

Osteoporose und Knochenstoffwechsel

L. PIENKA

68.1	Pathophysiologie	607
68.2	Epidemiologie	608
68.2.1	Frakturen	609
68.2.2	Komplikationen	609
68.2.3	Risikofaktoren	610
68.3	Diagnostik	611
68.3.1	Anamnese	611
68.3.2	Sturzrisikoabklärung	613
68.3.3	Klinische Untersuchung und Labor	613
68.3.4	Röntgen	614
68.3.5	Knochendichtemessung	614
68.4	Therapie	615
68.4.1	Behandlung akuter Zustände	615
68.4.2	Körperliche Bewegung	615
68.4.3	Kalzium	615
68.4.4	Vitamin D	617
68.4.5	Basistherapie mit Kalzium, Vitamin D und Geschlechtshormonen	617
68.4.6	Bisphosphonate	618
68.4.7	Fluoride	618
68.4.8	Calcitonin	618
68.5	Zusammenfassung	618
	Literatur	618

Die Osteoporose gehört zu den Volkskrankheiten, die bisher keine ausreichende Beachtung erfahren hat. Als Gründe sind u. a. zu nennen:

- der wenig spektakuläre Verlauf der Erkrankung (z. B. niedrige Mortalität in den jüngeren Jahrgängen),
- das gering ausgeprägte Bewußtsein, daß es sich um eine Krankheit und nicht um einen „normalen“ Alterungsprozeß handelt,
- die Notwendigkeit einer langfristigen Perspektive und
- die häufig fehlende Kenntnis der vorhandenen effektiven Behandlungsmaßnahmen.

Hinzu kommt die in Deutschland hitzig geführte Diskussion um den Stellenwert, den die Knochendichtemessung bei der Diagnostik der Osteoporose einnehmen sollte. Die Osteoporose ist in der Vergangenheit zum einen über die Knochendichte und zum anderen über das Auftreten von Frakturen definiert worden. In einer breit akzeptierten Definition wird sie als „systematische Skeletterkrankung, charakterisiert durch

eine Verminderung der Knochenmasse und Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit entsprechend reduzierter Festigkeit und erhöhter Frakturneigung“ gekennzeichnet. In einer Publikation der WHO (Kanis 1994) ist nun der Versuch unternommen worden, diese beiden unterschiedlichen Aspekte der Osteoporose in einer Definition zu vereinen.

- Von niedriger Knochendichte oder Osteopenie wird dann gesprochen, wenn die Knochendichte zwischen 1–2,5 Standardabweichungen (SD) unterhalb des Mittelwerts gesunder junger Frauen liegt.
- Eine Osteoporose bei Frauen wird dann definiert als Knochendichte $\geq 2,5$ SD unterhalb des Mittelwerts gesunder junger Frauen.
- Als schwere oder manifeste Osteoporose werden die Personen klassifiziert, bei denen zusätzlich eine Fraktur vorliegt.

68.1

Pathophysiologie

Der Knochen wird aktiv verändert durch einen gekoppelten Prozeß von Knochenaufbau und -abbau. Bei Frauen wird die höchste Knochenmasse („peak bone mass“) zwischen dem 25 und 35. Lebensjahr erreicht. Nach dieser „Modellierungsphase“, die zur Skelettreife führt, wird das Knochengewebe regelmäßig erneuert. Dabei entstehen durch Osteoklasten Resorptionslücken, die durch Osteoblasten wieder aufgefüllt werden. Durch die Rekalzifizierung der Knochenmatrix ist der Knochenumbau („bone remodeling“) dann abgeschlossen. Unter optimalen Bedingungen sind nach Beendigung dieses Umbauprozesses die Resorptionslücken komplett mit neuem Knochen gefüllt. Allerdings endet dieser Umbauprozess bei postmenopausalen Frauen und älteren Menschen häufig mit einem Defizit, d. h. das Überwiegen des Knochenabbaus gegenüber dem -aufbau führt zu einem Nettoverlust an Knochenmasse. Nach der Menopause führt dieser Umbauprozess zu einem

starken Abbau der Knochenmasse (ca. 3–7% pro Jahr). Dieser hält bis zu 7 Jahren an. Danach sinkt die Verlustrate auf ca. 1–2%.

Ähnliche Daten für Männer zeigen, daß auch bei diesen ein langsamer Knochenabbau zu beobachten ist. Dieser beginnt allerdings bei einem höheren Ausgangswert an Knochenmasse.

Für die pathophysiologischen Prozesse an den unterschiedlichen Knochen und histomorphologische Untersuchungen sei auf die weiterführende Literatur verwiesen (Marcus et al. 1996).

Für die Pathogenese der Osteoporose existieren eine Reihe von Hypothesen (z.B. Kalziumdefizit mit sekundärem Hyperparathyreoidismus, Östrogendefizite bei der Frau), die aber hinsichtlich ihrer praktischen Bedeutung noch nicht ausreichend untersucht sind. Auf die Vielzahl von sekundären Osteoporoseformen kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden (Reid u. Harvie 1997).

68.2 Epidemiologie

Je nach dem Stadium der Osteoporose variiert die Häufigkeit (Prävalenz). Tabelle 68-1 gibt einen Überblick über die Prävalenz der Knochendichteminderung in verschiedenen Altersstufen.

Die meisten Frauen unter 50 Jahren haben eine normale Knochendichte an den wesentlichen Stellen wie proximaler Femur, Wirbelsäule oder distaler Unterarm. Mit zunehmendem Alter steigt aber der Anteil von Frauen mit Osteopenie oder Osteoporose. So kann davon ausgegangen werden, daß bei Frauen mit 80 Jahren und älter nur noch ca. 3% eine normale

Knochendichte aufweisen.. Nach dem 35. Lebensjahr treten bei Frauen doppelt so häufig Frakturen auf wie bei Männern. Circa 70% aller Frakturen nach dem 45. Lebensjahr sind auf eine Osteoporose zurückzuführen.

Diese Daten zeigen allerdings, daß zwar eine hohe Korrelation zwischen Knochendichte und Fraktur besteht, daß aber auch einer Reihe von anderen Risikofaktoren eine prognostische Bedeutung zukommt. So erleiden viele Frauen mit normaler Knochendichte eine Fraktur, andererseits treten trotz niedriger Knochendichte bei anderen keine Frakturen auf. Der Zusammenhang zwischen Knochendichte und Fraktur dürfte ungefähr demjenigen zwischen Blutdruck und zerebrovaskulärer Ischämie (Schlaganfall) entsprechen.

Anschaubarer wird das Problem der Osteoporose, wenn die Häufigkeit der Frakturen betrachtet wird. Allgemein läßt sich zur Fraktur Epidemiologie sagen,

- daß die Häufigkeit bei Frauen größer ist als bei Männern,
- daß sie mit dem Alter ansteigt und
- daß diese v.a. trabekularisierte Knochen wie Femur, Wirbelsäule und distalen Unterarm betrifft.

Tabelle 68-2 zeigt das Risiko für 50 Jahre alte Männer oder Frauen, in ihrer verbleibenden Lebenszeit noch eine Fraktur zu erleiden.

Das Risiko einer 50jährigen Frau, eine hüftgelenksnahe Frakturen zu erleiden, beträgt ca. 17,5% und bei Männern ca. 6,0%. Das Risiko für alle Frakturen zusammen wird mit 39,7% für Frauen und 13,1% für Männern angegeben. Die Zahlen weisen schon darauf hin, welchen Stellenwert die Behandlung der Osteoporose vor dem Hintergrund der Frak-

Tabelle 68-1. Anteil (%) von Frauen mit einer Knochendichteminderung von mehr als 2,5 SD. (Nach Melton 1995)

Altersgruppe [Jahre]	Wirbelsäule [%]	Proximaler Femur [%]	Radius [%]	Wirbelsäule, proximaler Femur oder Radius [%]
50–59	7,6	3,9	3,7	14,8
60–69	11,8	8,0	11,8	21,6
70–79	25,0	24,5	23,1	38,5
≥ 80	32,0	47,5	50,0	70,0
Gesamt ^a	16,05	16,02	17,4	30,3

^a Altersadjustiert, USA-Bevölkerung weiße Frauen 50 Jahre und älter.

