



OSTEOPOROSE BEI GERIATRISCHEN PATIENTEN

Zahra Umar
zahrau@hotmail.com

Inhaltverzeichnis:

1	Einleitung und Hintergrund	2
1.1	Prävalenz von osteoporotischen Frakturen	2
1.2	Pathophysiologie	3
1.2.1	Veränderung der Knochenmineraldichte mit dem Alter	4
1.3	Risikofaktoren	4
1.4	Formen der Osteoporose	5
1.5	Diagnose der Osteoporose und Bewertung des Frakturrisikos	6
1.5.1	FRAX	8
1.6	Behandlungsmöglichkeiten der Osteoporose	9
1.6.1	Basismaßnahmen	9
1.6.2	Pharmakologische Intervention	10
2	Zielsetzung	18
3	Methode	18
4	Diskussion	18
5	Schlussfolgerung	23
6	Zusammenfassung	24
7	Literaturverzeichnis	25

1 Einleitung und Hintergrund

Die Gruppe der älteren Personen hat in der Bevölkerung der industrialisierten Länder deutlich zugenommen und wird in den kommenden Jahren weiter steigen. Derzeit liegt der Anteil der über 65 jährigen Menschen in Österreich mit rund 1,7 Mio bei 19 % (1). Das Altern ist durch multiple komplexe Vorgänge gekennzeichnet, die zu einem progredienten Abbau und zu Funktionsverlusten führen, so auch im muskuloskelettalen Apparat. Der altersbedingte Konchenverlust und die Osteoporose erhöhen das Fraktur- und damit auch Morbiditätsrisiko bei älteren Menschen. Die Erkrankung betrifft rund 10% der Bevölkerung und die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter stark an. Der WHO-Definition folgend ist Osteoporose eine systemische Erkrankung des Skelettes, die durch eine erniedrigte Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochens gekennzeichnet ist. Daraus folgen eine zunehmende Brüchigkeit und Häufigkeit von Frakturen.“

1.1 Prävalenz von osteoporotischen Frakturen

Weltweit erleiden jährlich ca. 9 Millionen Menschen eine Osteoporose bedingte Fraktur (Johnell und Kanis 2006).

Die Prävalenz osteoporotischer Frakturen steigt von 4% bei Frauen im Alter von 50 bis 59 Jahren auf 52% bei Frauen im Alter von > 80 Jahren (Hamann C, Hofbauer LC., Peter Pietschmann 2011, 32-38.). Bei osteoporotischen Frakturen gibt es eine zeitliche Abfolge. Das erste Anzeichen sind Frakturen am unteren Ende des Radius ab dem 50. Lebensjahr, gefolgt von Wirbelkörperfrakturen im Alter von 60 bis 75 Jahren und Hüftfrakturen ab Ende der 70er Jahre (Riggs et al. 1998). Die Hälfte aller über 50 jährigen Frauen und einer von fünf Männern in dieser Altersgruppe werden im Laufe ihres Lebens eine osteoporotische Fraktur erleiden (Pietschmann P. 2008).

1.2 Pathophysiologie

Das Skelett besteht aus zwei Arten von Knochengewebe, dem kortikalen (80%) und dem trabekulären (20%) Knochen. Die Kortikalis stellt die Außenschicht und der Trabekelknochen den inneren Teil des Skeletts dar. Der Trabekelknochen enthält mehr Knochenzellen und wird schneller ersetzt als der kortikale Knochen. Der Anteil beider Knochengewebe ist in verschiedenen Teilen des Skeletts unterschiedlich. Das Zentrum der langen Knochen enthält fast ausschließlich kortikalen Knochen, während die Wirbel ungefähr 75 Prozent Trabekelknochen enthalten (Hamann C, Hofbauer LC., Peter Pietschmann 2011, 32-38.).

Die Osteoporose ist Folge eines fortschreitenden Knochenabbaus bei reduzierter Knochenneubildung. Dies führt zu einer Verschmälerung der Kortikalis und zu einer Verminderung der Zahl und Dicke der Spongiosabälkchen. Da die Belastbarkeit des Knochens von seiner Masse, Form und Strukturqualität abhängig ist, ist der Knochen mit abnehmender Knochendichte auch weniger belastbar. Auch das Frakturrisiko steigt mit abnehmender Knochenmasse (Hamann C, Hofbauer LC., Peter Pietschmann 2011, 32-38.) , (Adler 2005). Bei fortgeschrittener Osteoporose können die Knochen an typischen Stellen wie der Hüfte, der Wirbelsäule oder dem Unterarm oft schon unter dem Einfluss von Alltagskräften brechen (Fragilitätsbrüche).

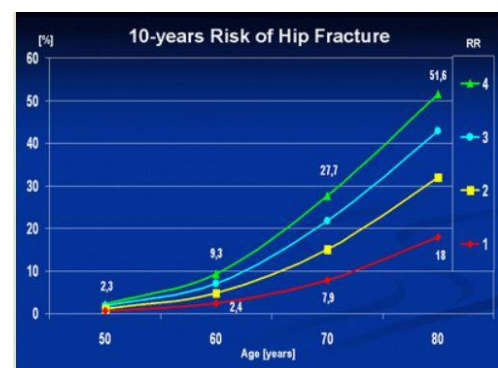


Abbildung 1: Das Risiko eines Bruchs bei Frauen mit zunehmendem Alter und die Anhäufung relativer Risikofaktoren (RR 1-4) (Badurski J.E., Dobrenko A., Nowak N.A., Daniluk S., Jeziernicka E.)

Allgemein kann gesagt werden, dass alle Osteoporose-Formen auf einem gestörten Zusammenspiel zwischen Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten beruhen. Diese Störung kommt unter anderem durch oxidativen Stress bedingten Lebensdauerverkürzung dieser Zelltypen zustande. Verschiedene Faktoren wie Zytokine (TNF- α , INF- γ , Interleukin-1 und IL-6), Hormone (Östrogene, Androgene und PTH, PTHrP, 1,25 (OH) $_2$ -Vitamin-D $_3$) oder Wachstumsfaktoren (FGF, PDGF,

IGF, TGF) spielen bei der Aktivierung, der Rekrutierung und der Stimulierbarkeit der Knochenzellen eine wichtige Rolle (Böcker 2012).

1.2.1 Veränderung der Knochenmineraldichte mit dem Alter

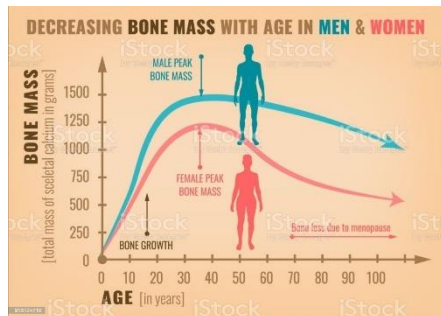


Abbildung 2 Vector illustration, www.istockphoto.com

Die maximale Knochenmasse (=“peak bone mass“) wird mit 25 bis 30 Jahren erreicht. Danach geht durchschnittlich 1% Knochenmasse jährlich verloren und findet zunächst bei Frauen und Männern gleichermaßen statt. Die Frau verliert jedoch nach der Menopause bis zu 4% Knochenmasse pro Jahr, wodurch sie bis zu 40% der Knochenmasse

zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr und die Männer nur 12% in diesem Zeitraum verlieren. Es hat sich gezeigt, dass die Knochendichte des Menschen zwischen dem 20. und 80. Lebensjahr durchschnittlich 50% abnimmt und dass dies genetisch vorprogrammiert ist (Bartl 2004).

1.3 Risikofaktoren

Folgende Risikofaktoren begünstigen die Entstehung von Osteoporose und erhöhen das Frakturrisiko (Bartl 2004).

- Vererbung: Es hat sich gezeigt, dass einige Gene wie z.B. die Gene für Vitamin D- oder Östrogenrezeptoren sowie Kollagen-Typ-1 α 1-Locus wichtige genetische Determinanten der Knochenmasse sind. Zwillingsstudien haben auch gezeigt, dass die Knochendichte bis zu 80% durch genetische Faktoren beeinflusst wird.
- Rasse: Kaukasier haben meistens die niedrigste Knochendichte. Afroamerikanische Frauen haben die höchste Knochenmasse.
- Alter und Geschlecht: Mit Beginn der Menopause steigt bei der Frau das Risiko für Osteoporose und Frakturen kontinuierlich. Im Gegensatz dazu steigt beim Mann das Frakturrisiko nach dem 75. Lebensjahr, da die Sarkopenie (altersbedingte Abnahme der Muskelmasse) und folglich das Sturzrisiko zunehmen.

- Vorangegangene Frakturen: Nach einem Knochenbruch, steigt das Frakturrisiko um das Doppelte. Bei zwei oder mehreren Frakturen erhöht sich das Risiko um das 12-Fache.
- Niedriger BMI (Body Mass Index): In verschiedenen Studien hat sich gezeigt, dass untergewichtige Menschen ein höheres Risiko für Frakturen haben, als Übergewichtige. Adipöse Personen haben eine erhöhte Östrogenproduktion im Fettgewebe, welches sie vor einem gesteigerten Knochenabbau schützt.
- Geringe körperliche Aktivität: ist der wichtigste Risikofaktor für Osteoporose. Es hat sich gezeigt, dass die Spongiosa bei bettlägerigen Patienten durchschnittlich 1% pro Woche abnimmt.
- Rauchen: verdoppelt das Osteoporoserisiko und erhöht das Frakturrisiko um ein Vielfaches. Man nimmt an, dass Nikotin die Östrogenproduktion und die Osteoblasten hemmt. Außerdem erhöht Rauchen auch die Speicherung toxischer Substanzen im Knochen.
- Hormone

1.4 Formen der Osteoporose

Systemisch gesehen kann man die Osteoporose in eine primäre und sekundäre Form unterteilen (Böcker 2012).

