

OSTEOPOROSE

Diagnostik

Prävention

Behandlung

*Empfehlungen der
Schweizerischen
Vereinigung gegen
die Osteoporose
SVGO*



Schweizerische
Vereinigung
gegen
die Osteoporose

Vorwort	5
Definition	6
Prävention	7
Jugendliches Alter	7
Mittlerer Lebensabschnitt	7
Menopause-Alter und fortgeschrittenes Alter	8
Hohes Alter	9
Diagnostik	10
Anamnese und klinische Untersuchung	10
Röntgen	10
Densitometrie	11
Labor	11
Therapie	12
Therapieprinzipien	12
Schmerzbehandlungen	14
Zusätzliche Massnahmen	14
Anhang 1 – 15	15
1 Densitometrie	15
2 Calcium	18
3 Vitamin D	20
4 Bisphosphonate in der Therapie der Osteoporose	21
5 Oestrogene in der frühen Prävention der Osteoporose	22
6 Selektive Oestrogenrezeptormodulatoren in der Prävention und Therapie der Osteoporose	24
7 Oestrogen-Gestagen-Analoga in der Prävention und Therapie der Osteoporose	25
8 Calcitonin in der Therapie der Osteoporose	26
9 Vitmin-D-Derivate in der Therapie der Osteoporose	27
10 Parathormontherapie der Osteoporose	28
11 Testosteron in der Prävention der Osteoporose	29
12 Schmerzbehandlungen bei osteoporotischen Wirbelfrakturen	30
13 Kyphoplastie und Vertebroplastie	31
14 Sturzprophylaxe und körperliche Aktivität	32
15 Einteilung der Osteoporose	34
Literatur	35

Die Osteoporose und ihre Folgeerscheinungen gewinnen zunehmend an medizinischer und ökonomischer Bedeutung. Nach vorsichtigen Schätzungen erleidet mehr als 1/3 der 50-jährigen Frauen und jeder 7. Mann einmal im Leben als Folge der Osteoporose eine Fraktur. Nach Berechnungen aufgrund der VESKA-Statistik verursachten in der Schweiz für das Jahr 1992 die osteoporotischen Frakturen über 600 000 Akut-Spital-Pflegetage. Laut WHO zählt die Osteoporose auch zu den 10 häufigsten Erkrankungen.

Das Problem der Osteoporose wird mit dem weiteren Älterwerden der Population zunehmen. Dieser Trend ist nur dadurch aufzuhalten, dass die Individuen, die das grösste Risiko für eine Fraktur aufweisen, identifiziert und so behandelt werden, dass kein weiterer Knochensubstanzverlust eintritt, mit dem Ziel, die Frakturen zu verhindern.

Eine frühzeitige Diagnose und vor allem auch eine effiziente Therapie der Osteoporose sind heute möglich. Mit den zu Verfügung stehenden technischen Methoden kann die Diagnose bereits vor dem Auftreten einer osteoporotischen Fraktur gestellt und die entsprechende präventive oder therapeutische Massnahme eingeleitet werden.

Diese Empfehlungen wurden vom interdisziplinär zusammengesetzten Vorstand der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO) erarbeitet. Es wurde besonders darauf Wert gelegt, bei der Diagnostik wie auch bei den präventiven und therapeutischen Massnahmen die Evidenz von randomisierten, kontrollierten Studien zu berücksichtigen und die Empfehlungen auch nach den Gesichtspunkten der Evidenz basierenden Medizin zu gestalten. Als Grundlage dienten die «Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada» (1) und die Leitlinien des Dachverbandes der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie (DVO) (2;3).

Diese Empfehlungen sind für die praktische Tätigkeit im täglichen Umgang mit den Patienten gedacht. Der Schwerpunkt liegt bei den postmenopausalen Formen der Osteoporose und der Osteoporose im fortgeschrittenen Alter.

Im Namen des Vorstandes

Prof. Dr.med. René Rizzoli
Präsident SVGO

Vorstand SVGO:

Prof. Dr. med. Martin Birkhäuser	PD Dr. med. Marius Kraenzlin
Prof. Dr. med. Peter Burckhardt	PD Dr. med. Kurt Lippuner
Prof. Dr. med. Maximilian Dambacher	Prof. Dr. med. René Rizzoli
Frau Béatrice Geier	Dr. med. Franco Tanzi
PD Dr. med. Hansjörg Häuselmann	Prof. Dr. med. Thomas Szucs
Prof. Dr. med. Willy Hofstetter	Dr. med. Claus Wimpfheimer

Definition

Die Osteoporose ist definiert als eine systemische Skeletterkrankung, die infolge verminderter Knochenmasse und Qualität durch eine verminderte Widerstandsfähigkeit des Knochens charakterisiert ist, was mit einem erhöhtem Frakturrisiko einhergeht.

Prävention

Die Prävention der Osteoporose sollte alle Massnahmen umfassen, die verhindern, dass die Krankheit Osteoporose auftritt, insbesondere, dass Frakturen durch diese Erkrankung entstehen. Sie umfasst alle Massnahmen, die dahin zielen, den grösstmöglichen Wert für die maximale Knochenmasse im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter zu erreichen oder den physiologischen Abbau nach der Menopause und im Alter zu verlangsamen sowie den pathologischen Knochenverlust und das Auftreten von Frakturen zu verhindern.

Therapie

Therapeutische Massnahmen dienen dazu, bei bereits eingetretener osteoporotischer Erkrankung (erniedrigte Knochenmasse) deren Verschlimmerung und Komplikationen (erste Fraktur oder Folgefrakturen) zu verhindern.

Jugendliches Alter

Ziel:

Förderung der Entwicklung des Knochenkapitals

Diagnostik:

keine

Ausnahme:

Densitometrie bei

- Anorexie
- Steroidtherapie
- primärer und sekundärer Amenorrhoe
- gastrointestinalen Erkrankungen, die mit einer Malabsorption einhergehen.

Empfehlungen:

- genügende Calcium-Zufuhr (1000 – 1500 mg/Tag)/ evt. Calcium-Supplementation (Anhang 2)
- genügend körperliche Aktivität
- bei Leistungssport mit sek. Amenorrhoe: siehe Diagnostik/ Therapie
- Vermeiden von Risikofaktoren
 - niedriges Körpergewicht (BMI < 18 kg/m²)
 - Nikotinabusus
 - Alkoholabusus
 - Einnahme von Medikamenten die den Knochenstoffwechsel beeinflussen (Glukokortikoide, Antiepileptika, hochdosierte Schilddrüsenhormontherapie, GnRH-Analoga)
 - Anorexie
 - Amenorrhoe

Mittlerer Lebensabschnitt

Ziel:

Erhaltung des erworbenen Knochenkapitals

Diagnostik:

Keine

Ausnahme:

- familiäres Vorkommen einer klinisch manifesten Osteoporose
- sekundäre Osteoporose
- Steroidtherapie
- Sekundäre Amenorrhoe
- Gastrointestinal Erkrankungen, die mit einer Malabsorption einhergehen

Empfehlungen:

- genügende Calcium-Zufuhr (1000 mg/Tag) evt. Calcium-Supplementation (Anhang 2)
- genügende Vitamin-D-Versorgung (genügend Sonnenexposition)
- genügend körperliche Aktivität
- Vermeidung von Risikofaktoren (siehe oben)

Menopause-Alter und fortgeschrittenes Alter (Menopause – 65 Jahre evt. 70 Jahre*)

Ziel:

Verminderung des Menopause-bedingten Knochenmassenverlustes und des Frakturrisikos

Diagnostik:

Densitometrie bei Vorliegen von einem Risikofaktor mit relativem Frakturrisiko (RR) ≥ 2 oder 2 Risikofaktoren mit relativem Frakturrisiko (RR) 1 – 2

Risikofaktoren (4 – 14) :

Relatives Frakturrisiko (RR) ≥ 2	Relatives Frakturrisiko (RR) 1–2
<ul style="list-style-type: none"> • Alter > 70 Jahre • Frühzeitige Menopause (< 45 Jahre) • Hypogonadismus* • Bereits erlittene osteoporotische Fraktur • Schenkelhalsfraktur bei Verwandten 1. Grades • Kortikosteroid-Therapie • Chron. Gastrointestinalerkrankung z. B. Sprue, M.Crohn • Erhöhter Knochenabbau • Anorexia nervosa • BMI < 18 kg/m² • Ausgeprägte körperliche Inaktivität • Chronische Niereninsuffizienz • Organtransplantation 	<ul style="list-style-type: none"> • Oestrogen-Mangel • Endogene Oestrogenexposition < 30 Jahre • Calcium-Zufuhr < 500 mg/Tag • Primärer Hyperparathyreoidismus • Rheumatoide Arthritis • Morbus Bechterew • Therapie mit Antiepileptika • Hyperthyreose • Diabetes mellitus • Rauchen • Alkoholabusus <p>* beim Mann oder vorzeitige Menopause (< 40 Jahre)</p>

Empfehlungen:

- genügende Calcium-Zufuhr (1000 – 1500 mg/Tag) / evtl. Calcium-Supplementation (Anhang 2)
- genügende Vitamin-D-Zufuhr (800 i.E. / Tag) / evtl. Vitamin-D-Supplementation bei prekärer Ernährung und / oder verminderter Sonnenexposition (siehe Anhang 3)
- regelmässige körperliche Aktivität (siehe Anhang 14)
- Vermeiden von Risikofaktoren
 - Nikotinabusus
 - Alkoholabusus
 - Einnahme von Medikamenten, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen (Glucocorticoide, Antiepileptica, hochdosierte Schilddrüsenhormontherapie, GnRH-Analoga)
- Oestrogensubstitution
 - Mindestdauer 5 Jahre, unter spezieller Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (siehe Kommentar Anhang 5)
 - Dosis / praktische Durchführung s. Anhang 5
 - bei Ablehnung und eindeutigen Risikofaktoren oder «Zögern»: Oestrogen-Gestagen-Analoga, oder Selektive Oestrogenrezeptormodulatoren (SERM's) sofern Beginn der Menopause > 3 – 5 Jahre zurückliegt (Anhang 6 und 7)

Hohes Alter (> 75 Jahre evt. > 70 Jahre*)

Ziel:

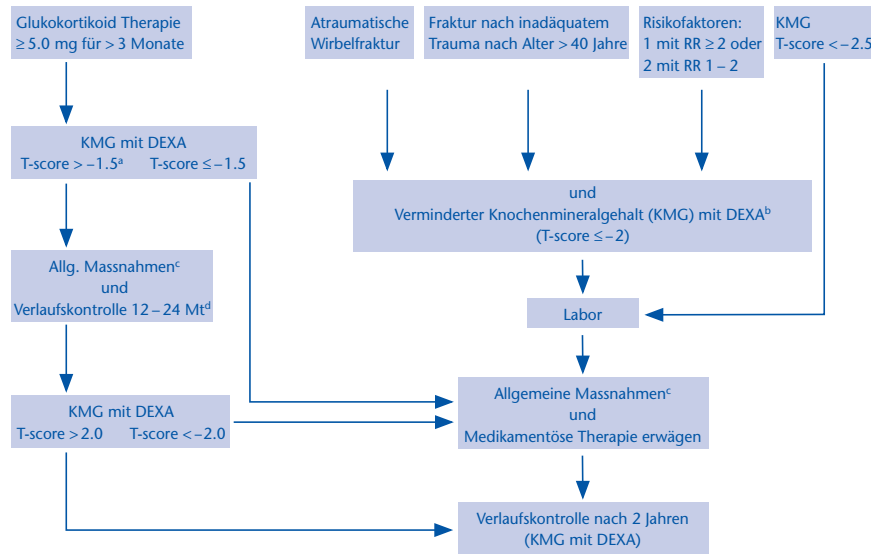
Verhinderung und Verlangsamung des weiteren Verlustes an Knochenmasse

Empfehlungen:

- ausgeglichene Ernährung (genügende Eiweisszufuhr) und genügende Calciumzufuhr
- (1000 – 1500 mg/Tag) evt. Calcium-Supplementation (Anhang 2)
- Vitamin-D-Supplementation mit 800 I.E. / Tag bei prekärer Ernährung und / oder verminderter Sonnenexposition (Anhang 3)
- genügend körperliche Aktivität / Vermeiden von Stürzen, Alterstürnen, Umfeld anpassen (siehe Anhang 14)

* Merke: Die Altersangaben sind an das biologische Alter anzupassen und die zu treffenden Massnahmen sind individuell zu entscheiden.

Schematische Darstellung des Vorgehens bei Vorliegen von Risikofaktoren oder Frakturen:



a: bei zusätzlichem Vorliegen von Risikofaktoren ist auch bei einem T-score > -1.5 eine medikamentöse Therapie zu erwägen
 b: bei einer typischen osteoporotischen Fraktur ist auch bei einer höheren Knochendichte eine medikamentöse Therapie zu erwägen
 c: Ernährung, evt. Calcium und Vitamin D Supplementation, körperliche Aktivität, modifizierbare Risikofaktoren reduzieren, Sturzprophylaxe
 d: der Knochensubstanzverlust ist zu Beginn einer Steroidbehandlung am grössten und daher ist eine Verlaufskontrolle nach 12 Monaten sinnvoll, stellt aber keine Pflichtleistung für die Kostenübernahme durch die Krankenkasse dar

Anamnese und klinische Untersuchung

Erfassen von Risikofaktoren, klinischen Verdachtsmomenten für Frakturen und Hinweisen für sekundäre Ursachen einer Osteoporose

Röntgen

- BWS und LWS a/p und seitlich (je nach klinischem Befund), bei Folgeuntersuchung im Allgemeinen nur seitliche Aufnahme
- evt. Skelettszintigraphie (bei Verdacht auf Malignom, Ausnahme Verdacht auf Multiples Myelom [zuerst MRI])

Densitometrie

Methoden: siehe Anhang 1

Labor

allgemein: (Ausschluss sekundärer Formen der Osteoporose)

- Senkung
- differenziertes Blutbild
- Calcium / Phosphor
- alkalische Phosphatase
- SGOT
- Kreatinin
- Gesamt-Eiweiss

speziell: (Calcium- und Knochenstoffwechsel)

- Serum:
 - Osteocalcin oder Knochenisoenzym der alkalischen Phosphatase (wenn totale alkalische Phosphatase mindestens um 50% erhöht ist)
 - Parathormon bei Hyper- oder Hypocalcämie, V.a. Mangelernährung, mangelnder Sonnenexposition
 - 25-(OH)-Vitamin D bei Hyper- oder Hypocalcämie, V.a. Mangelernährung, mangelnder Sonnenexposition
 - Eiweisselektrophorese bei erhöhter BSR
 - TSH
 - evt. Tryptase (zum Nachweis oder Ausschluss einer Mastozytose)
- Urin / Serum:
 - Knochen-Resorptionsmarker
- Anderes:
 - Beckenkammbiopsie nach doppelter Tetrazyklin-Markierung nach Rücksprache mit dem Spezialisten

Therapieprinzipien

1. Antiresorptive Therapie:

- Calcium und Vitamin D (Anhang 2 und 3)
- Bisphosphonate (Anhang 4)
- Oestrogene (Anhang 5)
- Selektive Oestrogenrezeptormodulatoren (Anhang 6)
- Oestrogen-Gestagen Analoga (Anhang 7)
- Calcitonine (Anhang 8)
- Vitamin-D-Derivate (Anhang 9)
- Testosteron (Anhang 11)

2. Knochenanbaustimulierende Therapie:

- Parathormon (Anhang 10)

Bemerkungen:

- Beim Hypogonadismus beim Mann kommt zur Prävention, aber nicht zur Therapie, eine Testosteron-Substitution zum Einsatz (Anhang 11).
- Der Einsatz von Decadurabolin ist umstritten, da der Beweis, dass Anabolika zu einer Verminderung der Frakturinzidenz führen, ausstehend ist. Der Einsatz der Anabolika ist wohl am ehesten bei älteren Patienten mit manifester Osteoporose und schlechtem Ernährungszustand und/oder Muskelatrophie zu sehen, um allenfalls die allgemeine anabole Wirkung zusätzlich auszunützen.
- Fluoride können aufgrund mangelnder Evidenz (inkonsistente und zum Teil kontroverse Studienergebnisse) im Allgemeinen nicht mehr zur Behandlung der Osteoporose empfohlen werden (15 – 20)
- Kombinationen einzelner antiresorptiver Substanzen sind theoretisch vorstellbar. Die Ergebnisse einer Kombination von HRT oder Raloxifen und Alendronat-Therapie wurden publiziert. Es wurde ein stärkerer Knochendichtezuwachs in Wirbelsäule und Schenkelhals beschrieben als bei Monotherapie (21 – 24). Eine generelle Empfehlung zur Kombination von Substanzen mit vorwiegend antiresorptivem Wirkungsmechanismus kann derzeit nicht oder noch nicht gegeben werden.