Tabelle 68-2. Geschätztes Lebensfrakturrisiko von Frauen und Männern, 50 Jahre und älter. (Nach Melton et al. 1992)

Frakturtyp	Lebensrisiko	
	Männer [%]	Frauen [%]
Hüftgelenksnahe Fraktur	6,0	17,5
Klinisch diagnostizierte vertebrale Frakturen	5,0	15,6
Distaler Unterarm	2,5	16,0
Eine von diesen	13,1	39,7

turhäufigkeit für Lebensqualität, Morbidität, Mortalität und Kosten bei der zunehmenden Zahl älterer Patienten spielt.

68.2.1 Frakturen

In den meisten Ländern nimmt die Zahl der hüftgelenksnahen Frakturen exponentiell mit dem Alter zu (Cöster et al. 1994). Nach dem 50. Lebensjahr ist die Zahl der hüftgelenksnahen Frakturen bei Frauen doppelt so häufig wie bei Männern. Dabei sind ca. 90 % durch eine Osteoporose bedingt. Eine Erklärung für diesen altersbedingten Anstieg der hüftgelenksnahen Frakturen ist die Abnahme der Knochenqualität und der Knochendichte. Häufig wird die Osteoporose über das Vorhandensein von vertebralem Frakturen definiert. Allerdings liegen keine präzisen Daten zur Epidemiologie vor, da es keine allgemein akzeptierte Definition von vertebralem Frakturen anhand thorakolumbalen Röntgenbilder gibt und ein beträchtlicher Anteil von vertebralem Frakturen asymptomatisch bleibt. Es ist davon auszugehen, daß jede 4. Frau über 50 Jahre eine oder mehrere vertebrale Frakturen unabhängig von der Definition aufweist.

Während die meisten Frakturen an Armen und Beinen anhand eines Röntgenbildes klar zu diagnostizieren sind und von einer entsprechenden Klinik begleitet werden, sind Kompressionsfrakturen der Wirbelsäule schwieriger von normalen Variationen oder älteren Wirbelkörperdeformitäten zu unterscheiden. In vielen Fällen findet sich bei den letztgenannten keine ausgeprägte Korrelation zwischen Ausmaß der Fraktur und Schmerz. Oft verlaufen vertebrale Frakturen sogar asymptomatisch. Aber gerade dieser Frakturtyp ist nicht nur für epidemiologische und klinische Studien von großer Relevanz, sondern v. a. bei jüngeren Frauen für eine möglichst frühzeitige Diagnose und Behandlung von größter Bedeutung, besonders für den primärärztlichen Bereich.

Wie die Zahlen der deutschen EVOS-Studie zeigen, ist der Unterschied zwischen Frauen und Männern bezüglich der Häufigkeit vertebraler Deformitäten sehr viel geringer als bisher angenommen (Felsenberg et al. 1998). Dabei kann aber nicht davon ausgegangen werden, daß sämtliche Deformitäten osteoporosebedingt sind. Solange sich zwischen osteoporotisch bedingten tatsächlichen Frakturen und multifaktoriell bedingten vertebralem Frakturen nicht klar unterscheiden läßt, kommt der klinischen Anamnese und begleitenden Risikofaktoren sowie anderen diagnostischen Maßnahmen eine große Bedeutung zu. Dieses um so mehr, als sich die Behandlung für diese beiden Gruppen deutlich unterscheidet.

Solange die Diskussion über eine klare Definition einer vertebralem Fraktur nicht beendet ist, kann eine regelmäßige Messung der Körpergröße als sinnvolle Ergänzung der körperlichen Untersuchung angesehen werden. Es ist davon auszugehen, daß die jährliche Abnahme der Körperhöhe bei Patienten mit neuen vertebralem Frakturen um das 2,5fache größer ist als bei Patienten ohne Fraktur. Viele Frakturen verlaufen asymptomatisch oder bleiben zumindest vom Beschwerdebild unterhalb der Schwelle des Arztbesuches. Während die Häufigkeit hüftgelenksnaher Frakturen quasi identisch mit der Hospitalisierungsrate ist, werden Patienten mit vertebralem Frakturen nur zu ca. 20–30 % in ein Krankenhaus eingewiesen.

Vor allem Patienten mit schweren und schwersten Deformitäten und einer entsprechend größeren Symptomatik begeben sich in ärztliche Behandlung. Während bei Männern die Zahl klinisch diagnostizierter vertebraler Frakturen mit dem Alter exponentiell zunimmt, steigt bei Frauen die Häufigkeit bis zum 70. Lebensjahr an, aber danach nicht mehr. Während 90 % der vertebralem Frakturen bei Frauen durch geringe oder mäßige Traumata verursacht werden, beträgt dieser Prozentsatz bei Männern 37 %.

68.2.2 Komplikationen

Allgemein lassen sich nichttödliche (Morbidität) und tödliche (Mortalität) Komplikationen unterscheiden. Die meisten Frakturen verlaufen unkompliziert und gehen mit einer kurzfristigen Periode von Schmerz und Funktionsstörung einher, wobei danach die alte Funktionalität wieder erreicht wird. Eine wesentliche Konsequenz stellen v. a. psychosoziale Folgen wie Depression und Angst dar. Die 3 häufigsten Frakturtypen (proximaler Femur, Wirbelsäule, distaler Unterarm) sind allein bereits für ca. 6,7 % aller Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens und für 7,8 % aller Altenheimweisungen verantwortlich (Chrischilles et al. 1991). Vor allem die Daten zu hüftgelenksnahen Frakturen zeigen, in welchem Ausmaß die Lebensqualität durch ein solches Ereignis berührt wird (Tabelle 68-3).

Während vertebrale Frakturen nur in einem geringen Prozentsatz zu einer Krankenhauseinweisung führen, sind sie doch aufgrund ihrer Schmerzhaftigkeit eine beträchtliche Last für die betroffenen Frauen und Männer. Einzelne Studien haben gezeigt, daß eine frische Fraktur über einen Zeitraum zwischen 3 und 6 Monaten zu Schmerzen und Funktionseinschränkungen führt.

90 % der Hüftfrakturen betreffen Personen, die älter als 70 Jahre sind. 90 % der Hüftfrakturen sind Sturzfolgen. 1997 wurden in Deutschland 100 343 Fälle über

Tabelle 68-3. Patientenherkunft, Verlauf und Mortalität. (Nach Schürch et al. 1996)

Wohnumstände vor Fraktur	Bei Krankenhausentlassung ^a				1 Jahr nach Fraktur	
	n (%)	Mortalität n (%)	Rückkehr in altes Wohnumfeld n (%)	Überweisung zur Rehabilitation n (%)	Mortalität n (%)	Zurück in altes Wohnumfeld n (%)
Eigene Wohnung	246 (61)	9 (4)	35 (14)	202 (82)	42 (17)	160 (65)
Pflegeheim	140 (35)	3 (2)	81 (58)	56 (40)	44 (31)	96 (9)
Krankenhaus	18 (4)	1 (6)	6 (33)	11 (61)	10 (56)	8 (44)
Insgesamt	404 (100)	13 (3)	122 (30)	269 (67)	96 (24)	264 (65)

^a Durchschnittliche Krankenhausverweildauer +/- SD: 16,3 +/- 12,0 Tage.

