

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

POPP AWE, LIPPUNER K

Osteoporoseprävention bei der Frau heute

Journal für Menopause 2005; 12 (1) (Ausgabe für Österreich)
14-21

Journal für Menopause 2005; 12 (1) (Ausgabe für Deutschland)
5-14

Journal für Menopause 2005; 12 (1) (Ausgabe für Schweiz), 5-14

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Osteoporoseprävention bei der Frau heute

A. W. E. Popp, K. Lippuner

Osteoporose ist eine häufige Erkrankung der postmenopausalen Frauen und stellt neben dem individuellen Leiden eine Belastung des Gesundheitssystems dar, so daß sich die Frage nach Präventionsstrategien stellt. Nach Erfassung von anamnestischen und klinischen Risikofaktoren erfolgt die Risikoabschätzung, an einer Osteoporose zu erkranken, mittels Densitometrie von Lendenwirbelsäule und Schenkelhals. Zur Prävention sind in erster Linie nicht-pharmakologische Maßnahmen, wie das Meiden von beeinflussbaren Risikofaktoren, eine ausgewogene, kalziumbewußte Ernährung sowie eine regelmäßige, körperliche Aktivität zu beachten.

Ist eine definierte Schwelle hinsichtlich der Knochendichte unterschritten, muß eine medikamentöse Therapie erwogen werden. Neben Kalzium- und Vitamin-D-Supplementation stellt eine antiresorptive Therapie mit peroralen Bisphosphonaten (Alendronat, Risedronat) oder dem selektiven Estrogen-Rezeptor-Modulator Raloxifen die Behandlung der ersten Wahl dar. Die Hormonersatztherapie bleibt denjenigen Frauen vorbehalten, die gleichzeitig an klimakterischen Beschwerden leiden.

Schlüsselwörter: Osteoporose, Osteopenie, Menopause, Prävention, Risikofaktoren, Hormonersatztherapie, selektive Estrogenrezeptor-Modulatoren, Bisphosphonate, Kalzium, Vitamin D

Prevention of Postmenopausal Osteoporosis – Current Concepts. Osteoporosis is a wide-spread disease in postmenopausal women leading not only to individual chronic suffering, but also to an enormous socio-economic burden. Therefore, preventive strategies against osteoporosis are mandatory. Along with the recording of clinical and anamnestic risk factors densitometry of the lumbar spine and the femoral neck is necessary for the assessment of the individual osteoporosis risk. First, all non-pharmacological measures are to be taken into account, e.g. avoiding modifiable risk factors, ensuring well balanced, calcium-rich diet and regular physical activity.

If bone mineral density falls below a certain threshold, pharmacological intervention should be considered. Besides calcium/ vitamin D supplementation an antiresorptive treatment using oral bisphosphonates (alendronate, risedronate) or the selective estrogen-receptor modulator raloxifene is first choice. Hormone replacement therapy remains to women with osteopenia who suffer from climacteric syndrome at the same time. *J Menopause* 2005; 12 (1): 14–21.

Key words: osteoporosis, osteopenia, menopause, risk factors, hormone replacement therapy, selective estrogen receptor modulators, bisphosphonates, calcium, vitamin D

Epidemiologische und sozioökonomische Bedeutung der Osteoporose

Osteoporose führt zu einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität und zu einer großen sozio-ökonomischen Belastung infolge der hohen Morbidität der Frakturen und der damit verbundenen Schmerzzustände [1–4]. Jede dritte Frau kaukasischer Herkunft erleidet eine Wirbelfraktur, jede sechste eine Schenkelhalsfraktur [5, 6]. Die meisten Frakturen bei älteren Frauen sind mit einer niedrigen Knochendichte (BMD) vergesellschaftet [7]. Osteoporotische Hüft- und Wirbelfrakturen führen zu einer Einschränkung der Lebensqualität [8] und zu einer signifikant erhöhten Invalidität und Mortalität [9, 10]. In der Schweiz verursacht Osteoporose hohe Kosten: Bei Frauen ist vergleichsweise eine höhere Anzahl von Spitaltagen durch Osteoporose bedingt als durch chronische Lungenerkrankungen (COPD), Mammakarzinome, zerebrovaskuläre Insulte (CVI) oder Herzinsuffizienz [11]. In Abbildung 1 sind die im Jahr 2000 durch Osteoporose verursachten Spitaltage bei Frauen in der Schweiz denjenigen durch die erwähnten Erkrankungen gegenüber gestellt.

Definitionen: Osteoporose – Prävention – Therapie (Abb. 2)

Eine Osteoporose liegt gemäß den aktuell gültigen Richtlinien (WHO 1994) [12] bei einer Knochendichte (BMD) von mehr als 2,5 Standardabweichungen (SD) unter dem Mittelwert junger Gesunder gleichen Geschlechts vor. Diese Abweichung von der maximalen Knochenmasse (peak bone mass), angegeben in SD vom Mittelwert, wird auch als T-score bezeichnet. Bestehen zusätzlich zu einem T-score von $\leq 2,5$ SD bereits Frakturen, so spricht man von klinisch manifester Osteoporose. Eine Osteopenie liegt bei

