

Osteoporose: Auch ein Thema in der Neurologie?

Daniel Eschle^a, André G. Aeschlimann^b

^a RehaClinic Kilchberg, Switzerland

^b RehaClinic Bad Zurzach, Switzerland

Obwohl in diesem Beitrag viel über bestimmte Medikamente gesprochen wurde, muss klar betont werden, dass *keine* Interessenkonflikte mit einem bestimmtem Hersteller oder dessen Konkurrenten bestehen. Weitere Informationen zu den hier erwähnten Präparaten finden Sie via <http://www.compendium.ch/home/de> im Arzneimittel-Kompodium der Schweiz sowie in der Spezialitätenliste (<http://bag.e-mediat.net/SL2007.Web.External/ShowPreparations.aspx>).

Summary

Osteoporosis: should it concern neurologists?

This review introduces neurologists to the salient features of osteoporosis risk assessment and treatment. Osteoporosis is a form of progressive bone fragility, which in turn leads to an increased risk of fractures (even after minor trauma). Apart from old age and postmenopausal status, a number of additional risk factors for osteoporotic (fragility) fractures have been identified. These risk factors are particularly common among patients with chronic neurologic disease, for example due to decreased mobility (in combination with an increased risk of falls), and the detrimental effects of long-term medication with steroids or anti-epileptic drugs. A key element in preventing falls and fractures is an adequate level of vitamin D (which may also be useful in preventing multiple sclerosis). Patients who have suffered a fragility fracture need additional medication to prevent further bone loss. The various drugs that can be used for this purpose and the Swiss prescribing restrictions are discussed.

Key words: osteoporosis; vitamin D; fragility fractures; antiepileptic drugs; bisphosphonates

Einleitung

Es gibt drei gute Gründe, sich auch in der Neurologie mit dem Thema «Osteoporose» zu beschäftigen. (1.) Osteoporose ist häufig und neurologische Patienten sind aufgrund der bekannten Risikofaktoren besonders gefährdet. (2.) Osteoporose beeinträchtigt nicht nur die Lebensqualität, sondern kann auch gefährlich sein. Durch eine osteoporotische Sinterung der Wirbelsäule kann z.B. die Vitalkapazität der Lunge abnehmen. (3.) Osteoporose kann iatrogen begünstigt werden, insbesondere durch einen längerfristigen

Korrespondenz:

Daniel Eschle, MD
RehaClinic Kilchberg
Grütstrasse 60
CH-8802 Kilchberg
Switzerland
d.eschle[at]rehaclinic.ch

Korrespondenz (für Leserfragen zur Osteoporose):

Prof. Dr. med. André G. Aeschlimann
Ärztlicher Direktor Rheumatologie
RehaClinic Bad Zurzach
Quellenstrasse 34
CH-5330 Bad Zurzach
a.aeschlimann[at]rehaclinic.ch

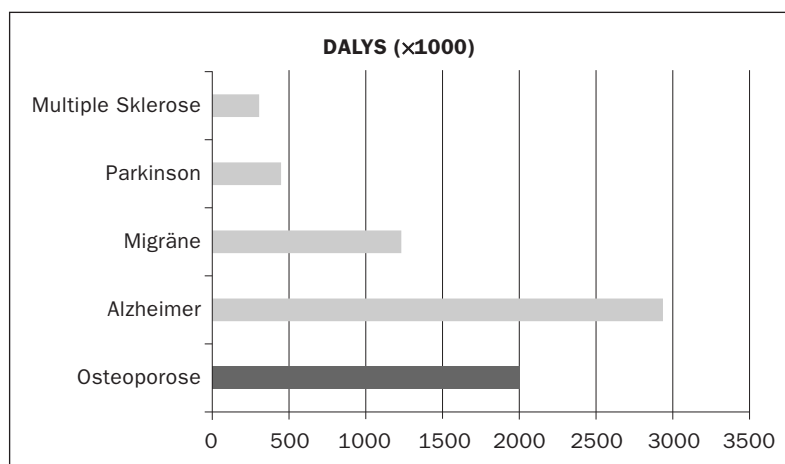
Steroideinsatz oder Antikonvulsiva. Die neurologische Konsultation soll nicht zur Osteoporose-Sprechstunde umfunktioniert werden, aber die besondere Vulnerabilität neurologischer Patienten sollte beachtet werden und die entsprechenden Schritte nach sich ziehen. Dieses Anliegen gelingt nur durch entsprechendes Wissen, um die richtigen Fragen zu stellen und bei Bedarf die Überweisung an ein Osteoporose-Zentrum vorzunehmen. Der Inhalt dieser Übersichtsarbeit ist bewusst eine *vereinfachte* Darstellung und stark an die Osteoporose-Guidelines (Leitlinien) aus Deutschland [1] und der Schweiz [2] angelehnt (neben anderen ausgewählten Quellen).

Definition

Für den klinischen Alltag ist es sinnvoll, «Osteoporose» als generischen Überbegriff für systemische Krankheitsprozesse oder eine genetische Veranlagung zu betrachten, die zu einer Knochenschwächung führen, welche mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht [3]. Diese allgemein gehaltene Definition klammert zunächst das von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderte quantitative Kriterium in der Knochendichtemessung (Osteodensitometrie) aus [4]. Liegen der Osteoporose chronische Krankheiten zugrunde, spricht man von *sekundärer* Osteoporose (was besonders bei Männern ein Thema ist) [5]. Bei den Frauen steht die *primäre* Osteoporose infolge der Menopause im Vordergrund. Gewisse Krankheitsprozesse tragen auch spezifische Namen, wie z.B. «renale Osteodystrophie» oder «Osteomalazie» [6]. Das soll uns im Moment nicht interessieren (wir verwenden hier einfachheitshalber stets den Überbegriff «Osteoporose»).

Im jungen Erwachsenenalter erreicht die Knochendichte ihr Maximum [6, 7]. Anschliessend folgt ein langsamer (physiologischer) Knochenabbau. Knochenaufbau wie auch -abbau werden nicht nur durch genetische Faktoren, sondern durch Lebensstil, Ernährung, Hormone, Medikamente, körperliche Aktivität und andere Risikofaktoren beeinflusst. Ist die maximal erreichte Knochendichte zu gering und/oder der folgende Knochenabbau zu ausgeprägt, resultiert ein erhöhtes Frakturrisiko infolge einer Osteoporose. Ein komplexes Zusammenspiel biochemischer Faktoren (u.a. Vitamin D) und verschiedener Zelltypen gewährleistet gesunde (feste) Knochen. Grob vereinfacht lässt sich sagen, dass auf zellulärer Ebene die Osteoblasten den Knochenaufbau fördern und die Osteoklasten den Abbau. Die Hemmung der Osteoklasten ist ein wesentlicher Pfeiler der «antiresorp-

Abbildung 1 Darstellung der «disability-adjusted life years» (DALY) verschiedener Krankheiten in Europa. Die DALY beschreiben die Auswirkungen von verschiedenen Krankheiten in Form vorzeitiger Todesfälle sowie Anzahl der Lebensjahre mit Behinderung. Hier wurden verschiedene neurologische Krankheiten mit der Osteoporose verglichen. Aufgrund der hohen Osteoporose-Prävalenz sind die Folgen in absoluten Zahlen gravierender als bei vielen neurologischen Leiden. (Modifiziert nach [12]: Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726–33. Mit freundlicher Genehmigung von Springer Science+Business Media, London, UK.)



tiven» Osteoporose-Therapie. Hauptverantwortlich für die Knochenfestigkeit/-dichte ist der Mineralgehalt (v.a. Kalzium). Der englische Ausdruck «bone mineral density» beschreibt diesen Umstand besser [1–4].

