertebral compression fractures. Instead of direct cement injection into the vertebral body, as in vertebroplasty, kyphoplasty involves use of an inflatable bone tamp that forms a space in the vertebral body into which cement can be injected. This method is regarded to be in competition with percutaneous vertebroplasty. The design of the FREE study was similar to that of our study, with kyphoplasty used instead of vertebroplasty. Kyphoplasty had a similar favourable effect on pain relief as did vertebroplasty in our study, with rapid and sustained improvement. Also, pain relief in conservatively treated patients was in the same range. An advantage of vertebroplasty is that the procedure can be done on an outpatient basis with local analgesia, whereas kyphoplasty requires general anaesthesia and hospital admission.²⁷ Additionally, kyphoplasty can generate procedural costs that are up to 20 times higher than those of vertebroplasty.²⁸

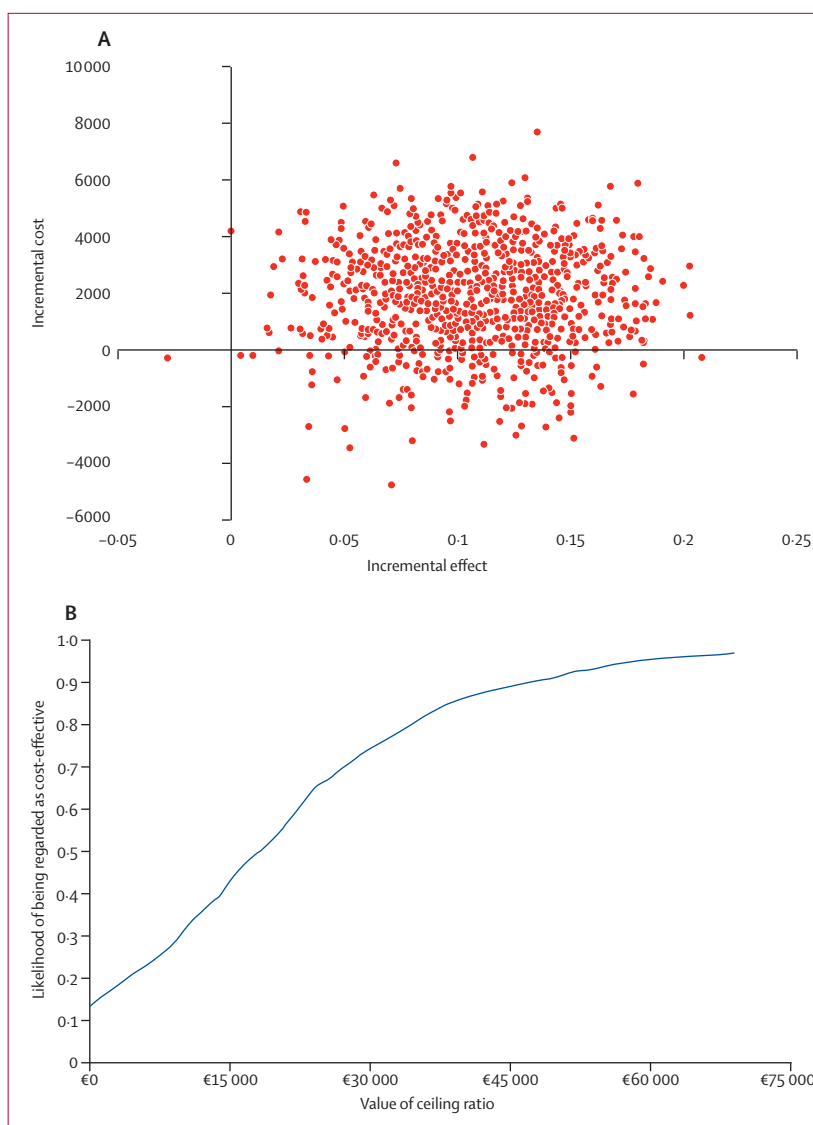


Figure 4: Cost-effectiveness of vertebroplasty compared with conservative treatment
(A) Scatterplot of adjusted point estimates of incremental cost-effectiveness ratios. (B) Adjusted cost-effectiveness acceptability curve.