65 Jahre wegen einer hüftgelenksnahen Fraktur in ein Krankenhaus eingewiesen. Amerikanische Zahlen zeigen, daß die Zwölfmonatsmortalität aufgrund der Fraktur in den ersten 12 Monaten bei den 65- bis 74-jährigen Frauen ca. 5mal, bei den 75- bis 84-jährigen 3mal und bei den über 85-jährigen doppelt so groß ist wie bei gleichaltrigen Personen ohne Fraktur (US Congress 1994). In Deutschland liegt die Sechsmonatsmortalität nach hüftgelenksnaher Fraktur bei ca. 22%.

25–50% aller Frakturen ereignen sich im Altenheim. Ein Teil der zuvor selbstständigen Patienten (10–20%) wird nach einem solchen Ereignis in ein Altenheim eingewiesen. Neben der Mortalität sollte aber die Morbidität in Form von Einschränkungen in den Aktivitäten des alltäglichen Lebens nicht vergessen werden. Circa 30–50% aller Patienten erreichen nach der Fraktur nicht mehr ihre alte Funktionalität, d.h. sie sind in wichtigen Bereichen wie Mobilität, Ankleiden, etc. auf Hilfe angewiesen. Weniger deutlich sind die Daten für die funktionellen Folgen anderer Frakturtypen (Wirbelkörper, Radius, Handgelenk etc.). Dabei stehen v.a. akuter und chronischer Schmerz und die dadurch verursachten Beeinträchtigungen im Vordergrund.

Es bleibt festzuhalten, daß v.a. aufgrund der Letalität hüftgelenksnaher Frakturen die Osteoporose eine der gefährlichsten Krankheiten für hoch- und höchstbetagte Frauen und Männer geworden ist.

68.2.3 Risikofaktoren

Die untersuchten Risikofaktoren lassen sich zum einen unterteilen in solche, die auf eine niedrige Knochendichte hinweisen und solche, die eine prognostische Bedeutung für Frakturen haben. Für die Osteoporose sind v.a. Risikofaktoren für Knochenbrüche von Bedeutung. Dabei dienen sie zur Identifikation von Hochrisikogruppen und zur frühzeitigen Einleitung von präventiven und/oder therapeutischen Maßnahmen. Viele Gründe können für eine osteoporosebedingte Fraktur verantwortlich sein (Center

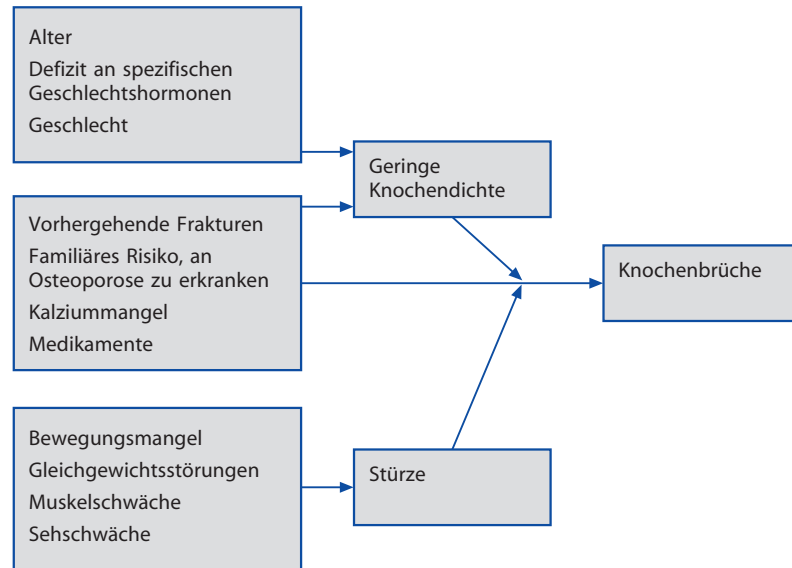
u. Eisman 1997). Keinem einzigen Risikofaktor kommt nach dem derzeitigen Wissensstand alleine eine wesentliche Verantwortung zu. Es lassen sich konstitutionelle, genetische, lebensstilbezogene und medizinische Risikofaktoren unterscheiden. Eine weitere Gruppe bilden die Risikofaktoren für Stürze.

Generell läßt sich sagen, daß eine Abnahme der Knochendichte um 1 SD eine Zunahme der Mortalität um 20% bedeutet (Browner et al. 1993). Eine Reihe von prospektiven Studien haben gezeigt, daß mit jeder Abnahme der Knochendichte um eine SD das Risiko für eine vertebrale Fraktur um das 2- bis 2,5fache und für eine andere Fraktur um das 1,7fache steigt (Marshall et al. 1996). Sowohl die natürliche Abnahme der Knochendichte als auch der Zusammenhang zwischen Knochendichte und Fraktur ist großen interindividuellen Schwankungen unterworfen.

Derzeit ist es nicht möglich, die Knochendichte einigermaßen genau anhand anderer Risikofaktoren vorherzusagen (Bauer et al. 1993). Eine bereits eingetretene Fraktur ist selbst wiederum ein bedeutender Risikofaktor für weitere Frakturen. So konnte in einer Studie gezeigt werden, daß bei Frauen (älter als 80 Jahre), die eine distale Unterarmfraktur erlitten hatten, ca. 30% im weiteren Verlauf ihres Lebens auch eine hüftgelenksnahe Fraktur erlitten.

Immobilität ist v.a. bei älteren Personen ein bedeutender Risikofaktor. Der Zusammenhang zwischen körperlicher Bewegung und Knochendichte ist in vielen Studien untersucht worden, wobei die Ergebnisse hinsichtlich ihrer präventiven Bedeutung noch nicht völlig klar sind. Es scheint so zu sein, daß besonders das Ausmaß der Belastung der Wirbelsäule dabei von größerer Bedeutung ist als die Häufigkeit der körperlichen Bewegung. Wesentlicher Effekt dürfte die Abnahme des Sturzrisikos durch eine allgemein erhöhte Mobilität sein. Es muß noch einmal darauf hingewiesen werden, daß die Mehrzahl der vertebrealen Frakturen ohne größere Traumata passieren und sich v.a. aufgrund der Knochendichteminderung ereignen, während hüftgelenksnahe Frakturen fast immer ein Zusammenspiel von Knochendichteminderung und Sturz darstellen (Abb. 68-1).

Abb. 68-1. Risikofaktoren für Knochenbrüche (Osteoporose). (Aus O'Neill 1997)



Die vorliegenden Daten zeigen also, daß eine effektive primäre Prävention der Osteoporose nur für wenige Risikofaktoren derzeit bewiesen ist. Vorrangig sind dabei die Kalziumzufuhr und Bewegungsprogramme (Chapuy u. Meunier 1995). Größte Bedeutung für die Verhinderung der Folgen einer Osteoporose haben allerdings Maßnahmen zur Verhinderung von Stürzen (vgl. Kap. 77).

68.3 Diagnostik

Wie bereits ausgeführt, ist die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung einer Osteoporose weitgehend davon bestimmt, welche „Gipfelknochenmasse“ („peak bone mass“) erreicht wird. Bei niedrigem Knochenumsatz, d.h. bei nur vereinzelten Knochenumbau-einheiten pro Trabekeloberfläche, resultiert langsamer Knochenverlust. Sind an zahlreichen Stellen diese Knochenumbau-einheiten aktiv („high turnover“), kommt es zu rascherem Knochenverlust. Niedrige Peak bone mass und hoher Knochenumbau führen besonders rasch zur Manifestation einer Osteoporose. Zur Systematik der Diagnostik wird der von der DAGO (Deutsche Arbeitsgemeinschaft Osteoporose 1997) empfohlene Algorithmus für Patienten mit und ohne Beschwerden empfohlen (Abb. 68-2 und 68-3).

