

Konsensus

Osteoporose

Prävention & Therapie

Vorsitz: Prim. Univ.Prof. Dr. Johann Bröll und Prim. Univ.Prof. Dr. Heinrich Resch

Teilnehmer: Prim. Dr. Peter Bernecker, Prim. Dr. Hans Concini, Ao. Univ.Prof. Dr. Hans Peter Dimai, Ao. Univ.Prof. Dr. Harald Dobnig, Prim. Univ. Prof. Dr. Ludwig Erlacher, Univ.Do. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer, Univ.Prof. Dr. Rudolf Gasser, Ao. Univ.Prof. DDr. Manfred Herold, Prof. Dr. Lorenz C. Hofbauer, Ao. Univ.Prof. Dr. Gerold Holzer, Ao. Univ.Prof. DDr. Johannes Huber, Prim. Univ.Prof. Dr. Marcus Köller, Prof. Dr. Marius Kränzlin, O. Univ.Prof. Dr. Sepp Leodolter, Prim. Priv.Do. Dr. MSc Peter Franz Peichl, O. Univ.Prof. DDr. Meinrad Peterlik, Ao.Univ.Prof. Dr. Peter Pietschmann, Univ.Prof. Dr. Elisabeth Preisinger, Univ.Prof. Dr. Anita Rieder, Prim. Univ.Prof. Mag.DDr. Anton Wicker, O.Univ.Prof. Dr. Reinhard Windhager

Unter der Ägide von





Prim. Univ.Prof.
Dr. Johann BRÖLL
Rheuma-Zentrum
Wien-Oberlaa



Prim. Univ.Prof.
Dr. Heinrich RESCH
Präsident der ÖGKM
KH der Barmherzigen
Schwestern, Wien

Unter Patronanz der österreichischen Gesellschaft für Knochen- und Mineralstoffwechsel (ÖGKM) erfolgte zum wiederholten Mal ein Update des erstmals 1995 verfassten Konsensuspapiers „Osteoporose – Prävention & Therapie“.

Ein wichtiges Anliegen des aktualisierten Konsensus-Statements stellt die Förderung der Bewusstseinsbildung, insbesondere in Hinblick auf die individuelle Frakturgefährdung der klinisch nicht manifesten, sondern lediglich durch die Densitometrie erfassten Osteoporose dar. Ferner soll die Darstellung der Risiken und Folgen der Osteoporose letztlich auch in einer Optimierung der Situation der Patientenversorgung münden.

Das österreichische Erstattungssystem limitiert aus ökonomischen Überlegungen die Erstattung einzelner Therapieoptionen.

Strontiumranelat ist gemäß den Kriterien der EMA als First-line-Therapie in der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen. In Österreich ist der Einsatz von Strontiumranelat gegenwärtig auf jenes Patientenkollektiv, welches unter oralen Bisphosphonaten gastrointestinale Symptome aufweist, limitiert.

Die Kostenübernahme einer PTH-Therapie verlangt in Österreich eine 2-jährige antiresorptive Vortherapie im Gegensatz zu beispielsweise der Schweiz, wo eine halbjährige Vortherapie genügt. In begründeten Einzelfällen wird hierzulande von diesem Vorgehen abgegangen.

Da mit dem Antikörper gegen RANK-Liganden (Denosumab) ein neuer therapeutischer Weg beschritten wird, wird im vorliegenden Konsensuspapier ausführlicher auf diese therapeutische Option eingegangen.

Den Autoren ist es wichtig zu betonen, dass Prävention und Therapie der Osteoporose fachspezifisch gesehen werden müssen und die Behandlungsmaßnahmen in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und zahlreichen anderen Faktoren zu sehen sind.

Das wesentliche Behandlungsziel stellt die Frakturverhinderung dar; aus diesem Grunde wurde im letzten Positionspapier von Arznei & Vernunft der sinnvolle Terminus „Knochenbruchkrankheit“ geprägt.

In diesem Sinne zeichnen

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Johann Bröll'.

Prim. Univ.Prof. Dr.
Johann Bröll

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Heinrich Resch'.

Prim. Univ.Prof. Dr.
Heinrich Resch

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Martin Langeder'.

Dr. med. univ. Martin Langeder
Update Europe

Osteoporose: Prävention & Therapie

I. EINLEITUNG & DEFINITION

Osteoporose ist eine systemische Knochenkrankung, die sowohl bei Männern als auch bei Frauen in jedem Lebensalter auftreten kann und im höheren Lebensabschnitt oft zu verschiedensten Komplikationen führt. Sie stellt weltweit ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem dar. Die Erkrankung verursacht allein in Europa jährlich direkte Kosten in der Höhe von 31,7 Milliarden Euro (Kanis et al., 2005). Basierend auf aktuellen internationalen Prävalenzerhebungen kann für Österreich geschätzt werden, dass etwa 740.000 Personen über 50 Jahren von Osteoporose betroffen sind, davon etwa 617.000 Frauen (Dorner et al., 2009). In Österreich befinden sich etwa 200.000 Frauen über 50 wegen einer Osteoporose in ärztlicher Behandlung (Bröll et al., 2007); insgesamt wurden im Jahre 2008 15.615 Hüftfrakturen im Kollektiv der über 50-Jährigen in österreichischen Spitälern behandelt (Dimai et al., 2011).

Die große Bedeutung dieser Erkrankung liegt in ihrem chronischen Charakter und im typischerweise fließenden Übergang zwischen Prävention und Therapie. Aufgrund der lange dauernden Frakturgefährdung sind die Therapien entsprechend langfristig und erfordern ein hohes Maß an Eigenverantwortlichkeit seitens der Betroffenen. Gerade da der therapeutische Erfolg für den Patienten oft nicht nachvollziehbar ist, muss dem Aufklärungsgespräch des Arztes viel Raum gegeben werden, da nur ein Verständnis um das Langzeitproblem der Erkrankung eine entsprechende Therapietreue bewirken kann. Hier kommt die tragende Rolle des Arztes ins Spiel, der durch persönliche Gespräche und Kontrolluntersuchungen jeden Patienten individuell motivieren muss.

Ein wesentliches Charakteristikum der Osteoporose ist die abnorm niedrige Knochenmasse (aus Praktikabilitätsgründen der „Knochendichte“, Knochenmineraldichte, KMD oder „Bone Mineral Density“, BMD gleichgesetzt), die mit einer begleitenden Beeinträchtigung der Knochenqualität („Bone Quality“), wie z. B. einer gestörten Mikroarchitektur, in einer deutlich verminderten Knochenfestigkeit („Bone Strength“) und damit erhöhten Knochenbrüchigkeit (Seeman & Delmas, 2006) resultiert. Die erhöhte Frakturanfälligkeit betrifft Prädilektionsstellen im Bereich des Achsenskeletts (Wirbelkörper) und auch der Extremitätenknochen (Schenkelhals, distaler Radius, proximale Humerusfraktur).

Im Grunde beruhen alle Formen der Osteoporose auf einem Missverhältnis zwischen dem Ausmaß der Knochenneubildung (Osteoblastenaktivität) und dem Knochenabbau (Osteoklastenaktivität). Neben der Osteoporose ohne erkennbare Ursachen (primäre Osteoporose) führen zahlreiche Erkrankungen und Therapeutika zur Knochenrarefizierung und Frakturgefährdung (sekundäre Osteoporose).

1.1. Pathogenetische Aspekte

Hinsichtlich der Pathogenese der Osteoporose ist zu beachten, dass die individuelle Knochenmasse durch zwei Aspekte determiniert wird:

- Ausmaß der maximalen, d. h. bis zum frühen Erwachsenenalter sich entwickelnden Knochenmasse („Peak Bone Mass“)
- Ausmaß des Knochenmasseverlustes in den darauf folgenden Lebensabschnitten.

Beide Parameter werden durch das Zusammenspiel genetischer, altersabhängiger, endokriner Faktoren und Einflüsse durch Ernährung und Lebensstil bestimmt. Aus deren Kenntnis ergeben sich durch Beeinflussung von Ernährungsge-

wohnheiten (Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr) und Lebensstilfaktoren (körperliche Bewegung, Nikotin- und Alkoholkonsum) sowie gegebenenfalls durch Behandlung hormoneller Störungen (Hypogonadismus) wesentliche Möglichkeiten der Osteoporoseprävention.

Die Bruchfestigkeit des Knochens wird ferner von der Knochenqualität beeinflusst. Dazu tragen Faktoren aller hierarchischen histologischen Ebenen bei, die bei konstanter Knochenmasse die mechanische Kompetenz des Knochens bestimmen, wobei zwischen Architekturqualität und Materialqualität unterschieden wird (Bröll et al., 2006).

Die Osteoporose-Therapie muss nun darauf abzielen, durch positive Beeinflussung des Knochenumbaus die mechanische Stabilität und Tragfähigkeit des Skelettsystems zu steigern und die Frakturrate zu verringern. Ziel ist die Normalisierung der Knochenumbautätigkeit auf das prämenopausale Niveau. Hinsichtlich des Erfolgs einer Osteoporosetherapie gilt es zu bedenken, dass die ermittelte Knochenmineraldichte bzw. deren Veränderung unter einer spezifischen Therapie die Reduktion der Frakturrate in größeren Studienkollektiven nur in einem kleineren Ausmaß erklärt.

1.2. Diagnose der Osteoporose, Evaluation des absoluten Frakturrisikos und Therapieschwelle

Die Diagnose der Osteoporose wurde bislang ausschließlich unter Berücksichtigung der WHO-Kriterien gestellt. Die Zuordnung eines Patienten zu einer der diagnostischen Kategorien (Normal, Osteopenie, Osteoporose, manifeste Osteoporose) beruht hierbei auf dem Ergebnis einer DXA-Knochendichtemessung, welche in Form von „T-Scores“ ausgedrückt wird (T-Scores: Vielfaches der Standardabweichung vom Mittelwert junger Erwachsener). Anerkannte Messorte sind die Lendenwirbelsäule und die Hüftregion.

Eine spezifische Osteoporose-Therapie wurde früher oftmals kategorisch ab einem T-Score von $-2,5$ oder darunter empfohlen, unabhängig vom Alter der Patienten und anderen bestehenden Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen (Tabelle 1).