The main drawback of our study was that treatment could not be masked. Knowledge of the treatment assignment might have affected patient responses to questions or radiologist assessments. Time needed for planning of vertebroplasty resulted in mean delay of 9 days until start of treatment compared with conservative treatment. We believe that this small difference in natural course was unlikely to have affected outcomes at 1 month and 1 year. In conclusion, in a selected subgroup of patients with acute osteoporotic vertebral fractures and persistent pain, vertebroplasty is effective and safe. Pain relief after the procedure is immediate, sustained for 1 year, and is significantly better than that achieved with conservative treatment and at acceptable costs, on the assumption of a societal willingness to pay €30 000 per QALY gained.

Contributors

THL, FHJ, AVT, MCB, MCS, AV, JRJ, KJVE, AFM, HF, XJ, DRH, and OEE contributed to study design, literature search, and data collection. YVDG contributed to study design and data analysis. JDV contributed to data analysis, data interpretation, and writing. EB contributed to study design, data interpretation, data analysis, writing, and figures. WJJVR contributed to data interpretation and writing. WPM, HJV, PNML, and CAHK contributed to study design, data collection, literature search, data analysis, data interpretation, and writing.

Conflicts of interest

We declare that we have no conflicts of interest.

Acknowledgments

This study was sponsored by ZonMw (Dutch organisation for health care research and innovation of care), project number 945-06-351 and an unrestricted grant from COOK Medical (Bloomington, IN, USA).

References

- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; **17**: 1726–33.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al, for the Fracture Intervention Trial Research Group. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; **348**: 1535–41.
- Hulme PA, Krebs J, Ferguson SJ, Berlemann U. Vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of 69 clinical studies. *Spine* 2006; **31**: 1983–2001.
- Zoarski GH, Snow P, Olan WJ, et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic compression fractures: quantitative prospective evaluation of long-term outcomes. *J Vasc Interv Radiol* 2002; **13**: 139–48.
- McGraw JK, Lippert JA, Minkus KD, Rami PM, Davis TM, Budzik RF. Prospective evaluation of pain relief in 100 patients undergoing percutaneous vertebroplasty: results and follow-up. *J Vasc Interv Radiol* 2002; **13**: 883–86.
- Legroux-Gerot I, Lormeau C, Boutry N, Cotten A, Duquesnoy B, Cortet B. Long-term follow-up of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty. *Clin Rheumatol* 2004; **23**: 310–17.
- Voormolen MH, Lohle PN, Lampmann LE, et al. Prospective clinical follow-up after percutaneous vertebroplasty in patients with painful osteoporotic vertebral compression fractures. *J Vasc Interv Radiol* 2006; **17**: 1313–20.
- Anselmetti GC, Corrao G, Monica PD, et al. Pain relief following percutaneous vertebroplasty: results of a series of 283 consecutive patients treated in a single institution. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007; **30**: 441–47.
- Evans AJ, Jensen ME, Kip KE, et al. Vertebral compression fractures: pain reduction and improvement in functional mobility after percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty retrospective report of 245 cases. *Radiology* 2003; **226**: 366–72.
- Alvarez L, Alcaraz M, Perez-Higueras A, et al. Percutaneous vertebroplasty: functional improvement in patients with osteoporotic compression fractures. *Spine* 2006; **31**: 1113–18.
- Perez-Higueras A, Alvarez L, Rossi RE, Quinones D, Al-Assir I. Percutaneous vertebroplasty: long-term clinical and radiological outcome. *Neuroradiology* 2002; **44**: 950–54.
- Eck JC, Nachtigall D, Humphreys SC, Hodges SD. Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature. *Spine J* 2008; **8**: 488–97.
- Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 2009; **361**: 569–79.
- Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 2009; **361**: 557–68.
- Clark W, Lyon S, Burnes J, et al. Trials of vertebroplasty for vertebral fractures. *N Engl J Med* 2009; **361**: 2097–100.
- Klazen CA, Verhaar HJ, Lampmann LE, et al. VERTOS II: percutaneous vertebroplasty versus conservative therapy in patients with painful osteoporotic vertebral compression fractures; rationale, objectives and design of a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 2007; **8**: 33.
- McHugh GA, Luker KA, Campbell M, Kay PR, Silman AJ. A longitudinal study exploring pain control, treatment and service provision for individuals with end-stage lower limb osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; **46**: 631–37.
- Genant HK, Wu CY, van KC, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; **8**: 1137–48.
- Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; **2**: 1127–31.
- Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Dutch guidelines for cost evaluation in health care. Dutch Health Insurance Board. 2004. http://www.cvz.nl/binaries/live/CVZ_Internet/hst_content/nl/documenten/rubriek+zorgpakket/cfh/handleiding+kostenonderzoek.pdf (accessed July 22, 2010).
- Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care* 1997; **35**: 1095–108.
- Lamers LM, Stalmeier PF, McDonnell J, Krabbe PF, van Busschbach JJ. Measuring the quality of life in economic evaluations: the Dutch EQ-5D tariff. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2005; **149**: 1574–78 (in Dutch).
- Lips P, Cooper C, Agnusdei D, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). *Osteoporos Int* 1999; **10**: 150–60.
- Roland M, Morris R. A study of the natural history of low-back pain. Part II: development of guidelines for trials of treatment in primary care. *Spine* 1983; **8**: 145–50.
- Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; **373**: 1016–24.
- Voormolen MH, Mali WP, Lohle PN, et al. Percutaneous vertebroplasty compared with optimal pain medication treatment: short-term clinical outcome of patients with subacute or chronic painful osteoporotic vertebral compression fractures. The VERTOS study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; **28**: 555–60.
- Liu JT, Liao WJ, Tan WC, et al. Balloon kyphoplasty versus vertebroplasty for treatment of osteoporotic vertebral compression fracture: a prospective, comparative, and randomized clinical study. *Osteoporos Int* 2010; **21**: 359–64.
- Mathis JM, Ortiz AO, Zoarski GH. Vertebroplasty versus kyphoplasty: a comparison and contrast. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; **25**: 840–45.