Knochenabbau führt – früher oder später – zu osteoporotischen Frakturen, die v.a. die Wirbelkörper, den Schenkelhals und den distalen Radius, aber auch den proximalen Humerus und Beckenring betreffen können [8]. Eine osteoporotische Fraktur kommt durch ein (zu) geringfügiges Trauma zustande. Die Fraktur kann spontan auftreten (betrifft v.a. Wirbelkörper) oder im Rahmen eines Sturzes aus geringer Höhe (maximal aus stehender Position). Der englische Begriff «fragility fracture» ist daher sehr treffend [1].

Epidemiologie

Für epidemiologische Zwecke und versicherungstechnisch wird «Osteoporose» als manifeste «fragility fracture» oder über die Knochendichtemessung definiert, d.h. einen T-Score von -2.5 oder schlechter (siehe unten). Osteoporose ist in der Schweiz besonders häufig [9]. Das Lebenszeitrisiko für 50-jährige Frauen, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, beträgt in der Schweiz rund 50% und für Männer 20% [10]. Die Auswirkungen auf die Selbständigkeit im Alltag und die Lebensqualität sind enorm [11, 12]. Aufgrund der hohen Osteoporose-Prävalenz sind die Folgen in absoluten Zahlen gravierender als bei vielen neurologischen Erkrankungen (Abb. 1). Es gibt auch Hinweise, dass Osteoporose nicht nur mit einer erhöhten Morbidität und Pflegebedürftigkeit, sondern auch mit einer erhöhten Mortalität einhergeht [13]. Aufgrund der bekannten Osteoporose-Risikofaktoren (siehe unten) sind neurologische Patienten beson-

ders gefährdet [14]. Hingegen sind neurologische Ausfälle durch osteoporotische Frakturen im Wirbelsäulen- und Beckenbereich zwar möglich – aber letztlich eher selten [15, 16].

Die Primär- und Sekundärprophylaxe osteoporotischer Frakturen sind auch wichtig unter dem Aspekt des hohen Rezidiv-Risikos eines erneuten Sturzes mit Fraktur [17].

Osteoporose in der neurologischen Literatur

Verschiedene neurologische Autoren haben sich zwar bereits dem Thema «Osteoporose» und dem damit verwandten Frakturrisiko angenommen. Aber der Wissenstransfer aus der Literatur in die neurologische Praxis ist unseres Erachtens trotz vereinzelter Versuche noch nicht gelungen [18–20]. So gibt es z.B. in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie keine Treffer zu den Stichworten «Osteoporose» oder «Knochendichte» [21]. Das erstaunt angesichts der klaren Aussagen verschiedener Studien: Die Knochendichte nimmt bei Schlaganfall-Patienten, die nicht schnell wieder mobil werden, innerhalb der ersten 7 Monate v.a. auf der hemiparetischen Seite signifikant ab [22]. Parkinson-Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Osteoporose, Stürze und Frakturen [23], und Massnahmen zur Förderung der Knochengesundheit werden nur spärlich umgesetzt [24]. Auch wenn Patienten mit einer chronischen inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP) von einer Steroidtherapie profitieren, «zahlen» sie dafür mit ihren Knochen [25], was auch bei Patienten mit Myasthenia gravis berücksichtigt werden muss [26]. Im Vergleich zu einer Kontrollpopulation gleichen Geschlechts und Alters sind Frakturen häufiger bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) [27], wobei die schlechte Mobilität mit erhöhtem Sturzrisiko als gravierender eingestuft wird als Steroidnebenwirkungen auf den Knochen (die aber auch nicht zu vernachlässigen sind) [19]. Bemerkenswert ist noch in der genannten Studie von Bazelier et al. mit 11157 MS-Patienten [27], dass die Kontrollgruppe signifikant seltener Antidepressiva, Antipsychotika, Anxiolytika/Hypnotika, Antikonvulsiva und Opioide einnahm (was den iatrogenen Beitrag zum Sturzrisiko unterstreicht).

Risikofaktoren

- Genetische Faktoren sind beim Aufbau des Kochens am wichtigsten [1, 2, 6]: Frage nach osteoporotischer Fraktur bei den Eltern.
- Eine bereits durchgemachte «fragility fracture» ist als eigenständiger Risikofaktor für weitere osteoporotische Frakturen anzusehen [2].
- Ein weiterer wesentlicher Faktor ist die adäquate Versorgung mit Sexualhormonen. Somit ist das Osteoporose-Risiko erhöht bei später Menarche und/oder früher Menopause (Östrogenmangel) sowie bei Hormonentzugstherapien im Rahmen der Behandlung von Mamma- oder Prostatakarzinomen [28]. Beim Mann kann auch der Hypogonadismus eine wichtige Rolle spielen [1].

Tabelle 1

Synopsis der häufigsten Osteoporose-Risikofaktoren [43]. Die kursiv gedruckten Risikofaktoren sind typischerweise bei vielen Patienten mit chronischen neurologischen Krankheiten anzutreffen.