Eine Optimierung der Vorhersagekraft in Hinblick auf osteoporotische Frakturen ergibt sich durch die Kombination von Risikofaktoren und der BMD. Neben dem Alter und Geschlecht sowie der ethnischen Zugehörigkeit sind dies eine Reihe von klinischen Risikofaktoren, die in den letzten Jahren durch umfassende Metaanalysen großer epidemiologischer Studien identifiziert wurden (Kanis et al., 2007). Die Bestimmung eines „absoluten 10-Jahres Frakturrisikos“ für eine einzelne Person basierend auf der Kombination mehrerer validierter Risikofaktoren, die sich auf nationale Kollektive beziehen, kann als Grundlage für die Festlegung kosteneffektiver Grenzwerte für therapeutische Interventionen

Tabelle 1
Klassifikation der Messergebnisse

Präventionsbereich	T-Wert ≥ -1	= Normalbefund
	T-Wert von -1 bis $-2,5$	= Osteopenie
Therapeutischer Bereich	T-Wert $\leq -2,5$	= präklinische Osteoporose
	T-Wert $\leq -2,5$ und vertebrale oder extravertebrale Frakturen	= manifeste Osteoporose

Bröll et al., 2003

Tabelle 2
In FRAX berücksichtigte Risikofaktoren

1. Alter	*
2. Vorhandene Fraktur	2,1*
3. Schenkelhalsfraktur bei einem Elternteil	2,3*
4. Glukokortikoid-Therapie	2,3*
5. Alkohol-/Tabakabusus	1,6*
6. Rheumatoide Arthritis	1,7*
7. Verminderter BMI	2,0**

*Unabhängig von der Knochenmineraldichte

**Risiko verschwindet nach Korrektur für die Knochenmineraldichte

Rizzoli et al., 2010

verwendet werden. Derzeit wird ein absolutes 10-Jahres-Frakturrisiko von >20% als sinnvolle Therapieschwelle angesehen (*Arznei und Vernunft*, 2010).

Vom WHO-Kollaborationszentrum für metabolische Knochenkrankheiten wurde das „Fracture Risk Assessment tool“ (FRAX <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) entwickelt, welches sieben klinische Risikofaktoren (vorausgegangene Fragilitätsfrakturen, Eltern mit Hüftfraktur, Rauchen, systemische Glukokortikoidgabe, Alkoholismus, Body Mass Index [BMI] und rheumatoide Arthritis) berücksichtigt, die zusätzlich zu Alter und Geschlecht unabhängig von der BMD zum Frakturrisiko beitragen (Tabelle 2).

Bei Berücksichtigung der bekannten Limitationen von FRAX – v. a. Sturzrisiko, Wirbelkörper- und multiple Frakturen sowie Begrenzung auf BMD-Wert an der Hüfte – demnach Parameter, die im Modell nicht implementiert sind, stellt die Berechnung des absoluten 10-Jahres-Frakturrisikos im klinischen Alltag für die therapeutische Überlegung im Einzelfall eine sinnvolle Maßnahme dar.

II. PRÄVENTION

Unter Prävention sind alle entsprechenden Maßnahmen zu verstehen, die dazu geeignet sind, bei Personen mit erkennbarem Risiko die Entwicklung einer Osteoporose – infolge einer inadäquaten Bildung oder eines zu raschen Abbaus der Knochenmasse – zu vermeiden.

Die wichtigsten Faktoren, welche die Entwicklung der Knochendichte beeinflussen, sind neben den genetischen Faktoren und dem Geschlecht die Ernährung (ausreichende Versorgung mit Vitamin D und Kalzium), das Körpergewicht und die körperliche Aktivität.

Zur Prävention gehören auch Maßnahmen zur Frakturprophylaxe im Allgemeinen und der Sturzprophylaxe im Besonderen (Programme zur Erhebung des Sturzrisikos und Sturzprophylaxe; *Gillespie et al., 2003*) (siehe auch Abschnitt 3.5).

Die individuell maximal erreichbare Knochenmasse ist größtenteils genetisch vorgegeben. In Abhängigkeit von Ernährungsgewohnheiten, dem Aktivitätsgrad (aktiver Lebensstil) und einem ausgewogenen hormonellen Status kann das vorgegebene Potential optimiert werden. Bei „High-Impact-Sportarten“ wie Leichtathletik, Bodenturnen, Tennis, Squash sowie durch Judo oder Step-Aerobic kann die Knochendichte von Kindern und Jugendlichen merklich erhöht werden (*Kannus et al., 1995; Bass et al., 1998; Heinonen et al., 2000; Andreoli et al., 2001; MacKelvie et al., 2004*).

2.1. Risikofaktoren für Osteoporose

Osteoporose-Risikofaktoren können primär auf genetische Ursachen, Lebensstil-Aspekte, hormonelle Veränderungen, verschiedenste Erkrankungen sowie den Knochenmetabolismus beeinflussende Medikamente zurückgeführt werden.

Genetische Ursachen (als unabhängiger Risikofaktor für Frakturen noch nicht ausreichend evaluiert; *DVO, 2009*)

- Ethnische Zugehörigkeit
- Geschlecht
- u. a. grazierer Körperbau
- Osteoporose der Eltern
- Genpolymorphismen, z. B.
 - bei Männern: Mutation im Protein A4-Gen [GJA4] (*Salazar & Höppner, 2007*)
 - bei Frauen: Mutation im Adipocyte-derived Leucine-Amino-peptidase [ALAP]-Gen (*Salazar & Höppner, 2007*)

Lebensstil:

- Rauchen
- übermäßiger Alkoholkonsum
- niedriges Körpergewicht
- Bewegungsarmut
- längere Immobilisationsphasen (v. a. während der Pubertät)
- Ernährung (kalzium-, proteinarm)
- Vitamin D-Mangel
- Mangelnde Sonnenlichtexposition

Hormonelle Veränderungen:

- primäre oder sekundäre Oligo-/Amenorrhoe
- frühzeitige Menopause
- Hypogonadismus
- Schilddrüsenüberfunktion

Behandlung mit Medikamenten, die den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen:

- beispielsweise Glukokortikoide, LH-RH-Agonisten/Antagonisten, Aromataseinhibitoren, Antiandrogene, Antikonvulsiva (Hydantoine), Heparin, Glitazone, Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporine), Chemotherapeutika bei neoplastischen Erkrankungen

2.2. Weibliche Sexualhormone

Der Zusammenhang zwischen den ovariellen Steroidhormonen (Östrogene und Progesteron) und der Knochendichte/Osteoporose ist evident und korreliert mit einer Erhöhung des Frakturrisikos bei verminderter Östrogenexpositionszeit (WHI-Studie; *Cauley et al., 2003*).

Die WHI-Studie zeigt weiters, dass es nach Absetzen der HRT (hormone replacement therapy) zwar gleichfalls zu einer Reduktion der Knochendichte kommt, ein einmal erreichter Vorteil jedoch im Vergleich zu Frauen ohne HRT erhalten bleibt. Dieser Nutzen ist nach *Bagger et al. (2004)* bis zu 15 Jahre nach Absetzen der HRT nachzuweisen, andere Daten sprechen für eine zunehmend negative Knochenbilanz (*Trémollières et al., 2001*).

Eine wesentliche Indikation zur HRT stellen Patientinnen mit peri- und postmenopausalen Beschwerden dar. In Hinblick auf die knochenspezifische Wirkung ist dieser therapeutische Ansatz eine frakturpräventive Maßnahme – eine zusätzliche osteoprotektive Therapie, unter Voraussetzung eines regelmäßigen osteologischen Monitorings, ist in den meisten Fällen nicht notwendig.

Die HRT ist differenziert vorzunehmen: Neben der Auswahl des für den jeweiligen Fall geeigneten Präparates ist in erster Linie das so genannte „window of opportunity“ zu

beachten; dieses liegt zwischen der Menopause (letzte vom Ovar gesteuerte Blutung) und etwa dem 60. Lebensjahr. Eine vorzeitige Menopause (vor dem 40. Lebensjahr) bzw. eine frühe Menopause (vor dem 45. Lebensjahr) kann nach Rücksprache mit dem Gynäkologen eine Indikation für eine Hormonersatztherapie darstellen, die bis zum normalen Menopausalalter (im Mittel um das 52. Lebensjahr) durchzuführen ist.

Heterogen sind die Daten in Hinblick auf die Inzidenz von Krebserkrankungen unter HRT, einem marginal erhöhten Brustkrebsrisiko unter kombinierter HRT steht u. a. eine Risikoreduktion hinsichtlich Darmkrebs gegenüber.

III. THERAPIERICHTLINIEN

Die Osteoporose und ihre Therapie stellen ein besonders eindrucksvolles Beispiel dafür dar, dass der Eigenverantwortung des Patienten ein sehr hoher Stellenwert eingeräumt werden muss. Grundvoraussetzung für jede spezifische therapeutische Intervention ist stets der Ausschluss erkennbarer Ursachen einer Osteoporose (sekundäre Osteoporose) und gegebenenfalls die Therapie der Grunderkrankung.

Das oberste Therapieziel ist die Frakturverhinderung. Daher wird jedes therapeutische Konzept auf die Frakturzinzidenz-Senkung untersucht.

3.1. Kalzium und Vitamin D

Für die Prävention der Osteoporose sind Ernährungsmaßnahmen, die auf eine Erhöhung der Kalzium- und Vitamin D-Zufuhr abzielen, von wesentlicher Bedeutung. Es wird daher der vermehrte Genuss z. B. von Milch und Milchprodukten, fetthaltigem Fisch und Gemüse schon ab dem Kindesalter dringend empfohlen. Eine nachhaltige Änderung der Ernährungsgewohnheiten ist auch deshalb sinnvoll, weil latenter Vitamin D- und Kalziummangel nicht nur die normale Skelettentwicklung beeinträchtigen und den Knochenverlust im Erwachsenenalter beschleunigen, sondern auch ein wesentliches Risiko für die Entwicklung anderer chronischer Erkrankungen, insbesondere für das Dickdarm- und Mammakarzinom (Peterlik & Cross, 2009) sowie für kardiovaskuläre Erkrankungen (Dobnig et al., 2008) darstellen kann.

Daten aus einer großen österreichischen Multicenter-Studie (Kudlacek et al., 2003) zeigen, dass die tägliche Kalziumzufuhr mit der Nahrung im Durchschnitt der erwachsenen Bevölkerung nur etwa 600mg/Tag beträgt und damit deutlich unter der international empfohlenen Mindestmenge von 1000–1300mg liegt. Auch die tägliche Vitamin D-Zufuhr liegt mit 100 IE deutlich unter dem Tagesbedarf von 600–800 IE (Ross et al., 2011). Der Ausgleich dieses Defizits durch UV-induzierte Synthese von Vitamin D₃ in der Haut ist auch bei körperlich aktiven Erwachsenen besonders in den Wintermonaten nur schwer möglich; bei älteren und immobilen Personen muss mit einem ganzjährigen Vitamin D-Mangel gerechnet werden.

Die Notwendigkeit einer kombinierten Kalzium/Vitamin D-Supplementation ergibt sich aus der Tatsache, dass in Österreich – so wie in vielen anderen Ländern Europas und in Übersee – ein beträchtlicher Teil der Bevölkerung eine gleichzeitige Unterversorgung mit Kalzium und Vitamin D aufweist (Peterlik et al., 2009). Dieser chronische Mangel führt zu einer Reduktion von mineralisierter Knochenmasse und kann letztlich die Entwicklung einer Osteoporose begünstigen (Peterlik & Cross, 2009). Bei gleichzeitiger Kor-

rektur eines niedrigen Kalzium- und Vitamin D-Status ist eine Reduktion der Hüftfrakturinzidenz um durchschnittlich 20% möglich; im günstigsten Fall, d. h. bei ausreichender Compliance, kann mit einem bis zu 40% niedrigerem Risiko gerechnet werden (Tang et al., 2007).