Therapie der Osteoporose (Reviews [1 – 3;5;25 – 29]):

	Dosierung	Kalzium/d	Therapiedauer	Kontrollen	Evidenz			
					Fx V	Fx NV	Fx F	BMD
Kalzium + Vitamin D (30;31;31 – 39;39;40)	Kalzium 1000 Vitamin D 800 IE		Dauertherapie	keine	B-	B-	A(+)	A-
Bisphosphonate (41 – 55)	Alendronat 10 mg/d p.o. oder 70 mg/Woche p.o. Risedronat 5 mg/d p.o. oder 30 mg/Woche	1000 mg	Abhängig vom angestrebten Therapieresultat	Densitometrie nach 2 Jahren	A+	A+	A+	A+
Calcitonin (56 – 60)	200 IE intranasal/d	1000 mg	Abhängig vom angestrebten Therapieresultat	Densitometrie nach 2 Jahren	B+	B-		B+
Calcitriol (61 – 64)	2 x 0.25 (g/d p.o.)	500 – 1000 mg (Risiko einer Hyperkalzämie)	Abhängig vom angestrebten Therapieresultat	Serum- und Urincalcium 2 – 3 x/Jahr und Densitometrie nach zwei Jahren	B(+)	B-		B-
Östrogene (27;37;65 – 69)	Abhängig von gewählter Dosierung, in der Regel in Kombination mit Gestagenen	1000 mg	3 – 5 Jahre oder länger (Nutzen-Risiko-Bilanz zu beachten)	Jährliche gynäkologische Kontrolle und Selbstuntersuchung der Brust	B+	B+	B+	A+
SERM (70 – 74)	Raloxifen 60 mg/d p.o.	1000 mg	Abhängig vom angestrebten Therapieresultat	Densitometrie nach 2 Jahren	A+	A-		A+
Oestrogen-Gestagen Analoga (75 – 79)	Tibolon 1.25 – 2.5 mg/d p.o.	1000 mg	Abhängig vom angestrebten Therapieresultat	Densitometrie nach 2 Jahren				A+
Parathormon (80 – 85)	Teriparatid 20 µg/d s.c.	1000 mg	12 – 24 Monate	Densitometrie nach 2 Jahren	A+	A+		A+

Abkürzungen:

FX V = vertebrale Frakturen

Fx NV = nicht-vertebrale Frakturen

Fx F = Frakturen prox. Femur,

BMD = Knochenmineralgehalt

SERM = Selektive Oestrogenrezeptormodulatoren

A: Randomisierte kontrollierte Studien mit konsistenten Resultaten

B: Randomisierte kontrollierte Studien mit zum Teil inkonsistenten Resultaten

C: Kohorten-Studien

+: Positive Resultate

(+): widersprüchliche Resultate

-: negative Resultate

B: Schmerzbehandlung

- siehe Anhang 12
- evt. Kyphoplastie / Vertebroplastie (siehe Anhang 13)

C: Zusätzliche Massnahmen

- Sturzprophylaxe / Umfeld anpassen (siehe Anhang 14)
- funktionelles Muskeltraining (Kräftigung der Rücken- und Bauchmuskulatur) (siehe Anhang 14)
- Förderung der körperlichen Aktivität (siehe Anhang 14)
- Ausgeglichene Ernährung und Calcium sowie Vitamin D (siehe vorne)

Densitometrie (EG-A)*

Methoden:	DEXA	hr-pQCT (Mehrschicht)
Messort	LWS Femur	Radius Tibia
Messtruktur	integral Spongiosa + Corticalis	Integral und selektiv Spongiosa, Corticalis
Reproduzierbarkeit (%)	1 – 2%	0.2% – 0.4%
Genauigkeit (%)	3 – 5%	< 1%
Strahlenexposition (mSv)	< 0.05	< 0.1
Messdauer (Min.)	ca. 10	ca. 15

DEXA = Doppel-Energie Röntgenabsorptiometrie (je nach Indikation Pflichtleistung für Krankenkasse (siehe unten))

hr-pQCT = hochauflösende periphere quantitative Computertomographie

Indikationen: (! Indikationen mit Pflichtleistungscharakter laut Anhang 1 KLV S. 270)

Präsenz von Risikofaktoren wie:

- familiäres Vorkommen von osteoporotischen Frakturen
- Oestrogenmangelsyndrom
- Menopause < 40 Jahre
- primäre oder sekundäre Amenorrhoe¹
- klinischer Verdacht auf Osteoporose
- radiologischer Verdacht auf Osteoporose (konventionelles Röntgenbild)
- Grössenabnahme > 3 – 4 cm
- manifeste Osteoporose mit Fraktur¹
- Langzeit-Glucocorticoidbehandlung¹
- Hypogonadismus¹
- chronische gastrointestinale Erkrankungen (z. B. Morbus Crohn, Malabsorption)¹
- primärer Hyperparathyreoidismus¹
- Osteogenesis imperfecta¹
- Organtransplantation (vor allem Herz, Lunge, Leber)
- Evaluation des Behandlungserfolges (nach 2 Jahren)¹

Merke:

- Wirbelsäulen-QCT nicht kassenzulässig wegen Reproduzierbarkeit, Genauigkeit, Strahlenexposition und Messdauer

* Evidenzgrad der Interventionsempfehlungen (EG) siehe Seite 17

Interpretation der Densitometrieresultate:

T-Wert / T-Score:

Der T-Wert drückt die Abweichung eines Messwertes in Standardabweichungen (SD) vom Mittelwert der durchschnittlichen maximalen Knochendichte aus («peak bone mass»), die im jungen Erwachsenenalter von 25 – 40 Jahren gemessen wird.

Z-Wert / Z-Score:

Der Z-Wert drückt die Abweichung eines Messwertes in Standardabweichungen (SD) vom Mittelwert der durchschnittlichen Knochendichte einer gleichaltrigen Population aus.

Die Z-Score Angabe wird für die Osteoporosediagnostik nicht mehr verwendet, kann aber in Betracht gezogen werden für die Therapieentscheidung bei älteren Personen (zum Beispiel: 85-jährige Frau mit einem t-Score von -3.5 und einem z-Score von 0 und ohne Frakturen benötigt keine intensivere Therapie ausser einer genügenden Versorgung mit Calcium und Vitamin D).

Densitometrische Klassifikation der Osteoporose (86)

(gilt nur für die DEXA Wirbelsäule und proximaler Femur)

Normal

- Knochendichtewerte (BMD) innerhalb 1 Standardabweichung (SD) vom Mittelwert junger Erwachsener (T-Score > -1)

Osteopenie (niedrige Knochenmasse)

- Knochendichtewerte (BMD) innerhalb 1 SD unter dem Mittelwert junger Erwachsener, aber weniger als 2.5 SD unterhalb des Wertes (T-Score -1 bis -2.5)

Osteoporose

- Knochendichtewerte (BMD) 2.5 SD oder mehr unterhalb des Mittelwerts für junge Erwachsene (T-Score > -2.5)

Ultraschalluntersuchungen:

Als alternative Technik zur absorptiometrischen Densitometrie wurde im Laufe der letzten Jahre die quantitative Ultraschalluntersuchung (QUS) entwickelt (87). Prospektive Untersuchungen zeigen, dass sich mit einer Ultraschalluntersuchung bei über 60- bis 65-jährigen postmenopausalen Frauen, ähnlich wie mit der Densitometrie, das Frakturrisiko beurteilen lässt (88 – 93). Zur Diagnose der Osteoporose kann diese Untersuchung nicht eingesetzt werden, die WHO-Kriterien (T-Score) haben keine Gültigkeit für diese Messmethode. Sie kann jedoch die Indikation für eine weitere Abklärung mittels DEXA stellen oder ausschliessen. Wegen relativ grosser Variabilität kann sie nicht zur Verlaufskontrolle eingesetzt werden.

Kommentar:

Die Bestimmung des Mineralgehaltes des Knochens gilt als beste Methode, um beim einzelnen Patienten Frakturrisiken zu erkennen und die Therapie bei bereits eingetretenen Frakturen oder beschleunigt ablaufendem Knochenmassenverlust zu kontrollieren (94 – 98).

Der Zusammenhang zwischen Knochenmineralgehalt und Frakturrisiko ist in vielen Studien eindeutig belegt (1;94 – 105). Das Frakturrisiko nimmt mit abnehmender Knochenmasse zu. Eine Abnahme des Mineralgehaltes um eine Standardabweichung ist mit einem Risikogradienten von ca. 2 verbunden.

Bei der Interpretation der Densitometrieresultate gilt es auch zu berücksichtigen, dass die diagnostische Schwelle nicht der therapeutischen Schwelle entspricht. Das Frakturrisiko ist nicht allein von der Knochenmasse abhängig, sondern auch von bestehenden Risikofaktoren, hauptsächlich Alter und Körpergewicht und auch von den Lebensumständen und extraossären Risiken wie Sturzneigung, Reaktionsvermögen, Muskelmasse, Sicht und anderen Faktoren (1;101;106;107). Bei der Entscheidung, ob eine intensivere medikamentöse Therapie angezeigt ist, gilt es also neben dem Knochenmineralgehalt die zusätzlich vorhandenen Risikofaktoren (siehe Seite 8) zu berücksichtigen.

*** Evidenzgrad der Interventionsempfehlungen (EG)**

Empfehlungsgrad	Evidenzklasse
A	I a = Systematische Übersichtsarbeit randomisierter, kontrollierter Studien (ev. mit Metaanalyse) I b = mindestens eine randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) mit ausreichender Fallzahl
B	II a = mindestens eine kontrollierte Studie ohne Randomisierung (prospektive Kohorten) II b = mindestens eine quasi experimentelle Studie (z. B. Kohorten)
C	III = Ergebnisse aus unkontrollierten oder nicht randomisierten Studien oder aus Beobachtungen
D	IV = Expertenmeinung oder Mitteilungen von Expertenkomitees

Calcium in der Prävention und Behandlung der Osteoporose

	mg / Tag	Evidenzgrad
Kinder ab 1 Jahr	800	EG-B
Adoleszente	1200 – 1500	EG-B
Männer 20 – 50 Jahre	1000	EG-C
Männer über 50 Jahre	1000 – 1500	EG-C
Frauen 25 Jahre bis Menopause	1000	EG-A
Postmenopausale Frauen mit Oestrogensubstitution	1000	
Postmenopausale Frauen ohne Oestrogensubstitution	1000 – 1500	EG-A
Frauen > 65 Jahre	1500	EG-A
Schwangere und stillende Frauen	1000 – 1200	EG-A

Nach Referenz (1;108;109)

Calciumgehalt der Milchprodukte / Calciumzufuhr durch die Ernährung

	mg Ca / 100 g*	Portionengrösse	mg Ca / Portion
Extrahart- und Hartkäse (Sbrinz, Emmentaler, Gruyère)	1200	40 g	480
Halbhartkäse (Tilsiter, Appenzeller, Raclette, etc.)	700	40 g	280
Weichkäse (Tomme, Camembert Suisse, Brie Suisse, etc.)	500	40 g	200
Frischkäse (Quark, Hüttenkäse, Blanc battu)	100	100 g	100
Milch	120	2 dl	240
Joghurt	120	180 g (1 Becher)**	220
Kefir	120	180 g (1 Becher)**	220
Sauermilch	120	180 g (1 Becher)**	220
Crème / Pudding / Flan	110	125 g (1 Becher)**	140

*Gerundete Durchschnittsangaben. Der Fettgehalt hat auf den Calciumgehalt keinen Einfluss.