Primäre Osteoporose:

- Postmenopausale oder altersassoziierte Osteoporose der Frau
- Idiopathische oder altersassoziierte Osteoporose des Mannes
- Juvenile Osteoporose

Die sekundäre Osteoporose entsteht aufgrund von anderen Erkrankungen

- Primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus
- Hypogonadismus
- Hyperthyreose
- Hyperkortisonismus
- Immobilisierung
- Nach Magenresektion
- Medikamente

Senile Osteoporose

Bei der senilen Involutionsosteoporose handelt es sich um eine im höheren Alter auftretende Verminderung der Knochendichte, die mit der altersbedingten Atrophie der Organe vergleichbar ist. Im Gegensatz zur postmenopausalen Osteoporose, ist bei der senilen Form das gesamte Skelett betroffen (Böcker 2012).

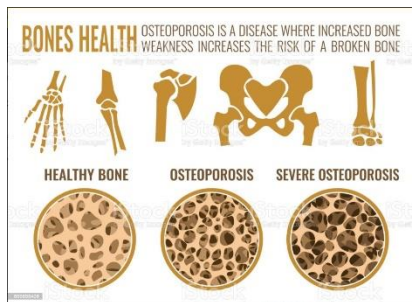


Abbildung 3: Vektorillustration,
<https://www.istockphoto.com/>

Ähnlich wie bei der postmenopausalen Frau verschiebt sich auch im alternden Menschen der Knochenumsatz zunehmend in Richtung der Knochenresorption. Die senile Osteoporose entsteht durch eine Kombination gesteigerter Osteoklasten Funktion und verminderter Osteoblastentätigkeit (Pietschmann P. 2008).

Klinisch Manifestiert sich die senile Osteoporose durch chronische Schmerzen, Abnahme der Körpergröße, Kyphose und Knochenfraktur. Die Osteoporose beeinflusst den Gesundheitszustand und die Lebensqualität der geriatrischen Menschen deutlich.

1.5 Diagnose der Osteoporose und Bewertung des Frakturrisikos

Im Laufe der Zeit wurden verschiedene sonographische oder radiographische Messverfahren entwickelt, die dazu dienen sollen, indirekt die Knochenfestigkeit messen und so eine Osteoporose diagnostizieren zu können. In der klinischen Routine hat sich dabei die Röntgenabsorptionsdensitometrie (dual x-ray absorption – DXA) als Standard etabliert. Dabei wird gemessen, wie stark der Röntgenstrahl durch das im Knochen befindliche Calcium abgeschwächt wird. Somit wird konkret die Mineraldichte („bone mineral density“ =BMD) des Knochens analysiert, die in einem gewissen Zusammenhang mit dessen Dichte steht. Das Messergebnis wird mit einem Vergleichskollektiv von 30-Jährigen (Alter der peak bone mass) als Referenzwert verglichen und das Messergebnis als sogenannten T-score ausgegeben, der angibt, um wie viele Standardabweichungen der Wert unter oder über jenem der Referenzpopulation liegt. Standardisiert wird die BMD an der LWS und der Hüfte gemessen. Alternativ (z.B. bei Z.n. Hüft-TEP) kommt der distale

Radius in Betracht. Die Messergebnisse können insbesondere in der LWS durch Überlagerungen (Aortenverkalkung; degenerative Veränderungen in der LWS) verfälscht werden. Daher sind für die Beurteilung der DXA Messungen auch ein Nativ-Röntgen der betreffenden Skelettabschnitte erforderlich (Bartl 2004).

Ein BMD mit einem T-Score von > -1 gilt als normal, der T-score von -1 bis $-2,5$ ist als Osteopenie definiert, ab einem Wert $< -2,5$ besteht laut WHO-Definition eine Osteoporose (Tab. 1.1).

T-Score	Definition
> -1	Normal
-1 bis $-2,5$	Osteopenie
$< -2,5$	Osteoporose

Tabelle 1.1: DXA-Messergebnis als T-Score und Definition

Zwar bildet BMD die Grundlage für die Diagnose einer Osteoporose, jedoch wird das Risiko für Frakturen, deren Verhinderung ja das primäre Ziel der therapeutischen Interventionen ist, durch zahlreiche weitere Faktoren bestimmt. Bei gleicher BMD steigt mit zunehmendem Alter das Frakturrisiko sprunghaft an und ist beispielsweise trotz osteoporotischer Messwerte bei 50-Jährigen kaum erhöht, hingegen treten die meisten Fragilitätsfrakturen bei älteren Menschen schon bei osteopenischen oder gar normalen Dichtewerten auf (Bartl 2004), (Kanis et al. 2001).

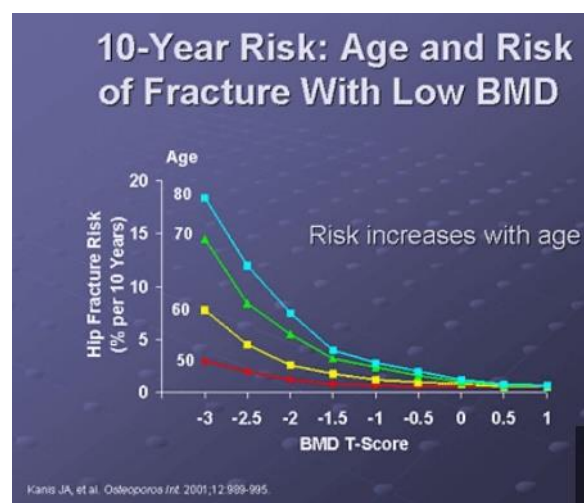


Abbildung 4: 10 Jahres Risiko: Alter und Frakturrisiko mit niedrigem BMD. (Kanis et al. 2001)

Wie eingangs beschrieben, unterliegt das Frakturrisiko auch noch zahlreichen andere Faktoren: Ernährungsstatus und Lebensstil (BMI, Alkohol- u./o. Nikotinkonsum etc.) vorausgegangene Frakturen, Hüftfrakturen der Eltern, Medikamente (Corticosteroide, Protonenpumpen-Inhibitoren, hormonablative

Therapie, etc.) und Begleiterkrankungen (Rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus Typ I, Hormonelle Störungen u.a.m.). In der Studie über osteoporotische Frakturen von Stone KL et al. (Stone et al. 2003) traten 28% der Hüftfrakturen, 25% der Wirbelkörperfrakturen und 13% aller Frakturen bei Frauen mit einer Gesamt-Hüft-BMD von -2,5 oder weniger auf, was nicht der Osteoporose- Bereich ist. Bei 51% der Patienten mit Hüftfraktur war ein Hüft-T-Wert zwischen -1,5 und -2,5 vorhanden. Daher ist es wichtig das Frakturrisiko auch mit oder ohne T-Score zu ermitteln.

Damit dies möglich ist, wurden verschiedene Algorithmen und daraus Assessment-Tools entwickelt, die das Frakturrisiko unter Einbeziehung diverser Risikofaktoren vorhersagen können. Beispiele für solche Tools sind FRAX, QFracture, DVO-Risikotest, Garvan fracture calculator, wobei FRAX am meisten genutzt wird (Kanis et al. 2002).

1.5.1 FRAX

FRAX ist ein Computer basierter Algorithmus, welcher die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit generell für eine höhergradige osteoporotische Fraktur (Hüft-, Wirbelsäulen-, Humerus- oder Handgelenksfraktur) bzw. für eine hüftnahe Fraktur berechnet.

Das generelle Frakturrisiko eines Patienten über 10 Jahre wird als niedrig (<10% in den nächsten 10 Jahren), mittel (10 - 20% in den nächsten 10 Jahren) oder hoch (> 20% in den nächsten 10 Jahren) eingestuft. In die Berechnung fließen verschiedene Risikofaktoren ein und die Berechnung kann mit oder ohne aktuelle BMD-Werte (Hüfte) erfolgen. Die Modelle wurden aus großen bevölkerungsbasierten Kohorten aus Europa, Nordamerika, Asien und Australien entwickelt und der Algorithmus auf die einzelnen Länder adaptiert. FRAX ist ein besseres Risikoinstrument für ältere Frauen ab dem 60. Lebensjahr, bei denen ein Risiko für Hüftfrakturen besteht. Wirbelsäule DEXA kann nicht in der FRAX-Analyse verwendet werden, da ältere Menschen mit Arthrose einen falschen Anstieg der BMD der Wirbelsäule um ~ 10 Prozent aufweisen und dies die Verwendung von FRAX zur Vorhersage des Frakturrisikos limitiert (Kanis et al. 2011; Kanis et al. 2020).

Das Frakturrisiko wird berechnet mittels Alter, BMI und weiteren Risikofaktoren (Hüftfraktur in einem Elternteil, Nikotinabusus, langfristige Kortison-Therapie,

rheumatoide Arthritis, andere Ursachen der sekundären Osteoporose und Alkoholkonsum). Die Anzahl der Frakturen wird jedoch nicht berücksichtigt, wobei zwei vorangegangene Frakturen ein höheres Risiko für weitere Frakturen, als eine Fraktur darstellen.