Gemäß international anerkannten Richtlinien ist eine adäquate Zufuhr von Kalzium und Vitamin D als integraler Bestandteil jeglicher Maßnahme zur Reduktion des Sturzrisikos und des beschleunigten Knochenabbaus und somit zur Verhinderung osteoporotischer Frakturen anzusehen (Übersicht bei Lips et al., 2010).

Die tägliche Einnahme von mindestens 800 IE Vitamin D₃ und 1200mg Kalzium ist bei Hinweisen auf ein hohes Frakturrisiko sowie als Basistherapie bei klinisch manifester Osteoporose angezeigt. Die kombinierte Vitamin D/Kalzium-Supplementation allein genügt allerdings nicht, um eine Osteoporose zu behandeln, stellt aber eine unverzichtbare Ergänzung jeglicher medikamentöser Therapie dar.

Die in einer Studie (Bolland et al., 2010) publizierte Beobachtung, dass die Einnahme von Kalziumsupplementen mit einem um 30% höheren Herzinfarktisiko verbunden ist, ist statistisch nicht einwandfrei erwiesen. Es dürfte sich vielmehr um einen Zufallsbefund handeln, der in der Öffentlichkeit für Verwirrung gesorgt hat. Die Schlussfolgerungen der Autoren haben in der internationalen Fachwelt massive Kritik ausgelöst. Eine im Gegensatz zu dieser Studie methodisch einwandfrei durchgeführte Untersuchung über 5 Jahre (inklusive einer weiteren 4,5 Jahre dauernden Nachbeobachtungszeit) an einer großen Gruppe älterer Frauen (Lewis et al., 2011) zeigt eindeutig, dass eine Kalziumcarbonatzufuhr von 1200mg/Tag zusätzlich zu einer Basiseinnahme von rund 950mg/Tag keinerlei Auswirkung auf das kardiovaskuläre Risiko hat. Eine Kalziummonotherapie dürfte die Knochenfrakturrate nur bei Patienten mit ausgeprägtem Kalziumdefizit deutlicher beeinflussen, sonst geht man derzeit eher von einem günstigen Effekt der Kombination von Kalzium und Vitamin D aus.

Angesichts der hohen Prävalenz der Vitamin D-Insuffizienz in der Bevölkerung kann nur die kombinierte Kalzium/Vitamin D-Supplementation zur Basistherapie der Osteoporose empfohlen werden. Aus zahlreichen großen Studien geht hervor, dass dabei kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse besteht.

Die weit verbreitete Ansicht, dass eine Erhöhung der Zufuhr allein von Vitamin D₃ für die Prävention und Therapie der Osteoporose ausreicht, ist falsch: Der Grund dafür liegt darin, dass die Vitamin D-abhängige Absorption von Kalzium aus dem Darm, durch die ja nur ein Teil des Bedarfs gedeckt werden kann, schon bei relativ geringen Dosen von Vitamin D gesättigt ist. Eine Erhöhung der Dosis hat keinen zusätzlichen Effekt (Need et al., 2008), und ein eventuell bestehendes alimentäres Kalziumdefizit kann dadurch nicht kompensiert werden.

Nur die kombinierte Gabe von Vitamin D₃ und Kalzium ist eine sinnvolle Maßnahme zur Verringerung der Inzidenz osteoporotischer Knochenfrakturen.

In Österreich liegen die Empfehlungen einer täglichen Vitamin D₃-Zufuhr bei 800–1000 IE für den Erwachsenen bzw. 2000 IE für Risikogruppen oder institutionalisierte Personen (*Arznei und Vernunft, 2010*). Mit einem erhöhten Vitamin D-Bedarf ist vor allem während der Schwangerschaft (*Hollis & Wagner, 2006*) und auch im höheren Alter (*Viljakainen et al., 2006*) zu rechnen. In besonderen klinischen Situationen sollte es in der Entscheidung des einzelnen Arztes liegen und von Rahmenbedingungen abhängig gemacht werden, ob nicht im Einzelfall kurzfristig höhere Dosen bis zur Erlangung eines normalen 25(OH)D-Spiegels verordnet werden sollen.

Von einer langfristigen Einnahme von Vitamin D-Supplementen über 4000 IE täglich, wie sie von manchen Seiten für eine optimale Gesundheitsversorgung propagiert wird, ist wegen der noch nicht erforschten möglichen Nebenwirkungen abzuraten.

3.2. Medikamentöse Behandlung der Osteoporose

Therapieziel

Das Ziel der Behandlung einer manifesten Osteoporose besteht in der weiteren Frakturverhinderung über eine Verbesserung der Knochenqualität, einer adäquaten Schmerzbehandlung sowie der Rehabilitation, um eine altersgemäße soziale Reintegration zu ermöglichen.

Die Wirkung von Osteoporose-Therapeutika sollte rasch eintreten und sowohl Wirbel- als auch extravertebrale Frakturen verhindern (*Roux et al., 2004; Harrington et al., 2004*).

Die Effizienz der Behandlung gemessen an der absoluten Risikoreduktion steigt mit zunehmendem Alter (*Papapoulos et al., 2005*). Unter antiresorptiven Therapien besteht weder für Wirbel- noch für extravertebrale Frakturen ein hohes Maß an Assoziation zwischen der Frakturrisikoreduktion und der Knochendichtezunahme (*Delmas & Seeman, 2004*). Letztere erklärt maximal 20% des frakturpräventiven Effekts.

3.2.1. Antiresorptive Substanzen

(Knochenabbau-hemmende Substanzen)

3.2.1.1. Bisphosphonate

Den größten Anteil der derzeit in Verwendung befindlichen osteoprotektiven Substanzen stellen die Bisphosphonate dar. In Österreich sind Alendronat, Risedronat und Etidronat* als perorale Medikation zugelassen, Ibandronat und Zoledronsäure stehen als parenterale Verabreichung zur Verfügung.

Die Wirksamkeit der oralen und parenteralen Bisphosphonate in Hinblick auf Frakturrisikoreduktion und Surrogatparameter wie Knochenmineraldichte bzw. serologische knochen-spezifische Marker wurde im Rahmen einer Vielzahl von kontrollierten Studien (*Liberman et al., 1995; Black et al., 1996; Harris et al., 1999; Chesnut et al., 2004; Black et al., 2007*) nachgewiesen.

10-Jahres-Ergebnisse für Alendronat (Patientengut der Liberman-Studie; *Liberman et al., 1995*) zeigen bei 247 postmenopausalen Patientinnen einen anhaltenden Therapieeffekt und keinerlei Hinweise auf nachteilige Auswirkungen auf die Knochenqualität bei gutem Verträglichkeitsprofil (*Bone et al., 2004*). Für manche Patienten ist gemäß den Ergebnissen einer Extensionsstudie nach 5 Jahren Alendronat-Therapie eine Behandlungspause möglich, ohne das Frakturrisiko signifikant zu erhöhen. Frauen mit hohem Risiko für vertebrale

Frakturen könnten von einer Behandlung über 5 Jahre hinaus jedoch profitieren (*Black et al., 2006*).

Die anhaltende Wirksamkeit von Risedronat (5mg/Tag) hinsichtlich Verringerung vertebraler Frakturen wurde in einer Extensionsstudie über 8 Jahre gezeigt (*Mellström et al., 2004*).

Wenngleich für Alendronat und Risedronat auch orale Darreichungsformen zur Verfügung stehen, die eine 1x-wöchentliche Dosierung erlauben (Alendronat 70mg, Risedronat 35mg), ist der therapeutische Erfolg mit oralen Bisphosphonaten aufgrund der relativ komplizierten Einnahmeverfahren häufig durch mangelnde Therapietreue limitiert. Diese Problematik kann durch den Einsatz intravenöser Bisphosphonate (Ibandronat, Zoledronsäure) umgangen werden.

Parenterale Bisphosphonate

Ibandronat (3mg parenteral alle 3 Monate) verglichen mit der peroralen Verabreichung (2,5mg täglich) ergab eine signifikant bessere Wirksamkeit hinsichtlich BMD-Entwicklung und eine ebenbürtige Wirkung auf die Reduktion des Knochenumbaus (*Delmas et al., 2006*). Das Verträglichkeitsprofil war jenem der oralen Applikationsform vergleichbar, die Inzidenz grippeähnlicher Symptome nach einer Injektion fiel mit 4,9% gering aus.

Zoledronsäure parenteral verfügt im Vergleich zu anderen Bisphosphonaten über die höchste Affinität zur Knochenoberfläche und die höchste antiresorptive Aktivität (*Boonen et al., 2008*). Zoledronsäure, 5mg einmal jährlich als Infusion verabreicht, erwies sich als hochwirksam hinsichtlich Risikoreduktion von vertebrale, nicht-vertebralen und Hüftfrakturen (*Black et al., 2007*). Die jährliche Infusion von 5mg im Anschluss an eine proximale Femurfraktur senkt die Frakturinzidenz und verbessert die Überlebensrate (*Lyles et al., 2007*). Die Mortalitätsreduktion um 28% ist unabhängig von der Verringerung der Frakturraten (*Colón-Emeric et al., 2010*).

Generelle Aspekte der Behandlung mit Bisphosphonaten

Die Einnahmeverfahren für orale Bisphosphonate (mindestens 30 Minuten vor der ersten Tagesmahlzeit in aufrechter Körperhaltung mit einem Glas Leitungswasser unzerkaut einzunehmen) sind wegen publizierter substanzspezifischer unerwünschter Wirkungen im Ösophagus (hämorrhagische Ulzerationen) und in Hinblick auf die Sicherstellung der Resorption unbedingt zu beachten. Gemäß Vergleichsanalysen kann die unterschiedliche Wirksamkeit hinsichtlich Knochenfestigkeit und der gastrointestinalen Verträglichkeit von Bisphosphonaten auch durch Unterschiede der Galenik bedingt sein (*Ringe & Möller, 2008*).

Von der gleichzeitigen Einnahme anderer Medikamente und Nahrungsmittel ist unbedingt abzuraten; für die synchrone Einnahme von Schilddrüsenhormonen und Bisphosphonaten liegen keine expliziten Daten vor.

Atypische Femurfrakturen (subtrochantäre und diaphysäre Frakturen mit horizontaler oder schräger Frakturlinie ohne adäquates Trauma) werden mit einer Bisphosphonat-Langzeittherapie assoziiert (*Shane et al., 2010*) und kontrovers diskutiert. Eine diesbezügliche Analyse von Black et al. negiert dieses Problem (*Black et al., 2010*). Histologische Studien und retrospektive Analysen sprechen nicht für eine erhöhte Prävalenz von Mikrofrakturen bei Alendronat-Anwendung über 5 Jahre hinaus (*Chapurlat et al., 2007; Schilcher et al., 2011; Rizzoli et al., 2011; Audran et al., 2011*).