**Je nach Hersteller sind auch andere Verpackungsgrössen im Handel.

Die Bioverfügbarkeit von Calcium aus Milch und Milchprodukten ist höher als diejenige aus pflanzlichen Nahrungsmitteln. Daher stammt der grösste Teil des Nahrungscalciums idealerweise aus der Milch. Empfehlenswert sind 3 – 4 Portionen täglich, z. B. 1 Glas Milch, 1 Becher Joghurt und 1 Stück Käse.

Calciumreiche Mineralwasser können ebenfalls empfohlen werden. Der Calciumgehalt der Mineralwasser variiert aber sehr stark. Die gastrointestinale Aufnahme des Calciums aus Milchprodukten, Mineralwassern (auch der Sulfat-haltigen) und Calcium-Supplementen ist vergleichbar (110 – 114).

Kalzium-Gehalt von Mineralwässern (Beispiele)

	mg / Liter		mg / Liter
Alpina	154	Jovina	250
Adelbodner	570	Lostorfer	365
Aproz / Aproz nature	365	Meltinger	100
Arkina	37	Nendaz	86
Aven	153	Passuger	234
Badoit	200	Perrier	147
Budget	270	Rhätzünser	210
Carola	160	Rheinfelder	150
Contrexeville	486	Salvega (franz.)	249
Cristalp	115	Sissach	100
Eglisau	19	Ulmata	34
Elisabeth légère	85	Vallée Noble	100
Elm	150	Valser	436
Eptinger	555	Valverde	68
Evian	78	Wattwiler	250
Fontessa	150	Weissenburger	300
Henniez	106	Zurzacher	20

Stand 2003

Kommentar:

Eine genügende Calcium- und Vitamin-D-Versorgung und auch eine genügende Eiweisszufuhr sind in allen Lebensphasen wichtig und tragen insbesondere bei prämenopausalen und älteren Frauen dazu bei, die Knochenmasse zu erhalten. Bei einer Calcium und Vitamin-D-Supplementation treten vor allem bei Personen im Altersheim weniger Frakturen auf (30 – 34). Eine Calcium- und Vitamin-D-Supplementation allein hält aber den hormonmangelbedingten Knochensubstanzverlust in der Menopause nicht auf (35 – 37).

Eine Calcium-Monotherapie scheint das Frakturrisiko zu senken (31;38;39), offenbar aber vor allem bei Patientinnen und Patienten mit bereits vorhandenen Frakturen (39). Die Auswirkung einer alleinigen Vitamin-D-Therapie auf das Frakturrisiko ist zur Zeit unklar (40).

Es gibt auch Hinweise, dass eine Vitamin-D-Supplementation die Muskelkraft, die Sturzanfälligkeit bei älteren Personen verbessern kann und damit nicht-vertebrale Frakturen verhindert werden können (115 – 118).

Vitamin D in der Prävention und Therapie der Osteoporose (EG C / A)

Einsatz:

- Vorliegen eines Calcium-/Vitamin-D-Mangels
- Osteoporose

Dosierung:

- Vitamin D 800 IE/Tag
oder
- Vitamin D 300 000 IE i.m. /Jahr

Zusätze:

Gewährleistung einer Calciumeinnahme von 1000 mg täglich

Therapiedauer:

Häufig als Langzeitmassnahme notwendig

Kontrollen:

Keine

Kommentar:

Siehe Anhang 2

Bisphosphonate in der Therapie der Osteoporose (EG-A)

Einsatz:

- Behandlung der Osteoporose
- Prävention und Behandlung der Steroidtherapie-induzierten Osteoporose

Dosierung:

- Alendronat (Fosamax) 10 mg p.o. täglich oder 70 mg p.o. wöchentlich
- Risedronate (Actonel) 5 mg p.o. täglich oder 35 mg p.o. wöchentlich
- Einnahmemodalität beachten

Zusätze:

Gewährleistung einer Gesamt-Calciumzufuhr von 1000 mg täglich

Therapiedauer:

Abhängig vom Ausmass der Osteoporose, bei einer leichten Form 2 – 3 Jahre,
bei einer schweren Form 4 – 5 Jahre

Kontrollen:

- Densitometrie (wenn möglich gleicher Apparat / entsprechende Qualitätskontrolle):
nach 2 Jahren Therapie, weitere Kontrollen abhängig vom Resultat und Schweregrad
der Osteoporose.
- Labor:
biochemische Marker 3 – 6 Monate nach Therapiebeginn zur Überprüfung des anti-
resorptiven Effektes.

Kommentar:

In speziellen Situationen, zum Beispiel fortgeschrittene Osteoporose und Unverträglichkeit der oral verabreichten Bisphosphonate, wird auch eine intravenöse Behandlung mit Pamidronat (Aredia) oder Ibandronat (Bondronat) eingesetzt. Dabei gilt es zu berücksichtigen, dass es keine Studien gibt, die eine Senkung des Frakturrisikos belegen und dass diese Substanzen in der Schweiz für die Indikation der Osteoporose nicht zugelassen sind.

Oestrogene in der frühen Prävention der Osteoporose (EG-A)

Geeignete Oestrogene:

- Oestradiol (mikronisiert)
- Oestradiol-Valerat
- konjugierte Oestrogene

ungeeignete Oestrogene:

- Oestriol
- Oestriol-Succinat

Minimal und genügend wirksame Oestrogendosis

	Dosis (mg/Tag)
Oestradiol	
• peroral	1 – 2
• transdermal	0.025 – 0.05
• intranasal	0.150 – 0.300
Oestradiol-Valerat	1 – 2
konjugierte Oestrogene	0.325 – 0.625

Die Dosierung soll individuell gewählt werden, wobei bei jeder Frau immer die niedrigste wirksame Dosis einzusetzen ist.

Gestagenzusatz

- bei intaktem Uterus (sequentiell oder kontinuierlich)
- nach Hysterektomie ist eine Gestagengabe nicht notwendig

Geeignete Gestagene:

- Progesteron (mikronisiert)
- Dydrogестon
- Medrogeston
- Norethisteron-Acetat (peroral oder transdermal)
- Norgestrel
- Medroxyprogesteron-Acetat

in Kombinationspräparaten enthalten:

- Cyproteron-Acetat
- Drosperinon
- Trimegeston

Gestagensdosierung bei sequentieller Oestrogensubstitution

	Dosis (mg/Tag) während 10 – 12 Tagen
Medroxyprogesteron-Acetat	2.5 – 10
Medrogeston	2.5 – 5
Dydrogестon	5 – 20
Progesteron	100 – 300
Norethisteron p.o.	0.5 – 1
Norethisteron tts	0.125 – 0.25
Norgestrel	0.15

Merke: Gestagensdosis abhängig von verabreichter Oestrogendosis

Alternativen zu einer Oestrogensubstitution:

- selektive Oestrogenrezeptormodulatoren (SERM): Raloxifen, 60 mg/Tag (s. Anhang 6), sofern Beginn der Menopause > 3 – 5 Jahre zurückliegt und die Patientin nicht über klimakterische Beschwerden klagt.
- Oestrogen-Gestagen Analog: Tibolon 1.25 – 2.5mg/Tag (Anhang 7)

Zusätze:

- Gewährleistung einer Calciumeinnahme von mind. 1000 mg täglich
- Gewährleistung einer genügenden Vitamin-D-Zufuhr (siehe Anhang 3)

Kontrollen:

- vor Beginn der Oestrogensubstitution
 - gynäkologische Kontrolle
 - Mammographie
- unter der Oestrogensubstitution
 - jährliche gynäkologische Kontrolle
 - Selbstkontrolle der Brust
 - Mammographie alle 2 Jahre

Kommentar:

Eine Hormonsubstitution vermag den menopausebedingten Knochensubstanzverlust aufzuhalten (1;69;119). Nach deren Absetzen setzt jedoch der Knochensubstanzverlust wieder ein (36). In der WHI (Womens Health Initiative) Studie, als einziger prospektiver, kontrollierter und randomisierter Studie, konnte eine signifikante Reduktion der Frakturen (vertebrale und nicht vertebrale) nachgewiesen werden (69). Diese Studie bestätigte die Resultate der retrospektiven Studien und die Schlussfolgerung von Metanalysen die einen Trend zur Frakturrisikosenkung aufzeigen (1;36;119;120;121) Beim Einsatz einer Langzeithormonersatzbehandlung gilt es das Nutzen-Risiko-Verhältnisindividual zu evaluieren (Mammakarzinomrisiko, kardiovaskuläres Risiko, Thromboserisiko) (122 – 129).