Weibliches Geschlecht und/oder fortgeschrittenes Alter
Osteoporotische Fraktur in der Vorgeschichte oder als radiologischer Zufallsbefund
Osteoporotische Fraktur bei den Eltern
Alkoholabusus und/oder Rauchen
Verminderte Knochendichte gemäss DEXA-Messung oder mit einem anderen Verfahren
<i>Steroidtherapie (≥5 mg/Tag Prednison während ≥3 Monaten)</i>
<i>Therapie mit Antiepileptika (v.a. Enzyminduktoren)</i>
Chronisch-entzündliche Erkrankung (z.B. Rheumatoide Arthritis)
<i>Geringe Mobilität und/oder erhöhtes Sturzrisiko</i>
Endokrine Störung (z.B. Hyperthyreose, Hypogonadismus usw.)
Malnutrition (z.B. bei Dysphagie oder Anorexia nervosa)
Entzündliche Darmerkrankung (z.B. Morbus Crohn)
Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min)
Organtransplantation (multifaktorielles Risiko)

- Weitere endokrine Störungen sind bekannte Risikofaktoren: eine Hyperprolaktinämie, eine Hyperthyreose (oder eine zu stark substituierte Hypothyreose), ein Hyperparathyreoidismus (z.B. im Rahmen einer schweren Niereninsuffizienz), ein Morbus Cushing oder eine länger dauernde Steroidtherapie (≥5 mg/d Prednison während ≥3 Monaten) [2, 29]. Es gibt auch Autoren, die von einem weit höheren Osteoporose-Risiko unter Steroiden ausgehen, was u.U. bei Multiple-Sklerose-Patienten mit wiederholten Steroidstössen von Belang sein könnte [30].
- Das Risiko einer osteoporotischen Fraktur steigt – bei gleich bleibender Knochendichte – mit dem Alter überproportional an [31]. Postmenopausale Frauen sind den Männern etwa 10 Jahre «voraus» bezüglich Anstiegs des Osteoporose-Risikos [1].
- Malabsorption sowie Malnutrition mit verminderter Kalzium-, Eiweiss- und/oder Vitamin-D-Aufnahme können zu Osteoporose führen, z.B. bei neurogener Dysphagie (oft zusätzlich schlechte Mobilität als Risikofaktor), im Rahmen entzündlicher Darmerkrankungen (zusätzlich oft vermehrter Steroideinsatz) oder bei Anorexia nervosa (zusätzlich Störung der Sexualhormone) [1]. Ein hoher Body-Mass-Index ist hingegen *kein* Risikofaktor [32].
- Alkohol und Rauchen, chronisch-entzündliche Prozesse wie eine Rheumatoide Arthritis (unabhängig von allfälligen Steroiden), Bindegewebserkrankungen (z.B. Osteogenesis imperfecta oder Marfan-Syndrom), schwere Niereninsuffizienz, multiples Myelom oder Organtransplantation sind u.a. weitere Risikofaktoren [1, 2, 6, 33, 34].
- Schlechte Mobilität kann in mehrfacher Hinsicht das Osteoporose-Risiko erhöhen: Erhöhtes Sturzrisiko und somit erhöhtes Frakturrisiko (z.B. Parkinson- oder Schlaganfall-Patienten), seltener Aufenthalt im Freien (somit verminderte Vitamin-D-Produktion via Haut)

und verminderte Muskelmasse (körperliche Aktivität fördert die Knochendichte) [35–42].

- Eine geringe Knochendichte (z.B. gemessen mit der DEXA-Methode) ist ein kontinuierlicher Frakturrisikofaktor. Wobei sich die Frakturprävalenz *nicht* an eine bestimmte Schwelle der gemessenen Knochendichte hält (was die Bedeutung anderer Risikofaktoren unterstreicht und die Sensitivität der DEXA-Messung schmälert) [43].
- Epilepsie-Patienten haben ein erhöhtes Fraktur-Risiko in mehrfacher Hinsicht: Einerseits kann es bei Anfällen zu Frakturen kommen, was aber nur eine partielle Erklärung ist. Andererseits führen viele Antiepileptika zu Osteoporose. Der Effekt ist besonders bei Enzyminduktoren wie Phenytoin und Phenobarbital bekannt infolge eines beschleunigten Abbaus von Vitamin D. Aber auch andere Antiepileptika haben (möglicherweise) einen nachteiligen Effekt auf die Knochendichte (aus teils noch unbekanntem Gründen). Bis jetzt hat noch kein Präparat einen «Persilschein» erhalten (was u.a. auf eine inadäquate Studienmethodologie zurückzuführen ist) [44–49].
- Die Liste der medikamentösen Osteoporose-Risikofaktoren enthält neben Antiepileptika auch weitverbreitete Präparate wie SSRI [50].

Assessment

Aus Gründen der Kosten-Nutzen- sowie Risiko-Abwägung beruhen Prävention, Diagnose und Behandlung der Osteoporose in erster Linie auf der «Case-finding»-Strategie (und nicht einem Massenscreening), d.h., der Arztkontakt führt zu einer gezielten Anamnese, was dann u.U. weitere Massnahmen nach sich zieht [2].

Weil die leitliniengerechten Osteoporose-Algorithmen sehr komplex sind, wurden für das Osteoporose-Assessment verschiedene klinische Instrumente entwickelt, z.B. FRAX® von der WHO (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>). In Analogie dazu gibt es das Osteoporose-Tool der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie: <http://web.osteo-rheuma.ch/TOP.aspx>. Dieses Tool führt Schritt für Schritt durch das Osteoporose-Assessment (u.a. Erfragung der Risikofaktoren und Laborabklärung). Die Anwendung ist einfach und am Schluss resultieren Empfehlungen, welche Massnahmen nun ergriffen werden müssen. Besonders interessant für die neurologische Praxis (Verlaufsdokumentation) ist dabei der Einsatz von einfachen Untersuchungen zur quantitativen Erfassung der Mobilität sowie Stand- und Gangsicherheit (Sturzrisiko). Tabelle 1 fasst die relevanten Osteoporose-Risikofaktoren zusammen [43].

Röntgen

Entgegen den Gewohnheiten bei «jüngeren» Patienten mit Rückenschmerzen empfehlen rheumatologische Guidelines, bei «älteren» Personen (≥50 Jahre) viel früher eine Bildgebung der Wirbelsäule zu veranlassen [51]. Die «Ausbeute» an relevanten radiologischen Befunden ist in diesem Alter sehr viel höher. Selbst ohne Rückenschmerzen werden

Tabelle 2 Wann bezahlt die Krankenkasse die DEXA-Messung?

Ab T-Score ab -2.5 oder schlechter (nachträgliche Vergütung)
Knochenbruch durch inadäquates Trauma
Langzeit-Steroidbehandlung
Hypogonadismus
Gastrointestinale Erkrankungen: Malabsorption, Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa
Primärer Hyperparathyroidismus bei unklarer Operationsindikation
Osteogenesis imperfecta
Verlaufskontrolle unter Therapie (alle 2 Jahre)

DEXA = «dual-energy x-ray absorptiometry» ist ein radiologisches Verfahren mit geringer Strahlenbelastung zur Messung der Knochendichte an der Wirbelsäule und am Schenkelhals. Die DEXA-Untersuchungskosten werden allerdings nur in einer Körperregion von der Kasse übernommen. Im Kontext der DEXA-Messung wird erst von «Osteoporose» gesprochen, wenn die Knochendichte einen T-Score von $-2,5$ oder schlechter zeigt. Ein T-Score zwischen -1 und $-2,5$ wird als «Osteopenie» bezeichnet. Es handelt sich dabei um die Zahl der Standardabweichungen im Vergleich zu einer jungen (gesunden) Referenzpopulation gleichen Geschlechts. Angaben aus www.dexa.ch sowie www.svggo.ch.

oft osteoporotische Wirbelkörper-Frakturen im Röntgenbild entdeckt. Auch ein Blick auf seitliche Thorax-Aufnahmen kann unerwartete Befunde liefern. Osteoporotische Brustwirbelkörper-Frakturen tauchen häufig nicht im schriftlichen Radiologiebefund auf [52]. Solche Informationen sind wertvoll, damit weitere Massnahmen zur Verringerung der Osteoporose-Morbidität ergriffen werden können. Allerdings sind konventionelle Röntgenaufnahmen schlecht zur Quantifizierung der Osteoporose geeignet (dazu braucht es eine DEXA-Messung) [1].