* Etidronat findet in Österreich zugunsten anderer Bisphosphonate kaum Verwendung

Im Rahmen der Verwendung von Bisphosphonaten in der onkologischen Indikation und Dosierung wurde über Fälle von *Kieferosteonekrosen* je nach Tumorentität bei etwa 1–15% der Patienten berichtet (Stopeck et al., 2010; Reid, 2009; Abu-Id et al., 2008). In der Osteoporose-Indikation wird dieses unerwünschte Ereignis sehr selten gesehen (1 Ereignis pro 20.000–100.000 Patientenjahre; Khan et al., 2009; Rizzoli et al., 2008); es bestehen somit Unterschiede zwischen onkologischen und osteologischen Studiendaten (Hadjji et al., 2011). Aus Sicherheitsaspekten wird empfohlen, die Therapie in der onkologischen Indikation 6 Wochen vor sowie nach einer kieferchirurgischen Manipulation zu pausieren (Fehm et al., 2009). In der osteologischen Indikation sollte während der Behandlung ein zahnärztliches Monitoring erfolgen.

Darüber hinaus sollte bei Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren (Chemo- oder Radiotherapie bei Karzinomen sowie Kortikosteroidmedikation, aber auch mangelnde Mundhygiene) vor und während der Behandlung ein zahnärztliches Monitoring erfolgen.

Unter Zoledronsäure wurden vereinzelt Fälle von *Vorhofflimmern* berichtet, deren vermehrtes Auftreten im Rahmen der HORIZON RFT-Studie nicht bestätigt werden konnte (Black et al., 2007). Auch Metaanalysen und Reviews zeigen keine Erhöhung des Risikos (Lok et al., 2009; John Camm, 2010).

Die häufig während der Erstinfusion von Zoledronsäure auftretende praxisrelevante Problematik des „Flu-like-Syndroms“ (grippeähnliche Symptome) relativiert sich mit zunehmender Therapiedauer und kann mit Paracetamol/NSARs in den meisten Fällen gemildert werden.

Allgemeine Kontraindikationen für Bisphosphonate

Kontraindiziert sind Bisphosphonate bei Überempfindlichkeit und Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance ≤ 30 ml/Min), ebenso bei Hypokalzämie und Vitamin D-Defizit, wobei nach Korrektur des Vitamin D-Spiegels und der Hypokalzämie die Behandlung durchgeführt werden kann.

Unter Bisphosphonaten kann es zu einer Beeinträchtigung der Kreatinin-Clearance* kommen, was v. a. bei parenteraler Applikation von Bedeutung ist. Dieses Problem kann durch gute Hydratation des Patienten, langsame Infusionsgeschwindigkeit und Gabe eines größeren Infusionsvolumens abgeschwächt werden.

Alendronat

- Therapie der postmenopausalen Osteoporose zur Verringerung von Frakturen
- Therapie einer Osteoporose bei Männern, um Frakturen zu verhindern
- Therapie und Prävention der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose
- Zunahme der KMD an allen Skelettregionen
- Wirksamkeitsnachweis über 7 und 10 Jahre
- Risikoreduktion vertebraler sowie nicht-vertebraler Frakturen und von Hüftfrakturen mit vorangegangenen oder ohne vorangegangene Frakturen

Dosierung: 10mg/d bzw. 70mg 1x wöchentlich; GK-induzierte Osteoporose: 5mg/Tag, bei postmenopausalen Frauen ohne Östrogensatz 10mg/Tag (siehe Fachinformation)

* Alendronat/Zoledronsäure kontraindiziert bei Kreatinin-Clearance < 35 ml/min; Ibandronat/Risedronat kontraindiziert bei Kreatinin-Clearance < 30 ml/min

Risedronat

- Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Verringerung des Risikos vertebraler Frakturen und Hüftfrakturen
- Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko
- 8-Jahres-Daten (in Österreich Erstverordnung nur bei Männern möglich)
- Risikoreduktion vertebraler Frakturen unter Glukokortikoid-Langzeitgabe (> 6 Monate bei $> 7,5$ mg/d Prednisolonäquivalent) (Reid et al., 2000)

Dosierung: 5mg/d oder 35mg/Woche; 35mg/Woche auch zur Behandlung der Osteoporose bei Männern mit hohem Frakturrisiko zugelassen

Ibandronat

- Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko
- Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen
- 7-Jahres-Daten
- Wirkung auf Hüftfrakturen liegt nur bei Subgruppenanalysen vor

Dosierung: 3mg alle 3 Monate als intravenöse Injektion (in Österreich ist nur die parenterale Form erhältlich)

Zoledronsäure

- Behandlung von Frauen in der Postmenopause und Männern mit Osteoporose
- Behandlung Glukokortikoid-induzierter Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko
- Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen und Hüftfrakturen
- Mortalitätsreduktion bei Gabe nach Hüftfrakturen (zur Sekundärprävention)
- 5-Jahres-Daten

Dosierung: einmal jährlich 5mg in 100ml wässriger Lösung per infusionem

3.2.1.2. Denosumab

Mit Denosumab steht ein neues antiresorptives Therapiekonzept zur Verfügung. Der vollhumane, monoklonale Antikörper ist gegen den neben Endothelzellen, T-Lymphozyten und synovialen Fibroblasten auch von Osteoblasten produzierten „receptor activator of nuclear factor- κ B Liganden“ (RANKL) gerichtet (Boyle et al., 2003), einem Zytokin, das für die Bildung, Aktivität und das Überleben von Osteoklasten essentiell ist. Durch die Bindung von Denosumab an den RANKL wird dessen Interaktion mit seinem Rezeptor (RANK) an der Oberfläche von Osteoklasten und deren Vorstufen verhindert. Denosumab inhibiert somit über seine Bindung an RANKL die osteoklastenmedierte Knochenresorption, was aus osteologischer Sicht von Relevanz ist.

Die Phase-II-Studie von Miller et al. (2008) weist signifikante BMD-Anstiege an LWS und Hüfte bei gleichzeitig niedrigen Knochenbauparametern nach, ebenso die Verlängerungsphase dieser Studie (Miller et al., 2011).

In der Phase-III-Studie DEFEND erzielte Denosumab ebenfalls einen signifikanten Anstieg der BMD an der LWS,

wobei die Wirkung bei früh- und spätmenopausalen Patientinnen vergleichbar war (RCT*, 24 Monate; *Bone et al., 2008*).

Eine signifikante Verringerung des relativen Risikos für neue Wirbelkörperfrakturen, Hüftfrakturen bzw. nicht vertebrale Frakturen gegenüber Placebo wiesen *Cummings et al. (2009)* in der FREEDOM-Studie über 36 Monate nach (60mg s.c.; Alter: 60–90; T-Score zwischen –2,5, und –4,0). Die offene, über 10 Jahre angelegte FREEDOM-Verlängerungsstudie ergab in den ersten 4 Jahren (*Papapoulos et al., 2010*) einen weiteren BMD-Anstieg an LWS bzw. der Hüfte. Rezente Daten zeigen, dass die Behandlung mit Denosumab über den Zeitraum von 8 Jahren mit kontinuierlichen Zuwächsen der Knochendichte an der LWS bzw. an der Hüfte sowie einer anhaltenden Reduktion der Knochenumbaumarke assoziiert ist (*McClung et al., 2011*).

Vergleichsstudien von Denosumab gegenüber Alendronat sprechen für signifikant größere BMD-Zuwächse an der Hüfte, am Schenkelhals, dem Trochanter major, der LWS und dem Radius bei gleichzeitig stärkerer Reduktion des Knochenumbaus zugunsten des Antikörpers (DECIDE – Denosumab 60mg alle 6 Monate bzw. Alendronat 70mg 1x/Woche; 12 Monate; STAND – primärer Endpunkt: BMD an der Hüfte) (*Brown et al., 2009; Kendler et al., 2010*).

Bei Patientinnen, die bis zu sechs Jahre lang Denosumab erhielten, wurden keine klinisch relevanten Veränderungen der Serumkreatinin- und Elektrolytwerte beobachtet. Eine Post-hoc-Analyse der FREEDOM-Studie ergab keine signifikanten Unterschiede in den Wirksamkeitsdaten zwischen Subgruppen mit eingeschränkter und normaler Kreatininclearance (*Jamal et al., 2010*). Dies wird als Hinweis darauf gewertet, dass Denosumab auch bei höhergradig eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich Stadium IV, i. e. GFR 15–29ml/min) eingesetzt werden kann.

In einer Sicherheitsanalyse der gepoolten Daten der FREEDOM- und DEFEND-Studie wurde unter Denosumab versus Placebo eine um absolute 0,5% höhere Rate an Malignomen verzeichnet; in Hinblick auf die Mammakarzinom-Rate zeigte sich mit 0,4% unter Denosumab gegenüber 0,2% unter Placebo kein statistisch signifikanter Unterschied.

Denosumab

- Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko
- Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko
- Denosumab ist auch geeignet für Patienten mit chronischer Nierensuffizienz einschließlich Stadium IV (GFR 15–29ml/min)

Die Subgruppenanalyse der FREEDOM-Studie legt einen besonderen Nutzen nahe für:

- Patientinnen über 75 Jahre mit Osteoporose
- Patientinnen mit einem T-Score $\leq -2,5$ am Schenkelhals
- Patientinnen über 70 Jahre mit einem T-Score $\leq -3,0$ und einer prävalenten WKF

Dosierung: 60mg s.c. zweimal jährlich

Kontraindikationen: Hypokalzämie; vor Beginn einer Behandlung mit Denosumab sollte eine Hypokalzämie ausgeschlossen/korrigiert werden.

In einer klinischen Studie mit über 7.800 Frauen mit postmenopausaler Osteoporose wurden unter Denosumab gegenüber Placebo über mehr ernsthafte, zu Hospitalisierung führende Infektionen berichtet. Ernsthafte Infektionen der Haut, des Abdomens, des Harntrakts und der Ohren traten ebenso häufiger unter Denosumab auf wie Endokarditiden. Die Inzidenz opportunistischer Infektionen war zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen, die Gesamtinzidenz von Infektionen vergleichbar.

Patienten unter gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie bzw. Immunsupprimierte könnten einem erhöhten Risiko für ernsthafte Infektionen unterliegen.

3.2.1.3. Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs)

Ergänzend zu den Ausführungen im Konsensuspapier Osteoporose 2007 ist Raloxifen, dessen Wirksamkeit bei postmenopausalen Frauen aller Altersgruppen gezeigt wurde, hinsichtlich vertebraler Frakturen als Behandlung der postmenopausalen Osteoporose indiziert.

Raloxifen besitzt neben seinen knochenspezifischen Wirkungen auch positive Effekte in anderen Geweben: So konnte etwa in großen, randomisierten Studien zur Frakturprävention auch eine Verringerung der Inzidenz von Östrogenrezeptor-positiven Mamma-Karzinomen beobachtet werden (*Siris et al., 2005; Martino et al., 2004*). Raloxifen vermindert auch in einem nicht in Bezug auf ein erhöhtes Frakturrisiko ausgewähltem Kollektiv von älteren Frauen mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen Wirbelkörperfrakturen über einen Verlaufszeitraum von mehr als 5 Jahren. Eine fraktursenkende Wirkung auf periphere Frakturen wurde nicht beobachtet (*Ensrud et al., 2008*).