1.6 Behandlungsmöglichkeiten der Osteoporose

Momentan besteht die beste Therapie gegen Osteoporose in einem multidisziplinären Vorgehen, welche die Modifikation der Medikation, der Ernährung und des Lebensstils beinhalten. Damit soll eine Fraktur verhindert werden.

Die Indikation zur Therapie der Osteoporose ergibt sich aus dem individuellen Frakturrisiko, das nicht nur durch die BMD sondern auch durch zahlreiche andere Faktoren (Alter, Geschlecht, Ernährungsstatus und Lebensstil, Frakturanamnese, familiäres Risiko, Begleiterkrankungen und Co-Medikation) entsteht. Daraus ergibt sich auch eine Art Stufenplan im therapeutischen Vorgehen. Bei einem T-Score zwischen -1 bis -2,5 und niedrigem Frakturrisiko (FRAX-Score) sollte zunächst durch Änderung des Lebensstils versucht werden die Knochendichte zu verbessern (Deuss und Peters 2005).

1.6.1 Basismaßnahmen

- Ausreichende Kalziumzufuhr: Die tägliche Einnahme von 1000mg Kalzium unterdrückt die Knochenresorption, daher sollte auf eine ausreichende Kalziumzufuhr geachtet werden. Eine Kalzium-Substitution sollte nur bei unzureichender Kalziumzufuhr und bei erhöhtem Osteoporose-Risiko erfolgen.
- Regelmäßige körperliche Aktivität und mindestens 30 minutiger täglicher Aufenthalt im Freien
- Senkung des Sturzrisikos
- Ausreichende Ernährung um den BMI >20 zu erreichen, und auf eine adäquate Proteinzufuhr (1g/kg/Tag) sollte geachtet werden.
- Nikotinkarenz

- Alkohol weniger als 30g/Tag

1.6.2 Pharmakologische Intervention

Eine medikamentöse Osteoporosetherapie sollte bei einem T-Score von $< -2,0$ und einer Wirbelfraktur oder bei $< -2,5$ und bei T-Score zwischen $-1,0$ bis $-2,5$ mit erhöhtem 10-Jahres Risiko für eine Fraktur begonnen werden.

Die Basistherapie der Osteoporose besteht aus 1000mg Kalzium und 800IE Vitamin D pro Tag (WHO 2001).

Die pharmakologische Therapie wird in eine antiresorptive Therapie, welche die Knochenresorption verhindert und eine anabole Therapie, welche die Neubildung von Knochen stimuliert, eingeteilt.

1.6.2.1 Bisphosphonate

Bisphosphonate wirken antiresorptiv, indem sie die Osteoklasten hemmen. Dies führt zu einem reduzierten Knochenabbau und somit zu einer erhöhten Knochenmasse und zu einer verbesserten Mineralisation.

Bisphosphonate binden mit einer hohen Affinität an Hydroxylapatit, lagern sich dadurch im Knochen ab und inhibieren die Knochenresorption durch die Induktion von Osteoklasten Apoptose. Bisphosphonate sind im Knochen eingebettet und bleiben inaktiv, bis sie durch die Osteoklasten bedingte Knochenresorption freigesetzt und von den Osteoklasten durch Endozytose aufgenommen werden (Russell et al. 2007). Bisphosphonate sind hauptsächlich auf der endokortikalen und trabekulären Knochenoberfläche lokalisiert (Kimmel 2007).

Bisphosphonate werden in zwei Gruppen unterteilt, welche auf unterschiedliche Weise die Osteoklasten hemmen. Die Aminobisphosphonate (z.B. Alendronat, Zoledronat, Ibandronat) unterbrechen die intrazelluläre Signalübertragung von Osteoklasten. Die Nicht-Amino-Bisphosphonate (z.B. Etidronat, Clodronat) bilden intrazellulär vermehrt toxische ATP-Analoga, welche dann zur Apoptose von Osteoklasten führen (Reszka und Rodan 2003).

Alendronat 70 mg, einmal wöchentlich peroral verabreicht, ist das weltweit am häufigsten verwendete orale Bisphosphonat. In der Fracture Intervention-Studie wurde gezeigt, dass Alendronat die Inzidenz von Wirbel-, Handgelenk- und Hüftfrakturen bei Frauen mit häufigen Wirbelkörperfrakturen um etwa die Hälfte reduziert. Es wurden auch die Effekte 5 Jahre nach dem Absetzen von Alendronat untersucht, dabei zeigte sich eine Abnahme von BMD um -2,4% im Bereich der Hüfte und -3,7% im Bereich der Wirbelsäule im Vergleich zu jenen, die das Bisphosphonat durchgehend 10 Jahre genommen hatten, dennoch war die BMD immer noch höher, als 10 Jahre davor zu Studienbeginn (Black et al. 1996), (Stevenson et al. 2005).

Zoledronsäure ist das erste und bisher das einzige Osteoporose Medikament, das man nur einmal im Jahr verabreichen muss. Studien haben gezeigt, dass Zoledronsäure die BMD steigert und das Frakturrisiko an mehreren Lokalisationen (Wirbelsäule, Hüfte, periphere Frakturen) reduziert. In einer Studie wurde die Wirksamkeit einer jährlichen Infusion von 5 mg Zoledronsäure nach 3 Jahren bewertet, dabei stellte sich heraus, dass die Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen um 70% und die von Hüftfrakturen um 40% reduziert wurde (Black et al. 2007).

Ibandronat reduziert das Risiko für Wirbelkörperfrakturen um 50–60%, während ein Effekt auf nicht-Wirbelkörperfrakturen nur in einer Post-hoc-Analyse von Frauen mit einem BMD-T-Score unter -3 (im Schenkelhalsbereich) nachgewiesen wurde. Ibandronsäure steigert jedoch die Knochendichte im gesamten Skelett (Chesnut et al. 2004).

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Bisphosphonaten ist günstig. Orale Bisphosphonate sind mit leichten gastrointestinalen Störungen verbunden, und einige Aminobisphosphonate (Alendronat und Pamidronat) können selten eine Ösophagitis verursachen. Intravenöse Amino-Bisphosphonate können eine vorübergehende Akutphasenreaktion mit Fieber sowie Knochen- und Muskelschmerzen auslösen, die sich in den nachfolgenden Behandlungen bessern oder verschwinden (Rizzoli et al. 2011). Eine vorübergehende Hypokalzämie mit sekundärem Hyperparathyreoidismus ist eine unterschätzte Folge der Verabreichung von Bisphosphonaten. Diese Hypokalzämie tritt am häufigsten nach

intravenöser Gabe auf. Alle Patienten, die entweder eine orale oder eine intravenöse Bisphosphonat-Therapie erhalten, sollten über eine ausreichende Kalzium- und Vitamin D-Aufnahme verfügen. Bisphosphonate sind auch mit einem akuten Nierenversagen assoziiert, daher ist bei einer $GFR < 30 \text{ ml/min}$ eine Therapie mit Bisphosphonaten kontraindiziert.

Weitere Nebenwirkungen sind Mikrorisse auf Grund von niedriger BMD (Stepan et al. 2007) und Osteonekrose des Kiefers. Wobei letztere hauptsächlich bei Onkologie Patienten zu beobachten sind, die eine hohe Dosis von Bisphosphonat i.v. erhalten haben. Patienten, die eine niedrige Dosis für die Osteoporose Therapie erhielten, konnten nicht in kausalem Zusammenhang mit der Entwicklung von Osteonekrose des Kiefers gebracht werden (Khan 2008).

Therapiedauer:

Es hat sich gezeigt, dass Alendronat und Zoledronat stark an die Knochenmatrix binden und im Knochen internalisiert werden. Dadurch kommt es auch nach der Unterbrechung der Therapie zu einer fortlaufenden Suppression der Knochenresorption. Im Gegenzug nimmt aber unter Therapie über längere Zeit reaktiv auch die Knochenneubildung ab. Daher gibt es Bedenken, dass langfristige Unterdrückung des Knochenumbaus und erhöhte Mineralisierung sich negativ auf die Knochenqualität auswirken, da dadurch die Reparatur von Mikrofrakturen des Skeletts beeinträchtigt wird und folglich das Frakturrisiko paradoxerweise wieder steigen könnte (Seeman 2009). In den letzten Jahren wurden vermehrt atypische Femurfrakturen des subtrochantären und diaphysären Femurschaftes unter Bisphosphonat Langzeittherapie beschrieben (Lenart et al. 2008). Diese Sicherheitsbedenken haben die Frage aufgeworfen, wie lange Osteoporose mit Bisphosphonaten behandelt werden soll.

Es wird empfohlen, Personen mit leichtem Frakturrisiko, einschließlich ältere Menschen 3-5 Jahre mit Bisphosphonaten zu behandeln, und wenn die BMD über die Zeit stabil ist, kann eine Therapiepause nach 5 Jahren Behandlung in Betracht gezogen werden. Personen mit hohem Frakturrisiko und / oder osteoporotischen Frakturen in der Vorgeschichte erhalten 10 Jahre lang Bisphosphonat und dann sollte 1-2 Jahre lang eine Therapiepause erfolgen. Bei Personen mit hohem Risiko

für Frakturen ist es immer ratsam, während der Therapiepause entweder Teriperatid oder Raloxifen durchzuführen.