Labor

Eine Reihe einfacher Laborparameter hilft bei der Suche sekundärer Osteoporose-Ursachen [2]: Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und Blutbild als unspezifische Krankheitsmarker zum Ausschluss eines entzündlichen oder tumorösen Prozesses (wie z.B. ein Multiples Myelom) als potentielle Ursache einer sekundären Osteoporose (Immunfixation als ergänzende Untersuchungen). Das (korrigierte) Serumkalzium zusammen mit dem Phosphat kann verschiedene Knochenkrankheiten, wie z.B. einen Vitamin-D-Mangel oder einen Hyperparathyreoidismus, indirekt identifizieren. Eine erhöhte alkalische Phosphatase (AP) kann ebenfalls ossäre Pathologien aufdecken. Die Bestimmung der Gamma-GT ermöglicht, eine ossäre Erhöhung der AP von einer hepatischen zu unterscheiden. Aus eigener Erfahrung sei hier angemerkt, dass bei einer Behandlung mit Phenytoin diese Differenzierung u.U. nicht möglich ist. Bei der Phenytoin-Therapie kann eine erhöhte AP hepatischen *und* ossären Ursprungs sein. Mit dem TSH sucht man eine Hyperthyreose als Risikofaktor. Die Bestimmung des Kreatinins und der Clearance ist in mehrfacher Hinsicht wichtig: Einerseits kann eine schwere Niereninsuffizienz zu Osteoporose führen. Andererseits ist die Dosierung von Schmerzmitteln und verschiedener Osteoporose-Therapien abgänglich von der Kreatinin-Clearance. Bei Männern mit Osteoporose wird die Testosteron-Bestimmung zum Ausschluss eines Hypogonadismus empfohlen [2].

Vitamin D

Heutzutage gehört die Vitamin-D-Bestimmung ebenfalls zum Osteoporose-Basislabor [2]. Gemessen wird die Konzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D (25-OH-D). Ideal sind Werte zwischen 75 und 110 nmol/l [53]. Vitamin D wird nur zu einem geringen Teil aus der Nahrung aufgenommen. Der grössere Teil wird unter Einfluss von Sonnenlicht in der Haut und weiteren biochemischen Prozessen in der Leber und Niere in die aktive Form umgewandelt [54, 55]. Mangelnde Sonnenlicht-Exposition und Niereninsuffizienz sind *die* exquisiten Risikofaktoren für einen Vitamin-D-Mangel. Verschiedene Studien belegen, dass Vitamin-D-Mangel weitverbreitet ist [56–58].

Vitamin D fördert die Kalziumresorption im Darm, und eine ausreichende Kalziumversorgung gewährleistet eine ausreichende Knochenmineralisation. Kalzium ist nicht nur ein wesentlicher Bestandteil des Knochens, sondern an zahlreichen Stoffwechselprozessen beteiligt. Sinkt der Kalzium- oder Vitamin-D-Spiegel, wird die Freisetzung von Parathormon gefördert (z.B. bei der chronischen Niereninsuffizienz). Dadurch werden indirekt Osteoklasten stimuliert und das grosse Kalziumdepot im Knochen wird «geplündert» (was zu Osteoporose führt).

Vitamin D stärkt nicht nur Knochen, sondern hat weitreichende Effekte in anderen Organsystemen. Beispielsweise wird die Muskelfunktion verbessert und die Sturzhäufigkeit reduziert, was (unabhängig von stärkeren Knochen) das Frakturrisiko senkt [59, 60]. Aber auch im Zusammenhang mit Multipler Sklerose scheint Vitamin D therapeutisch nutzbar [61].

DEXA (dual-energy x-ray absorptiometry)

Dabei handelt es sich um ein radiologisches Verfahren mit sehr geringer Strahlenbelastung, das an der Lendenwirbelsäule und am Schenkelhals die Knochendichte (Mineralgehalt) misst [62]. Der Messwert für die Knochendichte wird als T-Score ausgedrückt. Es handelt sich dabei um die Zahl der Standardabweichungen im Vergleich zu einer jungen (gesunden) Referenzpopulation gleichen Geschlechts. Im Kontext der DEXA-Messung wird erst von «Osteoporose» gesprochen, wenn die Knochendichte einen T-Score von $-2,5$ oder schlechter zeigt. Ein T-Score zwischen -1 und $-2,5$ wird als «Osteopenie» bezeichnet. Für das Frakturrisiko gibt es allerdings keine dermassen scharfe Trennlinie. Der DEXA-Messwert ist nur ein Mosaikstein im gesamten Osteoporose-Assessment [43]. Das hat auch dazu geführt, dass die DEXA-Messung in der Schweiz nicht in allen Fällen von der Krankenkasse vergütet wird (Tab. 2).

Vorbeugung

Allgemeine Empfehlungen

Die allgemeinen Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO) lauten: genügende (alimentäre) Kalziumzufuhr (1000 mg/d), genügende Vitamin-D-Versorgung von ≥ 800 E/d (eventuell Vitamin-D-

Supplementation bei Mangelernährung oder verminderter Sonnenlichtexposition), ausgeglichene Ernährung mit genügender Eiweisszufuhr (≥ 1 g/kg Körpergewicht), regelmässige körperliche Aktivität, Sturzprophylaxe, Vermeidung von Risikofaktoren wie Rauchen, übermässigen Alkoholkonsum und Einnahme von Medikamenten, welche den Knochenstoffwechsel beeinflussen (u.a. Glukokortikoide oder Antiepileptika) und bei gegebener Indikation eine Hormonersatztherapie bei Frauen in der frühen Menopause, unter spezieller Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses (z.B. erhöhtes Brustkrebsrisiko) [2].