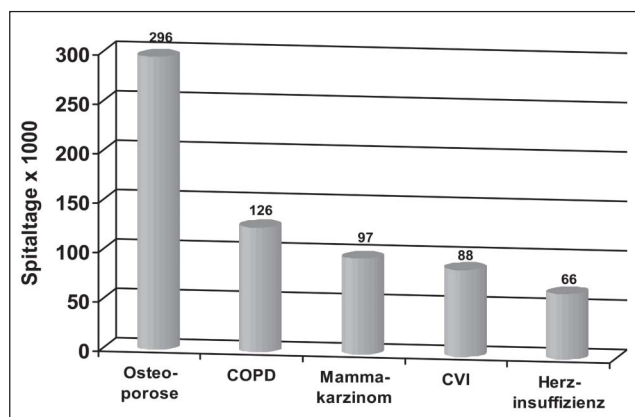


Abbildung 1: Anzahl der durch Osteoporose verursachten Spitaltage bei Frauen in der Schweiz im Vergleich zu anderen Erkrankungen (mod. nach [11])

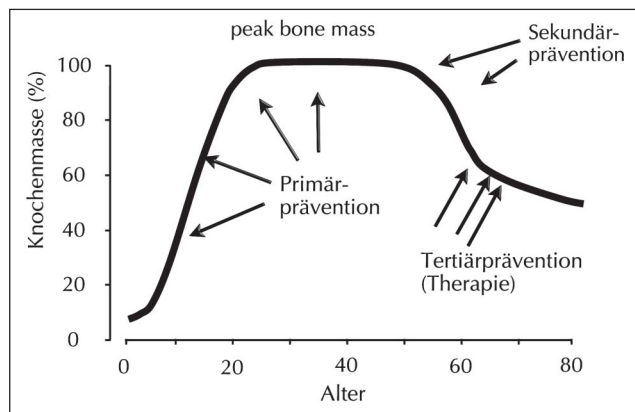


Abbildung 2: Definition von Prävention/Therapie der Osteoporose anhand der Knochendichte

Von der Poliklinik für Osteoporose (Leitung: Prof. Dr. med. K. Lippuner), Inselspital, Universitätsspital Bern

Korrespondenzadresse: OA Dr. med. Albrecht W. E. Popp, Poliklinik für Osteoporose, Inselspital, Universitätsspital Bern, Imhoofpavillon, CH-3010 Bern; E-Mail: albrecht.popp@insel.ch

einem BMD-T-score von zwischen -1 SD und $-2,5$ SD vor. Ein Wert ≥ 1 SD wird als normale Knochendichte bezeichnet.

Als Prävention der Osteoporose wird in diesem Kontext das Verhindern des Absinkens der BMD auf T-score-Werte $\leq 2,5$ SD bezeichnet. Dabei versteht man unter primärer Prävention das Erstreben des Aufbaus einer möglichst hohen „peak bone mass“ im Kindes- und jungen Erwachsenenalter bzw. die Aufrechterhaltung der maximalen Knochenmasse in der ersten Lebenshälfte. Als sekundäre Prävention wird die Intervention im absteigenden Schenkel der Knochendichtekurve bezeichnet, also die Verlangsamung oder vollständige Bremsung des Knochenabbaus in der 2. Lebenshälfte bzw. nach der Menopause. Therapie ist schließlich die Intervention bei bereits vorliegender Krankheit, bzw. bei einem T-score von $\leq 2,5$ SD u/o Frakturen.

Welche Frau ist osteoporosegefährdet – wann die Knochendichte messen (Tab. 1)?

Die Knochendichte ist der Biomarker für die Definition der Krankheit Osteoporose [12] und gleichzeitig der beste einzeln meßbare Prädiktor von Frakturen: Eine Reduktion der Knochendichte um 1 SD vom Populationsmittelwert entspricht einer Verdoppelung bis Verdreifachung des Frakturrisikos [13]. Innerhalb von (Präventions-) Studien dient die Knochendichte als Surrogatendpunkt für den klinisch harten Endpunkt „Fraktur“.

Die Frage, wann bzw. bei wem eine Densitometrie erfolgen sollte, wurde in einer systematischen Review von Cummings dahingehend beantwortet, daß ab dem 65. Le-

bensjahr ein Densitometrie-Screening von Lendenwirbelsäule (LWS) und Schenkelhals kosteneffizient ist [14]. Für jüngere, postmenopausale Frauen sollte zunächst ein Risikoprofil aus anamnestischen und klinischen Fakten erstellt, d. h. eine Case-finding-Strategie verfolgt werden. In Tabelle 1 sind die entsprechenden Empfehlungen der Fachgesellschaften von Kanada, der Schweiz und den USA zusammengefaßt [15–17].