Raloxifen

- Behandlung der postmenopausalen Osteoporose
- Verminderung von vertebralen Frakturen
- Reduktion des Mammakarzinomrisikos

Dosierung: 60mg/d per os

Kontraindikationen: gebärfähige Frauen, bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene venöse thromboembolische Ereignisse, eingeschränkte Leberfunktion einschließlich Cholestase, schwere Nierenschädigung, ungeklärte Uterusblutungen, Verdacht auf Endometriumkarzinom

3.2.2. Anabole Therapie (Osteoblastenstimulation)

Parathormon (PTH)

In der EU sind zwei Parathormone, Teriparatid (PTH 1-34) und das PTH 1-84 als osteoanabol wirksame Substanzen zugelassen. Die Therapiedauer bei beiden Substanzen ist auf 24 Monate beschränkt. Im Anschluss daran sollte eine antiresorptive Therapie durchgeführt werden, um den neu gebildeten Knochen zu erhalten und eine vollständige Mineralisation zu gewährleisten.

Der Wirkungsmechanismus von intermittierend verabreichtem Parathormon scheint sich im Frühstadium hauptsächlich über eine Aktivierung zuvor ruhender Knochenbelegzellen zu entfalten, später dürften auch Osteoblastenproliferationsfördernde und die Apoptose der Osteozyten hemmende Effekte hinzukommen. Der Einsatz von Parathormon resultiert in einem Anstieg der Knochenmasse, der sich im Lendenwirbelsäulenbereich, gemessen mittels DXA,

* RCT: randomized, controlled trial

im Ausmaß von etwa einer Standardabweichung (=10%) bewegt (Black et al., 2003; Greenspan et al., 2007; Hodsman et al., 2003). Der Knochendichteanstieg kortikaler Messstellen hingegen ist anfänglich oft noch wenig eindrucksvoll, da durch eine Steigerung der intrakortikalen Umbauvorgänge einerseits höher mineralisierter (alter) Knochen durch noch weniger mineralisierten (jungen) Knochen ersetzt wird und geometrische Effekte auf den Knochendurchmesser den wahren anabolen Effekt vorerst maskieren. QCT-Analysen und histomorphometrische Studien zeigen Knochenmassezunahmen von 30–50%.

Die 18-monatige Behandlung mit Teriparatid führte bei Frauen mit manifester Osteoporose zu einer signifikanten Reduktion des vertebrealen und nicht-vertebralen Frakturrisikos (Neer et al., 2001), unabhängig vom Ausmaß prävalenter Frakturen (Gallagher et al., 2005) und unabhängig von der Zunahme der Knochenmineraldichte (Chen et al., 2006).

Die Ergebnisse der European Forsteo Observational Study (EFOS) zeigen, dass das Frakturrisiko bei postmenopausalen Frauen mit schwerer Osteoporose im Verlauf der Therapie mit Teriparatid sinkt. Die Inzidenz klinischer vertebrealer und nicht-vertebraler Frakturen konnte über die Dauer von 18 Monaten der Behandlung verringert werden, wobei sich eine Reduktion der Risiko-adjustierten Ergebnisse in der Zeitspanne zwischen 30 und 36 Monaten um 74% verglichen mit den ersten 6 Monaten ergab ($p < 0,001$). Eine Verbesserung von Rückenschmerzen erfolgte rasch und am deutlichsten in den ersten drei Behandlungsmonaten und konnte während einer 18 Monate dauernden Nachbeobachtungszeit aufrecht erhalten werden. (Fabrleitner-Pammer et al., 2011)

Für PTH (1-84) liegen Daten bezüglich Reduktion der Inzidenz vertebrealer Frakturen unabhängig vom Ausmaß prävalenter Frakturen vor (Greenspan et al., 2007).

Unspezifische Nebenwirkungen einer Parathormon-Therapie, welchen in der Regel keine klinische Relevanz zukommt, sind Nausea und Kopfschmerzen. Der Anstieg des Serumkalziums wird unter PTH 1-84 gegenüber Teriparatid häufiger beobachtet. Die Unterschiede beider Parathormone dürften auf das unterschiedliche pharmakokinetische Profil zurückzuführen sein (Satterwhite et al., 2010); weiters ist anzumerken, dass die Studiendesigns beider Parathormone unterschiedlich konzipiert wurden und auf voneinander abweichenden Patientenpopulationen beruhen.

Die Behandlung mit Parathormon erscheint sinnvoll bei Patienten, bei welchen trotz eines suffizienten Behandlungsregimes mit einer evidenzbasierten osteoprotektiven Therapie:

- eine weitere vertebrale oder nicht-vertebrale Fraktur auftritt (bei vertebrealen Frakturen auch morphometrische)
- ein auffälliger Knochendichteverlust auftritt, der deutlich über dem LSC (least significant change)-Wert des Gerätes liegt
- laborchemisch und histologisch der Befund einer deutlichen low-turnover-Osteoporose mit im Vordergrund stehendem Strukturverlust nach erster Fraktur bei besonderen klinischen Aspekten erhoben wird.

Bei Behandlung mit PTH sollte eine Kontrolle des Serumkalziumspiegels 1, 3 und 6 Monate nach Therapieeinleitung durchgeführt werden; bei Teriparatid wird eine solche Kontrolle nicht verlangt, ist aber aufgrund des Wirkmechanismus von PTH empfehlenswert.

Parathormon Teriparatid

- Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko
- Behandlung der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko
- Signifikante Reduktion der Inzidenz vertebrealer und extravertebraler Frakturen bei postmenopausalen Frauen
- 36-Monatsdaten zur Reduktion des Frakturrisikos und der Abnahme von Rückenschmerzen

Dosierung: 20mcg täglich s.c. (Abdomen oder Oberschenkel)

PTH 1-84

- Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Hochrisikopatienten mit hohem Frakturrisiko
- Signifikante Reduktion der Inzidenz vertebrealer, nicht aber von extravertebralen Frakturen

Dosierung: 100mcg täglich s.c.

Absolute Kontraindikationen für eine PTH-Therapie:

Nicht abgeschlossenes Knochenwachstum, Malignome des Skelettsystems inkl. Metastasen, Strahlentherapie, bei der das Skelett im Strahlenfeld war, Hyperkalzämie, Hyperparathyreoidismus; schwere Niereninsuffizienz ($< 30 \text{ ml/min}$), ein erhöhtes Osteosarkom-Risiko, hochgradig eingeschränkte Leberfunktion (PTH 1-84) sowie Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht empfohlen bei:

Kausal anders behandelbaren sekundären Osteoporosen (z. B. Hypogonadismus, Malabsorption), Osteomalazie, Nierensteinen (aktuell oder kürzlich), mittelschwerer Niereninsuffizienz oder Patientinnen mit Orthostaseproblemen

3.2.3. Anderswirkende Substanzen

Strontiumranelat (SR)

Strontiumranelat verfügt sowohl über einen anabolen als auch einen antiresorptiven Effekt. In einem umfassenden Phase III-Programm wurde gezeigt, dass unter einer Dosierung von 2g SR täglich das Risiko für vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen reduziert wird. Frakturdaten belegen nach 4 Jahren eine Reduktion des Risikos von Wirbelkörper- und nicht-vertebraler Frakturen von 33% (SOTI-Studie) (Reginster et al., 2005; Meunier et al., 2004).

Die anhaltende Wirksamkeit und gute Verträglichkeit von Strontiumranelat wurde in der Extensionsstudie von TROPOS und SOTI für einen Zeitraum von 10 Jahren bestätigt (Reginster et al., 2010) ebenso wie der Effekt auf die BMD (Reginster et al., 2009). Ferner liegen Daten zur fünfjährigen Behandlung mit Strontiumranelat bei Frauen über 80 Jahren vor, wobei das Risiko für vertebrale Frakturen um 31%, jenes für nicht-vertebrale Frakturen um 27% und das Hüftfrakturrisiko um 24% gesenkt werden konnten (Seeman et al., 2010).

Statische Histomorphometriedaten einer unkontrollierten Knochenbiopsiestudie zeigen eine Zunahme des trabekulären Knochenvolumens von 30% bei Patienten, die im Anschluss an eine mehrjährige Bisphosphonattherapie über ein Jahr Strontiumranelat erhielten (Busse et al., 2010).

In klinischen Studien wurde laut Fachinformation ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Strontiumranelat und der Zunahme der jährlichen Inzidenz von venösen Thromboembolien beobachtet, der in einer retrospektiven Kohortenstudie nicht gefunden wurde (Breart et al.,

2009; Osborne et al., 2010).

Die außergewöhnlich hohe Zunahme der mittels DXA-Methode erfassten BMD unter Therapie mit Strontiumranelat ist unter anderem auf das höhere Atomgewicht des in der Knochenmatrix eingelagerten Strontiums im Vergleich zu Calcium zurückzuführen.

Strontiumranelat

- Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zur Verringerung des Frakturrisikos
- 10-Jahres-Daten

Dosierung: 2g/d zwischen den Mahlzeiten (2h nüchtern)

Kontraindikationen: Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <30ml/min; bei 30–70ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich)

3.2.4. Andere

3.2.4.1. Calcitonin und Tissue Specific Steroids (Tibolon)

In Anbetracht der Verfügbarkeit potenterer osteoprotektiver Substanzen hat die Behandlung der Osteoporose mit Calcitonin zwischenzeitlich an Bedeutung verloren. Dasselbe gilt für die Behandlung mit Tibolon. Einen möglichen Stellenwert hat die Calcitonintherapie bei Patienten mit akuter schmerzhafter Fraktur als zusätzliche kurzfristige Therapie und bei prämenopausalen Patientinnen mit osteoporotischen Frakturen.

3.2.4.2 Fluorid

Fluoridionen wurden zur Behandlung der Osteoporose eingesetzt. Obwohl Fluoridpräparate nach wie vor zugelassen sind, besitzt dieses Therapiekonzept in Hinblick auf das Qualitätsproblem des neugebildeten Ersatzknochens nach Auffassung des Experten-Boards nur mehr medizinhistorische Bedeutung.

3.2.4.3. Vitamin D-Metabolite

Calcitriol wurde für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose 1980, Alfacalcidol 2005 zugelassen. Beide Substanzen besitzen nach Meinung des Experten-Komitees keinen Stellenwert im Rahmen einer evidenzbasierten Osteoporose-Behandlung.

3.2.4.4. Anabolika

Es gibt Hinweise für die direkte Wirkung von Nandrolondecanoat auf die Knochenzellen (Frisoli et al., 2005); allerdings fehlen aussagekräftige Frakturdaten. Die muskelaufbauende und kraftfördernde Wirkung der Anabolika kann in Einzelfällen zusätzlich zur Osteoporosetherapie nützlich sein.

3.3. Schmerztherapie

Die Schmerztherapie bedarf der klinisch-diagnostischen Differenzierung. Eine adäquate Schmerzbehandlung ermöglicht eine frühere Rehabilitation der Patienten und unterliegt den Kriterien des WHO-Stufenschemas zur Schmerztherapie und den Empfehlungen der Österreichischen Schmerzgesellschaft einschließlich physikalisch-therapeutischer Maßnahmen.