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Contribution of vitamin D to
fracture prevention**

Bischoff-Ferrari H

Journal für Mineralstoffwechsel

2010; 17 (Supplementum 1), 34-38

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Contribution of vitamin D to fracture prevention

H. Bischoff-Ferrari

Abstract: Several recent meta-analyses have addressed the benefit of vitamin D on fracture reduction with conflicting findings. This article will first summarize anti-fracture efficacy from double-blind randomized trials of oral vitamin D supplementation. Then, this article will address why meta-analyses with alternative approaches,

extending to open design trials and trials that tested intra-muscular vitamin D, have reported differential findings.

Finally, as vitamin D modulates fracture risk in two ways, by decreasing falls and increasing

bone density, the efficacy of vitamin D on fall prevention will be reviewed, and the optimal 25-hydroxyvitamin D level to achieve these benefits, will be suggested in this context. **J Miner Stoffwechs 2010; 17 (Suppl 1): 34–8.**

■ Falls and fractures

Over 90 % of fractures occur after a fall and fall rates increase with age and poor muscle strength or function [1]. Thus, a benefit of vitamin D on both fall and fracture prevention is of significant clinical importance. In humans, several lines of evidence support a role of vitamin D in muscle health. First, proximal muscle weakness is a prominent feature of the clinical syndrome of vitamin D deficiency [2]. Vitamin D deficiency myopathy includes proximal muscle weakness, diffuse muscle pain, and gait impairments such as waddling way of walking [3]. Second, VDR is expressed in human muscle tissue [4], and VDR activation may promote de novo protein synthesis in muscle [5]. Finally, suggesting a role of vitamin D in muscle development, mice lacking the VDR show a skeletal muscle phenotype with smaller and variable muscle fibers [6, 7].

■ Evidence from double-blind randomized controlled trials of oral vitamin D supplementation in seniors age 65 and older (fall and fracture prevention)

Two 2009 meta-analyses of double-blind randomized controlled trials came to the conclusion that vitamin D reduces the risk of falls by 19 % [8], the risk of hip fracture by 18 % and the risk of any non-vertebral fracture by 20 % [9], however this benefit was dose-dependent. Fall prevention was only observed in trials with a treatment dose of at least 700 IU vitamin D per day, and fracture prevention required a received dose (treatment dose*adherence) of more than 400 IU vitamin D per day. Any lower dose did not reduce fracture or fall risk, while the benefit of fall prevention and fracture prevention was present in all subgroups of the senior population at the higher dose of vitamin D. The primary use of received dose (dose*adherence) as opposed to treatment dose from double-blind RCTs allowed for the assessment of anti-fracture efficacy by a dose that accounts for the low adherence in several recent large trials [10, 11].