Allgemeine (populationsweite) Maßnahmen zum Erhalt der „peak bone mass“ (Tab. 2)

Während des mittleren Lebensabschnittes der Frau steht die Erhaltung der erworbenen Knochenmasse im Vordergrund. Risikofaktoren, die es zu meiden gilt, sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Die Knochendichte korreliert hochgradig mit dem Körpergewicht [18]. Eine Gewichtsabnahme um 10 % nach dem 25. Lebensjahr geht mit einer Verdoppelung des Schenkelhalsfrakturrisikos einher [19]. Rauchen hatte in verschiedenen Studien einen negativen Einfluß auf die Knochendichte [20, 21]. Die Ergebnisse einer Metaanalyse von Ward et al. [22] lassen die Schätzung zu, daß Rauchen das relative Wirbelfrakturrisiko bei Frauen um 13 %, das Schenkelhalsfrakturrisiko sogar um 31 % erhöht. Die Beurteilung von Koffein als potentieller Risikofaktor für Osteoporose ist weniger eindeutig: Während Rapuri et al. [23] bei 66–77jährigen Frauen mit hohem Kaffeekonsum im Vergleich zu solchen mit niedrigem Konsum eine erhöhte Knochenmineralverlustrate an der Wirbelsäule feststellten, fanden Grainge et al. [20] keinen Zusammenhang zwischen Kaffeekonsum und Knochendichte bei 45–59jährigen postmenopausalen Frauen. Cummings et al. beschreiben einen linearen Trend für die Erhöhung des Schenkelhalsfrakturrisikos in Abhängigkeit

Tabelle 1: Empfehlungen zur Densitometrie der Fachgesellschaften von Kanada, der Schweiz und den USA [15–17]

Scientific Advisory Board of the Osteoporosis Society of Canada 2002	Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose 2003	National Osteoporosis Foundation (USA) 1998
Densitometrie bei Vorliegen von 1 Haupt- oder mind. 2 Nebenrisikofaktoren	Densitometrie bei Vorliegen von 1 Risikofaktor RR ≥ 2 oder mind. 2 Risikofaktoren RR = 1–2	Densitometrie bei Frauen > 65 Jahre bzw. bei jüngeren, postmenopausalen Frauen mit mind. 1 Risikofaktor*
Haupttrisikofaktoren (major risk factors) – Alter > 65 Jahre – Wirbelkompressionsfraktur – Inadäquate Fraktur nach dem 40. LJ – Familienanamnese für osteoporosebedingte Frakturen (v.a. Hüftfraktur der Mutter) – Systemische Glukokortikoidtherapie > 3 Monate – Malabsorption-Syndrom – Primärer Hyperparathyreoidismus – Neigung zu Stürzen – Osteopenie auf Röntgenbild – Hypogonadismus – Frühe Menopause (vor 45. LJ)	Relatives Frakturrisiko RR ≥ 2 – Alter > 70 Jahre – Frühzeitige Menopause (< 45 Jahre) – Hypogonadismus – Bereits erlittene osteoporotische Fraktur – Schenkelhalsfraktur bei Verwandten 1. Grades – Kortikosteroidtherapie – Chron. Gastrointestinalerkrankung (z.B. Sprue, M. Crohn) – Erhöhter Knochenumbau – Anorexia nervosa – BMI < 18 kg/m² – Ausgeprägte körperliche Inaktivität – Chronische Niereninsuffizienz – Organtransplantation	Haupttrisikofaktoren (major risk factors) – Persönliche Anamnese einer Fraktur im Erwachsenenalter – Anamnese einer inadäquaten Fraktur bei Verwandtem 1. Grades – Geringes Körpergewicht (< 127 lbs/57 kg) – Aktuelles Rauchen – Orale Glukokortikoidtherapie > 3 Monate
Nebenrisikofaktoren (minor risk factors) – Rheumatoide Arthritis – Status nach klinischer Hyperthyreose – Chron. antikonvulsive Therapie – Geringe alimentäre Kalziumzufuhr – Rauchen – Exzessiver Alkoholkonsum – Exzessiver Koffeinkonsum – Gewicht < 57 kg – Gewichtsverlust > 10 % seit 25. LJ – Chron. Therapie mit Heparin	Relatives Frakturrisiko RR 1–2 – Estrogen-Mangel – Endogene Estrogenexposition < 30 Jahre – Kalzium < 500 mg/Tag – Primärer Hyperparathyreoidismus – Rheumatoide Arthritis – Morbus Bechterew – Therapie mit Antiepileptika – Hyperthyreose – Diabetes mellitus – Rauchen – Alkoholabusus	Nebenrisikofaktoren (additional risk factors) – Visusschwäche – Estrogenmangel vor 45. LJ – Demenz – Schlechter Allgemeinzustand/Gebrechlichkeit – Kürzlich erfolgte Stürze – Geringe alimentäre Kalziumzufuhr (Lebenslang) – Geringe körperliche Aktivität – Alkoholkonsum mehr als 2 Glas pro Tag

* sowie bei postmenopausalen Frauen, die eine Fraktur erlitten haben, um die Diagnose zu bestätigen und den Schweregrad festzulegen

Tabelle 2: Beeinflussbare Risikofaktoren im Überblick

Risikofaktor	BMD	Frakturrisiko
Gewichtsreduktion	↓ Ravn JBMR 98 [18]	↑ Cummings NEJM 95 [19]
Rauchen	↓ Grainger Osteop Int 98 [20]	↑ Ward Calcif Tiss Int 01 [22]
Koffein	— Grainger Osteop Int 98 [20] ↓ Rapuri Am J Clin Nutr 00 [24]	↑ Cummings NEJM 95 [19]
[Alkohol]	↑ Rapuri Am J Clin Nutr 00 [24]	↑ Hansen Public Health Nutr 00 [25]

vom Koffeinkonsum (Relatives Risiko 1,2 pro 190 mg Koffein/Tag) [19]. Alkohol zeigt aufgrund der aktuellen Literatur keine direkte negative, sondern teilweise sogar eine positive Wirkung auf den Knochenmineralgehalt, so in einer Studie mit Frauen im Alter zwischen 65 und 77 Jahren, in welcher diejenigen mit einem Alkoholkonsum von 28–57 g/Woche eine signifikant höhere Knochendichte (+16 % an Wirbelsäule, +14 % am Radius) aufwiesen als abstinenten Frauen [24]. Die erhöhte Sturzneigung mit konsekutiv erhöhtem Frakturrisiko bei massivem Alkoholkonsum macht den Vorteil eines moderaten Konsums jedoch zunichte, wie u. a. eine Studie von Hansen et al. belegt [25].