Auch eine niedriger dosierte (halbe «klassische» Dosis) Hormonersatzbehandlung scheint wirksam in der Verhinderung des postmenopausalen Knochensubstanzverlust (68;130;131).

Es gibt auch Untersuchungen, die zeigen, dass auch bei älteren Patientinnen eine Hormonersatzbehandlung wirksam sein kann (68).

Eine Alternative zur konventionellen Hormonsubstitution bieten die selektiven Oestrogenrezeptormodulatoren (z. B. Raloxifen) und Tibolon.

Die SERM beeinflussen ähnlich wie die Oestrogene die Serumlipide und den Knochenstoffwechsel, nicht aber die gynäkologischen Organe (Brust und Gebärmutter) (70;74;132).

Tibolone ist ein synthetisches Steroid und besitzt sowohl eine günstige Wirkung auf das klimakterische Syndrom als auch auf den menopausenbedingten Knochenverlust.

Selektive Oestrogenrezeptormodulatoren (SERM) in der Prävention und Therapie der Osteoporose (EG-A)

Einsatz:

- Osteoporosegefährdung
- Osteoporose
- sofern Beginn der Menopause > 3 – 5 Jahre zurückliegt und die Patientin nicht über klimakterische Beschwerden klagt

Dosierung:

Raloxifen (Evista) 60 mg/Tag

Zusätze:

Gewährleistung einer Calciumeinnahme von 1000 mg täglich (Anhang 2)

Therapiedauer:

Abhängig vom angestrebten Therapieresultat

Kontrollen:

Densitometrie (wenn möglich gleicher Apparat / entsprechende Qualitätskontrolle) nach 2 Jahren Therapie, weitere Kontrollen abhängig vom Resultat und Schweregrad der Osteoporose.

Kommentar:

Eine Behandlung mit Raloxifen senkt signifikant die vertebrale Frakturnrate. Ein Senkung der Rate der peripheren Frakturen konnte aber nicht gezeigt werden (70;71). Es gibt Hinweise, dass das Risiko eines Mammakarzinoms durch die SERM gesenkt wird (133).

Auch bei den SERM gilt es ähnliche Nutzen-Risiko-Ueberlegungen bezüglich der kardiovaskulären Erkrankungen und Thromboserisiko vorzunehmen wie bei einer klassischen Hormonersatzbehandlung (133 – 135).

Oestrogen-Gestagen-Analoga in der Prävention und Therapie der Osteoporose (EG-B / C)

Einsatz:

- Osteoporosegefährdung
- Osteoporose

Dosierung:

Tibolon (Livial) 1.25 – 2.5 mg/Tag

Zusätze:

Gewährleistung einer Calciumeinnahme von 1000 mg täglich (Anhang 2)

Therapiedauer:

Abhängig vom angestrebten Therapieresultat

Kontrollen:

- Densitometrie (wenn möglich gleicher Apparat / entsprechende Qualitätskontrolle) nach mindestens 2 Jahren Therapie, weitere Kontrollen abhängig vom Resultat und Schweregrad der Osteoporose.
- Beim Einsatz zu Prävention sind keine osteologischen Kontrollen notwendig

Kommentar:

Tibolone ist ein Prohormon, dessen drei Hauptmetaboliten eine oestrogene, gestagene und androgene Partialwirkung besitzen. Eine Behandlung mit Tibolone vermag den menopausebedingten Knochensubstanzverlust aufzuhalten, und es kommt zu einem signifikanten Anstieg der Mineralgehaltswerte vor allem im Bereiche der Wirbelsäule (75 – 78;136 – 138).

Studien bezüglich der Frakturrisikosenkung liegen zur Zeit aber noch keine vor. Tibolone führt zu einem Anstieg der fibrinolytischen Aktivität und führt damit im Gegensatz zu den Oestrogenen und den SERM nicht zu einem erhöhten Thromboserisiko (139;140). Auch die Brustdrüse scheint nicht stimuliert zu werden mit Tibolone, wobei kontrollierte Studien fehlen (138;141 – 144).

Im Vergleich zur klassischen Hormonsubstitution wird die Libido wegen der androgenen Partialwirkung stärker beeinflusst (Steigerung).

Calcitonin in der Therapie der Osteoporose (EG-B)**Einsatz:**

- bei nachgewiesener postmenopausaler Osteoporose und Kontraindikation oder nicht Durchführbarkeit einer Behandlung mit SERM, Oestrogen-Gestagen-Analoga oder Bisphosphonaten
- zur Schmerzbehandlung bei frischer osteoporotischer Wirbelfraktur (siehe Anhang 12)

Dosierung:

Salmcalcitonin (Miacalcic) 1 x 200 IE/Tag intranasal

Zusätze:

Gewährleistung einer Calciumzufuhr 1000 mg täglich

Therapiedauer:

Abhängig vom angestrebten Therapieresultat

Kontrollen:

Densitometrie (wenn möglich gleicher Apparat /entsprechende Qualitätskontrolle) nach 2 Jahren Therapie, weitere Kontrollen abhängig vom Resultat und Schweregrad der Osteoporose.

Kommentar:

Eine Senkung der Frakturnrate konnte lediglich für die vertabralen, nicht aber für nicht-vertebrale Frakturen nachgewiesen werden (59).

Vitamin-D-Derivate in der Therapie der Osteoporose (EG-B / C)**Einsatz:**

bei nachgewiesener, postmenopausaler Osteoporose des axialen Skelettes

Dosierung:

Calcitriol (Rocaltrol) 2 x 0.25 µg p.o. täglich

Therapiedauer:

Abhängig vom Ausmass der Osteoporose (mindestens 2 – 3 Jahre)

Kontrollen:

- Labor: Serum- und Urincalcium, 2 – 3 mal jährlich
- Densitometrie (wenn möglich gleicher Apparat /entsprechende Qualitätskontrolle): nach mindestens 2 Jahren Therapie, weitere Kontrollen abhängig vom Resultat und Schweregrad der Osteoporose.

Besonderes:

Da bei der Behandlung mit Rocaltrol das Risiko einer Hypercalcämie besteht, ist darauf zu achten, dass die tägliche Calciumeinnahme 500 – 1000 mg nicht überschreitet.

Kommentar:

Es gibt Hinweise, dass Vitamin-D-Derivate das Risiko für vertebrale Frakturen, nicht aber für nicht-vertebrale Frakturen senken (64).

Parathormontherapie der Osteoporose (EG-A)

Einsatz:

Behandlung der Osteoporose

Dosierung:

Teraparatid (Forsteo) 20µg täglich s.c.

Zusätze:

Gewährleistung einer Gesamtcalciumzufuhr von 1000 mg täglich

Therapie-Dauer:

18 Monate (nicht länger)

Kontrollen:

- Labor: in 3- bis 6-monatigen Abständen Serum-Calcium (Risiko der Hypercalcämie)
- Densitometrie (wenn möglich gleicher Apparat / entsprechende Qualitätskontrolle): nach 2 Jahren Therapie, weitere Kontrollen abhängig vom Resultat und Schweregrad der Osteoporose.

Besonderes:

Teraparatid sollte nicht eingesetzt werden bei:
bestehender Hypercalcämie, erhöhtem Risiko für Knochentumoren (Osteosarcoma), z. B. bei Morbus Paget, bei bereits vorhandenen Knochentumoren oder Skelettmetastasen, bei St.n. Bestrahlungstherapie des Knochens, bei nicht erklärter erhöhter alkalischer Phosphatase, bei Kindern und Jugendlichen im Wachstum.

Testosteron in der Prävention der Osteoporose (EG-C)

Einsatz:

- Substitution des primären, sekundären oder tertiären Hypogonadismus beim Mann (145 – 149)
- Keine Indikation bei der physiologischen altersbedingten Abnahme des Serum Testosteronspiegels (146;148;149)
- Keine Indikation bei der Frau

Dosierung:

- parenterale Form (Testosteron Depot: Testoviron) 250 mg alle 3 Wochen, oder 200 mg alle 2 Wochen
- transdermale Form (Androderm) 2 Pflaster pro Tag
- orale Form (Andriol): nicht zu empfehlen, da hepatisch metabolisiert und wegen kurzer Halbwertszeit 4 Dosen pro Tag für adäquate Substitution notwendig wären.

Therapiedauer:

Nach den Empfehlungen der Endokrinologie

Kontrollen:

LH-Normalisierung beim primären, Normalisierung der Serum Testosteronspiegel beim sekundären oder tertiären Hypogonadismus.
Kontrollen von Prostatagröße und PSA Wert jährlich

Kommentar:

Es gibt keine gesicherten Daten für den Einsatz von Testosteron zur Behandlung der Osteoporose. Der Einsatz als Roborans kann nicht empfohlen werden.