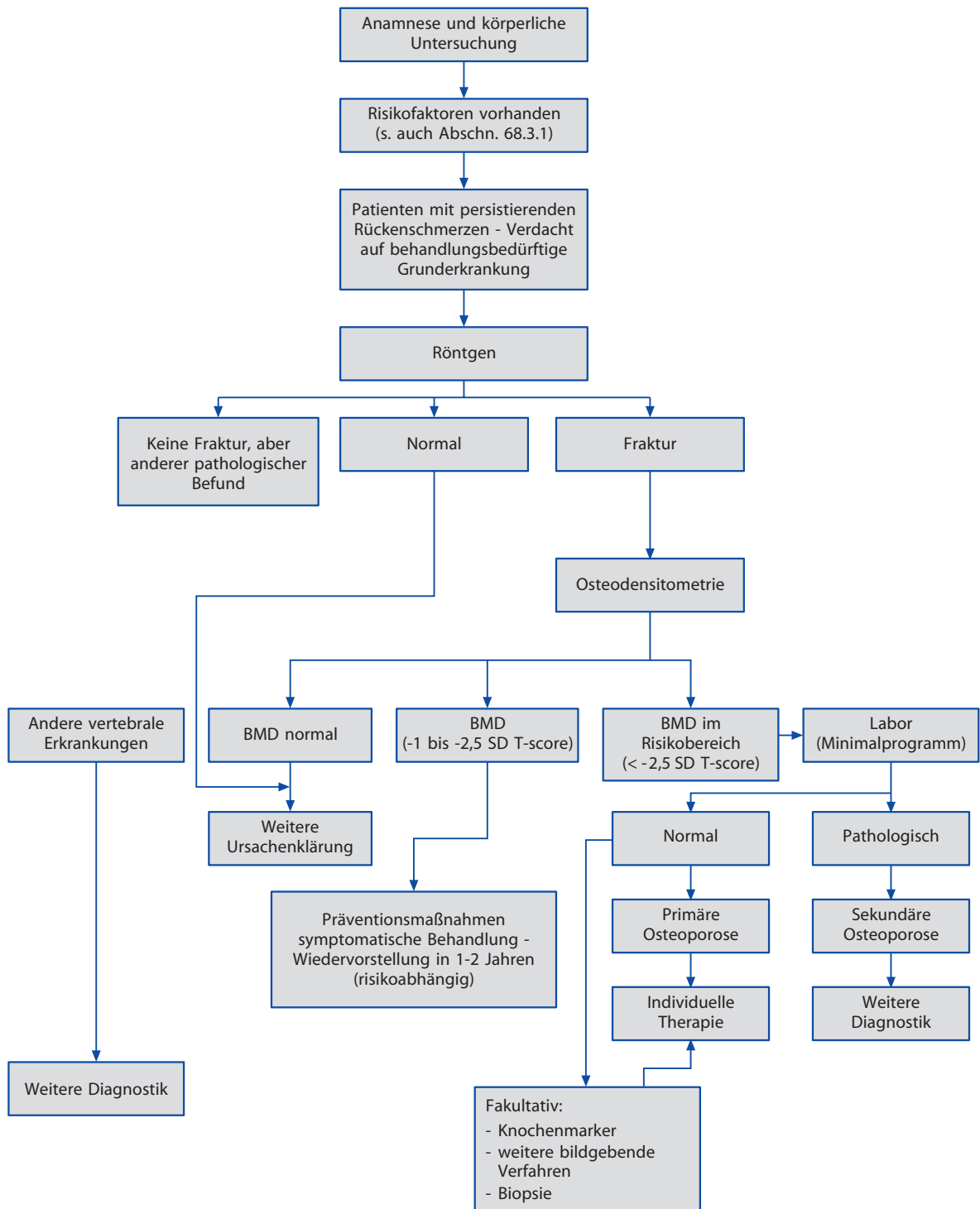
68.3.1 Anamnese

Die Osteoporose ist eine gewöhnlicherweise asymptomatisch verlaufende Krankheit bis zur ersten Fraktur. Aus diesem Grund findet in der Mehrzahl

der Fälle die Diagnosestellung erst nach einer stattgehabten Fraktur statt. Bei älteren Männern und Frauen mit einer Fraktur (typischerweise an der Wirbelsäule, Handgelenk oder Oberschenkel) sollte eine Diagnostik bezüglich einer Osteoporose durchgeführt werden. Dasselbe gilt auch für Patienten mit häufigen Frakturen. Eine Diagnose kann in vielen Fällen schon vor dem ersten Fraktureintritt anhand wesentlicher Risikofaktoren gestellt werden, so daß durch den frühzeitigen Beginn einer Behandlung ein weiterer Verlust von Knochenmasse verhindert werden kann. Leider sind alle diese Risikofaktoren wenig sensitiv und spezifisch für die individuelle Vorhersage des Frakturrisikos. Im Durchschnitt können durch diese Risikofaktoren nur ca. $\frac{1}{3}$ der interindividuellen Variabilität der Knochenmasse erklärt werden. Die folgenden Risikofaktoren weisen mit hoher Wahrscheinlichkeit auf ein Osteoporoserisiko bzw. auf eine mögliche Osteoporose hin:

- Frakturen ohne adäquates Trauma,
- Körpergrößenabnahme um mehr als 4 cm (Vorsicht: Meßfehler!),
- Glukokortikoidtherapie über 6 Monate und mehr als 7,5 mg Prednisonäquivalent täglich,
- Organtransplantation,
- Östrogenexpositionszeit weniger als 30 Jahre zwischen Menarche und Menopause,
- lange amenorrhöische Phase (über 1 Jahr) außerhalb einer Gravidität,
- gesichertes familiäres Osteoporoserisiko (Hüftgelenks- oder Wirbelkörperfraktur bei Verwandten ersten Grades).