Die Therapiedauer und die Dauer der Therapiepause sollten auf Grundlage des Risiko-Nutzen-Verhältnisses individualisiert und durch Nachbeobachtung der BMD oder durch Messung der BTM genau überwacht werden (Ott 2011; Fink et al. 2019).

1.6.2.2 Denosumab

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der spezifisch an RANKL bindet und so die Bindung von RANKL an RANK blockiert. Dadurch wird die Aktivierung von Osteoklasten und in weiterer Folge die Knochenresorption verringert und damit letztlich die Knochendichte erhöht. Denosumab wirkt im extrazellulären Kompartiment auf die Osteoklasten und muss nicht wie die Bisphosphonate von den Osteoklasten internalisiert werden, um ihre Wirkung zu entfalten (Baron et al. 2011). Es wird alle 6 Monate als subkutane Injektion verabreicht. Es wurde gezeigt, dass Denosumab die Knochenmineraldichte (BMD) bei postmenopausalen Frauen mit niedrigem BMD verbessert.

In der DEFEND Studie wurden 332 postmenopausale jüngere Frauen, die im mittleren Alter von 56 Jahren waren und ein niedriges Frakturrisiko hatten, eingeschlossen. In den ersten zwei Jahren kam es unter der Denosumab-Therapie (60mg s.c. alle 6 Monate) zu einem signifikanten Anstieg von BMD in allen Stellen des Skeletts und zu einer Verminderung der Knochenumsatz-Marker. Es hat sich auch gezeigt, dass nach dem Absetzen der Therapie sowohl die BMD als auch die Knochenumsatz-Marker (*bone turn over-marker* - BTM) innerhalb von 24-36 Monaten die Ausgangswerte erreichen. Dies lässt darauf schließen, dass die Wirkung von Denosumab reversibel ist und, dass eine kontinuierliche Gabe notwendig ist um die Effekte auf BMD und BTMs aufrechtzuerhalten (Bone et al. 2011).

In der STAND-Studie wurden 504 postmenopausalen Frauen, die zuvor im Schnitt 36 Monate mit Alendronat therapiert wurden auf Denosumab für 12 Monate umgestellt. Diese Studie lässt darauf schließen, dass die Patienten, die auf Denosumab umgestellt wurden eine stärkere Besserung der Knochenmineraldichte

gezeigt haben, als jene Patienten die weiterhin Alendronat erhalten haben (Kendler et al. 2010).

In der Verlängerungsstudie (Bone et al. 2013) mit 4550 postmenopausalen Frauen war die BMD der Lendenwirbelsäule und der Hüfte am Ende von 6 Jahren signifikant angestiegen. Im sechsten Jahr der Verlängerungsstudie wurden in der Langzeitgruppe sechs Fälle von Osteonekrose des Kiefers beobachtet. Bei einem Teilnehmer wurde über eine atypische Fraktur berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen von Denosumab sind Infektionen der Harn- und Atemwege, Katarakte, Verstopfung, Hautausschläge und Gelenkschmerzen. Die bis jetzt erhobenen Daten zur Therapieadhärenz lassen vermuten, dass die Patienten die subkutane Injektion der oralen Administration für langfristige Osteoporose-Therapie bevorzugen (Kendler et al. 2010).

1.6.2.3 Parathormon

Die systemische Gabe von Parathormon führt zu einer Umwandlung der lining cells in Osteoblasten und verhindert auch die Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten. Dadurch stimuliert PTH die Knochenbildung, im Gegensatz dazu reduzieren antiresorptive Medikamente die Knochenresorption. Diese Wirkung ist jedoch von der Konzentration von PTH abhängig. Es hat sich gezeigt, dass die intermittierende Gabe von niedrig dosiertem Parathormon anabol auf das Skelett wirkt. Ein Hyperparathyreoidismus zeigt jedoch eine knochenresorbierende Wirkung.

Teriparatid ist ein rekombiniertes humanes Parathormon-Fragment (1-34), welches die Knochenformation stimuliert und somit die Knochenmineraldichte steigert. Die Behandlung mit Teriparatid ist die einzige Osteoporose-Therapie, welche die Knochenmasse steigert und die Knochenarchitektur verbessert.

Die Knochenbildung beginnt innerhalb des ersten Monats nach der PTH-Behandlung und erreicht sechs bis neun Monate nach Beginn der täglichen Therapie ihren Höhepunkt. Da die Remodellierungseinheit immer gekoppelt ist (d. H. Die Knochenbildung entspricht der Knochenresorption), setzen Präosteoblasten nach ihrer Stimulierung Zytokine frei, die Osteoklasten aktivieren können, was zur Knochenresorption führt. Die Knochenresorption bei Patienten mit PTH beginnt nach

etwa sechs Monaten und erreicht nach 12 Monaten Behandlung ihren Höhepunkt. Eine erhöhte Knochenbildung in den ersten drei Monaten geht der Knochenresorption voraus und bringt somit die Umbaueinheit in ein positives Gleichgewicht (Neer et al. 2001).

Laufende toxikologische Studien an Ratten zeigten, dass eine längere Dauer und eine höhere Dosis und Therapie mit dem Auftreten von Osteosarkomen korrelierten. Aus diesem Grund wurde die Anwendung von Teriparatid auf 2 Jahre beschränkt und sollte nicht bei Patienten mit Morbus Paget in der Vorgeschichte oder Knochenkrebs bzw. Knochenmetastasen angewendet werden. Seit der Zulassung wurden nur zwei Fälle von Osteosarkom bei Menschen gemeldet.

Die häufigste Nebenwirkung von Teriparatid ist eine leichte Hyperkalzämie, welche jedoch durch eine Kalziumarme Diät behoben werden kann. Falls diese Maßnahme nicht hilft, ist die Umstellung der Teriparatid Administration von täglich auf jeden zweiten Tag meist effektiv. Weitere seltenere Nebenwirkungen sind Schwindel, Übelkeit und Beinkrämpfe.

Nachteile von Teriparatid sind die hohen Kosten im Vergleich zu anderen Osteoporosetherapie-Optionen und die täglich subkutane Verabreichung. Daher darf Teriparatid in vielen europäischen Ländern, erst in zweiter Linie nach einer erfolglosen Bisphosphonat-Therapie mit einer darunter aufgetretenen osteoporotischen Fraktur eingesetzt werden (Canalis et al. 2007).

Da die Knochendichte nach Absetzen von PTH erneut abnimmt, sollte nach der PTH-Behandlung ein Antiresorptivum, vorzugsweise ein Bisphosphonat verwendet werden, um die mit PTH allein erworbene BMD-Gewinne zu erhalten oder zu erhöhen (Eastell et al. 2009).

Bei der kombinierten Anwendung von Bisphosphonaten mit Parathormon bei postmenopausalen Frauen hat sich gezeigt, dass Bisphosphonate die anabole Wirkung von PTH reduzieren (Black et al. 2003).

Die Verwendung von Peptiden der PTH-Familie ist bei abnormal erhöhtem Knochenumsatz (z.B. vorbestehende Hyperkalzämie) und sekundärer Osteoporose (Hyperparathyreoidismus, Paget-Krankheit des Knochens,..) kontraindiziert. Eine schwere Nierenfunktionsstörung ist ebenfalls eine Kontraindikation.

1.6.2.4 Strontiumranelat

Strontiumranelat steigert nach *in vivo* und *in vitro* Therapie die Osteoprotegerin (=OPG) mRNA- Expression und die Proteinsekretion in Osteoblasten. Auch das Knochenvolumen, die Trabekeldichte und die Knochenbildungsrate steigen. Da diese Effekte durch die OPG-Antikörper gedämpft wurden, deutet dies darauf hin, dass die Wirkung von Strontium durch OPG ausgelöst wird (Peng et al. 2011). Des weiteren haben präklinische und klinische Studien gezeigt, dass Strontiumranelat die Knochenbildung steigert und die Knochenresorption senkt, folglich kommt es zu einer vermehrten Knochenbildung, was zu einer erhöhten Knochenmasse führt und den Knochen stärkt (Marie 2006).

Im Gegensatz dazu zeigte sich jedoch in Knochenbiopsien von Patienten, die Strontium erhalten haben, dass es zwar zu einer Reduktion der Knochenresorption gekommen ist, es gab jedoch kein Beweis für die Steigerung der Knochenbildung. In einer prospektiven klinischen Studie hat sich gezeigt, dass eine tägliche Dosis von 2g für 3 Jahre die Wirbelfraktur um 40% bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose senkt (Meunier et al. 2004).

Strontium hat auch zu einem Anstieg der „Bone mineral density“ (BMD) der Wirbelkörper geführt. Dies ist aber teilweise darauf zurückzuführen, dass Strontium, ähnlich wie Calcium, in die Knochenmatrix eingebaut wird und aufgrund seiner strahlenadsorbierenden Wirkung, die bei der DXA gemessenen Dichtewerte fälschlich erhöht, was auch bei Verlaufsmessungen unter Strontium-Therapie bedacht werden muss.

In der TROPOS Studie zeigte sich eine signifikante Reduktion der nichtvertebralen Frakturen. Das Risiko einer Hüftfraktur war hauptsächlich bei jenen Patienten niedrig, die älter als 74 Jahre alt waren und ein Hüft-BMD T-Score von unter -3,5 hatten (Reginster et al. 2005).