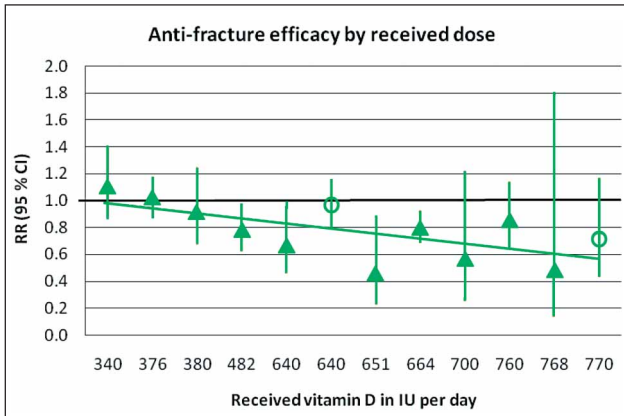
The 2009 meta-analysis on fall prevention included 8 double-blind RCTs with predefined fall assessment throughout the

trial period (n = 2426) and found significant heterogeneity by dose (low-dose: < 700 IU per day versus higher dose: 700–1000 IU per day; p-value 0.02) and achieved 25-hydroxyvitamin D level (< 60 nmol/l versus ≥ 60 nmol/l; p-value = 0.005) [12]. Higher dose supplemental vitamin D reduced fall risk by 19 % (pooled relative risk [RR] = 0.81; 95%-CI: 0.71–0.92; n = 1921 from seven trials) versus a lower dose did not (pooled RR = 1.10, 95%-CI: 0.89–1.35 from 2 trials), also achieved serum 25-hydroxyvitamin D concentrations < 60 nmol/l did not reduce the risk of falling (pooled RR = 1.35, 95%-CI: 0.98–1.84). Notably, at the higher dose of 700–1000 IU vitamin D, this meta-analysis documented a 38 % reduction in the risk of falling with treatment duration of 2 to 5 months and a sustained significant effect of 17 % fall reduction with treatment duration of 12–36 months, and the benefit was independent of type of dwelling and age. Thus, benefits of 700–1000 IU vitamin D per day on fall prevention are rapid and sustained and include all subgroups of the senior population.

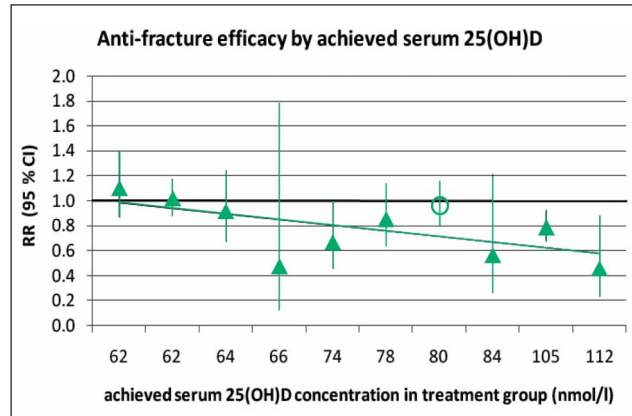
Further support of a dose-response relationship of vitamin D and fall reduction comes from a multi-dose double-blind RCT among 124 nursing home residents receiving 200, 400, 600 or 800 IU vitamin D compared to placebo over a 5 month period [13]. Participants in the 800 IU group had a 72 % lower rate of falls than those taking placebo or a lower dose of vitamin D (rate ratio = 0.28; 95%-CI = 0.11–0.75) [13].

The 2009 meta-analysis on fracture prevention included 12 double-blind RCTs for non-vertebral fractures (n = 42,279) and 8 RCTs for hip fractures (n = 40,886), and, similar to the meta-analysis on fall prevention, it found significant heterogeneity for received dose of vitamin D and achieved level of 25-hydroxyvitamin D in the treatment group for hip and any non-vertebral fractures (Fig. 1a, b) [9]. No fracture reduction was observed for a received dose of 400 IU or less per day or achieved 25-hydroxyvitamin D levels of less than 75 nmol/l. Conversely, a higher received dose of 482–770 IU supplemental vitamin D per day reduced non-vertebral fractures by 20 % (pooled RR = 0.80; 95%-CI: 0.72–0.89; n = 33,265 from 9 trials) and hip fractures by 18 % (pooled RR = 0.82; 95%-CI: 0.69–0.97; n = 31,872 from 5 trials). Notably, subgroup analyses for the prevention of non-vertebral fractures with the higher received dose suggested a benefit in all subgroups of the older population, and possibly better fracture reduction with D3 compared to D2, while additional calcium did not further improve anti-fracture efficacy (Table 1).