Kalzium und Vitamin D

Die Empfehlungen betreffend Kalzium und Vitamin D sind im Fluss und bedürfen einer näheren Erläuterung: Eine alleinige Kalziumsubstitution als Massnahme gegen die Osteoporose wird nicht mehr empfohlen [63, 64]. Und es gibt auch Hinweise, dass eine isolierte Gabe von Vitamin D (ohne Kalzium) weniger wirksam ist [65, 66]. Das hat dazu geführt, dass Präparate mit einer fixen Kombination von Kalzium und Vitamin D auf den Markt gekommen sind, z.B. Calperos®, Osteocal® oder Calcimagon® (mit Kosten zwischen 257 und 295 CHF/Jahr auf der Basis von 800 E/d Vitamin D). Allerdings gibt es auch Hinweise, dass die Zufuhr grösserer Kalziummengen das kardiovaskuläre Risiko erhöhen könnte, so dass hier ein gewisses Dilemma entsteht [67]. Andere Autoren widersprechen allerdings dieser Aussage [68]. Und es gibt Stimmen, die betonen, dass die Kalziumresorption mittels ausreichender Vitamin-D-Spiegel optimiert wird. Vor diesem Hintergrund reiche die Kalziumzufuhr in der Nahrung bei *ausgewogener* Ernährung und es müsse lediglich ein Vitamin-D-Spiegel über 75 nmol/l (bis 110) erreicht werden zur Optimierung der Knochengesundheit sowie Reduktion des Sturz- und Frakturrisikos [53]. Daher empfehlen sie: «eine generelle Vitamin-D-Supplementation bei Menschen ab 60 ist anhand der breiten Unterversorgung und der nachgewiesenen Wirkung auf Knochenbrüche und Stürze sinnvoll» [69]. Die Substitution soll mit ≥ 800 E/d Vitamin D erfolgen (mit Kosten von rund 33 CHF/Jahr) [70]. Aber auch grössere Mengen sind sicher: Vitamin D besitzt eine grosse therapeutische Breite (bis zu 4000 E/d) [53]. Die Substitution kann mit den entsprechenden Dosierungen von Vitamin-D-Monopräparaten täglich, wöchentlich oder monatlich vorgenommen werden. Ein grosser jährlicher Bolus wird hingegen nicht empfohlen [71]. Empfehlungen betreffend «Vitamin D» meinen damit in der Regel *Cholecalciferol* (Vitamin D₃).

Bewegung

Immer empfehlenswert sind regelmässige körperliche Aktivität und Sturzprävention. Die gemeinsame Leitlinie der Amerikanischen und Britischen Gesellschaften für Geriatrie empfiehlt z.B. noch folgende Massnahmen (neben einer adäquaten Vitamin-D-Zufuhr): Ursachenabklärung nach einem Sturz oder Sturzrisiko-Einschätzung bei Problemen mit Gleichgewicht und Koordination, siehe z.B. «Timed Up & Go»-Test als Mobilitätsassessment unter <http://web.osteorheuma.ch/TOP.aspx>. Dazu gehören zudem die Un-

tersuchung des Schuhwerks und Besprechung/Inspektion potentieller Stolperfallen in der Wohnung. Ein Assessment des Visus zeigt unter Umständen, dass sich jemand schlecht an Gleitsichtgläser gewöhnt hat oder eine störende Katarakt als Sturzrisikofaktor vorliegt. Eine kritische Betrachtung der Medikation ist stets angesagt, v.a. Schlafmittel und andere dämpfende Präparate tragen zum Sturzrisiko bei, wie auch Wirkstoffe mit dem Risiko einer orthostatischen Hypotonie [72–74].

Eine zentrale Massnahme, um das Sturzrisiko zu minimieren, ist ein Programm zum Training von Gleichgewicht, Koordination und Kraft. Als günstig hat sich u.a. *Tai-Chi* erwiesen [75]. Nach einem Sturz ist besonders an die Entwicklung einer – häufig unbewussten – Angst vor weiteren Stürzen zu denken (Post-Fall-Syndrom). Dabei zeigen sich oft sehr eigentümliche Gangstörungen als Folgeerscheinung (besonders typisch ist das «Gehen auf Glatteis»).

Wie das Blutdruck-Messen sollte das Screening bezüglich Sturzrisiko/-ursachen bei betagten Menschen – und neurologischen Patienten – zur ärztlichen Routine gehören angesichts der potentiellen sowie realen Morbidität und Folgekosten durch Stürze.

Hüftprotektoren

Könn(t)en Frakturen verhindern, aber ihre Wirksamkeit ist nicht zweifelsfrei gesichert. Einerseits gibt es unterschiedliche Modelle und es ist unklar, welche zuverlässig wirken. Andererseits ist die Compliance sehr entscheidend bezüglich Wirksamkeit und in der Regel *der* limitierende Faktor [76].

Medikamentöse Massnahmen

Die pharmakologischen Optionen gegen Osteoporose sind abhängig von der Frakturrisiko-Stratifizierung. Klare Indikation für eine medikamentöse Intervention ist eine bereits erlittene Wirbelkörper- oder Schenkelhalsfraktur [2]. Bei einer peripheren Fraktur nach Bagateltrauma und allen anderen Konstellationen braucht es eine Evaluation des potentiellen Frakturrisikos mittels FRAX® oder dem erwähnten Osteoporose-Tool der Rheumatologen, um die Notwendigkeit weiterer Abklärungen und einer medikamentösen Behandlung abzuschätzen. Präparate der ersten Wahl sind in der Regel die Bisphosphonate [77].

Bisphosphonate

Sind potente Osteoklasten-Hemmer und wirken somit dem Knochenabbau entgegen (antiresorptive Wirkung) [78, 79]. Ihre hohe Knochenaffinität und lange Verweildauer im Knochen erlauben eine intermittierende Gabe (je nach Präparat 1x/Woche bis 1x/Jahr) [80]. Die Bisphosphonat-Gabe darf nur bei adäquater Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung erfolgen. Zu beachten ist auch, dass Bisphosphonate bei einer Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min nicht eingesetzt werden dürfen. Ihre orale Bioverfügbarkeit ist gering und die Einnahmeverfahren sind aufwendig (was parenterale Präparate u.U. attraktiver macht für schlecht mobile Patienten). Die oralen Bispho-

Tabelle 3 Auswahl der in der Schweiz häufig eingesetzten Bisphosphonate.