1.6.2.5 Hormonersatztherapie

In der „*Women's Health Initiative* - Studie“ (WHI, 2003) hat sich gezeigt, dass Östrogen und Gestagen sich positiv auf den Knochen auswirken und das Frakturrisiko deutlich senken. Die Studie hat aber auch ergeben, dass

kardiovaskuläre Erkrankungen und Brustkrebs unter der Hormonersatztherapie vor allem bei Frauen über 70 Jahren zunehmen (Rosen 2013). Bei Frauen innerhalb von 10 Jahren nach den Wechseljahren kann eine Hormonersatztherapie als Firstlinientherapie zur Vorbeugung von Knochenschwund und Knochenbrüchen bei Frauen mit Wechseljahrsbeschwerden (Hitzewallungen, vasomotorische Symptome) in Erwägung gezogen werden, während SERMs und Bisphosphonate sekundäre Optionen darstellen (Manson et al. 2003).

1.6.2.6 Selektive Estrogenrezeptormodulatoren (SERMs)

Selektive Estrogenrezeptormodulatoren sind nichtsteroidale Agentien, die am Östrogenrezeptor binden und als Östrogen Agonist oder Antagonist wirken, je nachdem an welchem Gewebe sie binden. Raloxifen ist der einzige SERM, der weit verbreitet für die Prävention und Behandlung von postmenopausaler Osteoporose eingesetzt wird. Raloxifen beugt den Knochenschwund vor (Delmas et al. 2003) und reduziert das Risiko für vertebrale Frakturen um 30-50% in postmenopausale Frauen mit niedriger Knochenmasse und mit Osteoporose mit oder ohne vorheriger Wirbelkörperfraktur, wie in der Studie Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) gezeigt werden konnte (Ettinger et al. 1999). Es zeigte sich jedoch keine signifikante Reduktion der nicht vertebrealen Frakturen.

In der MORE-Studie und ihrer Placebo kontrollierten 4-Jahres-Nachuntersuchung war das einzige schwere (aber seltene) unerwünschte Ereignis eine Zunahme der tiefen venösen Thromboembolie. Hitzewallungen und Krämpfe der unteren Extremitäten wurden häufig gemeldet. Das Risiko für invasiven Brustkrebs nahm signifikant und nachhaltig ab (um etwa 60%) (Cummings et al. 1999).

Eine Hormontherapie mit Östrogen oder Gestagen oder auch selektive Estrogenrezeptormodulatoren führen zwar zu einer erhöhten Knochendichte, werden aber aufgrund der vielen Nebenwirkungen, u.a. erhöhte kardiovaskuläre Erkrankungen, Brustkrebs sowie erhöhtes Thromboserisiko nicht als Osteoporose-Therapie in geriatrischen Patienten angewendet (Rosen 2013).

2 Zielsetzung

Das Ziel dieser Arbeit ist die bestehende Evidenz zur Therapie der Osteoporose beim geriatrischen Patienten zusammenzufassen.

3 Methode

Systematische Literatursuche (pub med – Begriffssuche „osteoporosis *and* (therapy or treatment) *and* (older or geriatric or elderly)“. Dabei finden sich 27.171 Artikel. Bei einer Filtereinschränkung auf Clinical Trials, Randomized Controlled Trials, Meta-Analysis, Reviews, Systematic Reviews publiziert in den letzten 5 Jahren bleiben 1.314 Arbeiten, die nach Ihrem Titel und Abstract weiter auf Themabezogene relevante Inhalte beurteilt und ausgewählt wurden.

4 Diskussion

Ab dem 65. Lebensjahr steigt die Inzidenz von Hüftfrakturen sprunghaft an. Insbesondere ab dem 75. Lebensjahr ist dies besonders bei Frauen ausgeprägt. Aber nicht nur Hüftfrakturen, sondern auch vertebrale osteoporotische Frakturen sind mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Hüftfrakturen verursachen fast 90% der Kosten aller Fragilitätsfrakturen. Sie sind mit die kostenintensivsten Brüche in Verbindung mit Osteoporose. Schon vor mehr als zehn Jahren fanden sich bei einer Studie im Pflegeheim – je nach Altersgruppe – bei 60 – 85% der Bewohnerinnen und Bewohner eine Osteoporose. Bei Männern liegt, insbesondere in den Altersgruppen ab 75 Jahren, die Prävalenz der Osteoporose nicht weit darunter. Eine Hüftfraktur ist mit steigender Mortalität, wegen kardiovaskulärer Erkrankungen oder Infektionen, assoziiert. So verstarben infolge derartiger Komplikationen nach den ersten sechs Monaten fast 30 Prozent, nach den ersten neun Monaten nach Fraktur fast 40 Prozent der PatientInnen. Das Risiko an Infektionen zu versterben

erscheint dabei doppelt so hoch. Die Verordnung von Bisphosphonaten verringerte die Mortalität signifikant (Zimmerman et al. 2002; Ostergaard et al. 2019).

Die Folgen der osteoporotischen Frakturen sind Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens (ATL) bis hin zur Immobilität (Bettlägrigkeit), woraus letztlich Pflegebedürftigkeit resultiert. Auch in anderen Ländern steigen die mit Osteoporose verbundenen Kosten im Gesundheits- und Sozialwesen stetig an (Dolan und Torgerson 1998). Unter diesem Aspekt kommen in Zeiten begrenzter Ressourcen im Gesundheits- und Sozialwesen der multimodalen Prävention osteoporotischer Frakturen (Früherkennung von Osteoporose, Sarkopenie und Frailty) immer größere Bedeutung zu (Visser et al. 1998).

Eine Studie in Deutschland hat gezeigt, dass es eine große Behandlungslücke der Osteoporose gibt, da 77% dieser Patienten nicht angemessen behandelt werden (Kanis et al. 2014). Selbst nach Fragilitätsfrakturen erhalten nur 16 bis 21% der weiblichen und 3,4% der männlichen Patienten eine spezifische Osteoporose Therapie (Johnell und Fastbom 2009). Angesichts des hohen Risikos für sekundäre osteoporotische Frakturen ist die Prävention bei der Behandlung dieser Patienten von großer Bedeutung.

Um eine Osteoporose rechtzeitig behandeln zu können, ist es wichtig diese vor einer Fraktur zu diagnostizieren. Nach den Richtlinien für Osteoporose der Dachverband Osteologie e.V. (DVO) 2014 sollten Patienten ohne Fraktur im Allgemeinen im Alter von 70 Jahren bei Frauen und im Alter von 80 Jahren bei Männern untersucht werden. Bei Hochrisikopatienten könnte eine Klärung im jüngeren Alter bereits sinnvoll sein.

Wenn orthogeriatrische Patienten mit Frakturen ins Krankenhaus eingeliefert werden, sollten Risikofaktoren für Osteoporose und sekundäre Frakturen durch standardisierte Fragebögen (FRAX) bewertet werden.

Auch die Sarkopenie ist ein wichtiger Faktor und als Hauptkomponente des Frailty-Syndroms Ursache für vermehrte Stürze und osteoporotische Frakturen.

Es gibt jedoch nur eine begrenzte Anzahl von Berichten über die Realität der Sarkopenie bei Patienten mit osteoporotischen Frakturen (Capozza et al. 2008). Die Sarkopenie gilt als unabhängigen Risikofaktor für eine Hüftfraktur (Hida et al. 2013). Daher ist Sarkopenie ein potenzieller Risikofaktor für Osteoporose und nachfolgende

Frakturen, und ihre Behandlung ist der Schlüssel zur Verhinderung osteoporotischer Frakturen (Laurent et al. 2019).

Ein wichtiger Aspekt in der Behandlung von geriatrischen Patienten ist, die physiologischen Veränderungen des alternden Organismus zu berücksichtigen. Zum Beispiel nimmt die Nierenfunktion mit zunehmendem Alter ständig ab, daher ist es wichtig die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) vor der Einleitung einer Osteoporose-Therapie herauszufinden. Denn bei einer GFR unter 30-35ml/min ist zum Beispiel die Gabe von Bisphosphonaten kontraindiziert (Swedko et al. 2003).

Auch die Compliance ist für die Wirksamkeit der Therapie wichtig. Es hat sich gezeigt, dass die Persistenz bei Osteoporose-Patienten bei einer parenteralen Applikationsform besser ist als unter oraler Medikation. In Studien konnte gezeigt werden, dass nach 12 Monaten eine Persistenz für orale Medikamente (Bisphosphonate, Raloxifen oder Strontium-Ranelat) bei 35-50% lag, und für parenterale Medikamente (Zoledronat, Denosumab, Ibandronsäure, Teriparatid) zwischen 60-70% lag (Ziller et al. 2012).

Die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch waren Fieber, gastrointestinale Nebenwirkungen, Schwindel, Exanthem und muskuloskeletale Schmerzen. Weitere Ursachen waren auch das Fehlen von subjektiv spürbarem Nutzen, Therapiekosten, Vergessen der Medikamenteneinnahme, Angst vor möglichen Nebenwirkungen und Fehlinformation (Cheng et al. 2015). Um die Compliance zu verbessern ist es wichtig vor der Einleitung einer Osteoporose-Therapie den Patienten ausführlich über die Dauer der Therapie, das Therapieziel, mögliche Nebenwirkungen und die Wichtigkeit der Therapie aufzuklären.

Die Grundbehandlung bei geriatrischen Patienten besteht genauso wie bei der postmenopausalen Osteoporose auf eine Kompensation des Vitamin D-Spiegels und eine ausreichende Kalziumaufnahme. Eine ausgewogene Kalziumhomöostase ist für den Beginn einer spezifischen Osteoporosebehandlung erforderlich und entscheidend für die Sicherung der Frakturheilung (Amling 2015; Bischoff-Ferrari 2020).