Korrespondenzadresse: Heike Bischoff-Ferrari, MD, DrPh., Director, Centre on Aging and Mobility, University of Zurich; Swiss National Foundations Professor, Dept. of Rheumatology and Institute of Physical Medicine, University Hospital Zurich, CH-8091 Zurich, Rämistrasse 100; E-Mail: HeikeABischoff@aol.at



1a: Data points and represented trial from left to right: 340 IU = Lips [65], 376 IU = Record [11], 380 IU = Meyer [21], 482 = WHI (study medication plus personal intake) [10], 640 IU (D3) = Trivedi [66], 640 IU = Lyons [20], 651 IU = Dawson-Hughes [67], 664 IU = Chapuy 1992 [68], 700 IU = Pfeifer 2009 [69], 760 IU = Chapuy 2002 [70], 768 IU = Pfeifer 2000 [71], 770 IU = Flicker [63].



1b: Data points and represented trial from left to right: 62 nmol/l = Lips [65], 62 nmol/l = Record [11], 64 nmol/l = Meyer [21], 66 nmol/l = Pfeifer 2000 [71], 74 nmol/l = Trivedi [66], 78 nmol/l = Chapuy 2002 [70], 80 nmol/l = Lyons [20], 84 nmol/l = Pfeifer 2009 [69], 105 nmol/l = Chapuy 1992 [68], 112 nmol/l = Dawson-Hughes [67].

Figure 1a, b: Prevention of non-vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. Triangles indicate trials with D3, circles trials with D2. Line = Trendline. All 12 high quality trials were included for the received dose meta-regression (n = 42,279 individuals). For achieved 25(OH)D levels 2 trials did not provide serum 25(OH)D levels measured in the study population during the trial period [63, 64]. For any non-vertebral fractures, anti-fracture efficacy increased significantly with higher received dose (meta-regression: Beta = -0.0007; p = 0.003) and higher achieved 25-hydroxyvitamin D levels (meta-regression: Beta = -0.005; p = 0.04) (adapted from [9]).

■ Results from meta-analyses that included double-blind and open-design trials in their primary analysis

In August 2007, a review and meta-analysis commissioned by the US Department of Health and Human Services (HHS) addressed the effect of vitamin D supplementation on all fractures in postmenopausal women and men ages 50 and older [14]. The pooled results for all fractures included 10 double-blinded and 3 open design trials (n = 58,712) and did not support a significant reduction of fractures with vitamin D (pooled odds ratio = 0.90; 95%-CI: 0.81–1.02). The report suggested that the benefit of vitamin D may depend on additional calcium and may be primarily seen in institutionalized individuals, which is consistent with the meta-analysis of Boonen et al. [15].

One 2010 patient-based meta-analysis of a subgroup of 7 large trials of vitamin D included 68,500 individuals age 47 and older [16]. The authors defined alternative criteria that permitted the inclusion of two open design trials [17, 18], one trial with intra-muscular vitamin D [19], and 4 of the 12 double-blind RCTs of oral vitamin D included in the 2009 meta-analysis described above (one RCT using intermittent vitamin D2 without calcium [20], one RCT with 400 IU vitamin D3 without calcium [21], one trial with 800 IU vitamin D3 per day with and without calcium and less than 50 % adherence [11], and one trial with 400 IU vitamin D with calcium [10]). The authors did not account for adherence to treatment. Based on these criteria, their findings showed a reduced overall risk of fracture (hazard ratio = 0.92; 95%-CI: 0.86–0.99) and a non-significant reduction of hip fractures (hazard ratio = 0.84; 95%-CI: 0.70–1.01) for trials that used vitamin D plus calcium. Vitamin D alone, irrespective of dose, did not reduce fracture risk. The authors concluded that vitamin D, even in a dose of 400 IU vitamin D per day reduces the risk of fracture if combined with calcium. Notably, this regimen was tested in 36,282 postmenopausal women in the Women’s Health Initia-

Table 1: Non-vertebral fracture reduction with vitamin D based on evidence from double-blind RCTs

Subgroups by received dose of vitamin D	Fracture reduction	
Pooled analysis from 3 trials with low-dose vitamin D (340–380 IU/day)	+2 %	∅
Pooled analysis from 9 trials with higher dose vitamin D (482–770 IU/day):	-20 %	Sig.
– Pooled subgroup analysis from trials with Higher dose vitamin D (482–770 IE/day):		
Vitamin D2	-10 %	∅
Vitamin D3	-23 %	Sig.
Age 65–74	-33 %	Sig.
Age 75+	-17 %	Sig.
Institutionalized 65+	-15 %	Sig.
Community-dwelling 65+	-29 %	Sig.
Vitamin D plus Calcium	-21 %	Sig.
Vitamin D main effect	-21 %	Sig.