Regelmäßig durchgeführte körperliche Trainingsprogramme gehen bei postmenopausalen Frauen mit einer verminderten Knochenverlustrate einher. Eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse von Wallace und Cumming [26] faßt die Resultate von 16 randomisierten Trainingsstudien mit postmenopausalen Frauen zusammen. Die Studien wurden in 2 Gruppen nach Trainingsart eingeteilt: Impact Training (Walking, Jogging, Aerobics, Tanzen, Laufband, „Heeldropping“) und Non-Impacttraining (Widerstands-, Krafttraining, Gewichtheben). Im Durchschnitt konnte der jährliche Knochenmineralverlust an der Wirbelsäule mittels Impacttraining um 1,3 %, durch Non-Impacttraining um 1,0 % verringert werden. Am Schenkelhals hingegen scheint die Wirkung eines Krafttrainings ausgeprägter zu sein (1,4 %/J weniger BMD-Verlust) als diejenige eines Impacttrainings (0,5 %/J). Allerdings sind die meisten Studien von relativ geringer Dauer sowie unscharf definiertem Training und schließen nur eine bescheidene Anzahl von Teilnehmerinnen ein.

Die Wichtigkeit der Kalziumzufuhr für die lebenslange skelettale Gesundheit wurde kürzlich von Heaney in einer Review hervorgehoben [27]. In 112 der insgesamt 180 analysierten Studien ging es um das Thema der Aufrechterhaltung der Knochenmasse durch Kalzium, davon waren 53 Studien investigatorkontrolliert. 50 dieser 53 Studien belegten einen klaren Benefit der Kalziumzufuhr auf den Knochen. Von den verbleibenden 59 Beobachtungsstudien zeigten 51 eine positive Wirkung der Kalziumzufuhr auf die Erhaltung der Knochenmasse.

Bezüglich der Assoziation zwischen weiteren Nährstoffen/Vitaminen und der Knochendichte verweisen wir auf die einschlägige Literatur [28]. Der Einfluß von Vitamin D auf die Knochendichte bzw. das Frakturrisiko wird unter dem medikamentösen Teil der Prävention abgehandelt. Es gibt beim Erwachsenen keine relevante Literatur, welche den Einfluß von erhöhter Vitamin-D-Zufuhr in der Nahrung auf die Knochendichte und das Frakturrisiko belegen würde. Daß das Quantum an Sonnenexposition eine Rolle spielen kann, zeigt eine Studie an türkischen (allerdings prämeno-

Tabelle 3: Medikamente mit Antifrakturwirksamkeit bei postmenopausalen Frauen

Therapie	vertebrale Fx	non-vertebrale Fx
Kalzium	(+)	(+)
Vit D + Kalzium	+	+
Calcitonin	+	—
Alendronat	+	+
Risedronat	+	+
Ibandronat	+	—
Teriparatid	+	+
Raloxifen	+	—
Strontium-Ranelat	+	(+)
HRT		
— CEE 0,625 mg/d + MPGA 2,5 mg/d	+	+
— CEE 0,625 mg/d	+	+
— Low-dose HRT	?	?
— Tibolon	?	?
— Andere Estrogene	?	?

pausalen) Frauen, in welcher verschleierte Frauen eine signifikant niedrigere alterskorrigierte Knochendichte der LWS (Z-score) aufwiesen als nicht verschleierte [29].

Die medikamentöse Osteoporoseprävention in der Menopause

Die National Osteoporosis Foundation (NOF) der USA hat ihre Empfehlungen in bezug auf die Therapieschwelle für postmenopausale Frauen der Einfachheit halber auf Knochendichte-T-scores gestützt: So sollen Frauen, bei welchen außer der niedrigen Knochendichte keine weiteren Risikofaktoren vorliegen, ab einem T-score von $\leq 2,0$ SD mit einem antifrakturwirksamen Medikament behandelt werden. Liegen jedoch zusätzliche Risikofaktoren vor, so soll die Therapieschwelle bei einem T-score von $\leq 1,5$ SD angesetzt werden [17].

Solche zusätzlichen Risikofaktoren sind ein biochemisch nachgewiesener, erhöhter Knochenturnover [30], klinische Begleitumstände, die zur sekundären Osteoporose führen, wie z. B. Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Hyperkortisolismus, Hypogonadismus, rheumatoide Arthritis, M. Bechterew, antiepileptische Therapie, niedriges Körpergewicht und andere, sowie anamnestische Risikofaktoren für eine Osteoporose (Familienanamnese mit Frakturen, Status nach Frakturen, frühe Menopause, Status nach langdauernder Amenorrhoe, Rauchen, chronisch kalziumarme Ernährung etc.).