Abhängig von den Laborbefunden kann während des Krankenhausaufenthaltes eine spezifische Therapie eingeleitet werden.

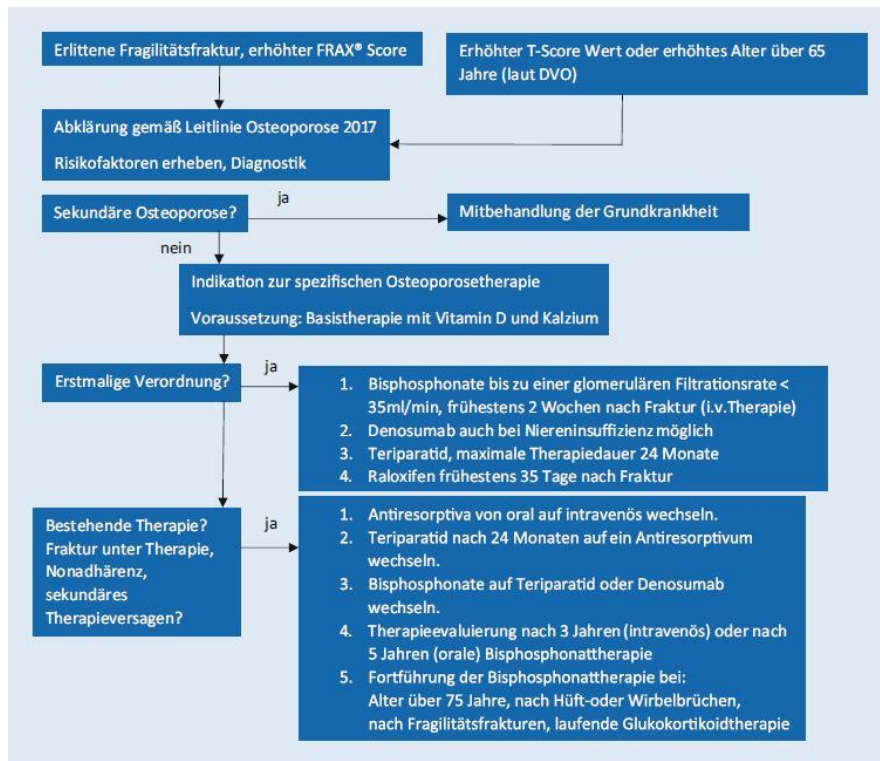


Abbildung 5: Diagnose- und Therapiealgorithmus für die Erstverordnung und Langzeittherapie/ Weiterverordnung bei Osteoporose. Dieser Algorithmus stellt eine orientierende Übersicht für die Behandlung von älteren Patienten über 65 Jahre dar. (nach (Kanis et al. 2013) und Dachverband der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften.

Bei Patienten über 75 Jahren zeigen intravenös applizierte Bisphosphonate wie Ibandronat oder Zoledronat eine Verringerung des Frakturrisikos. Selbst bei osteopenen älteren Frauen (Durchschnittsalter 71 Jahre) senkt eine jährliche Infusion mit Zoledronat das Frakturrisiko signifikant gegenüber Placebo (Reid et al. 2018). Studien haben gezeigt, dass intravenöse Bisphosphonate den oralen Bisphosphonaten bezüglich des Frakturrisikos nicht unterlegen sind und die Compliance der Patienten ist bei monatlichen intravenösen Anwendungen höher als bei oraler Einnahme (Horikawa et al. 2015).

Eine intravenöse Therapie mit Bisphosphonaten sollte nicht vor 14 Tagen nach der Operation begonnen werden, um eine Akkumulation um die innere Fixierung zu verhindern (Eriksen et al. 2009). Um eine Hypokalzämie zu vermeiden, sollte der Vitamin D-Spiegel normal sein, bevor mit einer bestimmten Osteoporosetherapie begonnen wird. In einigen Fällen wird 6 Wochen nach der Fraktur eine intravenöse Bisphosphonat-Therapie empfohlen.

Die osteoanabolische Therapie mit Teriparatid ist auch in der senilen Osteoporose wirksam, aber kostspielig. Dies kann eine Option sein, wenn die Osteoporose trotz

angemessener Vorbehandlung fortschreitet oder weitere Wirbelkörperfrakturen verursacht (Nickolaus 2010).

Je nach Risikoprofil des Patienten werden auch monoklonale Antikörper wie Denosumab als Option in Betracht gezogen. In einer Subgruppenanalyse von Patienten älter als 75 Jahren mit vorangegangenen Frakturen fand sich eine signifikante Reduktion der Wirbelkörper- und auch Hüftfrakturen (Boonen et al. 2011) und wird daher auch von anderen Autoren als gute Option für die Behandlung geriatrischer Patienten gesehen (Gosch und Wicklein 2018).

Insbesondere bei orthogeriatrischen Patienten mit eingeschränkter Compliance im Zusammenhang mit kognitiven Störungen wie Demenz oder bei Patienten, die die Einnahme von mehr oralen Medikamenten ablehnen, bietet Denosumab Vorteile und ist auch als Mittel der Wahl bei eingeschränkter Nierenfunktion zu sehen (Berry et al. 2019). So kann eine spezifische Osteoporosetherapie mit Denosumab, die nur zweimal im Jahr angewendet werden muss, leicht sichergestellt werden, da sie subkutan injiziert wird, was beispielsweise vom Pflegepersonal oder gar als Selbstapplikation gehandhabt und von den behandelnden Allgemeinmedizinerinnen überwacht werden könnte (Hanley et al. 2012).

Calcitonin spielt in der Erstlinientherapie keine Rolle. Nur in Fällen mit schwerer Niereninsuffizienz kann es angewendet werden, da andere Mittel kontraindiziert sind.

Eine wirksame Prävention nachfolgender Frakturen umfasst auch die Sturzprävention mit Muskeltraining, Physiotherapie und kritischer Anpassung der bereits vorhandenen Medikamente. Das Training sollte sich auf die Integration der allgemeinen Bewegung, die Verbesserung der Koordination, des Gleichgewichts, der Haltung und der Flexibilität konzentrieren (Woolf und Akesson 2003).

Medikamente, die Schwindel verursachen, sollten reduziert werden. Auch Medikamente, die die Knochenqualität (z. B. Glukokortikoide) oder die Knochenheilung (z.B. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)) verringern, sollten vermieden werden (Kannus 1999).

5 Schlussfolgerung

Beim geriatrischen Menschen ist ein multimodaler, interdisziplinärer Ansatz unerlässlich. Dieser umfasst u.a. i) regelmäßiges körperliches Training, um eine Sarkopenie zu verhindern oder einer solchen entgegen zu wirken, ii) ausreichende Vitamin D und Kalzium Substitution, sowie eine iii) spezifische Osteoporose-Therapie, die auch unter Berücksichtigung der Lebenserwartung, dem Ausmaß der Mobilität und individueller prognostischer Faktoren, begonnen wird.

Das Management von orthogeriatrischen Patienten sollte sich nicht nur auf die chirurgischen Aspekte der Behandlung konzentrieren, sondern auch die Diagnose und Behandlung einer zugrunde liegenden Osteoporose umfassen. Entscheidungen sollten auf dem Risikoprofil der Patienten basieren. Die Behandlung der Osteoporose ist in der Geriatrie komplexer, da Komorbiditäten die Therapiemöglichkeiten einschränken. Es ist auch schwierig, diese Patienten davon zu überzeugen, ihre Therapie fortzusetzen, auch wenn sie bereits ein hohes Alter erreicht haben. Daher ist es wichtig den Patienten selbst einzubeziehen und ihn genau über seine Therapie und das Risiko nachfolgender Frakturen aufzuklären, um die Therapie-Adhärenz zu verbessern. Insbesondere bei älteren Patienten nach einer traumatischen Fraktur steht die Rekonditionierung mit der Wiedererlangung der Aktivitäten des täglichen Lebens im Mittelpunkt der Behandlung, jedoch wird die Notwendigkeit einer Osteoporosetherapie dabei oftmals übersehen. Gerade bei diesen Patienten ist es wichtig, eine sekundäre Frakturprävention sicherzustellen, da das kumulative Risiko für weitere höhergradige Frakturen oder hüftnahe Brüche in diesem Kollektiv extrem steigt.

Es ist wichtig mehr Studien über Osteoporose in der Geriatrie durchzuführen um gute Therapieoptionen trotz der Multimorbidität herauszufinden.

6 Zusammenfassung

Der demografische Wandel konfrontiert Ärzte mit einer zunehmenden Anzahl orthogeriatischer Patienten. Ein Hauptrisikofaktor für Frakturen bei orthogeriatischen Patienten ist Osteoporose in Kombination mit Gebrechlichkeit. Um nachfolgende Frakturen bei diesen Patienten zu verhindern, müssen wir bei geriatischen Patienten auf eine angemessene Osteoporose-Behandlung achten. Es gibt eine große Behandlungslücke. In Österreich werden ein Großteil der Patienten mit Osteoporose nicht angemessen behandelt. Selbst nach Fragilitätsfrakturen erhält ein geringer Prozentsatz der Patienten eine spezifische Osteoporose-Therapie. Die Sekundärprävention ist bei der Behandlung dieser Patienten von großer Bedeutung. Diagnose und Behandlung sollten bereits mit der Aufnahme in das Krankenhaus eingeleitet werden. Behandlungsentscheidungen müssen individuell auf der Grundlage des Risikoprofils der Patienten getroffen werden. Nach der Entlassung ist es wichtig, die Allgemeinmediziner der Patienten einzubeziehen und die Patienten regelmäßig zu überwachen, um ihre Compliance zu verbessern und eine angemessene Therapie sicherzustellen. Diese Arbeit bietet einen Überblick über die vorhandenen Osteoporose-Therapien und darüber, wie eine effiziente Identifizierung und anschließende Behandlung von Osteoporose bei älteren Patienten erreicht werden kann.