Prevention of non-vertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials (adapted from [9]).

tive Trial over a treatment period of 7 years and did not reduce the risk of fracture.

In all 3 reports reviewed under this section, heterogeneity by dose may have been missed due to the inclusion of open design trials plus a dose evaluation that did not incorporate adherence. Biologically, the exclusion of heterogeneity by dose seems implausible even if a formal test of heterogeneity is not statistically significant. A dose-response relationship between vitamin D and fracture reduction is supported by epidemiologic data showing a significant positive trend between serum 25(OH)D concentrations and hip bone density [22], lower extremity strength [23, 24], and trial data for fall prevention [8].

Factors that may obscure a benefit of vitamin D are low adherence to treatment [25], low dose of vitamin D, or the use of

less potent D2 [26, 27]. Furthermore, open design trials [28] may bias results towards the null because vitamin D is available over the counter.

Notably, the 2009 meta-analyses on fall [8] and fracture [9] prevention from double-blind RCTs performed sensitivity analyses that included 4 open-design trials for fracture prevention and 3 open-design trials for fall prevention. Both analyses found significant variation in results between open design and double-blind trials at any dose of vitamin D, the lower and the higher dose suggesting that trial quality introduces heterogeneity.

Finally, the consistency of the results for both received dose and achieved 25(OH)D levels in the treatment group across all 12 masked trials lends support to the presence of a dose-response relationship between supplemental vitamin D and fracture reduction (Fig. 1a, b).

■ Optimal 25-Hydroxyvitamin D levels for bone and muscle health

A threshold for optimal 25(OH)D and fracture and fall prevention has been addressed in a recent benefit-risk analysis [29] and is illustrated in figure 2. Based on these data, 75 or better 100 nmol/l (30 or better 40 ng/ml) are suggested as an optimal threshold of 25-hydroxyvitamin D for fall and fracture prevention.

■ Adding calcium to vitamin D

The pooled RR reduction was 21 % with or without additional calcium for the higher dose of vitamin D in the 2009 meta-analysis of double-blind RCTs [9]. The observed calcium-independent benefit of vitamin D on non-vertebral fracture prevention at a vitamin D dose greater than 400 IU per day may be explained by a calcium-sparing effect of vitamin D [30, 31]. This is supported by two recent epidemiologic studies

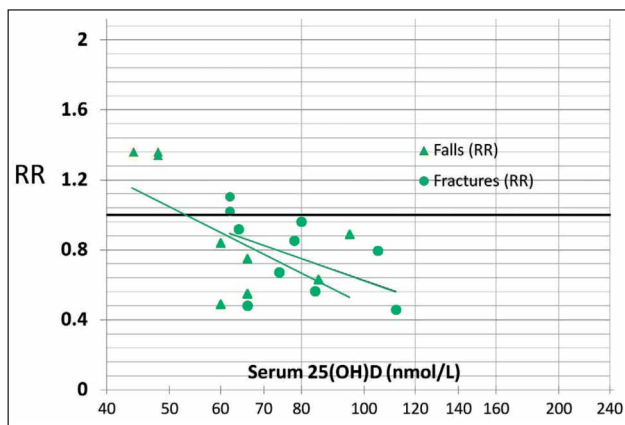


Figure 2: Threshold for optimal fall and fracture prevention based on double-blind randomized controlled trials.

Data points show the relative risk of falls and the relative risk of sustaining any non-vertebral fracture from double-blind RCTs, by achieved 25-hydroxyvitamin D levels in the treatment groups. Data was extracted from two 2009 meta-analyses [8, 9] and summarized in a recent benefit-risk analysis of vitamin D [29]. Based on these data, 75 or better 100 nmol/l (30 or better 40 ng/ml) are suggested as an optimal threshold of 25-hydroxyvitamin D for fall and fracture prevention.

suggesting that both PTH suppression [31] and hip bone density [32] may only depend on a higher calcium intake if serum 25-hydroxyvitamin D levels are very low.

As calcium absorption is improved with higher serum 25-hydroxyvitamin D levels [31, 33], future studies may need to evaluate whether current calcium intake recommendations with higher doses of vitamin D beyond 2000 IU per day are safe or require downward adjustment [33]. If dietary calcium is a threshold nutrient, as suggested by Dr. Heaney [34], then that threshold for optimal calcium absorption may be at a lower calcium intake when vitamin D supplementation is adequate.