Schmerzbehandlung bei osteoporotischen Wirbelfrakturen

- **Analgetica oder nicht-steroidale Antirheumatica** in genügender Dosierung
- **Calcitonin** 200 IE/Tag intranasal oder 100 IE/Tag subcutan (150)
- Dauer 3 – 4 Wochen
- Effekt innert 3 – 5 Tagen zu erwarten
- **Bettruhe so kurz wie möglich**
- **Schaumstoffmieder** (kurzfristig)
- **Physiotherapie**
 - passiv: Wärme evt. leichte Massage, Interferenzströme
 - aktiv: Mobilisation so früh wie möglich

Kyphoplastie und Vertebroplastie (151 – 154) (EG-C)

Indikation:

- Osteoporotische Fraktur, bei welcher eine genügende konventionelle Schmerztherapie während 4 – 8 Wochen nur einen ungenügenden Erfolg zeigt.
- Wirbelkörpermetastasen (Ausnahme osteoblastische Metastasen)
- Symptomatische Wirbelkörperhämangiome

Kontraindikationen:

- Vollständige Kompression des Wirbels (Höhenabnahme > 80%)
- Mitbefall der Wirbelhinterwand durch die Fraktur oder Zerstörung der Hinterwand
- Druck durch Frakturfragmente auf das Rückenmark
- Osteoblastische Knochenmetastasen
- Gerinnungsstörungen

Komplikationen:

- scheinen in < 10% der Behandelten vorzukommen
- Auslaufen von Zement epidural oder foraminal, in den Discus intervertebralis
- Schädigung der Nervenwurzel oder des Rückenmarks
- Fremdkörperreaktion (auf Zement) mit Fieber und Zunahme der Schmerzen für ein paar Tage
- Zementembolien
- Frakturen benachbarter Wirbel (veränderte biomechanische Verhältnisse)

Kommentar:

- Ergebnisse kontrollierter Studien liegen nicht vor, wobei auch erwähnt werden soll, dass die Durchführung solcher Studien sehr schwierig ist.
- Der genaue Zeitpunkt, wann eine Kyphoplastie oder Vertebroplastie in Erwägung gezogen werden soll, ist noch nicht geklärt. Der Erfolg bezüglich Schmerzbesserung der Intervention nimmt mit zunehmender Zeit zwischen Frakturereignis und Intervention ab, sodass bei einer Fraktur die vor > 6 – 12 Monaten auftrat, wahrscheinlich keine Indikation mehr gegeben ist, eine Vertebroplastie durchzuführen
- Bei einer osteoporotischen Wirbelfraktur ist das Risiko für eine weitere Fraktur signifikant erhöht und durch die Änderung der biomechanischen Verhältnissen infolge Vertebroplastie kann das Risiko einer Fraktur benachbarter Wirbel noch erhöht werden.

Sturzprophylaxe und körperliche Aktivität (EG-A) (Reviews: [155 – 159])**Ziel:**

Risiko für weitere Frakturen und Sturzrisiko senken, sowie Lebensqualität erhöhen

Massnahmen:

- Vermeidung von Stolperfallen im Haushalt (Teppiche, elektrische Kabel etc.)
- Bedeckung von glatten Böden, insbesondere im Badezimmer und in der Badewanne
- Optimierung der Lichtverhältnisse im Haus, insbesondere Treppenhaus
- Freihalten der Treppen
- Handläufe bei Treppen
- Tragen eines Hüftprotektors erwägen (155;160;161)
- Achten auf Trottoirkanten
- Vermeiden von Fahren in ungefederten Fahrzeugen
- Vermeiden von Tragen schwerer Lasten
- Bücken vermeiden
- Überprüfung der Sehkraft
- Optimierung des Schuhwerks
- Modifizierung der medikamentösen Therapie (wenn möglich keine Schlafmittel, Psychopharmaka, Muskelrelaxantien)
- Förderung der körperlichen Aktivität

Verbesserung der Beweglichkeit:

- gezielte funktionelle Gymnastik
- Balanceübungen
- Verbesserung des Gleichgewichts
- Wandern

Steigerung der Leistungsfähigkeit, der Kraft:

- medizinische Trainingstherapie (MTT)
- Heimergometertraining
- Joggen (nur bei komplikationsfreien Frakturen)
- Radfahren (nur wenn Sturzrisiko gering und keine oder wenige, stabile Frakturen)

Kommentar:

Regelmässige körperliche Aktivität hat auf vielen Ebenen gesundheitliche Vorteile in allen Altersgruppen. Es gibt Untersuchungen, die zeigen, dass die körperliche Aktivität in jugendlichen Jahren beitragen kann, eine höhere maximale Knochenmasse zu erreichen. Auf der anderen Seite scheint eine vermehrte körperliche Aktivität im fortgeschrittenen Alter bei gleichzeitiger genügender Calcium- und Vitamin-D-Versorgung einen mässigen Effekt auf den Knochensubstanzverlust auszuüben (156;162–167). Sie verbessert die allgemeine Funktion und zögert den Verlust der Selbständigkeit hinaus. Randomisierte, kontrollierte Studien zeigen, dass vermehrtes körperliches Training das Sturzrisiko um etwa 25% senken kann, es gibt auch erste Hinweise, dass auch

das Frakturrisiko gesenkt wird, wobei das letztere nicht in allen Studien nachgewiesen werden konnte (155;156;158;159;164;168–172).

Es gibt auch Hinweise, dass eine Vitamin-D-Supplementation die Muskelkraft, die Sturzanfälligkeit bei älteren Personen verbessern kann und damit nicht-vertebrale Frakturen verhindert werden können (115–117).

Einteilung der Osteoporose

Primäre Osteoporosen:

- idiopathische, juvenile Osteoporose
- postmenopausale und senile Osteoporose
- familiäre Osteoporose

Sekundäre Osteoporosen:

Endokrine Ursachen

- Hypogonadismus
- Hyperkortizismus (Steroidmedikation / Cushing-Syndrom)
- Hyperthyreose
- Hyperparathyreoidismus

Gastrointestinale Erkrankungen

- Malabsorption
- Malnutrition
- Primär biliäre Zirrhose

Knochenmarks-Erkrankungen

- Multiples Myelom
- Diffuse Knochenmetastasierung
- Mastozytose

Congenitale-Erkrankungen

- Osteogenesis imperfecta
- Ehlers-Danlos-Syndrom
- Marfan's-Syndrom
- Homocystinurie

Andere Ursachen

- Immobilisation
- Chronischer Alkoholismus
- und andere

1. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(10 suppl.):S1-S34.
2. C. Scheidt-Nave, E. Baum, M. Dören, P. Hadji, E. Keck, H. Minne. DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. *Osteologie* 2003;12:63-91.
3. L. Pientka, E. Baum, S. Götte, H.-P. Kruse, D. Lüttje, J. Pfeilschifter, J. D. Ringe. DVO-Leitlinie Osteoporose des älteren Menschen. *Osteologie* 2003;12:93-117.
4. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, Setoain J. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone density measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001;12:811-22.
5. Eastell R, Reid DM, Compston J et al. Secondary prevention of osteoporosis: when should a non-vertebral fracture be a trigger for action? *Q J Med* 2001;94:575-97.
6. Baron J, Farahmand B, Weiderpass E et al. Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of hip fracture in women. *Arch Intern Med* 2001;161:983-8.
7. Haentjens P, Vanderschueren D, Broos P, Opdecam P, Geusens P, Boonen S. Clinical risk factors for osteoporotic hip fracture in elderly women- implication for fracture prevention. *Eur J Trauma* 2001;27:163-70.
8. Silman AJ. Risk factors for colles' fracture in men and women: results from the European prospective osteoporosis study. *Osteoporos Int* 2003;14:213-8.
9. Ashworth L, Schein JR. Clinical review: Treatment options for patients with osteoporosis: consideration of individual risk factors. *The Consultant Pharmacist* 2000.
10. Cummings SR. Treatable and untreatable risk factors for hip fracture. *Bone* 1996;18:165-7.
11. Compston JE. Risk factors for osteoporosis. *Clin.Endocrinol.(Oxf.)* 1992;36:223-4.
12. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? a British cohort study. *Osteoporos Int* 2002;13:624-9.
13. Burger H, De Laet C, van Daele P et al. Risk factors for increased bone loss in an elderly population. *Am J Epidemiol* 1998;147:871-9.
14. Dennison E, Eastell R, Fall CHD, Kellingray S, Wood PJ, Cooper C. Determinants of bone loss in elderly men and women: a prospective population-based study. *Osteoporosis International* 2003;10:384-91.
15. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N.Engl.J.Med.* 1990;322:802-9.
16. Kleerekoper M, Peterson E, Phillips E, Nelson B, Tilley B, Parfitt AM. Continuous sodium fluoride therapy does not reduce vertebral fracture rate in postmenopausal osteoporosis. *J.Bone Min.Res.* 1990;4(Suppl.1):s376.
17. Pak ChYC, Sakhae K, Piziak V et al. Slow-release sodium fluoride in the management of postmenopausal osteoporosis. *Ann.Int.Med.* 1994;120:625-32.
18. Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVO Study. *Osteoporos Int* 1998;8:4-12.
19. Reginster JY, Meurmans L, Zegels B et al. The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis. *Ann Intern Med.* 1998;129:1-8.
20. Haguenaer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Adachi JD, Wells G. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2000;11:727-38.
21. Johnell O, Scheele WH, Lu Y, Reginster J-Y, Need AG, Seeman E. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:985-92.
22. Lindsay R, Cosman F, Lobo RA et al. Addition of alendronate to ongoing hormone replacement therapy in the treatment of osteoporosis: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3076-81.