	Alendronat (Fosamax®)	Ibandronat (Bonviva®)	Risedronat (Actonel®)	Zoledronat (Aclasta®)
Postmenopausale Osteoporose	+	(+)	+	+
Osteoporose bei Männern	+	–	+	+
Therapie der Steroid-induzierten Osteoporose	+	–	+	+
Prophylaxe der Steroid-induzierten Osteoporose	+	–	–	–
Dosis und Applikation	70 mg/Woche oral	150 mg/Monat oral oder 3 mg i.v. alle 3 Monate	35 mg/Woche oral	5 mg i.v. einmal im Jahr
Jahreskosten in Franken	475.–	619.–	584.–	666.–

Es sind jeweils die am engsten formulierten Indikationen aufgeführt (basierend auf dem Arzneimittelkompendium und den Limitationen der Spezialitätenliste). Die Indikation «Prophylaxe der Steroid-induzierten Osteoporose» wurde z.B. in der Spezialitätenliste für Risedronat (Actonel®) gestrichen. Ibandronat (Bonviva®) ist beschränkt auf den Einsatz bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose zur Reduktion des Risikos von vertebralem Frakturen. «Osteoporose» ist hier definiert als bereits erlittene «fragility fracture» und/oder ein T-Score von -2.5 oder schlechter in der Osteodensitometrie (Knochen-dichtemessung). Alendronat ist auch erhältlich als Kombinationspräparat mit Vitamin D (Cholecalciferol) unter dem Namen Fosavance®. Die Kosten sind gleich wie bei Fosamax®, allerdings ist die Indikation rein auf «Osteoporose» limitiert. Stand der Information 19.07.2012.

phonate müssen morgens nüchtern auf leeren Magen mit Wasser eingenommen werden. Anschliessend sollten die Patienten nicht abliegen und mindestens während einer $\frac{1}{2}$ Stunde nichts essen (um die Bioverfügbarkeit zu verbessern und eine ösophageale Reizung zu vermeiden). Die Bisphosphonate sind aus Kostengründen gewissen Limitationen bei der Verschreibung unterworfen (Tab. 3). Teils sind die Bisphosphonate in Verruf geraten wegen einer seltenen Nebenwirkung: die Kieferosteonekrose. Diese Nebenwirkung ist eigentlich nur beim Einsatz der Bisphosphonate bei der Behandlung von Knochenmetastasen zu erwarten. Bei dieser Indikation kommen aber x-fach höhere Dosierungen zum Einsatz! Kieferosteonekrosen treten am ehesten im Zusammenhang mit Zahnextraktionen und Druckstellen durch Zahnprothesen auf. Bei der Indikation «Osteoporose» bewegen sich die Fallzahlen auf gleichem Niveau wie die – äusserst seltene – spontane Erkrankungsrate ohne Bisphosphonat-Therapie [81]. Der Einsatz von Bisphosphonaten unmittelbar nach einer Fraktur ist möglich, ohne dass es zu einer Verzögerung der Frakturheilung kommt, aber optimal wäre, nach der chirurgischen Versorgung noch zwei Wochen zu warten [82, 83]. Bei der Implantation von künstlichen Gelenken ist die Rate der Revisionen tiefer bei Patienten unter Bisphosphonaten [84].

Hormone

Die Stimulation von Östrogen-Rezeptoren kann Osteoporose verhindern. Einerseits kann eine postmenopausale Hormonersatztherapie hier sehr hilfreich sein. Allerdings ist ihr Einsatz problematisch aufgrund des erhöhten Risikos für Brustkrebs, Thrombosen und anderer vaskulärer Ereignisse [85]. Die Kosten bewegen sich in der Grössenordnung von etwa 200 bis 300 CHF/Jahr. Andererseits gibt es die SERM (selective estrogen-receptor modulators), welche in unterschiedlicher Art und Weise auf Östrogen-Rezeptoren in verschiedenen Geweben wirken. In der Schweiz ist Raloxifen (Evista®) zur Behandlung der Osteoporose und Prävention (bei einem densitometrisch festgehaltenen T-Wert von -1 oder schlechter) oder bei Fraktur zugelassen (tägliche orale Einnahme mit 659 CHF/Jahr). Nachteil ist eine Verstärkung klimakterischer Beschwerden und das erhöhte (venöse) Thromboserisiko. Die Zahl der vaskulären

(arteriellen) Ereignisse ist nicht erhöht und Brustkrebs-erkrankungen werden sogar verhindert [86].

Denosumab (Prolia®)

Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper, der indirekt Osteoklasten hemmt [87]. Die Indikation ist wie folgt umschrieben in der Spezialitätenliste: Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (Reduktion um mehr als 2,5 Standard-Abweichungen bei der Osteodensitometrie oder bei Fraktur).

Begleitbehandlung bei Frauen mit Brustkrebs unter adjuvanter Behandlung mit Aromatasehemmern und bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablation, wenn ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt. Nach Abschluss der adjuvanten Behandlung mit Aromatasehemmern oder der Hormonablation ist auch die Behandlung mit Prolia® zu beenden (halbjährliche i.v.-Applikation mit Kosten von 717 CHF/Jahr).

Parathormon

Während die bis anhin erwähnten Präparate antiresorptiv wirken (Hemmung der Osteoklasten), ist Teriparatid (Forsteo®) ein rekombinantes *knochenanaboles* Parathormon-Fragment mit Wirkung auf die Osteoblasten. Diese Aussage wirkt paradox. Bisher wurde stets betont, wie Parathormon den Knochenabbau fördert (wenn ein vermehrter Kalziumbedarf besteht). Soweit man heutzutage nachvollziehen kann, hat die künstliche (pulsatile) Applikation einen konträren Effekt im Vergleich zur natürlichen (kontinuierlichen) Freisetzung, so dass es effektiv zu einem Knochenaufbau kommt [88]. Die Therapie ist limitiert zur «second line»-Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit neuen radiologisch dokumentierten osteoporosebedingten Wirbelkörperfrakturen, die nach einer mindestens 6-monatigen Therapie mit u.a. Raloxifen (Evista®), Denosumab (Prolia®) oder einem Bisphosphonat auftreten. Zur Behandlung von Männern und Frauen mit etablierter Glukokortikoid-induzierter Osteoporose bei ungenügender Wirksamkeit oder schlechter Verträglichkeit einer Therapie mit einem Bisphosphonat. Maximale Therapie-dauer 24 Monate. Tägliche subkutane Applikation mit

Kosten von 8160 CHF/Jahr. Die Indikationsstellung darf nur durch Endokrinologen oder Rheumatologen erfolgen.

Schmerzbehandlung

Zur Behandlung der Osteoporose-Frakturen gehört eine adäquate Analgesie [1]. Rein intuitiv erscheint dabei die Vertebroplastie eine attraktive Option. Bei der Vertebroplastie erfolgt eine Injektion von Knochenzement in einen fragilen (schmerzhaften) Wirbelkörper, der im Begriff ist, noch weiter in sich zusammenzusintern. Dadurch soll dieser stabilisiert und der Schmerz gelindert werden. Die anfängliche Euphorie für diese Methode ist allerdings aufgrund ernüchternder Studienresultate verflogen [89]. Die SVGO-Guidelines empfehlen nun Vertebroplastie nur noch als eine Option, wenn drei Wochen lang vergeblich eine adäquate Analgesie versucht wurde.

Bei der Wahl von Schmerzmitteln muss – besonders bei älteren Menschen – das Problem der eingeschränkten Nierenfunktion sowie Interaktionen mit anderen Medikamenten berücksichtigt werden.