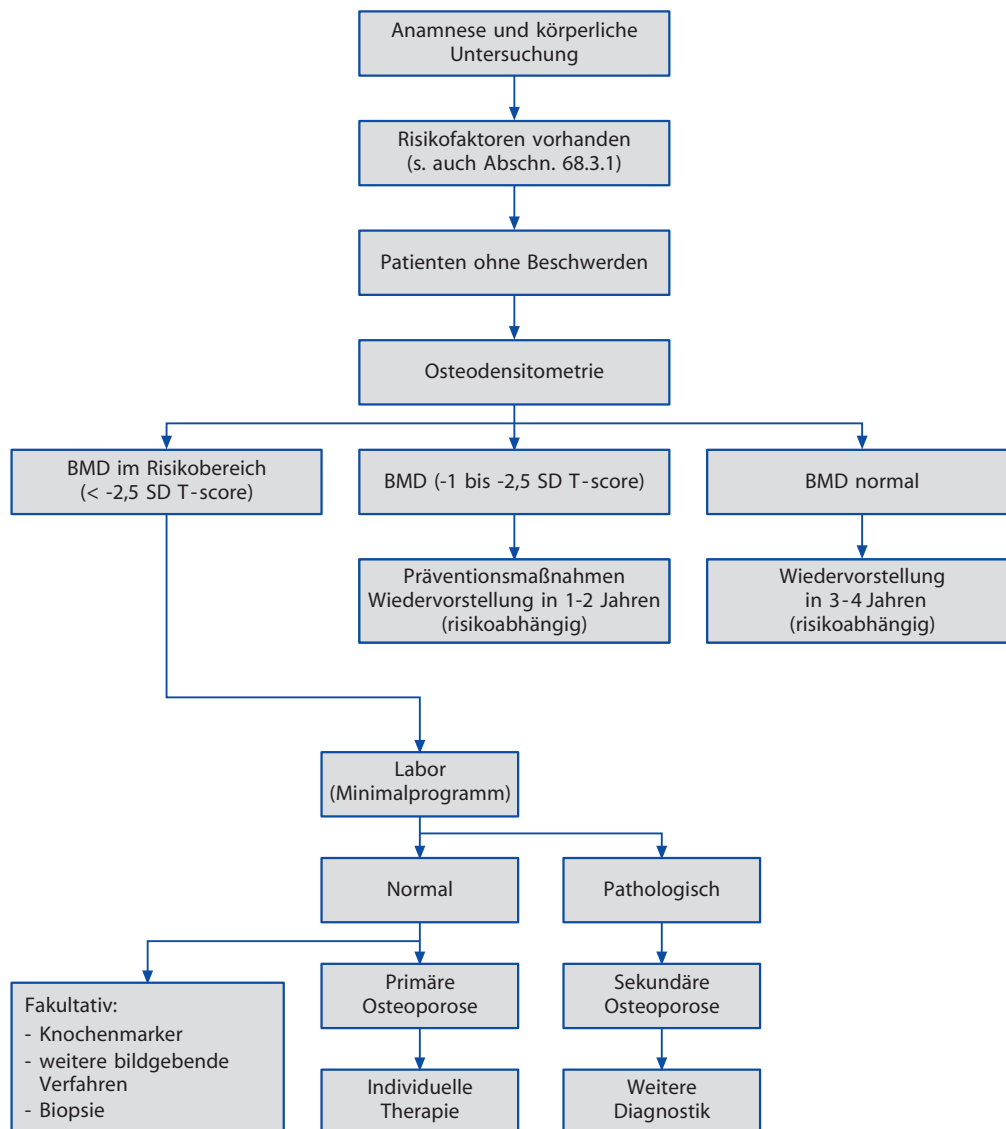
Zur Anamnese gehört v.a. eine genaue Erfassung der Medikation, da eine Reihe von Medikamenten zu einem beschleunigten Knochenabbau oder zur Ein-



▲
Abb. 68-2. Diagnostik 1: Patienten mit Beschwerden. (Aus DAGO 1997)

schränkung der neuromuskulären Fähigkeit, und damit zu einem erhöhten Sturzrisiko, führen. Für die Knochendichteabnahme kommen v.a. Glukokortikoide, Antikonvulsiva, langfristiger Heparinegebrauch,

hohe Dosen von Thyroxin und antineoplastischen Medikamenten in Frage. Besonders bei älteren Patienten, die eine orale Glukokortikosteroide oder Antikonvulsiva bekommen, sollte als Basistherapie auf eine adäquate Kalzium- (1000–1500 mg/Tag) und Vitamin D-Zufuhr (400–800 IE/Tag) geachtet werden. Ebenfalls ist bei älteren Patienten auf eine möglichst



▲
Abb. 68-3. Diagnostik 2: Patienten ohne Beschwerden. (Aus DAGO 1997)

geringe Verschreibung von Sedativa oder Hypnotika zu achten.

68.3.2 Sturzrisikoabklärung

Da bei über 70jährigen Patienten ein signifikanter Zusammenhang zwischen Fallneigung und Fraktur besteht, ist eine spezielle Abklärung der Sturzursache angezeigt (s. Kap. 77).

68.3.3 Klinische Untersuchung und Labor

Patienten mit einem hohen Risiko für eine Osteoporose oder bereits bekannter diagnostizierter Osteoporose sollten einer ausführlichen körperlichen Untersuchung unterzogen werden. Bei primärer Osteoporose sind die Befunde des Routinelabors normal. Aus diesem Grund sollte routinemäßig auch nur ein Minimalprogramm durchgeführt werden, nämlich Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS), Differentialblutbild, Kalzium im Serum, alkalische Phosphatase, Kreatinin, γ -GT, und bei beschleunigter BKS zusätzlich eine Serumelektrophorese. Normabweichungen geben Hinweise auf eine sekundäre Osteoporose.

68.3.4 Röntgen

Durch eine konventionelle Skelettröntgenaufnahme kann die Diagnose einer Osteopenie nicht getroffen werden. Knochendichteminderungen von weniger als 25–30% sind anhand dieser Methode nicht feststellbar. Die wesentliche Bedeutung ihres Einsatzes liegt bei der Diagnose von Frakturen. Patienten mit Verdacht auf eine Osteoporose und Rückenschmerzen oder Körpergrößenabnahmen kommen prinzipiell für eine konventionelle radiologische Diagnostik in Betracht. Die wesentliche Bedeutung des konventionellen Röntgens liegt in der Unterscheidung zwischen osteoporotischen Frakturen und anderen Ursachen für Rückenschmerzen wie degenerativen Wirbelsäulenveränderungen, Knochenmetastasen, Myelom, Osteoarthritis etc. Bei ausreichendem Verdacht kann also eine einzige Anterior-posterior-Aufnahme des Beckens wesentliche Hinweise auf Erkrankungen der Hüftgelenke, der proximalen Femurabschnitte und des Beckens darstellen.

68.3.5 Knochendichtemessung

Die Messung der Knochendichte (BMD) ist die derzeit beste verfügbare Methode zur Diagnostik der Osteoporose (Lenchik u. Sartoris 1997). Die Daten zeigen, daß nur bei starker Abweichung vom Normalwert die prognostische Bedeutung der Knochendichtemessung für Frakturen hoch ist (Marshall et al. 1996; Hailey et al. 1998). Aus diesem Grund sollte die Knochendichtemessung nur dann eingesetzt werden, wenn aufgrund der Anamnese, der körperlichen Untersuchung und der Bereitschaft der Patienten, auch eine Therapie zu akzeptieren, die Voraussetzungen dafür vorliegen. Die Knochendichtemessung kann nicht als Screeningverfahren empfohlen werden. Frauen, die nach der Menopause gemeinsam mit ihrem Arzt die Entscheidung gefällt haben, eine langfristige (zumindest für 10 Jahre) Hormonersatztherapie zu beginnen, sollten keine Knochendichtemessung routinemäßig erhalten. Aufgrund der vorliegenden Evidenz kann für folgende klinische Indikationen eine Knochendichtemessung empfohlen werden (Ringertz et al. 1997):

- Patienten mit primären Krankheiten, die erwiesenermaßen das Frakturrisiko erhöhen,
- Patienten mit bekannten Frakturen,
- Patienten mit einer längerfristigen medikamentösen Behandlung, die erwiesenermaßen das Frakturrisiko erhöht,

- Patienten mit Osteoporosebehandlung (in längeren Intervallen von mehr als 2 Jahren).

Von den derzeit verfügbaren Meßmethoden ist die DXA („dual energy X-ray absorptiometry“) die am besten gesicherte Methode (Miller et al. 1996). Da zwischen der Messung zwischen Lendenwirbelsäule und Oberschenkelhals in 20–25% der Fälle nur eine mäßige Korrelation besteht, sollte v.a. an den Stellen gemessen werden, an denen anhand der epidemiologischen Daten am ehesten eine Fraktur zu erwarten ist. Wenn keine Kontraindikationen für die alleinige Messung nur eines proximalen Femurs oder Radius bestehen (z.B. Zustand nach Totalendoprothese/TEP), sollte die Untersuchung der Patienten Messungen sowohl der LWS als auch der proximalen Femuranteile umfassen. Bei Frauen jenseits des 65. Lebensjahres kann die Diagnostik auf die alleinige Messung eines proximalen Femurs beschränkt werden. Zur Therapiekontrolle sollte v.a. an der LWS gemessen werden, da hier mit größerer Präzision Therapieeffekte nachgewiesen werden können.