7 Literaturverzeichnis

- Adler, Claus-Peter (2005): Knochenkrankheiten. Diagnostik makroskopischer, histologischer und radiologischer Strukturveränderungen des Skeletts 3. Auflage. Berlin: Springer.
- Amling, M. (2015): Kalzium und Vitamin D im Knochenstoffwechsel. Klinische Bedeutung für die Frakturbehandlung. In: *Der Unfallchirurg* 118 (12), S. 995–999. DOI: 10.1007/s00113-015-0104-x.
- Baron, Roland; Ferrari, Serge; Russell, R. Graham G. (2011): Denosumab and bisphosphonates. Different mechanisms of action and effects. In: *Bone* 48 (4), S. 677–692. DOI: 10.1016/j.bone.2010.11.020.
- Bartl, Reiner (2004): Osteoporose-Manual. Diagnostik, Prävention und Therapie. Unter Mitarbeit von Christoph Bartl. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Berry, Sarah D.; Kiel, Douglas P.; Colón-Emeric, Cathleen (2019): Hip Fractures in Older Adults in 2019. In: *JAMA* 321 (22), S. 2231–2232. DOI: 10.1001/jama.2019.5453.
- Bischoff-Ferrari, H. A. (2020): Vitamin D beim geriatrischen Patienten. In: *Der Internist* 61 (6), S. 535–540. DOI: 10.1007/s00108-020-00803-2.
- Black, D. M.; Cummings, S. R.; Karpf, D. B.; Cauley, J. A.; Thompson, D. E.; Nevitt, M. C. et al. (1996): Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. In: *Lancet (London, England)* 348 (9041), S. 1535–1541. DOI: 10.1016/s0140-6736(96)07088-2.
- Black, Dennis M.; Delmas, Pierre D.; Eastell, Richard; Reid, Ian R.; Boonen, Steven; Cauley, Jane A. et al. (2007): Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. In: *The New England journal of medicine* 356 (18), S. 1809–1822. DOI: 10.1056/NEJMoa067312.
- Black, Dennis M.; Greenspan, Susan L.; Ensrud, Kristine E.; Palermo, Lisa; McGowan, Joan A.; Lang, Thomas F. et al. (2003): The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. In: *The New England journal of medicine* 349 (13), S. 1207–1215. DOI: 10.1056/NEJMoa031975.
- Böcker, Werner (Hg.) (2012): Pathologie. Knochen. 5. Aufl. München: Urban & Fischer in Elsevier.
- Bone, Henry G.; Bolognese, Michael A.; Yuen, Chui Kin; Kendler, David L.; Miller, Paul D.; Yang, Yu-Ching et al. (2011): Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96 (4), S. 972–980. DOI: 10.1210/jc.2010-1502.
- Bone, Henry G.; Chapurlat, Roland; Brandi, Maria-Luisa; Brown, Jacques P.; Czerwinski, Edward; Krieg, Marc-Antoine et al. (2013): The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis. Results from the FREEDOM extension. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 98 (11), S. 4483–4492. DOI: 10.1210/jc.2013-1597.

- Boonen, S.; Adachi, J. D.; Man, Z.; Cummings, S. R.; Lippuner, K.; Törring, O. et al. (2011): Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 96 (6), S. 1727–1736. DOI: 10.1210/jc.2010-2784.
- Canalis, Ernesto; Giustina, Andrea; Bilezikian, John P. (2007): Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. In: *The New England journal of medicine* 357 (9), S. 905–916. DOI: 10.1056/NEJMra067395.
- Capozza, Ricardo F.; Cure-Cure, Carlos; Cointry, Gustavo R.; Meta, Margarita; Cure, Pablo; Rittweger, Joern; Ferretti, José Luis (2008): Association between low lean body mass and osteoporotic fractures after menopause. In: *Menopause (New York, N.Y.)* 15 (5), S. 905–913. DOI: 10.1097/gme.0b013e318164ee85.
- Cheng, Lung-I; Durden, Emily; Limone, Brendan; Radbill, Larry; Juneau, Paul L.; Spangler, Leslie et al. (2015): Persistence and Compliance with Osteoporosis Therapies Among Women in a Commercially Insured Population in the United States. In: *Journal of managed care & specialty pharmacy* 21 (9), 824-33, 833a. DOI: 10.18553/jmcp.2015.21.9.824.
- Chesnut, Charles H.; Skag, Arne; Christiansen, Claus; Recker, Robert; Stakkestad, Jacob A.; Hoiseth, Arne et al. (2004): Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 19 (8), S. 1241–1249. DOI: 10.1359/JBMR.040325.
- Cummings, S. R.; Eckert, S.; Krueger, K. A.; Grady, D.; Powles, T. J.; Cauley, J. A. et al. (1999): The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. In: *JAMA* 281 (23), S. 2189–2197. DOI: 10.1001/jama.281.23.2189.
- Delmas, P. D.; Genant, H. K.; Crans, G. G.; Stock, J. L.; Wong, M.; Siris, E.; Adachi, J. D. (2003): Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures. Results from the MORE trial. In: *Bone* 33 (4), S. 522–532. DOI: 10.1016/s8756-3282(03)00241-2.
- Deuss, Ulrich; Peters, Klaus M. (2005): Osteoporose. Leitliniengerechte Diagnostik und Therapie mit 25 Fallbeispielen ; mit 35 Tabellen. Darmstadt: Steinkopff.
- Dolan, P.; Torgerson, D. J. (1998): The cost of treating osteoporotic fractures in the United Kingdom female population. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 8 (6), S. 611–617. DOI: 10.1007/s001980050107.
- Eastell, Richard; Nickelsen, Thomas; Marin, Fernando; Barker, Clare; Hadji, Peyman; Farrerons, Jordi et al. (2009): Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide. Final results of the randomized, controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 24 (4), S. 726–736. DOI: 10.1359/jbmr.081215.
- Eriksen, Erik Fink; Lyles, Kenneth W.; Colón-Emeric, Cathleen S.; Pieper, Carl F.; Magaziner, Jay S.; Adachi, Jonathan D. et al. (2009): Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. In: *Journal of bone*

and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 24 (7), S. 1308–1313. DOI: 10.1359/jbmr.090209.

Ettinger, B.; Black, D. M.; Mitlak, B. H.; Knickerbocker, R. K.; Nickelsen, T.; Genant, H. K. et al. (1999): Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. In: *JAMA* 282 (7), S. 637–645. DOI: 10.1001/jama.282.7.637.

Fink, Howard A.; MacDonald, Roderick; Forte, Mary L.; Rosebush, Christina E.; Ensrud, Kristine E.; Schousboe, John T. et al. (2019): Long-Term Drug Therapy and Drug Discontinuations and Holidays for Osteoporosis Fracture Prevention. A Systematic Review. In: *Annals of internal medicine* 171 (1), S. 37–50. DOI: 10.7326/M19-0533.

Gosch, M.; Wicklein, S. (2018): Antikörper als Therapieoption bei geriatrischen Patienten. In: *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 51 (2), S. 152–156. DOI: 10.1007/s00391-017-1352-x.

Hamann C, Hofbauer LC., Peter Pietschmann (2011, 32-38.): Osteoimmunologie - Zytokine und Biologie in der Osteologie. Die osteoblastäre Wnt-Signalweg: Zellbiologie und translationale Aspekte. Bremen: Uni-Med Verlag AG.

Hanley, D. A.; Adachi, J. D.; Bell, A.; Brown, V. (2012): Denosumab. Mechanism of action and clinical outcomes. In: *International journal of clinical practice* 66 (12), S. 1139–1146. DOI: 10.1111/ijcp.12022.

Hida, Tetsuro; Ishiguro, Naoki; Shimokata, Hiroshi; Sakai, Yoshihito; Matsui, Yasumoto; Takemura, Marie et al. (2013): High prevalence of sarcopenia and reduced leg muscle mass in Japanese patients immediately after a hip fracture. In: *Geriatrics & gerontology international* 13 (2), S. 413–420. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2012.00918.x.

Horikawa, Akira; Miyakoshi, Naohisa; Shimada, Yoichi; Sugimura, Yusuke; Kodama, Hiroyuki (2015): A comparative study between intravenous and oral alendronate administration for the treatment of osteoporosis. In: *SpringerPlus* 4, S. 675. DOI: 10.1186/s40064-015-1474-9.

Johnell, Kristina; Fastbom, Johan (2009): Undertreatment of osteoporosis in the oldest old? A nationwide study of over 700,000 older people. In: *Archives of osteoporosis* 4 (1-2), S. 17–23. DOI: 10.1007/s11657-009-0022-z.

Johnell, O.; Kanis, J. A. (2006): An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 17 (12), S. 1726–1733. DOI: 10.1007/s00198-006-0172-4.