Welche Substanzen kommen bei Osteopenie (= in der Prävention der Osteoporose) zum Einsatz?

Diese Frage muß unter Berücksichtigung der Richtlinien des Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), 2001 [31] angegangen werden. Die „Note for Guidance on Postmenopausal Osteoporosis in Women“ besagt, daß für die Indikation „Prävention der Osteoporose“ die Knochendichte (BMD) der primäre Endpunkt von Phase-II- und -III-Studien ist; daß eine Registrierung jedoch nur dann erteilt wird, wenn zusätzlich bei manifester Osteoporose eine Reduktion des Frakturrisikos nachgewiesen wurde. Tabelle 3 kategorisiert die in Frage kommenden Substanzen nach ihrem Antifraktureffekt an Wirbelsäule und am peripheren Skelett. Einen nachgewiesenen Antifraktureffekt haben Kalzium, Kalzium/Vitamin D, Hormonersatztherapie (gilt nur für 0,625 mg konjugiertes,

equines Estradiol [CEE] mit/ohne 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat [MPGA], von den anderen estrogenaktiven Substanzen, z. B. 17- β -Estradiol [17 β -E₂], Tibolon liegen keine Daten vor), der selektive Estrogenrezeptormodulator (SERM) Raloxifen, die Bisphosphonate (Alendronat, Risedronat, Ibandronat) sowie Teriparatid und Strontium Ranelat. Auf die einzelnen Substanzen, bei welchen auch Daten zur Prävention der Osteoporose vorliegen, soll nun näher eingegangen werden.

Kalzium-Monotherapie

In der Bewertung der Antifraktureffizienz in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose darf Kalzium nicht mit gleichen Ellen wie andere knochenspezifische Medikamente gemessen werden. Grund dafür ist der Umstand, daß es unethisch wäre, eine Frakturstudie mit Kalzium durchzuführen, in welcher die Kontrollgruppe keine knochenwirksame Substanz erhält. Bei sämtlichen Frakturstudien erhält die Kontrollgruppe daher zumindest ein Kalziumsupplement. Dennoch gibt es zwei kleinere Frakturstudien, welche die Wirksamkeit von Kalzium bezüglich der Frakturreduktion nachweisen [32, 33].

Außerdem wurde in einer kürzlich erschienenen Metaanalyse von Shea et al. [34] der signifikante Effekt von Kalzium auf den Knochendichteverlust in der Prävention bei der postmenopausalen Frau bestätigt. Der gepoolte mittlere Unterschied zwischen Kalzium- und Kontrollgruppe bezüglich Knochendichte der LWS über 2 Jahre betrug rund 1,7 %, am Schenkelhals 1,9 %. Die Supplementationsdosis betrug dabei mindestens 400 mg/d.

Vitamin D (hydroxyliert und Cholecalciferol)

Die Frakturreduktion durch Vitamin D wurde in der Metaanalyse von Papadimitropoulos et al. [35] diskutiert. Das gepoolte relative Risiko für Wirbelfrakturen betrug 0,63 (Vertrauensintervall 0,45–0,88), allerdings nur unter Einbezug der Studie von Tilyard mit Calcitriol [36], die methodisch eher umstritten ist. Die Wirksamkeit von Cholecalciferol ohne Kalziumsupplementation in bezug auf die Verhinderung non-vertebraler Frakturen wurde erst 2003 in der Studie von Trivedi et al. nachgewiesen [37]. Es handelte sich um Frauen und Männer zwischen 65 und 85 Jahren, die zyklisch 100.000 internationale Einheiten (IE) Cholecalciferol peroral einnahmen. Die relative Risikoreduktion im Vergleich zur Placebogruppe für jedwelche Erstfraktur betrug in jener Studie 22 % und war signifikant.

Bezüglich Prävention des Knochendichteverlustes hingegen zeigt Cholecalciferol allein kein signifikantes Resultat, darüber hinaus schlossen die Calcitriolstudien zu wenig Patienten ein, so daß keine eindeutige Schlußfolgerung möglich ist.

Kalzium plus Vitamin D

Auch für die Kombination von Kalzium mit Vitamin D gibt es keine Antifrakturvevidenz in der postmenopausalen Osteoporose. Anders ist die Datenlage bezüglich Osteoporose bei älteren Frauen, die im Altersheim wohnen und daher oft einen Vitamin-D-Mangel aufweisen. In diesem Fall darf von einer Reduktion nicht-vertebraler Frakturen durch die tägliche Supplementation von 1200 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D ausgegangen werden [38].

Hormonersatztherapie (HRT)

Während der osteoprotektive Effekt von Estrogen anhand des Surrogatendpunktes „Knochendichte“ in zahlreichen

randomisierten kontrollierten Studien bereits vor Jahren nachgewiesen worden war, wurde der Beweis der Frakturreduktion durch HRT erstmals im Estrogen-Progesteron-Arm der Women's Health Initiative (WHI) [39] erbracht.