23. Tiras MB, Noyan V, Yildiz A, Yildirim M, Daya S. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone or in combination, on bone mass in postmenopausal women with osteoporosis: a prospective, randomized study. *Human Reproduction* 2001;15:2087-92.
24. Compston JE, Watts NB. Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol* 2002;56:565-9.
25. Meunier P, Delmas P, Eastell R et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women: clinical guidelines. *Clin Therapeutics* 1999;21:1025-44.
26. Watts NB. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:419-39.
27. Häuselmann, H. J. and Rizzoli, R. A comprehensive review of treatments for osteoporosis. *Osteoporos Int* 14, 2-12. 2003.
28. Pfeifer MA, Lehmann R, Minne HW. Die Therapie der Osteoporose aus dem Blickwinkel einer auf Evidenz basierenden Medizin. *Medizinische Klinik* 2001;96:270-80.
29. Altkorn D, Vokes T. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 2001;285:1415-8.
30. 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. *New Engl J Med* 1997;337:670-6.
31. Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V et al. Effects of Calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in Vitamin-D-Replete elderly patients. *Osteoporosis Int.* 1994;4: 245-52.
32. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Br.Med.J.* 1994;308:1081-2.
33. Schürch M-A, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour P. 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.Int.Med.* 1998;128:801-9.
34. 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 Decalycos II study. *Osteoporos Int* 2002;13:257-64.
35. Van Beresteijn ECH, Van't Hof MA, De Waard H, Raymakers JA, Duursma SA. Relation of axial bone mass to habitual calcium intake and to cortical bone loss in healthy early postmenopausal women. *Bone* 1990;11:7-13.
36. Lindsay R, Bush TL, Grady D, Speroff L, Lobo RA. Therapeutic Controversy: Estrogen Replacement in Menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3829-38.
37. Riggs BL, Khosla S, Melton III LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Min Res* 1998;13:763-73.
38. Reid IR, Ames RW, Evans MC. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995;98:331-5.
39. Recker R, Hinders S, Davies KM. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Min Res* 1996;11:1961-6.
40. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomised placebo-controlled clinical trial. *Ann Int Med* 1996;124:400-6.
41. Adami S, Passeri M, Ortolani S et al. Effects of Oral Alendronate and Intranasal Salmon Calcitonin on Bone Mass and Biochemical Markers of Bone Turnover in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Bone* 1995;17:383-90.
42. Chesnut CH, McClung MR, Ensrud KE et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995;99:144-52.
43. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *The Lancet* 1996;348:1535-40.

44. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R et al. Oral Alendronate Induces Progressive Increases in Bone Mass of the Spine, Hip, and Total Body Over 3 Years in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *Bone* 1996;18:141-50.
45. Bone HG, Downs RW, Tucci JR et al. Dose-Response Relationships for Alendronate Treatment in Osteoporotic Elderly Women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:265-74.
46. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998;280:2077-82.
47. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Osteoporosis Int* 1999;9:461-8.
48. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
49. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of Risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;282:1344-52.
50. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of Risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
51. Wallach S, Cohen S, Reid DM et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67:277-85.
52. Cohen S, Levy RM, Keller M et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis and Rheumatism* 1999;42:2309-18.
53. Reid DM, Hughes RA, Laan RF et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000;15: 1006-13.
54. McClung MR, Geusens P, Miller PD et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
55. Fogelman I, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster JY. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1895-900.
56. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Podenphant J, Johansen JS. Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1989;30:435-42.
57. Overgaard K, Hansen MA, Dirksen K-L, Christiansen C. Rectal salmon calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif.Tissue Int.* 1992;51:184-8.
58. Thamsborg G, Jensen JE, Kollerup G, Sorensen OH. Effect of nasal salmon calcitonin on bone remodeling and bone mass in postmenopausal women. *Bone* 1996;18:207-12.
59. Chesnut III CH, Silverman S, Andriano K et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporosis fractures study. *Am J Med* 2000;109:267-76.
60. Reginster JY, Meurmans L, Deroisy R et al. A 5-year controlled randomized study of prevention of postmenopausal trabecular bone loss with nasal salmon calcitonin and calcium. *Europ.J.Clin.Invest.* 1994;24:565-9.
61. Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Ellis K, Yasumura S, Cohn SH. Calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am.J.Med.* 1988;84:401-8.
62. Gallagher JC, Goldgar D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol. A randomized controlled study. *Ann.Intern.Med.* 1990;113:649-55.
63. Ott SM, Chesnut CH. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann.Int.Med.* 1989;110:267-74.
64. Tilyard MW, spears GFS, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N.Engl.J.Med.* 1992;326:357-62.

65. Christiansen C, Riis BJ. Five years with continuous combined oestrogen/progestogen therapy. Effects on calcium metabolism, lipoproteins, and bleeding pattern. *Br.J.Obstet.Gynaecol.* 1990;97:1087-92.
66. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann.Intern.Med.* 1992;117:1-9.
67. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen Replacement Therapy and Fractures in Older Women. *Ann.Int.Med.* 1995;122:9-16.
68. Recker RR, Davies MD, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. *Ann Int Med* 1999;130:897-904.
69. Writing Group for the WHI Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
70. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene (results from a 3-year randomized clinical trial). *JAMA* 1999;282:637-45.
71. Sarkar S, Mitlak BH, Wong M, Stock JL, Black DM, Harper KD. Relationships between bone mineral density and incident vertebral fracture risk with raloxifen therapy. *J Bone Miner Res* 2002;17:1-10.
72. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-7.
73. Siris E, Adachi JD, Lu Y et al. Effects of raloxifene on fracture severity in postmenopausal women with osteoporosis: results from the MORE study. *Osteoporos Int* 2002;13:907-13.
74. Meunier PJ, Vignot E, Garnero P et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis or low bone density with Raloxifene. *Osteoporosis Int* 1999;10:330-6.
75. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4717-26.
76. Pavlov PW, Ginsburg J, Kicovic PM, van der Schaaf DB, Prelevic G, Coelingh Bennink HJT. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with and without previous fractures. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:230-7.
77. Rymer J, Robinson J, Fogelman I. Effects of 8 years of treatment with tibolone 2.5 mg daily on postmenopausal bone loss. *Osteoporosis Int.* 2001;12:478-83.
78. Studd J, Arnala I, Kicovic PM, Zamblera D, Kröger H, Holland N. A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 1998;92:574-9.
79. Thiébaud D, Bigler JM, Renteria S et al. A 3-year study of prevention of postmenopausal bone loss: conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate versus tibolone. *Climact* 1998;1:202-10.
80. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *New Engl J Med* 2001;344:1434-41.
81. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES et al. 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;16:1846-53.
82. Lindsay R, Nieves J, Formica C et al. Randomised controlled study of parathyroid hormone on vertebral bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on estrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997;350:550-5.
83. Reeve J, Mitchell A, Tellez M et al. Treatment with parathyroid peptides and estrogen replacement for severe postmenopausal vertebral osteoporosis: prediction of long-term responses in spine and femur. *J Bone Miner Metab* 2001;19:102-14.

84. Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2129-34.
85. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3069-76.
86. WHO Study Group: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series, Geneva: World Health Organization 1994;843.
87. Glüer CC, Barkmann R, Heller M. Ultraschall-schon praxisreif. *Therapeutische Umschau* 1998;55:667-75.
88. Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. *Osteoporosis Int.* 1997;7:7-22.
89. Bauer DC, Glüer CC, Genant HK, Stone K. Quantitative ultrasound and vertebral fracture in postmenopausal women. *J.Bone Min.Res.* 1995;10:353-8.
90. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. *Arch.Intern.Med.* 1997;157:629-34.
91. Krieg MA, Cornuz J, Sandini L et al. Bone ultrasound and fracture history: comparison and the discrimination power of three devices. submitted 2001.
92. Hartl F, Tyndall A, Kraenzlin M et al. Discriminatory ability of quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in a population-based sample of postmenopausal women with vertebral fractures: results of the Basel osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2002;17:321-30.
93. Hans D, Hartl F, Krieg MA. Device specific weighted T-score for two quantitative ultrasounds: operational proposition for the management of osteoporosis for 65 years and older women in Switzerland. *Osteoporos Int* 2003;14:251-8.
94. Cummings SR, Black DM, Nevitt M et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *The Lancet* 1993;341:72-5.
95. Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J.Clin.Invest.* 1988;81:1804-9.
96. Melton III LJ, Atkinson EJ, O'Fallon MW, Wahner HW, Riggs BL. Long term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1993;8:1227-33.
97. Ross PD, Genant HK, Davis JW, Miller PD, Wasnich RD. Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among nonblack, osteoporotic women. *Osteoporosis Int.* 1993;3:120-6.
98. Nevitt MC, Johnell O, Black DM, Ensrud K, Genant HK, Cummings SR. Bone mineral density predicts non-spine fractures in very elderly women. *Osteoporosis Int.* 1998;4:325-31.
99. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br.Med.J.* 1996;312:1254-9.
100. Kanis JA. Diagnosis and osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002;359:1929-36.
101. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probability of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic threshold. *Osteoporos Int* 2001;12:989-95.
102. Lunt M, Felsenberg D, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J. Bone density variation and its effect on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European centres: the EVOS study. *J Bone Miner Res* 1997;12:1883-94.
103. De Laet C, Van Hout BA, Burger H, Weel A, Hofman A, Pols HA. Hip fracture prediction in elderly men and women: Validation of the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1587-93.
104. Ringertz H, Marshall D, Johannson C et al. Bone density measurement: a systemic review. *J Intern. Med* 1997;241 (suppl. 739):1-60.
105. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of densitometry: Scientific review. *JAMA* 2002;288:1889-97.