■ Other potential benefits of vitamin D supplementation

Many lines of evidence also suggest that low vitamin D status increases the risk of colon [35] and possibly other cancers [36], increases the risk of hypertension [37], myocardial infarction [38], cardiovascular [39] and overall mortality [40], infections [41] and diabetes [42]. The development of mice lacking the receptor for vitamin D (VDR) provided insight of the global physiologic role of vitamin D. These mice express phenotypes that are consistent with epidemiologic studies of 25-hydroxyvitamin D deficiency in humans [43].

■ What are optimal intakes of vitamin D for bone and muscle health?

Studies suggest that 700–1000 IU of vitamin D per day may bring 50 % of younger and older adults up to 75–100 nmol/l [44–46]. Thus, to bring most older adults to the desirable range of 75–100 nmol/l, vitamin D doses higher than 700–1000 IU would be needed. According to a recent benefit-risk analysis on vitamin D, mean levels of 75–110 nmol/l were reached in most RCTs with 1800 IU to 4000 IU vitamin D per day without risk [29]. In a recent trial among acute hip fracture patients, 70 % reached the 75 nmol/l threshold with 800 IU vitamin D3 per day, and 93 % with 2000 IU vitamin D3 per day, at 12 month follow-up and with over 90 % adherence [47].

Consistently, Heaney et al., in a study of healthy men, estimated that 1000 IU cholecalciferol per day are needed during winter months in Nebraska to maintain a late summer starting level of 70 nmol/l, while baseline levels between 20–40 nmol/l may require a daily dose of 2200 IU vitamin D to reach and maintain 80 nmol/l [34, 38]. These results indicate that individuals with a lower starting level may need a higher dose of vitamin D to achieve desirable levels, while relatively lower doses may be sufficient in individuals who start at higher baseline levels.

Due to seasonal fluctuations of 25(OH)D levels [49], some individuals may be in the desirable range during summer months. However, these levels will not sustain during the winter months even in sunny latitudes [50, 51]. Thus winter supplementation with vitamin D is needed even after a sunny summer. Furthermore, several studies suggest that many older

persons will not achieve optimal serum 25(OH)D levels during summer months suggesting that vitamin D supplementation should be independent of season in older persons [51–53]. Even among younger persons, the use of sunscreen or sun-protective clothing may prevent a significant increase in 25-hydroxyvitamin D levels [53].

Most vulnerable to low vitamin D levels are older individuals [51, 54], individuals living in northern latitudes with prolonged winters [49, 55], obese individuals [56], and individuals of all ages with dark skin pigmentation living in northern latitudes [22, 57, 58]. Naturally high 25-hydroxyvitamin D levels observed in healthy outdoor workers are 135 nmol/l [59] in farmers and 163 nmol/l [60] in lifeguards. As a first sign of toxicity, only serum 25(OH)D levels of above 220 nmol/l have been associated with hypercalcemia [61, 62].

■ In summary

Based on evidence from double-blind randomized-controlled trials, vitamin D supplementation reduces both falls and non-vertebral fractures, including those at the hip. However, this benefit is dose-dependent. According to two 2009 meta-analysis of double-blind RCTs, no fall reduction was observed for a dose of less than 700 IU per day, while a higher dose of 700–1000 IU supplemental vitamin D per day reduced falls by 19 % [12]. Similarly, no fracture reduction was observed for a received dose of 400 IU or less per day, while a higher received dose of 482–770 IU supplemental vitamin D per day reduced non-vertebral fractures by 20 % and hip fractures by 18 %. Notably, the anti-fracture benefit was present in all subgroups of the older population and was most pronounced among those community-dwelling (–29 %) and those age 65–74 years of age (–33 %).

Consistently, fall prevention and non-vertebral fracture prevention increased significantly with higher achieved 25-hydroxyvitamin D levels in the 2009 meta-analyses. Fall prevention started at 25-hydroxyvitamin D levels of 60 nmol/l [12], while at least 75 nmol/l were required for non-vertebral fracture prevention [9]. Optimal fall and fracture prevention was observed with 25-hydroxyvitamin D levels of close to 100 nmol/l [29]. Given the absence of data beyond this beneficial range, the recent meta-analyses do not preclude the possibility that higher doses or higher achieved 25-hydroxyvitamin D concentrations would have been even more efficient in reducing falls and non-vertebral fracture.