In diesem von den Autoren als primäre Präventionsstudie bezeichneten Trial mit Hauptendpunkt „koronare Herzkrankheit“ wurden 16.608 postmenopausale Frauen, 50–79jährig (Ø 63j.), in 2 Gruppen randomisiert: kontinuierlich-kombinierte HRT (0,625 mg/d konjugierte Estrogene + 2,5 mg/d Medroxyprogesteronacetat; n = 8506) bzw. Placebo (n = 8102). Nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 5,2 Jahren wurde die Studie frühzeitig abgebrochen (geplant waren 8,5 J.), da die Risiken (vor allem erhöhtes Mammakarzinomrisiko) die vorgegebene Limite überstiegen. Pro 10.000 Frauen pro Jahr konnten unter HRT im Vergleich zur Placebogruppe 5 Hüft-, 6 Wirbel- und 44 Frakturen insgesamt verhindert werden. Die entsprechende relative Risikoreduktion war signifikant und betrug 34 % (Wirbel-), 34 % (Hüft-) bzw. 24 % (alle Frakturen).

Auch der Estrogenarm der WHI (0,625 mg/d konjugierte Estrogene versus Placebo bei 10.739 hysterektomierten Frauen über durchschnittlich 6,8 Jahre) wurde vorzeitig abgebrochen, nachdem die Schlaganfallrate in der Behandlungsgruppe mit Estrogen signifikant erhöht war, ohne daß sich der Hauptendpunkt „koronare Herzkrankheit“ in den Behandlungsgruppen unterschieden hat [40]. Interessanterweise war ein nicht-signifikanter Trend zu vermindertem Mammakarzinomrisiko in der Estrogengruppe zu beobachten. Die Frakturrisikoreduktion war ebenfalls signifikant und dem Estrogen-Progesteron-Arm der WHI ähnlich (38 % für Wirbel-, 39 % für Hüft- bzw. 30 % für alle Frakturen).

Die Ära der breiten, undifferenzierten Langzeitprophylaxe mittels HRT in der Postmenopause ist seit der WHI und der Kohortenstudie „Million Women Study“ [41] definitiv zu Ende. Stattdessen kann heute eine Sekundärprävention der Osteoporose als evidenzbasiert gelten und bei nachgewiesenem Osteoporoserisiko (Densitometrie!) bei Frauen ins Auge gefaßt werden, die auch anderweitig von Hormonen profitieren. Die Nutzen-Risiko-Abschätzung ist dabei individuell vorzunehmen. Besonders hilfreich sind dabei die Empfehlungen für die Praxis, welche kürzlich in einer guten Übersicht in diesem Journal publiziert wurden [42].

Raloxifen

Die entscheidende Studie zur Behandlung der Osteoporose mit dem SERM Raloxifen wurde von Ettinger et al. 1999 publiziert [43]. Die Präventionsdaten stammen aus zwei parallel in Europa bzw. den USA/Kanada durchgeführten Substudien mit identischem Design. Delmas berichtet über die 2-Jahres-Daten der europäischen Studie, in welche 601 postmenopausale Frauen eingeschlossen worden waren [44]. Die durchschnittliche Knochendichte der Studienpopulation entsprach in etwa einem T-score von –1 SD, wobei 45 % der Frauen eine normale Knochendichte, 55 % eine Osteopenie aufwiesen. Der BMD-„Range“ (Wirbelsäule) reichte von T-score –2,5 SD bis +2,0 SD. Die Frauen (Alter 45–60j, 2–8 J postmenopausal) wurden in 4 Gruppen randomisiert: Raloxifen 30 mg/d (n = 152), 60 mg/d (n = 152), 150 mg/d (n = 147) oder Placebo (n = 150). Alle Frauen erhielten zusätzlich ein Kalziumsupplement von 400–600 mg/d. Die Drop-out-Rate betrug 25 %. Während die Knochendichte in der Placebogruppe

an LWS und Femur abnahm, konnte in allen Raloxifen-Gruppen eine Zunahme der BMD verzeichnet werden. Nach 2 Jahren betrug die mittlere BMD-Differenz zwischen der 60 mg/d-Gruppe (= zugelassene Dosierung) und der Placebogruppe im Bereiche von LWS und proximalem Femur je $2,4 \pm 0,4 \%$ ($p < 0,001$).

Dreijahresdaten dieser Präventionsstudie wurden zusammengefaßt, d. h. mit den Resultaten der europäischen und der USA-kanadischen Substudie publiziert [45]. Von diesen gepoolten Daten ($n_{\text{total}} = 1145$ Frauen, Drop-out-Rate 37 % in 3 Jahren) wurden keine Baseline-T-scores angegeben, aufgrund des analogen Studiendesigns dürfte es sich jedoch wiederum bei der Hälfte der Teilnehmerinnen um knochengesunde Frauen handeln bzw. um 50 % Frauen mit Osteopenie. Während die Placebogruppe innerhalb von 3 Jahren einen Knochendichteabfall von $1,32 \pm 0,22 \%$ im Bereich der LWS aufwies, wurde in der 60 mg/d Raloxifen-Gruppe ein Zuwachs von $1,28 \pm 0,23 \%$ erreicht ($p < 0,001$). Die BMD-Änderungen am proximalen Femur lagen etwa in derselben Größenordnung.