3.4. Operative Maßnahmen am Bewegungsapparat

Brüche eines oder mehrerer Wirbelkörper, hüftgelenksnahe Oberschenkelbrüche, handgelenksnahe Speichenbrü-

che und Oberarmkopfrübrüche sind die häufigsten osteoporotischen Frakturen. Das Ausmaß der osteoporotischen Fraktur beeinflusst die Wahl der Operationstechnik und Implantate bei orthopädischen und unfallchirurgischen Eingriffen (siehe Konsensus-Statement der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel ÖGKM, der Österreichischen Gesellschaft für Unfallchirurgie ÖGU und der Österreichischen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie ÖGO; Blauth et al., 2009).

Bei schmerzhaften Wirbelkörperkompressionsfrakturen wird als minimal-invasives Verfahren die Zementaugmentation (Vertebroplastie/Ballon-Kyphoplastie) zur Stabilisierung und Fixierung der Frakturen angewandt. Das Einbringen von Knochenzement führt zu einer unmittelbaren signifikanten Schmerzreduktion bei gleichzeitiger Belastungsstabilität und Möglichkeit der früheren Mobilisierung. Der Zeitpunkt zwischen Frakturereignis und interventioneller Therapie muss der individuellen Situation des Patienten angepasst werden.

Beide Methoden zeigen in Bezug auf schnelle Schmerzreduktion und Mobilitätsverbesserung ähnliche Resultate (Taylor et al., 2007, McGirt et al., 2009). Bezüglich der Vertebroplastie weisen randomisierte, placebokontrollierte Studien hinsichtlich Schmerz, schmerzbedingte Einschränkung der Funktionsfähigkeit und Lebensqualität keine Signifikanz im Hinblick auf die Nachhaltigkeit auf (Kallmes et al., 2009; Buchbinder et al., 2009).

Auch der Vergleich zwischen Ballon-Kyphoplastie und einem konservativen Therapieregime nach rezenter Wirbelkörperfraktur ergab bezüglich Verbesserung von Schmerzen, Funktionalität und Lebensqualität keine signifikanten gruppenspezifischen Unterschiede (Wardlaw et al., 2009).

Die klinische Erfahrung zeigt, dass im Einzelfall durch beide minimal-invasive Methoden unmittelbar nach Auftreten von Wirbelkörperfrakturen eine rasche Schmerzfremheit und somit frühe Mobilisierung möglich ist. Die MRT-Untersuchung kann zwischen frischer und alter Fraktur differenzieren und muss vor Durchführung dieser Therapien durchgeführt werden. Voraussetzung ist die intakte Hinterwand des Wirbelkörpers in Hinblick auf Verhinderung neurologischer Komplikationen.

Trotzdem stellt das konservative Therapieregime die First-line-Therapie von Wirbelkörperfrakturen dar (Arznei und Vernunft, 2010).

Zur Mobilisierung nach Wirbelkörperfraktur richtet sich die Indikation eines Stützmieders nach der Schmerzintensität; Mieder sollten nur solange wie nötig und möglichst kurz eingesetzt werden. Für die erste Mobilisierungsphase reicht anstelle eines Mieders oftmals eine externe Unterstützung aus. Die nach dem Rucksackprinzip entwickelten Orthesen bewirken propriozeptiv eine Haltungsverbesserung ohne Muskelatrophien (Pfeifer et al., 2004a).

Die Frakturversorgung an den langen Röhrenknochen sollte wie bei einem Nicht-Osteoporose-Patienten durchgeführt werden, wobei der Einsatz von winkelstabilen Implantaten eine deutlich höhere Stabilität bringt. Voraussetzung für eine möglichst kurze Immobilisation ist eine belastungsstabile Osteosynthese, speziell an der unteren Extremität. Bei Fragilitätsfrakturen und hinsichtlich der Krafteinwirkung nicht eindeutig klassifizierbaren Frakturen ist eine Osteoporose-Abklärung unbedingt in die Wege zu leiten. In Hinblick auf ein Osteoporose-spezifisches Vorgehen wird auf das Konsensuspapier „Osteoporose. Prävention und Therapie“

(2007) sowie das Konsensus-Statement der ÖGKM, der Österreichischen Gesellschaft für Unfallchirurgie und der Österreichischen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Chirurgie (Blauth et al., 2009) verwiesen.

Eine sofort wirksame Möglichkeit zur Frakturprävention sind Hüftprotektoren, welche die Aufprallenergie eines Sturzes im proximalen Femurbereich reduzieren sowie hüftgelenknahe Frakturen verringern können. Allerdings sind sie durch veraltete Designs technisch schwer einsetzbar, sodass die Compliance gering ist.

3.5. Physikalische und rehabilitative Maßnahmen

Etwa ein Drittel der Personen über 65 Jahre, die im eigenen Haushalt leben, stürzen jährlich; bei Bewohnern von Heimen ist der Anteil höher (Arznei & Vernunft, 2010).

Bewegung und körperliche Aktivität zur Steigerung der Knochenstabilität und Reduktion des Sturzrisikos sollen individuell und in Abhängigkeit vom Patientenalter sowie dessen physischen und mentalen Zustand durchgeführt werden (Bonner et al., 2003).

Die physiologische Gewichtsbelastung durch flottes Gehen, Gymnastik (exklusive Unterwassergymnastik und Schwimmen) sowie Kraft- oder Widerstandstraining vermag auch bei postmenopausalen Frauen einen positiven Einfluss auf die Knochendichte auszuüben (Bonaluti et al., 2002; Pfeifer et al., 2004b).

Körperliches Training ermöglicht es weitgehend unabhängig vom maximal erreichten Niveau eine gute und für ein selbständiges Leben ausreichende Leistungsfähigkeit bis ins hohe Alter hinein zu erhalten. Muskelmasse und Knochenfestigkeit stehen miteinander in Korrelation. Der Erhaltung, bzw. Verbesserung der Muskelkraft ist neben dem Training der Ausdauer und der Beweglichkeit im Übungsprogramm eine große Bedeutung zuzumessen. Ein weiterer wesentlicher Faktor zur Senkung des Sturzrisikos ist in einer Verbesserung der Gleichgewichtsfähigkeiten der Patienten zu finden.

Ein effektives Trainingsprogramm zur Osteoporoseprävention und zur Osteoporosetherapie muss individuell abgestimmt werden. Das Training, bestehend aus Kraft-, Koordinations-, Ausdauer- und Beweglichkeitsübungen muss an die vorhandene Leistungsfähigkeit des Patienten, was Intensität, Art und Umfang betrifft, richtig dosiert und adaptiert werden.

Ferner bilden Umfeldsanierung, bzw. Anpassungen (Haltegriffe im Badezimmer, rutschfeste Matten, Beleuchtung, Entfernung von Stolperfallen, Brillen, Gehhilfen etc.), graduierte Eliminierung von psychotropen Medikamenten bzw. ein multidisziplinäres, multifaktorielles Sturzrisiko-Interventionsprogramm weitere Maßnahmen zur Senkung des Sturzrisikos.

Ziel eines präventiven aber auch rehabilitativen Osteoporosetrainings ist die Durchführung richtig dosierter und adaptierter Bewegungsmodule in einem Trainingsprogramm. Es sollte gelingen, die Patienten von der großen Bedeutung eines aktiven Lebensstiles zu überzeugen, um mehr an körperlicher, aber auch geistiger und sozialer Aktivität in ihren ganz persönlichen Alltag zu bringen.

IV. THERAPIEKONTROLLEN

Als Maßnahmen zur Therapiekontrolle stehen neben der klinischen Kontrolle einschließlich Messung der Körpergröße das Röntgen, die Densitometrie sowie die Messung von

Anbau- bzw. Abbaumarkern des Knochenstoffwechsels zur Verfügung.

Knochendichtemessungen in Serie sollten am selben Gerät unter Beachtung des least significant change und nur bei Vorliegen einer Indikation im Hinblick auf therapeutische Konsequenzen durchgeführt werden. Abstände von drei Jahren haben sich in der Praxis bewährt. Bei bestimmten Risikogruppen, zum Beispiel nach Organtransplantationen und unter hochdosierter Glukokortikoidtherapie bzw. nach Chemotherapie, können diese bereits nach sechs Monaten oder einem Jahr sinnvoll sein. Röntgenuntersuchungen der Wirbelsäule sollten in Abhängigkeit von Alter, Körpergrößenverlauf, Änderung des Beschwerdezustandes im Vergleich zum Ausgangsbefund (z. B. bei Verdacht auf neue Fraktur) durchgeführt werden.

Die Bestimmung von Knochenumbauparametern hat sich in der Praxis als wertvolle Ergänzung in der Abklärung von metabolischen Knochenerkrankungen erwiesen. Als Anbaumarker stehen die knochenspezifische alkalische Phosphatase, das Osteokalzin sowie PINP zur Verfügung.

Abbaumarker sind die Fragmente von Kollagen Typ I (NTX im Harn und CTX im Serum), die Pyridinoline im Harn sowie die TRAP 5b (Tartrat resistente alkalische Phosphatase).

Es besteht eine unterschiedliche intraindividuelle Variabilität der einzelnen Marker, die u. a. von der Tageszeit der Blutabnahme, dem Nüchternstatus, den Transportbedingungen sowie der analytischen Variabilität abhängig ist. Ihre Wertigkeit ist jedoch bei standardisierter Abnahme in der Gesamtschau der Befundsituation, bezüglich der Frakturrisikoabschätzung sowie der Therapiekontrolle gegeben. Weiters sind sie zur Überprüfung und Verbesserung der Patientencompliance und zur Erfassung von Non-Respondern geeignet.

Laut DVO (2009) ist die Datenlage zur Änderung des individuellen Frakturrisikos in Abhängigkeit von der Änderung der Umbaumarker aber gegenwärtig zu unsicher für einen Einsatz im Praxisalltag.

V. ALLGEMEINE

ÜBERLEGUNGEN ZUR DIFFERENZIALTHERAPIE

Kombinationen einzelner Substanzen sind theoretisch vorstellbar. Es liegen positive Ergebnisse zur Kombination von Zoledronsäure und Teriparatid vor (Cosman et al., 2011), allerdings kann mangels Daten hinsichtlich eines additiven Benefits auf das Frakturrisiko eine generelle Empfehlung zur Kombination von Substanzen mit vorwiegend antiresorptivem Wirkungsmechanismus und knochenanbaufördernden Medikamenten gegenwärtig nicht gegeben werden. Nach osteoanaboler Therapie ist die Weiterführung einer antiresorptiven Therapie indiziert.

Die derzeit zur Verfügung stehenden Therapeutika greifen auf unterschiedlichen Wegen in den Knochenstoffwechsel und die Knochenumbauvorgänge ein und besitzen ein unterschiedliches Profil hinsichtlich Warnhinweisen und absoluter Kontraindikationen. Daher sind differentialtherapeutische Überlegungen legitim.