106. Kanis JA, Black D, Cooper C et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002;13:527-36.
107. Johnell O, Odén A, De Laet C, Delmas PD, Kanis JA. Biochemical Indices of Bone Turnover and the Assessment of Fracture Probability. *Osteoporos Int* 2002;13:523-6.
108. NIH CDP. Optimal Calcium Intake. NIH Consens Statement 1994;24:1-31.
109. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. National Academy Press 1997.
110. Couzy F, Kastenmayer P, Vigo M, Clough J, Munoz-Box R, Barclay DV. Calcium bioavailability from a calcium- and sulfate-rich mineral water, compared with milk, in young adult women. *Am.J.Clin.Nutr.* 1995;62:1239-44.
111. Garzon P, Eisenberg M. Variation in the mineral content of commercially available bottled waters: Implication for health and disease. *Am J Med* 1998;105:125-30.
112. Böhmer H, Müller H, Resch K-L. Calcium supplementation with calcium-rich mineral waters: a systematic review and meta-analysis of its bioavailability. *Osteoporos Int* 2000;11:938-43.
113. Cepollaro C, Orlandi G, Ferrucci G et al. Effect of calcium supplementation as a high-calcium mineral water on bone loss in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1996;59:238-9.
114. Halpern GM, Van de Water J, Delabroise AM, Keen CL, Gershwin ME. Comparative uptake of calcium from milk and a calcium-rich mineral water in lactose intolerant adults: implications for treatment of osteoporosis. *Am J Prev Med* 1991;7:379-83.
115. Janssen H, Samson M, Verhaar H. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75:611-5.
116. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW et al. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:87-92.
117. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13:187-94.
118. Bischoff H, Staehelin HB, Dick W et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343-51.
119. Meunier PJ. Evidence-based medicine and osteoporosis: a comparison of fracture risk reduction data from osteoporosis randomised clinical trials. *Int J Clin Pract* 1999;53:122-9.
120. Torgerson DJ, Bell-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures. *JAMA* 2001;285:2891-7.
121. Torgerson DJ, Bell-Syer SEM. Hormone replacement therapy and prevention of vertebral fractures: a metaanalysis of randomised trials. *BMC Musculoskelet Disord* 2001;2:7.
122. Grady D, Sawaya G. Postmenopausal hormone therapy increases risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Am J Med* 1998;105:41-3.
123. Hoibraaten E, Qvigstad E, Opstad Andersen T, Mowinckel M-C, Sandset PM. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism - results from a randomized, double-blind, clinical trial. *Thromb Haemost* 2001;85:775-81.
124. Hulley S, Grady D, Bush T. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in post-menopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
125. Mosca L, Collins P, Herrington D et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:499-503.
126. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344:276-85.
127. Col NF, Hirota LK, Orr RK, Erban JK, Wong JB, Lau J. Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol* 2001;19:2357-63.
128. Joffe MM, Byre C, Colditz GA. Postmenopausal hormone use, screening, and breast cancer: characterization and control of a bias. *Epidemiology* 2001;12:429-38.

129. Manjer J, Malina J, Berglund G, Bondeson L, Garne JP, Janzon L. Increased incidence of small and well-differentiated breast tumours in post-menopausal women following hormone-replacement therapy. *Int J Cancer* 2001;92:919-22.
130. Lindsay R, Gallagher C, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA* 2002;287:2668-76.
131. Genant HK, Lucas J, Weiss S et al. Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium, and lipid levels. *Arch Intern Med* 1997;157:2609-15.
132. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1997;337:1641-7.
133. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. *JAMA* 1999;281:2189-97.
134. Barret-Connor E, Grady D, Sashegyi A et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. *JAMA* 2002;287:847-57.
135. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA et al. Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* 1998;279:1445-51.
136. Berning B, Coelingh Bennink HJ, Fauser BCJM. Tibolone and its effects on bone: a review. *Climact.* 2001;4:120-36.
137. Ederveen AGH, Kloosterboer HJ. Tibolone exerts its protective effect on trabecular bone loss through the estrogen receptor. *J Bone Miner Res* 2001;16:1651-7.
138. Moore RA. Livial: a review of clinical studies. *Brit J Obstet Gynaecol* 1999;106:1-21.
139. Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, Helmond FA, Bennink HJTC. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertility and Sterility* 2000;74:10-9.
140. Hannover Bjarnason N, Bjarnason K, Haarbo J, Coelingh-Bennink HJT, Christiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1752-6.
141. Colacurci N, Mele D, De Franciscis P, Costa V, Fortunato N, De Seta L. Effects of tibolone on the breast. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.* 1998;80:235-8.
142. Gompel A, Siromachkova M, Lombet A, Kloosterboer HJ, Rostène W. Tibolone actions on normal and breast cancer cells. *Eur.J.Cancer* 2000;36:71-7.
143. Sendag F, Terek MC, Özsener S, Öztekin K. Mammographic density changes in postmenopausal women using tibolone therapy. *Int.J.Gynecol.Obstet.* 2001;74:63-4.
144. Chetrite G, Kloosterboer HJ, Pasqualini JR. Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. *Anticancer Research* 1997;17:135-40.
145. Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E. Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2386-90.
146. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P. Effect of testosterone supplementation on bone mineral density in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1966-72.
147. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA, Rosenthal DI, Anderson EJ, Klibanski A. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4358-65.
148. Francis RM. The effects of testosterone on osteoporosis in men. *Clin Endocrinol* 1999;50:411-4.
149. Francis RM. Androgen replacement in aging men. *Calcif Tissue Int* 2001;69:235-8.
150. Silverman SL, Azria M. The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2002;13:858-67.
151. Watts N, Harris ST, Genant HK. Treatment of painful osteoporotic vertebral fractures with percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty. *Osteoporos Int* 2001;12:429-37.

152. Ng PP, Caragine LP, Dowd CF. Percutaneous vertebroplasty: an emerging therapy for vertebral compression fractures. *Semin Neurol* 2002;22:149-56.
153. Levine SA, Hayes D, Hayes WS. An evidence-based evaluation of percutaneous vertebroplasty. *Manag Care* 2000;9:56-60.
154. Peh WCG, Gilula LA. Percutaneous vertebroplasty: indications, contraindications, and technique. *Br J Radiol* 2003;76:69-75.
155. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people. *The Cochrane Library* 2003.
156. Bonaiuti D, Shea B, Iovine R et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2002.
157. Lips P, Ooms ME. Non-pharmacological interventions. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 2003;14:265-77.
158. Gregg EW, Pereira MA, Caspersen CJ. Physical activity, falls, and fracture among older adults: a review of the epidemiologic evidence. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:883-93.
159. Tinetti ME. Preventing falls in elderly person. *N Engl J Med* 2003;348:42-9.
160. Kannus P, Parkkari J, Niemi S et al. Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *N Engl J Med* 2000;343:1506-13.
161. Parker MJ, Gillespie LD, Gillespie WJ. Hip protectors for preventing hip fractures in the elderly (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2003.
162. Wolff I, van Croonenborg JJ, Kemper HCG, Kostense PJ, Twisk JWR. The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1999;9:1-12.
163. Ernst E. Exercise for female osteoporosis: a systematic review of randomised clinical trial. *Sports Medicine* 1998;25:359-68.
164. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:2300-6.
165. Heinonen A, Kannus P, Sievanen H et al. Randomized controlled trial of effect of high-impact exercise on selected risk factors for osteoporotic fractures. *Lancet* 1996;348:1343-7.
166. Kerr D, Ackland T, Maslen B, Morton A, Prince R. Resistance training over 2 years increases bone mass in calcium-replete postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2001;16:175-81.
167. Carter ND, Khan KM, McKay HA et al. Community-based exercise program reduces risk factors for falls in 65- to 75-year-old women with osteoporosis: randomized controlled trial. *CMAJ*. 2002;167:997-1004.
168. Joakimsen JM, Magnus JH, Fonnebo V. Physical activity and predisposition for hip fracture. *Osteoporosis Int* 1997;7:503-13.
169. Tinetti ME, Baker DI, McAvay G et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1994;331:821-7.
170. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for fall among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319:1701-7.
171. Lord SR, Ward JA, Williams P, Zivanovic E. The effect of a community exercise program on fracture risk factors in older women. *Osteoporosis Int* 1996;6:361-7.
172. Sinaki M, Itoi E, Wahner HW et al. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 2002;30:836-41.