Risedronat

Die entscheidende Behandlungsstudie mit Nachweis des Antifraktureffektes (vertebral und nicht-vertebral) von Risedronat 5 mg/d wurde von Harris et al. 1999 im „JAMA“ publiziert [46]. Weitere Meilensteine waren die randomisierte Wirbelfrakturstudie von Reginster et al., publiziert im Jahr 2000 [47], sowie der kürzlich publizier- te spezifische Nachweis des Antifraktureffektes im Schenkelhalsbereich bei älteren Frauen durch Mc Clung et al. [48].

Zur Prävention der postmenopausalen Osteoporose mit Risedronat 5 mg/d existieren drei publizierte Trials (Tab. 4). In einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 111 Frauen (6–60 Monate postmenopausal, Alter 40–60 Jahre) verglichen Mortensen et al. [49] die Wirksamkeit von Risedronat 5 mg/d mit derjenigen von 5 mg Risedronat zyklisch (2 Wochen on – 2 Wochen off) bzw. von Placebo bezüglich BMD-Änderung an LWS und proximalem Femur sowie in bezug auf die Suppression des Knochenurnovers. Innerhalb der 2-jährigen Behandlung stieg die BMD in der 5 mg/d Risedronatgruppe signifikant um $1,4 \pm 0,8 \%$ an, in der Placebogruppe sank sie signifikant um $4,3 \pm 0,7 \%$ ab ($p < 0,05$ ANOVA), währenddem sie in der zyklischen Risedronatgruppe um $1,6 \pm 0,9 \%$ abnahm. Am Schenkelhals blieb die BMD in beiden Risedronatgruppen konstant, wogegen sie in der Placebogruppe signifikant (2,4 %) abnahm. Der durchschnittliche Baseline-T-score der LWS lag bei $-0,98$ SD. Es kann also davon ausgegangen werden, daß rund die Hälfte der Frauen im normalen BMD-Bereich lag, während die andere Hälfte im osteopenischen Bereich anzusiedeln war. Dem 2-Jahres-Behandlungsteil der Studie wurde ein weiteres Jahr Follow-up ohne Therapie angehängt, in welchem – erwartungsgemäß – die BMD in allen Gruppen absank. In der Gruppe mit 5 mg Risedronat täglich (nicht jedoch in der „zyklischen“ Gruppe) blieb ein signifikanter Benefit gegenüber der Placebogruppe auch nach Abschluß des 3. Jahres bestehen.

Eine wesentlich umfangreichere Studie zur Prävention mittels Risedronat 5 mg/d wurde von Hooper et al. durchgeführt [50]. 383 postmenopausale Frauen wurden in 3 Gruppen randomisiert (Risedronat 2,5 mg/d, Risedronat 5 mg/d bzw. Placebo) und während 2 Jahren behandelt. Alle Studienteilnehmerinnen nahmen zusätzlich täglich ein Kalziumsupplement von 1000 mg ein.

Primärer Endpunkt war die BMD-Änderung im Bereich der LWS, ausgehend von der Baseline. Sekundäre Endpunkte waren die BMD des proximalen Femurs (Schenkelhals und Trochanter) und des distalen Radius sowie die Veränderungen der biochemischen Knochenmarker im Verlauf. Die wesentlichen Resultate der Änderungen der Knochendichte sind in Tabelle 4 zusammengefaßt. In einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten 1-Jahres-Studie an 524 postmenopausalen Frauen wiesen Harris et al. [51] nach, daß die Kombination von Risedronat 5 mg/d mit einer Hormonersatztherapie mit konjugierten Estrogenen (0,625 mg/d) und 5 mg Medroxyprogesteronactat (täglich oder zyklisch) am Schenkelhals und am Radiuschaft einen signifikant größeren BMD-Gewinn brachte als die HRT alleine. Sämtliche Studienteilnehmerinnen hatten zusätzlich 1000 mg Kalzium/d eingenommen.

Calcitonin

Die entscheidende Behandlungsstudie zum Nachweis des Antifraktureffektes wurde im Jahr 2000 von Chestnut et al. publiziert [52]. Es handelt sich um 5-Jahres-Daten an einer relativ kleinen Population (1255 postmenopausale Frauen), die in 4 Gruppen eingeteilt worden war, Calcitonin (CT) 100 IE/d, 200 IE/d, 400 IE/d, Placebo. Die Drop-out-Rate betrug 59 %. Schließlich wurde eine *Post-hoc*-Analyse zum paarweisen Vergleich der 200 IE-Gruppe (= effektivste Dosis) versus Placebo vorgenommen. So konnte eine signifikante relative Reduktion der Frakturinzidenz von 36 % in der Gruppe mit 200 IE/d im Vergleich zur Placebogruppe ($p = 0,03$) nachgewiesen werden. Wegen den obgenannten Schwächen im Design und der Durchführung der Studie, und da die Basisfrakturinzidenz der Population außergewöhnlich hoch war, wird diese Studie oft kritisiert.