Fazit für die neurologische Praxis

- Osteoporose ist in der Schweiz besonders häufig. Das Lebenszeitrisko für 50-jährige Frauen, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, beträgt rund 50% und für Männer 20%.
- Bei über 50-jährigen Patienten und Patientinnen muss bei Rückenschmerzen auch an die Möglichkeit von Osteoporose-Folgen gedacht werden. Die Indikation zur Abklärung mittels bildgebenden Verfahren sollte grosszügiger gehandhabt werden als bei Jüngeren.
- Viele Patienten mit chronischen neurologischen Leiden sind besonders vulnerabel für die Entwicklung von osteoporotischen Frakturen infolge geringer Muskelmasse, schlechter Mobilität, erhöhter Sturzgefahr, einer länger dauernden Steroidtherapie oder wegen Antiepileptika.
- Das Screening bezüglich Sturzrisiko/-ursachen sollte bei betagten Menschen – und neurologischen Patienten – zur ärztlichen Routine gehören angesichts der potentiellen sowie realen Morbidität und Folgekosten durch Stürze (mit «fragility fractures»).
- Eine der wichtigsten Massnahmen zur Vermeidung von Stürzen und Frakturen ist eine adäquate Versorgung mit Vitamin D. Die Substitution mit einschlägigen Präparaten kostet maximal 10 Rappen pro Tag (auf der Basis von 800 E/d).
- Vitamin D wird unter Umständen in Zukunft auch an Bedeutung gewinnen bei der Behandlung der Multiplen Sklerose.
- Da die Osteoporose bis zum Auftreten von Frakturen meist asymptomatisch bleibt, muss gezielt nach Risikofaktoren gefragt und gesucht werden.
- Da die leitliniengerechten Osteoporose-Algorithmen sehr komplex sind, wurden verschiedene klinische Instrumente zur Einschätzung des Frakturrisikos entwickelt, z.B. das Osteoporose-Tool der Schweize-

rischen Gesellschaft für Rheumatologie: <http://web.osteoporose.ch/TOP.aspx>.

- Mit einem solchen Instrument gelingt es, die richtigen Fragen zu stellen und im Bedarfsfall die Überweisung an ein Osteoporose-Zentrum vorzunehmen.

Literatur

- 1 DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. Osteologie. 2009;18:304-328 oder via <http://www.dv-osteologie.de>
- 2 Empfehlungen 2010 der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO). Osteoporose: Prävention – Diagnostik – Behandlung. Link: www.svggo.ch
- 3 Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9:1137–41.
- 4 Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield (UK); 2007.
- 5 Kanis JA, Bianchi G, Bilezikian JP, Kaufman JM, Khosla S, Orwoll E, Seeman E. Towards a diagnostic and therapeutic consensus in male osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2011;22(11):2789–98.
- 6 Aeschlimann A, Kraenzlin ME. Schmerzen bei Erkrankungen der Knochen. In: Bättagay E. Siegenthalers Differenzialdiagnose. Innere Krankheiten – vom Symptom zur Diagnose. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2012: 374–401.
- 7 Sandhu SK, Hampson G. The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis. *J Clin Pathol.* 2011;64:1042–50.
- 8 Kannus P, Palvanen M, Niemi S, Parkkari J, Järvinen M. Epidemiology of osteoporotic pelvic fractures in elderly people in Finland: sharp increase in 1970–1997 and alarming projections for the new millennium. *Osteoporos Int.* 2000;11(5):443–8.
- 9 Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2239–56.
- 10 Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R. Remaining lifetime risk and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int.* 2009;20:1131–40.
- 11 Ekström W, Németh G, Samnegård E, Dalen N, Tidermark J. Quality of life after a subtrochanteric fracture: a prospective cohort study on 87 elderly patients. *Injury.* 2009;40(4):371–6.
- 12 Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17: 1726–33.
- 13 Huntjens KMB, Kosar S, van Geel TACM, Geusens PP, Willems P, Kessels A, et al. Risk of subsequent fracture and mortality within 5 years after a non-vertebral fracture. *Osteoporos Int.* 2010;21:2075–82.
- 14 Poole KES, Reeve J, Warburton EA. Falls, fractures, and osteoporosis after stroke: time to think about protection? *Stroke.* 2002;33:1432–6.
- 15 Finiels H, Finiels PJ, Jacquot JM, Strubel D. Fractures du sacrum par insuffisance osseuse. Méta-analyse de 508 cas. *Presse Med.* 1997;26: 1568–73.
- 16 Lee YL, Yip KM. The osteoporotic spine. *Clin Orthop Relat Res.* 1996;324: 91–7.
- 17 Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA.* 2007;297(4): 387–94.
- 18 Fehlings D, Switzer L, Agarwal P, et al. Informing evidence-based practice guidelines for children with cerebral palsy at risk of osteoporosis: a systematic review. *Dev Med Child Neurol.* 2012;54(2):106–16.
- 19 Hearn AP, Silber E. Osteoporosis in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16(9):1031–43.
- 20 Lloyd ME, Spector TD, Howard R. Osteoporosis in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;68:543–7.
- 21 Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie abrufbar unter: <http://www.dgn.org/-leitlinien-online.html> (accessed 19.07.2012).
- 22 Jørgensen L, Jacobsen BK, Wilsgaard T, Magnus JH. Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke. A longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2000;11:381–7.
- 23 Abou-Raya S, Helmii M, Abou-Raya A. Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease. *Age Ageing.* 2009;38(6):675–80.
- 24 Daniel SK, Lansang MC, Okun MS. Bone mineral density (BMD) in male patients with Parkinson's disease. *Int J Neurosci.* 2012;122(9):523–7.
- 25 Muley SA, Kelkar P, Parry GJ. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with pulsed oral steroids. *Arch Neurol.* 2008;65(11): 1460–4.
- 26 Lewis SJ, Smith PE. Osteoporosis prevention in myasthenia gravis: a reminder. *Acta Neurol Scand.* 2001;103(5):320–2.
- 27 Bazelier MT, de Vries F, Bentzen J, Vestergaard P, Leufkens HG, van Staa TP, et al. Incidence of fractures in patients with multiple sclerosis: the Danish National Health Registers. *Mult Scler J.* 2012;18(5): 622–7.
- 28 Hoff AO, Gagel RF. Osteoporosis in breast and prostate cancer survivors. *Oncology.* 2005;19(5):651–8.