Die vorliegenden Studien zur Messung der Knochendichte mittels Ultraschall sind zwar vielversprechend, doch aufgrund der fehlenden Erfahrung und Qualitätssicherung sollte zum derzeitigen Zeitpunkt auf einen routinemäßigen Einsatz verzichtet werden (Cheng et al. 1997).

Die sog. Biomarker sind für die Diagnosestellung der Osteoporose nicht geeignet. Inwieweit sie zur Therapiekontrolle und zur Unterscheidung von Patientinnen mit hohem und geringem Remodeling eingesetzt werden können, bedarf der weiteren Forschung (Garnero u. Delmas 1998).

Die wesentliche Information aus densitometrischen Untersuchungen ist die gemessene Knochendichte. Die Bedeutung der Knochendichte kann nur im Kontext von Anamnese (Risikofaktoren) und körperlicher Untersuchung sowie der Therapieakzeptanz interpretiert werden. Zwar steigt mit Abnahme der Knochendichte das Frakturrisiko. Aber schon das Vorhandensein von Frakturen erhöht das Risiko von weiteren Frakturen um das 20fache. Insofern ist eine alleinige Ausrichtung der Diagnose und Therapie der Osteoporose anhand der Knochendichte starken Beschränkungen ausgesetzt. Da durch die Densitometrie der Kalziumgehalt des Knochens gemessen wird, kann durch eine Reihe von Fehlerquellen ein falsch hoher Dichtewert gemessen werden (degenerative Wirbelsäulenveränderungen, ausgeprägte Aortensklerose, frische Wirbelkörperkompressionen). In diesen Fällen ist v.a. bei älteren Patienten eine zusätzliche radiologische Diagnostik notwendig.

68.4 Therapie

Beim Vorliegen einer Osteoporose sollte eher großzügig die Indikation für eine Therapie gestellt werden. Dabei sind medikamentöse und nichtmedikamentöse Maßnahmen gleichermaßen wichtig. Prinzipien der medikamentösen Therapie sind (Duursma et al. 1997; Kanis et al. 1997; Eastell 1998):

- den Knochenaufbau zu stimulieren,
- das gebildete Osteoid zu mineralisieren und
- den Abbau zu bremsen.

Zusätzlich ist oft eine symptomatische Behandlung (Schmerzlinderung, Funktionsherstellung) von Bedeutung. Vor allem die Gruppe der Hoch- und Höchstbetagten sollte bei typischen Risiken wie Sturzneigung etc. behandelt werden. Bei diesen kann nur die gleichzeitige Behandlung von Fallneigung und Osteoporose (v. a. durch Kalzium, Vitamin D, Bisphosphonaten und/oder Hüftprotektoren) erfolgreich sein (Lauritzen u. Hindso 1997). In Tabelle 68-4 ist die für Deutschland wesentliche Leitlinie für die Behandlung der Osteoporose abgebildet.

68.4.1 Behandlung akuter Zustände

Osteoporotische Frakturen können symptomlos verlaufen. Kompressionen von mehreren Wirbelkörpern können zu einer progressiven dorsalen Kyphosierung führen. Nichtsdestotrotz ist eine akute vertebrale Fraktur häufig mit starken Schmerzen und Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens verbunden. Auslöser dieser Frakturen können oft gering belastende Altersaktivitäten wie Bücken, Heben etc. sein. In vielen Fällen ist eine rein analgetische Behandlung, z. B. mit nichtsteroidalen Antirheumatika, nicht ausreichend wirkungsvoll, so daß für einzelne Patientengruppen folgendes Vorgehen zu empfehlen ist:

- Schmerzstärke so stark, daß der Patient nicht in der Lage ist, sich selbst zu versorgen. Hier mag eine Krankenhauseinweisung für 10–14 Tage angezeigt sein und/oder eine zusätzliche Vorstellung in der Schmerzambulanz.
- In der akuten Schmerzphase kann auch die Verordnung von Morphinen (z. B. als „slow-release“-Form von Morphin) 30 mg) ein- bis 2mal täglich in Betracht gezogen werden.
- Bei schweren Muskelverspannungen, oder wenn die Schmerzen trotz intensiver konservativer Schmerztherapie persistieren, kann an die Behandlung mit Calcitonin gedacht werden.

- Mehr als die Hälfte der akuten oder semiakuten Verläufe dauern 6–12 Wochen ohne Persistenz von Beschwerden. Allerdings sind auch längere Krankheitsverläufe mit einem chronischen Schmerzsyndrom zu beobachten. Für diese sollte die Behandlung z. B. durch gezielte Physiotherapie ergänzt werden.
- Chronische Rückenschmerzen v. a. bei älteren Patienten können auch eine Reihe von anderen Ursachen haben. Insofern sollte bei klinischem Verdacht das Vorhandensein einer anderen Erkrankung ausgeschlossen werden.

68.4.2 Körperliche Bewegung

Das primäre Ziel körperlicher Aktivität für Patienten mit Osteoporose ist die Reduktion des Sturz- und somit des Frakturrisikos. Ziele von Bewegungsprogrammen sind die Erhöhung der Körperkraft, der Koordinationsfähigkeit, der Balance und der Flexibilität. Immobilisation sollte, soweit wie möglich, vermieden werden. Längere Bettruhe oder Immobilisation kann zu einer vermehrten Kalziumausscheidung und erhöhtem Knochenverlust führen. Da viele Osteoporosepatienten auch andere (z. B. kardiopulmonale) Erkrankungen aufweisen, müssen für jeden einzelnen Fall die Vor- und Nachteile von Bewegungsprogrammen beachtet werden.

Wissenschaftlich in ihrer Effektivität nachgewiesen sind nur Bewegungsprogramme, die eine starke Belastung des Knochens beinhalten. Denn Zug und Druck am Knochen sind essentiell für den Aufbau und Erhalt des Skeletts. Insofern hat jegliche Art von Bewegung, die über die Muskulatur den Knochen mitbetrifft, einen positiven Effekt auf den Knochenstoffwechsel. Eine Einschränkung für diese Art von körperlicher Bewegung bedeutet das oft hohe Lebensalter der Patienten. Für diesen Fall sind nur die von speziell trainierten Physiotherapeuten durchgeführten Programme zu empfehlen (Berard et al. 1997).

68.4.3 Kalzium

Zur Aufrechterhaltung eines optimalen Knochenstoffwechsels wird für Erwachsene eine tägliche Kalziumzufuhr von 1000–1500 mg empfohlen. Nur wenn durch eine adäquate Ernährung diese Zufuhr nicht sichergestellt werden kann, sollte an eine Kalziumsupplementation gedacht werden. Sie sollte zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Eine zusätzliche Magnesiumzufuhr ist nicht notwendig (Council on Scientific Affairs 1997).