Kanis, J. A.; Hans, D.; Cooper, C.; Baim, S.; Bilezikian, J. P.; Binkley, N. et al. (2011): Interpretation and use of FRAX in clinical practice. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 22 (9), S. 2395–2411. DOI: 10.1007/s00198-011-1713-z.

Kanis, J. A.; Johnell, O.; Oden, A.; Dawson, A.; Laet, C. de; Jonsson, B. (2001): Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the*

European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 12 (12), S. 989–995. DOI: 10.1007/s001980170006.

Kanis, J. A.; McCloskey, E.; Branco, J.; Brandi, M-L; Dennison, E.; Devogelaer, J-P et al. (2014): Goal-directed treatment of osteoporosis in Europe. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 25 (11), S. 2533–2543. DOI: 10.1007/s00198-014-2787-1.

Kanis, John A.; Harvey, Nicholas C.; Johansson, Helena; Liu, Enwu; Vandenput, Liesbeth; Lorentzon, Mattias et al. (2020): A decade of FRAX. How has it changed the management of osteoporosis? In: *Aging clinical and experimental research* 32 (2), S. 187–196. DOI: 10.1007/s40520-019-01432-y.

Kanis, John A.; Johnell, Olof; Laet, Chris de; Jonsson, Bengt; Oden, Anders; Ogelsby, Alan K. (2002): International variations in hip fracture probabilities. Implications for risk assessment. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 17 (7), S. 1237–1244. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.7.1237.

Kannus, P. (1999): Preventing osteoporosis, falls, and fractures among elderly people. Promotion of lifelong physical activity is essential. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 318 (7178), S. 205–206. DOI: 10.1136/bmj.318.7178.205.

Kendler, David L.; Roux, Christian; Benhamou, Claude Laurent; Brown, Jacques P.; Lillestol, Michael; Siddhanti, Suresh et al. (2010): Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 25 (1), S. 72–81. DOI: 10.1359/jbmr.090716.

Khan, Aliya (2008): Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. In: *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 54 (7), S. 1019–1021.

Kimmel, D. B. (2007): Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. In: *Journal of dental research* 86 (11), S. 1022–1033. DOI: 10.1177/154405910708601102.

Laurent, Michaël R.; Dedeyne, Lenore; Dupont, Jolan; Mellaerts, Bea; Dejaeger, Marian; Gielen, Evelien (2019): Age-related bone loss and sarcopenia in men. In: *Maturitas* 122, S. 51–56. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.01.006.

Lenart, Brett A.; Lorch, Dean G.; Lane, Joseph M. (2008): Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. In: *The New England journal of medicine* 358 (12), S. 1304–1306. DOI: 10.1056/NEJMc0707493.

Manson, JoAnn E.; Hsia, Judith; Johnson, Karen C.; Rossouw, Jacques E.; Assaf, Annlouise R.; Lasser, Norman L. et al. (2003): Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. In: *The New England journal of medicine* 349 (6), S. 523–534. DOI: 10.1056/NEJMoa030808.

Marie, Pierre J. (2006): Strontium ranelate. A dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation. In: *Current opinion in rheumatology* 18 Suppl 1, S11-5. DOI: 10.1097/01.bor.0000229522.89546.7b.

- Meunier, Pierre J.; Roux, Christian; Seeman, Ego; Ortolani, Sergio; Badurski, Janusz E.; Spector, Tim D. et al. (2004): The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. In: *The New England journal of medicine* 350 (5), S. 459–468. DOI: 10.1056/NEJMoa022436.
- Neer, R. M.; Arnaud, C. D.; Zanchetta, J. R.; Prince, R.; Gaich, G. A.; Reginster, J. Y. et al. (2001): Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. In: *The New England journal of medicine* 344 (19), S. 1434–1441. DOI: 10.1056/NEJM200105103441904.
- Nickolaus, Barbara (2010): Osteoporose: Teriparatid bei hohem Frakturrisiko. In: *Deutsches Ärzteblatt*, 2010.
- Ostergaard, Peter J.; Hall, Matthew J.; Rozental, Tamara D. (2019): Considerations in the Treatment of Osteoporotic Distal Radius Fractures in Elderly Patients. In: *Current reviews in musculoskeletal medicine* 12 (1), S. 50–56. DOI: 10.1007/s12178-019-09531-z.
- Ott, Susan M. (2011): What is the optimal duration of bisphosphonate therapy? In: *Cleveland Clinic journal of medicine* 78 (9), S. 619–630. DOI: 10.3949/ccjm.78a.11022.
- Peng, Songlin; Liu, X. Sherry; Huang, Shishu; Li, Zhaoyang; Pan, Haobo; Zhen, Wanxin et al. (2011): The cross-talk between osteoclasts and osteoblasts in response to strontium treatment. Involvement of osteoprotegerin. In: *Bone* 49 (6), S. 1290–1298. DOI: 10.1016/j.bone.2011.08.031.
- Pietschmann P. (2008): Osteoimmunologie-Zytokine und Biologie in der Osteologie. RANKL und Osteoprotegerin in der Pathogenese der Osteoporose. 2. Auflage: UNI-Med-Verlag.
- Reginster, J. Y.; Seeman, E.; Vernejoul, M. C. de; Adami, S.; Compston, J.; Phenekos, C. et al. (2005): Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 90 (5), S. 2816–2822. DOI: 10.1210/jc.2004-1774.
- Reid, Ian R.; Horne, Anne M.; Mihov, Borislav; Stewart, Angela; Garratt, Elizabeth; Wong, Sumwai et al. (2018): Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. In: *The New England journal of medicine* 379 (25), S. 2407–2416. DOI: 10.1056/NEJMoa1808082.
- Reszka, Alfred A.; Rodan, Gideon A. (2003): Mechanism of action of bisphosphonates. In: *Current osteoporosis reports* 1 (2), S. 45–52. DOI: 10.1007/s11914-003-0008-5.
- Riggs, B. L.; Khosla, S.; Melton, L. J. (1998): 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. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 13 (5), S. 763–773. DOI: 10.1359/jbmr.1998.13.5.763.
- Rizzoli, René; Reginster, Jean-Yves; Boonen, Steven; Bréart, Gérard; Diez-Perez, Adolfo; Felsenberg, Dieter et al. (2011): Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. In: *Calcified tissue international* 89 (2), S. 91–104. DOI: 10.1007/s00223-011-9499-8.

- Rosen, Clifford J. (2013): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Estrogens, Estrogen Agonists/Antagonists, and Calcitonin. 8th ed. / editor-in-chief, Clifford J. Rosen senior associate editors, Roger Bouillon, Juliet E. Compston, Vicki Rosen associate editors, Douglas P. Bauer ... [et al.]. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell.
- Russell, R. Graham G.; Xia, Zhidao; Dunford, James E.; Oppermann, Udo; Kwaasi, Aaron; Hulley, Philippa A. et al. (2007): Bisphosphonates. An update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1117, S. 209–257. DOI: 10.1196/annals.1402.089.
- Seeman, Ego (2009): To stop or not to stop, that is the question. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 20 (2), S. 187–195. DOI: 10.1007/s00198-008-0813-x.
- Stepan, Jan J.; Burr, David B.; Pavo, Imre; Sipos, Adrien; Michalska, Dana; Li, Jiliang et al. (2007): Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. In: *Bone* 41 (3), S. 378–385. DOI: 10.1016/j.bone.2007.04.198.
- Stevenson, M.; Jones, M. Lloyd; Nigris, E. de; Brewer, N.; Davis, S.; Oakley, J. (2005): A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. In: *Health technology assessment (Winchester, England)* 9 (22), S. 1–160. DOI: 10.3310/hta9220.
- Stone, Katie L.; Seeley, Dana G.; Lui, Li-Yung; Cauley, Jane A.; Ensrud, Kristine; Browner, Warren S. et al. (2003): BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types. Long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 18 (11), S. 1947–1954. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.11.1947.
- Swedko, Peter J.; Clark, Heather D.; Paramsothy, Koushi; Akbari, Ayub (2003): Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. In: *Archives of internal medicine* 163 (3), S. 356–360. DOI: 10.1001/archinte.163.3.356.
- Visser, M.; Kiel, D. P.; Langlois, J.; Hannan, M. T.; Felson, D. T.; Wilson, P. W.; Harris, T. B. (1998): Muscle mass and fat mass in relation to bone mineral density in very old men and women. The Framingham Heart Study. In: *Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine* 49 (5-6), S. 745–747. DOI: 10.1016/S0969-8043(97)00101-2.
- WHO (2001): Food and Agricultural Organization of the United Nations/World Health Organization (2001). Human vitamin and mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. Bangkok, Thailand. Washington, DC.
- Woolf, Anthony D.; Akesson, Kristina (2003): Preventing fractures in elderly people. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 327 (7406), S. 89–95. DOI: 10.1136/bmj.327.7406.89.
- Ziller, Volker; Kostev, Karel; Kyvernitakis, Ioannis; Boeckhoff, Jelena; Hadji, Peyman (2012): Persistence and compliance of medications used in the treatment of osteoporosis--analysis using a large scale, representative, longitudinal German database. In: *International journal of clinical pharmacology and therapeutics* 50 (5), S. 315–322. DOI: 10.5414/cp201632.

Zimmerman, Sheryl; Chandler, Julie M.; Hawkes, William; Sloane, Philip D.; Hebel, J. Richard; Magaziner, Jay et al. (2002): Effect of fracture on the health care use of nursing home residents. In: *Archives of internal medicine* 162 (13), S. 1502–1508. DOI: 10.1001/archinte.162.13.1502.