- 29 Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012;23(9):2257–76.
- 30 Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* 2004;19(6):893–9.
- 31 Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12(12):989–95.
- 32 De Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(11):1330–8.
- 33 Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005;16:737–42.
- 34 Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(2):155–62.
- 35 Todd JA, Robinson RJ. Osteoporosis and exercise. *Postgrad Med J* 2003;79:320–3.
- 36 Smulders E, Weerdesteyn V, Groen BE, Duysens J, et al. Efficacy of a short multidisciplinary falls prevention program for elderly persons with osteoporosis and a fall history: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehab.* 2010;91(11):1705–11.
- 37 Genever RW, Downes TW, Medcalf P. Fracture rates in Parkinson's disease compared with age- and gender-matched controls: a retrospective cohort study. *Age Ageing.* 2005;34(1):21–4.
- 38 Invernizzi M, Carda S, Viscontini GS, Cisari C. Osteoporosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009;15(5):339–46.
- 39 Gnädinger M, Mellinghoff HU, Kaelin-Lang A. Parkinson's disease and the bones. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13154.
- 40 Orsatti FL, Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti CL, Marocolo M, Barbosa-Neto O, da Mota GR. Low appendicular muscle mass is correlated with femoral neck bone mineral density loss in postmenopausal women. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2011;12:225.
- 41 Howe TE, Shea B, Dawson LJ, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;CD000333.
- 42 Vincente-Rodríguez G, Ara I, Perez-Gomez J, Dorado C, Calbet JAL. Muscular development and physical activity as major determinants of femoral bone mass acquisition during growth. *Br J Sports Med.* 2005;39:611–6.
- 43 Kanis JA, Borgström F, De Laet C, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005;16(6):581–9.
- 44 Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj, Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology.* 2002;58(9):1348–53.
- 45 Mattson RH, Gidal BE. Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2004;5(Suppl 2):S36–40.
- 46 Nakken KO, Taubøll E. Bone loss associated with use of antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(4):561–71.
- 47 Pack AM. Treatment of epilepsy to optimize bone health. *Curr Treat Opt Neurol.* 2011;13:346–54.
- 48 Svalheim S, Røste LS, Nakken KO, Taubøll E. Bone health in adults with epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2011;124(Suppl 191):89–95.
- 49 Beniczky SA, Viken J, Jensen LT, Andersen NB. Bone mineral density in adult patients treated with various antiepileptic drugs. *Seizure.* 2012;21(6):471–2.
- 50 Bolton JM, Metge C, Lix L, Prior H, Sareen J, Leslie WD. Fracture risk from psychotropic medications. A population-based analysis. *J Clin Psychopharm.* 2008;28:384–91.
- 51 Tanzi F, Pancaldi P, Tornatore S. Akute Wirbelsäulenschmerzen: Anzeichen einer Fraktur? *Schweiz Med Forum.* 2012;12(18):369–73.
- 52 Majumdar SR, Kim N, Colman I, et al. Incidental vertebral fractures discovered with chest radiography in the emergency department: prevalence, recognition, and osteoporosis management in a cohort of elderly patients. *Arch Intern Med.* 2005;165(8):905–9.
- 53 Bischoff-Ferrari H, Stähelin HB. Vitamin-D- und Kalziumsupplementation. Neue Richtlinien und Public-Health-Aspekte. *Schweiz Med Forum.* 2011;11(50):930–6.
- 54 Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266–81.
- 55 Rosen CJ. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med.* 2011;364:248–54.
- 56 Stoll D, Dudler J, Lamy O, Hans D, So A, Krieg MA, Aubry-Rozier B. High prevalence of hypovitaminosis D in a Swiss rheumatology outpatient population. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13196.
- 57 Schilling S. Epidemischer Vitamin-D-Mangel bei Patienten einer geriatrischen Rehabilitationsklinik. *Dtsch Arztebl Int.* 2012;109(3):33–8.
- 58 Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB, et al. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone.* 2008;42(3):597–602.
- 59 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):551–61.
- 60 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3692.
- 61 Soilu-Hänninen M, Äivo J, Lindström BM, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D₃ as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83:565–71.
- 62 Lorente-Ramos R, Azpeitia-Armán J, Muñoz-Hernández A, García-Gómez JM, Díez-Martínez P, Grande-Báez M. Dual-energy x-ray absorptiometry in the diagnosis of osteoporosis: a practical guide. *Am J Roentgen (AJR).* 2011;196(4):897–904.
- 63 Bolland MJ, Avenell A, Grey A, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c3691.
- 64 Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(6):1780–90.
- 65 Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD000227.
- 66 The DIPART Group. Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ.* 2010;340:b5463.
- 67 Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:d2040.
- 68 Lewis JR, Calver J, Zhu K, Flicker L, Prince RL. 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.
- 69 Bischoff-Ferrari HA, Staehelin HB, Martin Conzelmann M, Grob D. Vitamin-D-Supplementation als einfache Basismassnahme zur Sturz- und Knochenbruchprävention ab 65. Für wen, wie viel und wie? *Schweiz Med Forum.* 2010;10(51–52):907–9.
- 70 Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012;367:40–9.
- 71 Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women. A randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303(18):1815–22.
- 72 Kalyani RR, Stein B, Valiylil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:1299–310.
- 73 Zhu K, Austin N, Devine A, Bruce D, Prince RL. A Randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:2063–8.
- 74 Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society Clinical Practice Guideline for Prevention of Falls in Older Persons. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:148–57.
- 75 Li F, Harmer P, Fitzgerald K, Eckstrom E, Stock R, Galver J, Maddalozzo G, Batya S. Tai Chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2012;366:511–9.
- 76 Gillespie WJ, Gillespie LD, Parker MJ. Hip protectors for preventing hip fractures in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD001255.
- 77 Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, Adachi JD, Papaioannou A, Xie F, Thabane L. The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:209.
- 78 Sato Y, Iwamoto J, Honda Y. Once-weekly risedronate for prevention of hip fracture in women with Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:1390–3.
- 79 Rizzoli R. Bisphosphonates for post-menopausal osteoporosis: are they all the same? *Q J Med.* 2011;104:281–300.
- 80 Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799–809.
- 81 Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:90–6.
- 82 Colon-Emeric C, Nordsletten L, Olson S, et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing. *Osteoporos Int.* 2011;22:2329–36.
- 83 Eriksen EF, Lyles KW, Colon-Emeric CS, et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1308–13.
- 84 Prieto-Alhambra D, Javadi KM, Judge A, Murray D, Carr A, Cyrus Cooper, Arden RM. Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2011;343:d7222.
- 85 Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD004143.
- 86 Silverman SL. New selective estrogen receptor modulators (SERMs) in development. *Curr Osteoporos Rep.* 2010;8:151–3.
- 87 Kraenzlin ME, Meier C. Neue Wege in der Diagnostik und Therapie der Osteoporose. *Schweiz Med Forum.* 2011;11(3):25–8.
- 88 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.
- 89 Staples MP, Kallmes DF, Comstock BA, Jarvik JG, Osborne RH, Heagerty PJ, et al. Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomised placebo controlled trials: meta-analysis. *BMJ.* 2011;343:d3952.