Tabelle 68-4. Medikamentöse Therapie. (Aus DAGO 1997)

Indikationsgruppe	Postmenopausale Osteoporose (Frauen) Hypogonadismus (Frauen und Männer)	Postmenopausale Osteoporose (Frauen): bei Kontraindikation zur bzw. Ablehnung der Basistherapie ersatzweise; bei ausgeprägter Osteoporose bzw. mangelnder Wirksamkeit der Basistherapie zusätzlich oder idiopathische Osteoporose (Männer) oder sekundäre Osteoporose oder senile Osteoporose
Therapie	Basistherapie Frauen mit Uterus: Östrogen + Gestagen ohne Uterus: Östrogen	Ersatz des Kalziumanteils der Basistherapie Bisphosphonate: Alendronat Etidronat + Kalzium Bei Vitamin D-Metabolit auch Ersatz der Vitamin D ₃ -Gabe der Basisversorgung durch eines der folgenden Therapie- schemata: Fluoride + Kalzium Vitamin D-Metabolit + Kalzium Bei heftig verlaufender, schmerzhafter Osteoporose: Calcitonin, bei (Östrogen)-Rezeptor- positivem Mammakarzinom: Tamoxifen
Dauer	Möglichst langfristig	Fluoride: nach 3–5 Jahren Therapiepause vorsehen Keine Niereninsuffizienz
Wichtigste Kontraindikationen	Geschlechtshormonabhängige Malignome (Mamma-/ Endometriumkarzinom), aktuelle Thrombose oder Lungenembolie, schwere Leberfunktionsstörungen	Bisphosphonate: Obergrenze nicht bekannt Vitamin D: Dauerbehandlung Eingeschränkte Nierenfunktion (Dosisanpassung), rezidivierende kalziumhaltige Nierensteine
Begleitende Kontrollen während der Therapie	Osteodensitometrie: Jährliche Krebsführerkennungs- untersuchung	Bei Therapie erste Messung frühestens nach einem Jahr, dann längere Zeitabstände Fluoride: Röntgenkontrolle bei Klinik Vitamin D-Metabolit: Serumkalzium nach 1, 3 und 12 Monaten, Vitamin D ₃ : wenn Kalzium im oberen Normbereich, Serumkalzium nach 1, 3 und 12 Monaten cave: durch Vitamin D-Mangel latierter Hyperparathyreoidismus Tamoxifen: jährliche gynäkologische Kontrolle einschließlich Uterussonographie

Therapieabbruch	Bei Neuauftreten einer Kontraindikation	Bei Unverträglichkeit (z. B. gastrointestinal) neue Kontraindikationen	Bei Nonresponder, bei rezidivierenden osteoartikulären Nebenwirkungen (trotz) halbierte Dosis	Bei Nierensteinereignis Ursache abklären und ggf. Dosis ändern	Bei Unverträglichkeit (z. B. gastrointestinal) neue Kontraindikationen
Bemerkungen	Bei Therapieabbruch erneuter rascher Knochenmasseverlust möglich	Beide Substanzen: Verminderung vertebraler Frakturen; Alendronat: Nachweis für Verminderung extravertebraler Frakturen liegt vor. Effektivität durch umfangreiche Studien belegt, Etidronat: Zunahme der BMD belegt. Langfristige extravertebrale Frakturrisikominderung nur indirekt zu schließen	Fluoride: vertebrales Frakturrisiko senkender Effekt nach 1–3 Jahren	Vitamin D: Hyperkalzämie ist ein primärer Hinweis auf sekundäre Osteoporose	Sonderindikation!

68.4.4

Vitamin D

Vitamin D erhöht die Kalziumabsorption im Gastrointestinaltrakt. Ein Vitamin D-Defizit kann zu sekundärem Hyperparathyreoidismus und einer verstärkten Knochenresorption und damit zu einer Osteoporose führen. Ein solches Vitamin D-Defizit ist v. a. bei institutionalisierten älteren Patientinnen im Winter häufig. Gegenwärtig werden ca. 400 IE Vitamin D/Tag empfohlen. Vor allem die Studien von Chapuy et al. (1992) und Dawson-Hughes et al. (1997) haben gezeigt, daß sich durch eine Behandlung mit Vitamin D in klinisch relevanter Dimension Frakturen vermeiden lassen.

68.4.5

Basistherapie mit Kalzium, Vitamin D und Geschlechtshormonen

Die Hormonersatzbehandlung (HRT) ist heute zur Prävention und Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen ebenfalls als Basistherapie zu werten. Die Östrogenersatztherapie (mit oder ohne gleichzeitige Gabe von Progesteron) verhindert oder mildert den beschleunigten Knochenabbau, der normalerweise mit der Menopause eintritt. Bei Frauen, die relativ früh in der Menopause eine HRT beginnen und diese zumindest für 6–10 Jahre fortführen, kann von einer Reduktion des gesamten Frakturrisikos um ca. 50 % ausgegangen werden.

Aus diesem Grunde sollte allen Frauen ohne spezifische Kontraindikation eine HRT angeboten werden. Auch bei Frauen, die mit der HRT erst Jahre nach der Menopause beginnen, ist ein positiver Effekt auf die Knochendichte nachgewiesen worden. Der Erfolg einer HRT hängt von der Dauer der Einnahme ab. Vorliegende Daten zeigen, daß mindestens eine 10jährige Einnahme nach Eintritt der Menopause notwendig ist, um eine maximale Knochenprotektion zu erreichen. Nach Absetzen der Medikation tritt sehr rasch die natürliche Knochenabbaurate wieder ein.

Die vorliegenden, vornehmlich epidemiologischen Studien zeigen ebenfalls einen deutlich protektiven Effekt für die koronare Herzkrankheit (Crosignani et al. 1997; Hemminki u. McPherson 1997), wobei dieser Effekt durch eine neuere Studie zumindest infrage gestellt wird (Hulley et al. 1998). Vor einer Verschreibung sollten allerdings die Risiken einer HRT mit den betroffenen Frauen diskutiert werden. Zu nennen ist ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs, Endometriumkarzinome und Gallenblasensteine. Selektive Östrogenrezeptormodulatoren versprechen, die Vorteile der Hormongabe mit geringeren Nebenwirkungen zu erreichen (Delmas et al. 1997).

Alle Formen der Östrogentherapie, einschließlich transdermaler Gabe, sind effektiv zur Verhinderung des Knochenverlusts. Eine alleinige Östrogengabe ohne Gestagen sollte nur bei Frauen nach Hysterektomie in Betracht gezogen werden.

Absolute Kontraindikation für die Östrogentherapie sind eine unerklärte vaginale Blutung in der Anamnese, aktive Lebererkrankungen, Brustkrebs oder eine aktive Thrombose. Eine vorsichtige Behandlung mit geringen Initialdosen ist bei Migräne, Thromboembolie in der Anamnese, familiärer Hypertriglyzeridämie, Uterusleiomyom, Endometriose, Uteruskarzinom, Gallenblasenerkrankungen, familiärer Belastung mit Brustkrebs oder chronischen Lebererkrankungen vorzuziehen. Ob durch eine HRT auch eine positive Beeinflussung der Demenz vom Alzheimer-Typ erreicht werden kann, ist noch nicht schlüssig nachgewiesen worden (Yaffe et al. 1998; Birge 1996).

68.4.6 Bisphosphonate

Bisphosphonate stellen eine gute Alternative zur Behandlung mit HRT dar und können auch für die Behandlung der männlichen Osteoporose und der kortisoninduzierten Osteoporose in Betracht gezogen werden. Die Bisphosphonate hemmen die Osteoklastentätigkeit und erzielen die größte Zunahme an Knochenmasse in der Reihe der zur weiteren medikamentösen Therapie eingesetzten Arzneistoffe. Die bisher in Deutschland zugelassenen Bisphosphonate, Alendronat (Black et al. 1996; McClung et al. 1998) und Etidronat (Fairney et al. 1998), reduzieren die Häufigkeit von Wirbelkörperfrakturen. Für das Alendronat liegt ebenfalls der Nachweis für eine Verminderung extravertebraler Frakturen vor. Bei ca. 80–85% aller Patienten kann mit einem positiven Effekt einer Bisphosphonatbehandlung gerechnet werden. Die Therapie sollte mindestens 5–7 Jahre dauern. Bei Patienten über 70 Jahren sollte eher konservativ mit einer Kalzium- und Vitamin D-Behandlung begonnen werden, obwohl die vorliegenden Daten auch hier eine Fraktursenkung durch eine Behandlung mit Bisphosphonaten erwarten lassen.