References:

- Tinetti ME. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988; 319: 1701–7.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 419–24.
- Schott GD, Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976; 1: 626–9.
- Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Staehelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 265–9.
- Sorensen OH, Lund B, Saltin B, et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci (Colch)* 1979; 56: 157–61.
- Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W. Vitamin D and Health: Perspectives from Mice and Man. *J Bone Miner Res* 2008; 28: 28.
- Endo I, Inoue D, Mitsui T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003; 144: 5138–44.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 339: b3692.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009; 169: 551–61.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669–83.
- Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621–8.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and alpha-hydroxylated vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*; in press 2009.
- Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 234–9.
- Cranny A, Horsley T, O'Donnell S, et al. Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. <http://www.wahrgov.gov/clinic/tp/vitadp.htm> 2007.
- Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 30: 30.
- DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010; 340: b5463. doi: 10.1136/bmj.b5463.
- Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330: 1003.
- Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents severe falls in elderly community-dwelling women: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *Aging Clin Exp Res* 2005; 17: 125–32.
- Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women – a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1852–7.
- Lyons RA, Johansen A, Brophy S, et al. Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2007; 18: 811–8.
- Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JL. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 709–15.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin d levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004; 116: 634–9.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 752–8.
- Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 6: 6.
- Grant AM, Avenell A, Campbell MK, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621–8.
- Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387–91.
- Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 694–7.
- Porthouse J, Cockayne S, King C, et al. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330: 1003.
- Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int* 2009.
- Heaney RP, Barger-Lux MJ, Dowell MS, Chen TC, Holick MF. Calcium absorptive effects of vitamin D and its major metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4111–6.
- Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzon L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA* 2005; 294: 2336–41.
- Bischoff-Ferrari HA, Kiel DP, Dawson-Hughes B, et al. Dietary calcium and serum 25-hydroxyvitamin D status in relation to BMD among U.S. adults. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 935–42.
- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003; 22: 142–6.
- Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 15: 15.
- Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1502–8.
- Giovannucci E, Liu Y, Willett WC. Cancer incidence and mortality and vitamin D in black and white male health professionals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2467–72.
- Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension* 2007; 19: 19.
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1174–80.
- Dobnig H, Pilz S, Schrnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1340–9.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730–7.
- Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 23: 23.
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820–5.

43. Bouillon R, Bischoff-Ferrari H, Willett W. Vitamin D and health: perspectives from mice and man. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 974–9.
44. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med* 2002; 112: 659–62.
45. Barger-Lux MJ, Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int* 1998; 8: 222–30.
46. Dawson-Hughes B. Impact of vitamin D and calcium on bone and mineral metabolism in older adults. In: Holick MF (ed) *Kluwer Academic Publishers. Biologic Effects of Light* 2001, Boston, MA 2002; 175–83.
47. Bischoff-Ferrari HB, Dawson-Hughes B, Platz A, et al. Effect of high-dosage vitamin D3 cholecalciferol and extended physiotherapy on complications after hip fracture: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010; in press.
48. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 204–10.
49. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 67–71.
50. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005; 10: 94–111.
51. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93: 69–77.
52. Theiler R, Stahelin HB, Kraenzlin M, et al. Influence of physical mobility and season on 25-hydroxyvitamin D-parathyroid hormone interaction and bone remodelling in the elderly. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 673–9.
53. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995; 61 (Suppl 3): 638S–645S.
54. Theiler R, Stahelin HB, Tyndall A, Binder K, Somorjai G, Bischoff HA. Calcidiol, calcitriol and parathyroid hormone serum concentrations in institutionalized and ambulatory elderly in Switzerland. *Int J Vitam Nutr Res* 1999; 69: 96–105.
55. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 373–8.
56. Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1196–9.
57. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002; 30: 771–7.
58. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 187–92.
59. Haddock L, Corcino J, Vazquez MD. 25(OH)D serum levels in the normal Puerto Rican population and in subjects with tropical sprue and parathyroid disease. *Puerto Rico Health Sci J* 1982; 1: 85–91.
60. Haddad JG, Chyu KJ. Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 992–5.
61. Gertner JM, Domenech M. 25-Hydroxyvitamin D levels in patients treated with high-dosage ergo- and cholecalciferol. *J Clin Pathol* 1977; 30: 144–50.
62. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842–56.
63. Flicker L, MacInnis RJ, Stein MS, et al. Should older people in residential care receive vitamin D to prevent falls? Results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 1881–8.
64. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006; 354: 669–83.
65. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400–6.
66. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003; 326: 469.
67. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670–6.
68. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637–42.
69. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009; 20: 315–22.
70. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 257–64.
71. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1113–8.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