Abbildung 1 zeigt Kontraindikationsfelder für die derzeit verwendeten Osteoporosetherapeutika. Die Patientenzielgruppen für die Verwendung von SERMs und Strontiumranelat sind altersmäßig eingegrenzter zu betrachten als für andere Therapeutika. Dies hat damit zu tun, dass für

Abbildung 1

Aspekte der medikamentösen Differentialtherapie der Osteoporose

	Kalzium	BIS oral	BIS iv	Denosumab	SERMs	Strontium	PTH
Magen/Darm							
Niere							
Leber							

Zusammenstellung nach Dobnig, 2011

SERMs primär gute Daten bei der Prävention von Wirbelkörperfrakturen, nicht jedoch bei nicht-vertebralen Frakturen bzw. Hüftfrakturen erzielt wurden und Strontiumranelat vorwiegend gute Langzeitdaten gerade im älteren Patientenkollektiv gezeigt hat und weniger bei jüngeren Osteoporosepatientinnen untersucht wurde.

Bei Problemen mit dem **Magen/Darmtrakt** muss man unter Umständen anstatt zu Kalziumsupplementen zu einer kalziumbetonten Ernährung raten und auch hier auf einen ausgeglichenen Vitamin D-Haushalt achten. Strontiumranelat und insbesondere orale Bisphosphonate sind hier keine gute Erstoption, Letztere sind kontraindiziert.

Bei **eingeschränkter Nierenfunktion** (im Zweifel GFR berechnen!) verbieten sich die meisten Präparate. Für Patientinnen mit chronischen Nierenerkrankungen einschließlich Stadium IV (GFR 15–29 ml/min) ist Denosumab zukünftig vermutlich eine gute Therapieoption. In dieser Subgruppe konnten in der Zulassungsstudie neben BMD-Anstiegen auch vertebrale Fraktursenkungen gezeigt werden, die gleich hoch ausfielen wie in anderen Nierenfunktionskategorien (in einer deskriptiven Analyse). Die Verschreibung von SERMs bzw. Parathormon verbietet sich bei **eingeschränkter Leberfunktion** ebenso wie u. U. die Verwendung peroraler Bisphosphonate, wenn die Möglichkeit eines portalen Hypertonus besteht.

Die unter Raloxifen und Strontiumranelat beschriebenen **thromboembolischen Ereignisse** sollten in die therapeutischen Überlegungen einbezogen werden.

Bei **Hypokalziämien bzw. Verdacht auf osteomalatische Begleitkomponente** dürfen hochpotente Resorptionshemmer erst dann zum Einsatz kommen, wenn der Kalzium- und Vitamin D-Mangel adäquat korrigiert wurde.

Bei Patienten mit **Autoimmunerkrankungen**, die auf eine biologische Therapie eingestellt sind, sollte eine gleichzeitige Behandlung mit einem weiteren Biologikum vermieden werden, da diesbezüglich zu wenig Daten vorliegen.

Glukokortikoid-induzierte Osteoporose

Eine Vielzahl von Erkrankungen im Bereich der Inneren Medizin wie beispielsweise chronisch-entzündliche rheumatische Erkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen COPD, chronisch entzündliche Darmerkrankungen und Zustände nach Organtransplantationen bedingen eine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden.

Das Ausmaß der dadurch verursachten Nebenwirkungen auf den Knochenstoffwechsel (Verringerung der Osteoblastenaktivität, Steigerung der Osteoklastenaktivität) hängt vor allen Dingen von der verwendeten Dosierung und der Therapiedauer ab. 5mg Prednisolon-Äquivalent täglich, verabreicht länger als 3 Monate, beschleunigen den Knochenabbau und wirken sich negativ auf die Knochenneubildung aus.

Als weitere Faktoren der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose sind Störungen der Kalziumresorption, eine verstärkte Kalziumexkretion durch die Niere sowie Auswirkungen auf die Produktion von Sexualhormonen zu nennen.

Aufgrund des sehr raschen Mineralverlustes zu Beginn der Therapie mit Glukokortikoiden sind engmaschige Verlaufskontrollen der Knochendichte-Messung, in jährlichen oder sogar halbjährlichen Abständen, anzuraten. Bei jeder länger anhaltenden Glukokortikoid-Therapie (0,1mg Prednisolonäquivalent pro kg KG bzw. 5mg [Arznei & Vernunft, 2005] >3 Monate) ist eine Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D, bei nachgewiesener Osteopenie eine spezifische Therapie mit Bisphosphonaten (Alendronat, Risedronat) angezeigt (Arznei & Vernunft, 2005).

Als Schwellendosis für eine medikamentöse Intervention wird nach den USA-Kriterien eine Glukokortikoid-Dauermedikation von 0,1mg/kg KG über drei Monate angegeben.

Zur Therapie einer Glukokortikoid-induzierten Osteoporose sind Alendronat, Risedronat, Zoledronsäure und Teriparatid zugelassen, wobei Teriparatid in einer Studie vertebrale Frakturen wirksamer verhinderte als Alendronat und auch in Hinblick auf die Knochendichte stärkere Effekte zeigte (Rizzoli, 2008).

Osteoporose im Kindes- und Jugendalter

Das Auftreten einer verminderten Knochendichte und/oder erhöhten Frakturrate bei Kindern und Adoleszenten betrifft ein Spezialgebiet, und eine Therapie sollte nur von einem erfahrenen Experten durchgeführt werden.

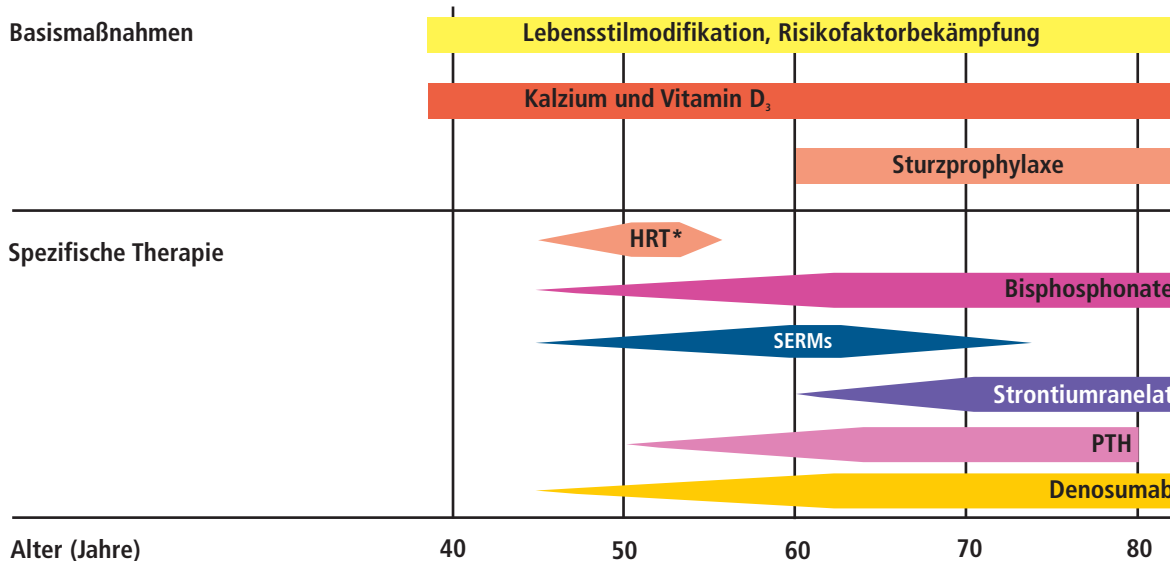
Osteoporose bei Männern

Wenngleich seltener als bei der postmenopausalen Frau stellen osteoporotische Frakturen bei Männern häufige und schwerwiegende Ereignisse dar. Aus klinischer Perspektive gilt es zu beachten, dass bei Männern sekundäre Osteoporoseformen häufiger zu beobachten sind und im Rahmen der Diagnostik nach erkennbaren Ursachen der Osteoporose zu fahnden ist. Als therapeutische Optionen zur Behandlung der männlichen Osteoporose sind die Bisphosphonate Alendronat, Risedronat und Zoledronsäure sowie Teriparatid zugelassen.

Zu den häufigsten sekundären Ursachen einer maskulinen Osteoporose zählen Alkohol- und Nikotinabusus, Hypogonadismus sowie Glukokortikoidtherapie. Ein vorliegender Hypogonadismus stellt eine Indikation für eine Testosteronsubstitution unter entsprechender urologischer Kontrolle dar.

Abbildung 2

Therapieoptionen in Abhängigkeit vom Alter



* HRT/ERT keine primäre osteologische Indikation

LITERATUR

[Arznei und Vernunft, 2005] Initiative Arznei & Vernunft. Osteoporose. 2. Auflage, Oktober 2005

[Arznei und Vernunft, 2010] Initiative Arznei und Vernunft. Osteoporose Knochenbruchkrankheit. 3. Auflage, Mai, 2010

Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, et al. „Bis-phosy jaws“ – High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2008;36:95-103

Andreoli A, Monteleone M, van Loan M, et al. Effects of different sports on bone density and muscle mass in highly trained athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:507-511

Audran M, Cortet B, Thomas T; On behalf of the Bone division of the French Society for Rheumatology. What do we know about atypical femoral fractures? Insights and enigmas. *Joint Bone Spine*. 2011 May 16. [Epub ahead of print]

Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, et al. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have long-term preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone*. 2004;34(4):728-35

Bass S, Pearce G, Bradney M, et al. Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood. *J Bone Miner Res* 1998;13:500-507

Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet*. 1996;348(9041):1535-41

Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al.; PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207-15

Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al.; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296:2927-38

Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22

Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *New Eng J Med* 2010; 362: 1761-71

Blauth M, Bröll H, Ritschl P, et al. Osteoporotische Frakturen. *Österreichische Ärztezeitung Supplementum Jänner 2009*

Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3691

Bonaluti D, Shea B, Iovine R, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *The Cochrane Library* 2002, Issue 3

Bone HG, Hosking D, Devoe J, et al.; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004;350:1189-99

Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2149-57

- Bonner FJ, Sinaki M, Graboris M, et al. Health professional's guide to rehabilitation of the patient with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14:S1-S22
- Boonen S, Vanderschueren D, Venken K, et al. Recent developments in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates: enhanced efficacy by enhanced compliance. *J Intern Med* 2008;264:315-332
- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003;423:337-342
- Breart G, Cooper C, Meyer O, et al. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporos Int*. 2010;21(7):1181-7
- Bröll H, et al. Osteoporose-Prävention und -Therapie. Konsensus-Statement. Sonderausgabe clinicum 2003
- Bröll H, Resch H, Dobnig H. Osteoporose. Bedeutung der Knochenqualität. *Österreichische Ärztezeitung Supplementum Februar* 2006
- Bröll H, Resch H, Pietschmann P, et al. Konsensus-Statement: Therapie der postmenopausalen Osteoporose – Anwendungsbereiche von parenteralen Bisphosphonaten. *J Miner Stoffwechsl* 1/2007
- Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res*. 2009;24(1):153-61
- Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR, et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med*. 2009;361(6):557-68
- Busse B, Jobke B, Hahn M, et al. Effects of strontium ranelate administration on bisphosphonate-altered hydroxyapatite: Matrix incorporation of strontium is accompanied by changes in mineralization and microstructure. *Acta Biomater*. 2010;6(12):4513-21
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2002;287:1729-38
- Chapurlat RD, Arlot M, Burt-Pichat B, et al. Microcrack frequency and bone turnover in osteoporotic women on long term bisphosphonates: a bone biopsy study. *J Bone Miner Res* 2007;22:1502-1509
- Chen P, Miller PD, Delmas PD, et al. Change in lumbar spine BMD and vertebral fracture risk reduction in teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2006;21:1785-90
- Chesnut I, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-9
- Colón-Emeric CS, Mesenbrink P, Lyles KW, et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):91-7
- Cosman F, Eriksen EF, Recknor C, et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2011;26(3):503-11
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-65
- Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1838-46
- Delmas PD, Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone* 2004;34:599-604
- Dimai HP, Svedbom A, Fahrleitner-Pammer A, et al. Epidemiology of hip fractures in Austria: evidence for a change in the secular trend. *Osteoporos Int*. 2011;22(2):685-92
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008;168(12):1340-9
- Dorner T, Weichselbaum E, Lawrence K, et al. Österreichischer Osteoporosebericht. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 9/10/2009
- [DVO, 2009] DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. Langfassung. Schattauer 2009. Copyright® Dachverband Osteologie e. V.
- Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, et al. Effects of Raloxifene on Fracture Risk in Postmenopausal Women: the Raloxifene Use for The Heart Trial. *J Bone Miner Res*. 2008;23(1):112-20
- Fahrleitner-Pammer A, Langdahl BL, Marin F, et al. Fracture rate and back pain during and after discontinuation of teriparatide: 36-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Osteoporos Int*. 2011;22(10):2709-19
- Fehm T, Felsenberg D, Krimmel M, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients: recommendations for prevention and treatment. *The Breast* 2009;18:213-7
- Frisoli A Jr, Chaves PH, Pinheiro MM, Szejnfeld VL. The effect of nandrolone decanoate on bone mineral density, muscle mass, and hemoglobin levels in elderly women with osteoporosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(5):648-53
- Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, et al. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1583-7
- Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, et al. Interventions for preventing falls in elderly people. *The Cochrane Library* 2003; Issue 4
- Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al.; Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:326-39
- Hadji P, Lippuner K, Concin H. Statement der trinationalen Expertenrunde Osteoporose: Die individualisierte Osteoporosebehandlung: Sequenztherapie und spezielle Patientengruppen. *Journal für Mineralstoffwechsel* 2011;18 (Sonderheft 2):35-50
- Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, et al. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;74:129-35
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. JAMA*. 1999;282(14):1344-52
- Heinonen A, Sievänen H, Kannus P, et al. High-impact exercise and bones of growing girls: A 9-month controlled trial. *Osteoporos Int* 2000;11:1010-1017
- Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, et al. Efficacy and safety of human parathyroid hormone-(1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5212-20
- Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D deficiency during pregnancy: an ongoing epidemic. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(2):273
- Jamal SA, et al., presented at 37th European Symposium on Calcified Tissues 2010. Abstract #PP355
- John Camm A. Review of the cardiovascular safety of zoledronic acid and other bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. *Clin Ther*. 2010;32(3):426-36
- Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ, et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med*. 2009;361(6):569-79
- Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2005;6:229-38
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007;18(8):1033-4689
- Kannus P, Haapasalo H, Sankelo M, et al. Effect of starting age of physical activity on bone mass in the dominant arm of tennis and squash players. *Ann Intern Med* 1995;123:27-31
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J Bone Miner Res*. 2010;25(1):72-81
- Khan AA, Sandor GK, Dore E, et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2009;36:478-490
- Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, et al. Austrian Study Group on Normative Values of Bone Metabolism. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(4):323-31
- Lewis JR, Calver J, Zhu K, et al. Calcium supplementation and the risks of atherosclerotic vascular disease in older women: results of a 5-year RCT and a 4.5-year follow-up. *J Bone Miner Res*. 2011;26(1):35-41
- Lieberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *Therapie Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med*. 1995;333(22):1437-43
- Lips P, Bouillon R, van Schoor NM, et al. Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(3):277-85
- Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2009;32(3):219-28
- Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al.; the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1799-809

- MacKellie KJ, Petit MA, Khan KM, et al. Bone mass and structure are enhanced following a 2-year randomized controlled trial of exercise in prepubertal boys. *Bone* 2004;34:755-764
- Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to Evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751-1761
- McChung, Lewiecki EM, Bolognese MA, et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Biochemical Markers of Bone Turnover: 8 Year Results of a Phase 2 Clinical Trial. Oral Presentation Abstract No. 1061, ASBMR Annual Meeting, 2011 San Diego
- McGirt MJ, Parker SL, Wolinsky JP, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty for the treatment of vertebral compression fractures: an evidenced-based review of the literature. *Spine J*. 2009;9(6):501-8
- Mellström DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;75:462-8
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68
- Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al.; Amg Bone Loss Study Group. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. 2008;43(2):222-9
- Miller PD, Wagman RB, Peacock M, et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: six-year results of a phase 2 clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:394-402
- Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, et al. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *J Bone Miner Res*. 2008;23(11):1859-63
- 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. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41
- Osborne V, Layton D, Perrio M, et al. Incidence of venous thromboembolism in users of strontium ranelate: an analysis of data from a prescription-event monitoring study in England. *Drug Saf*. 2010;33(7):579-91
- Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, et al. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16:468-74
- Papapoulos SE, Bone HG, Brandi ML, et al. Four Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results from the First Year Extension of the FREEDOM Trial (ASBMR Annual Meeting) *J Bone Miner Res* 2010;25(Suppl. 1):Oral Presentation (#1025)
- Peterlik M, Boonen S, Cross HS, Lamberg-Allardt C. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: an emerging world-wide public health problem. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6(10):2585-607
- Peterlik M, Cross HS. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: molecular and cellular pathophysiology. *Eur J Clin Nutr*. 2009;63(12):1377-86
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Effects of a new spinal orthosis on posture, trunk strength, and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2004a;83:177-86
- Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, et al. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004b;19:1208-1214
- Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22
- Reginster JY, Bruyère O, Sawicki A, et al. Long-term treatment of postmenopausal osteoporosis with strontium ranelate: results at 8 years. *Bone*. 2009;45(6):1059-64
- Reginster JY, Kaufman JM, Goemaere S. Long-term treatment of postmenopausal osteoporotic women with strontium ranelate: results at 10 years. *Osteoporosis International Reprint Volume 21 Supplement 5*, 2010. Oral communication abstract 4.
- 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. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study*. *J Bone Miner Res*. 2000;15(6):1006-13
- Reid IR. Osteonecrosis of the jaw – Who gets it, and why? *Bone* 2009;44:4-10
- Ringe JD, Möller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis – 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Osteoporos Int* 2008;19(Suppl 1):S24-S25
- Rizzoli R. How does teriparatide compare with alendronate for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008;4(7):372-3
- Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone*. 2008;42(5):841-7
- Rizzoli R, Ammann P, Birkhäuser M, et al. im Namen der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose. Osteoporose: Von der osteodensitometrischen Diagnose zur Evaluation des absoluten Frakturrisikos Nachdruck aus: *Schweiz Med Forum* 2010;10:111-3
- Rizzoli R, Akesson K, Bouxsein M, et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int*. 2011;22(2):373-90
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):53-8
- Roux C, Seeman E, Eastell R, et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin* 2004;20:433-9
- Salazar R, Höppner W. Genpolymorphismen und Geschlecht. *Blickpunkt DER MANN* 2007;5(2):25-7
- Satterwhite J, Heathman M, Miller PD, et al. Pharmacokinetics of teriparatide (rhPTH[1-34]) and calcium pharmacodynamics in postmenopausal women with osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2010;87(6):485-92
- Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med*. 2011;364(18):1728-37
- Seeman E, Boonen S, Borgstrom F, et al. Five years treatment with strontium ranelate reduces vertebral and nonvertebral fractures and increases the number and quality of remaining life-years in women over 80 years of age. *Bone* 2010;46:1038-42
- Seeman E, Delmas PD. Bone quality – the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006;354:2250-61
- Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. American Society for Bone and Mineral Research. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010;25(11):2267-94
- Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1514-1524
- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010;28:5132-9
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370(9588):657-66
- Taylor RS, Fritzell P, Taylor RJ. Balloon kyphoplasty in the management of vertebral compression fractures: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur Spine J* 2007;16(8):1085-100
- Trémollières FA, Pouilles JM, Ribot C. Withdrawal of hormone replacement therapy is associated with significant vertebral bone loss in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2001;12(5):385-90
- Viljakainen HT, Palssa A, Kärkkäinen M, et al. How much vitamin D3 do the elderly need? *J Am Coll Nutr*. 2006;25(5):429-35
- Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, et al. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with non-surgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9668):1016-24

Sponsoren



GE Healthcare



IMPRESSUM: Medieninhaber (Verleger) und Herausgeber: Verlagshaus der Ärzte GmbH., Nibelungengasse 13, A-1010 Wien, office@aerzteverlagshaus.at; Verlagsleitung ÖÄZ, Anzeigenleitung: Ulrich P. Pachernegg Tel.: 01/5124486-18; **In Kooperation mit:** Update Europe Gesellschaft für ärztliche Fortbildung GmbH. (Redaktionelle Umsetzung), Tigergasse 3/4-5, A-1080 Wien, Tel.: 01/4055734, Geschäftsführung: Dr. Monika Peretz, Chefredaktion: Dr. Martin Langeder; ÖÄZ-Supplementa sind Verlagsbeilagen, die über medizinische Themen, Indikationen und einzelne Substanzen informieren; ÖÄZ-Supplementa werden durch Sponsoring finanziert. Für den Inhalt dieser Ausgabe verantwortlich: Prim. Dr. Peter Bernecker, Prim. Univ.-Prof. Dr. Johann Bröll, Prim. Dr. Hans Concin, Ao. Univ.-Prof. Dr. Hans Peter Dimai, Ao. Univ.-Prof. Dr. Harald Dobnig, Prim. Univ.-Prof. Dr. Ludwig Erlacher, Univ.-Doz. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer, Univ.-Prof. Dr. Rudolf Gasser, Ao. Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold, Prof. Dr. Lorenz C. Hofbauer, Ao. Univ.-Prof. Dr. Gerold Holzer, Ao. Univ.-Prof. DDr. Johannes Huber, Prim. Univ.-Prof. Dr. Marcus Köller, Prof. Dr. Marius Kränzlin, O. Univ.-Prof. Dr. Sepp Leodolter, Prim. Priv.-Doz. Dr. MSc Peter Franz Peichl, O. Univ.-Prof. DDr. Meinrad Peterlik, Ao. Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann, Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Preisinger, Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch, Univ.-Prof. Dr. Anita Rieder, Prim. Univ.-Prof. Mag. DDr. Anton Wicker, O. Univ.-Prof. Dr. Reinhard Windhager; Layout & DTP: LW/Update Europe, Fotos: Johannes Zinner. Titelbild: Gustav Klimt, Die drei Lebensalter, Galleria Nazionale D'Arte Moderna, Roma; Auflage: 15.500 Stück; Nachdruck und Wiedergabe, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlagshaus der Ärzte GmbH. oder der Update Europe GmbH.