68.4.7 Fluoride

Fluoride fördern den Aufbau neuer Knochensubstanzen. Auch hier kann anhand der vorliegenden Untersuchung von einer Senkung des vertebraalen Frakturrisikos ausgegangen werden. Aufgrund des Wirkmechanismus sollten Fluorsalze immer mit Kalzium und

Vitamin D kombiniert werden. Bei höherdosierter und längerfristiger Verabreichung von Fluoriden kann es auch zu Knochenveränderungen kommen, die zu ungünstigen mechanischen Eigenschaften führen. Aus diesem Grund ist das therapeutische Fenster für Fluoride relativ eng und die Anwendung sollte unter Wahrnehmung regelmäßiger Kontrolluntersuchungen erfolgen. Die Behandlung mit Fluoriden bedarf einer engmaschigen Kontrolle und setzt eine gute Compliance der Anwender voraus (Pak et al. 1997).

68.4.8 Calcitonin

Die Wirksamkeit von Calcitonin zur Senkung des Frakturrisikos ist nicht hinreichend gesichert. Aufgrund dieser Tatsache und angesichts des Preises sollte Calcitonin nur in akuten Schmerzsituationen in Betracht gezogen werden (Silverman 1997).

68.5 Zusammenfassung

Alle internationalen Empfehlungen weisen übereinstimmend zumindest auf 2 wesentliche Aspekte der Osteoporose hin. Zum einen, daß es sich bei der Osteoporose nicht um einen „physiologischen“ Alterungsprozeß, sondern um eine wichtige Krankheit handelt, die einen bedeutenden Einfluß auf die Morbidität und Mortalität älterer Menschen hat (Pientka u. Gröger 1996). Zum anderen zeigen die vorhandenen Studien, daß diese Krankheit effektiv und effizient zu behandeln ist (National Osteoporosis Foundation 1998). Voraussetzung dafür ist allerdings eine umfassende Anamnese und Diagnostik, die neben technischen Untersuchungen (Knochendichtemessung) v.a. auf die geriatrischen Besonderheiten (Sturzabklärung) Wert legen sollte. Weitere wesentliche Aspekte für zukünftige Forschungen dürfte die Senkung der Zahl hüftgelenksnaher Frakturen (Gullberg et al. 1997) sowie die bisher unterschätzte Zahl von Männern mit einer Osteoporose sein (Eastell et al. 1998).

Literatur

- Bauer DC, Browner WS, Cauley JA (1993) Factors associated with appendicular bone mass in older women. *Ann Intern Med* 118:657–665
- Berard A, Bravo G, Gauthier P (1997) Meta-analysis of the effectiveness of physical activity for the prevention of bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 7:331–337
- Birge SJ (1996) Is there a role for estrogen replacement therapy in the prevention and treatment of dementia? *J Am Geriatr Soc* 44:865–870

- Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 348:1535–1541
- Browner WS, Pressman AR, Nevitt MC, Cauley JA, Cummings SR (1993) Association between low bone density and stroke in elderly women. *Stroke* 24:940–946
- Center J, Eisman J (1997) The epidemiology and pathogenesis of osteoporosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 11:23–62
- Chapuy MC, Meunier PJ (1995) Prevention and treatment of osteoporosis. *Aging* 7:164–173
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F (1992) Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women *N Engl J Med* 327:1637–1642
- Cheng S, Tylavsky F, Carbone L (1997) Utility of ultrasound to access risk of fracture. *J Am Geriatr Soc* 45:1382–1394
- Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, Wallace RB (1991) A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Int Med* 151:2026–2032
- Cöster A, Haberkamp M, Allolio B (1994) Inzidenz von Schenkelhalsfrakturen in der Bundesrepublik Deutschland im internationalen Vergleich. *Soz Präventivmed* 39:287–292
- Council on Scientific Affairs, AMA (1997) Intake of dietary calcium to reduce the incidence of osteoporosis. *Arch Fam Med* 6:495–499
- Crosgnani PG, Kenemans P, Paoletti R, Soma MR, Woodford FP (1997) Hormone replacement and the menopause: A European position paper. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 74:67–72
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft Osteoporose/DAGO (1997) Osteoporose. Leitlinien Medizin, 2. Aufl. Kilian, Marburg
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE (1997) Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 337:670–676
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH et al. (1997) Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 337:1641–1647
- Duursma SA, Raymakers JA, Verhaar HJJ (1997) Osteoporosis, osteomalacia and Paget's disease of bone. *Rev Clin Gerontol* 7:127–136
- Eastell R (1998) Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 12:736–746
- Eastell R, Boyle IT, Compston J et al. (1998b) Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus Group. *QJM* 91:71–92
- Fairney A, Kyd P, Thomas E, Wilson J (1998) The use of cyclical etidronate in osteoporosis: Changes after completion of 3 years treatment. *Br J Rheumatol* 37:51–56
- Felsenberg D, Wieland E, Hammermeister C, Armbrecht G, Gowin W, Raspe H (1998) Prävalenz der vertebrealen Wirbelkörperdeformationen bei Frauen und Männern in Deutschland. *Med Klin* 93:31–34
- Garnero P, Delmas PD (1998) Biochemical markers of bone turnover: Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:303–323
- Gullberg B, Johnell O, Kanis JA (1997) World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 7:407–413
- Hailey D, Sampietro-Colom L, Marshall D, Rico R, Granados A, Asua J (1998) The effectiveness of bone density measurement and associated treatments for prevention of fractures. *Int J Technol Assess Health Care* 14:237–254
- Hemminki E, McPherson K (1997) Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: Pooled data from clinical trials. *Br Med J* 315:149–153
- Hulley S, Grady D, Bush T (1998) Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 280:605–613
- Kanis JA (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. *Osteoporos Int* 4:368–381
- Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D (1997) Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 7:390–406
- Lauritzen JB, Hindso K (1997) Prevention of hip fractures with hip protectors. *Orthop Int* 5:125–130
- Lenchik L, Sartoris DJ (1997) Current concepts in osteoporosis. *Am J Roentgenol* 168:905–911
- Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds) (1996) Osteoporosis. Academic Press, San Diego
- Marshall D, Johnell O, Wedel H (1996) Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 312:1254–1259
- McClung M, Clemmesen B, Daifotis A et al. (1998) Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women with osteoporosis. *Ann Intern Med* 128:253–261
- Melton LJ III (1995) How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 10:175–177
- Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL (1992) How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 7:1005–1010
- Miller PD, Bonnick SL, Rosen CJ (1996) Consensus of an international panel on the clinical utility of bone mass measurements in the detection of low bone mass in the adult population. *Calcif Tissue Int* 58:207–214
- National Osteoporosis Foundation (1998) Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int Suppl* 4:1–88
- O'Neill S (1997) The prevention and management of osteoporosis. *Med J Aust* 167(Suppl):S4–S15
- Pak CYC, Sakhaee K, Rubin CD, Zerwekh JE (1997) Sustained-release sodium fluoride in the management of established postmenopausal osteoporosis. *Am J Med Sci* 313:23–32
- Pientka L, Gröger J (1996) Die ökonomische Bedeutung der Osteoporose in Deutschland. *Kassenarzt* 8:44–52
- Reid DM, Harvie J (1997) Secondary osteoporosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 11:83–99
- Ringertz PH, Johansson C, Johnell PO et al. (1997) Bone density measurement – A systematic review. *J Intern Med* 241(Suppl 739):1–60
- Schürch MA, Rizzoli R, Mermillod B, Vasey H, Michel JP, Bonjour JP (1996) A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 11:1935–1942
- Silverman SL (1997) Calcitonin. *Am J Med Sci* 313:133–136
- US Congress, Office of Technology Assessment (eds) (1994) Hip fracture outcomes in people age 50 and over. Background paper. OTA-BP-H-120. US GPO, Washington
- Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D (1998) Estrogen therapy in postmenopausal women: Effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 279:688–695