Daten bezüglich präventivem Effekt von intranasalem Calcitonin bei postmenopausalen Frauen wurden bereits sehr früh publiziert. Die erste kontrollierte Studie mit Lachscaltonin wurde von Reginster et al. an 79 früh postmenopausalen Frauen durchgeführt und in „Lancet“ 1987 publiziert [53]. Bei den 30 die Studie beendenden Frauen unter 50 IE/d CT + 500 mg Kalzium/d konnte die lumbale Knochendichte aufrechterhalten werden, wogegen die 30 Frauen unter Kalzium allein $3,16 \pm 0,6 \%$ (Mittelwert $\pm$ Standardfehler SEM) der Knochendichte verloren ($p < 0,01$ zwischen den Gruppen). Die gleichen belgischen Autoren berichten auch in späteren Studien durchwegs von positiven Knochendichteresultaten in der Prävention, so auch in einer 3-armigen prospektiven randomisierten Studie an 251 postmenopausalen Frauen (CT 50 IE/d, $n = 84$; CT 200 IE/d, $n = 84$; Placebo, $n = 83$; alle Patientinnen er-

Tabelle 4: Risedronat in der Prävention der postmenopausalen Osteoporose

Autor (Studiendauer)	Gruppe (Risedronat/Kontrolle)	n	Mittlere Alter (Jahre)	Δ BMD LWS (%)	Δ BMD Schenkelhals (%)
Mortensen JCEM 1998 (2 Jahre) [49]	Placebo	36	51,2	-4,3	-2,4
	5 mg/d	37	52,1	+1,4*	+0,4*
	5 mg/d zykl.	38	51,3	-1,6*	+0,3*
Hooper Calcif. Tiss. 1999 (2 Jahre) [50]	Placebo	126	52,6	-2,5	-2,5
	2,5 mg/d	128	53,0	-0,3*	-0,3*
Harris JCEM 2001 (1 Jahr) [51]	5 mg/d	129	52,5	+2,0*	+0,8*
	CEE	261	59,8	+4,6	+1,8
	5 mg/d + CEE	263	58,0	+5,2	+2,7*

* signifikant vs. Placebo/Kontrolle

hielten zusätzlich 500 mg Kalzium/d). In dieser 2-Jahres-Studie wurde ein osteoprotektiver Effekt im Bereich der LWS sowohl in der 50 IE/d-Gruppe (Konstanthaltung der BMD) als auch in der 200 IE/d-Gruppe (signifikanter Anstieg der BMD) nachgewiesen [54]. Eine dänische Gruppe, die sich mit CT befaßt hatte, berichtet über widersprüchliche Resultate in bezug auf die minimal notwendige Dosis von CT zur Prävention der postmenopausalen Osteoporose. Währenddem in frühen Studien 100 IE/d offenbar einen protektiven Effekt zeigten [55], korrigierten sich die Autoren in einer nachfolgenden Studie, in der 200 IE/d CT die minimal effektive Dosis waren [56].

Wegen der hohen Therapiekosten und effizienter Alternativen kommt Calcitonin heute praktisch nur noch als Second-line-Medikament in Frage.

Alendronat

Alendronat erfüllt die CPMP-Guidelines für die Prävention mit der Dosierung 5 mg/d. Die Frakturvidenz basiert auf der 10 mg-Dosierung. Die entscheidende Behandlungsstudie, welche den Beweis des Antifraktureffektes von Alendronat 10 mg/d bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose lieferte, wurde von Black et al. in „Lancet“ 1996 publiziert [57]. Die „non-inferiority“ von 5 mg vs. 10 mg in der Prävention der postmenopausalen Osteoporose wurde in einem 5armigen Trial nachgewiesen [58]. Es existiert jedoch in Europa keine 5 mg-Tablette Alendronat.

3-Jahres-Daten zur Prävention mittels Alendronat wurden von Mc Clung et al. [58] publiziert. Die Präventionsstudie verglich die Effizienz von Alendronat in den täglichen Dosierungen 1 mg/2,5 mg/5 mg/10 mg/20 mg mit Placebo. Die 447 eingeschlossenen Frauen waren 6–36 Monate postmenopausal und hatten einen Baseline-BMD-T-score zwischen +2 SD und –2 SD. Der mittlere T-score lag bei –1 SD. Alendronat in den Dosierungen ab 5 mg und darüber bewirkte einen signifikanten Anstieg der Knochendichte im Bereich von LWS und proximalem Femur, wogegen Frauen unter 1 mg Alendronat bzw. Placebo signifikant BMD verloren (Tab. 5).

Obschon die 10 mg-Gruppe durchschnittlich leicht höhere BMD-Gewinne erzielte als die Gruppen mit niedriger Dosierung, war die Differenz des BMD-Zuwachses zwischen der 10 mg/d- bzw. 5 mg/d-Gruppe an LWS und Schenkelhals nicht signifikant. Damit wurde die „non-

inferiority“ der angestrebten 5 mg Präventionsdosis bewiesen (Ausnahme: am Trochanter wurden mit 10 mg/d signifikant höhere BMD-Veränderungen registriert).

Hosking et al. verglichen den präventiven Effekt von Alendronat 2,5 mg/5 mg mit demjenigen von Estrogen/Progestin bzw. Placebo über einen Zeitraum von 2 Jahren an insgesamt 1609 Frauen im Alter zwischen 45 und 59 Jahren [59]. 10 % der eingeschlossenen Frauen hatten einen T-score unter –2,2 SD, die übrigen lagen im leicht osteopenischen bis normalen Bereich, wobei diesbezüglich keine detaillierten Angaben gemacht wurden. Währenddem die Frauen unter Placebo signifikant BMD verloren, stieg letztere in der 5 mg Alendronat-Gruppe im Mittel um $3,5 \pm 0,2$ % (LWS) bzw. $1,9 \pm 0,1$ % (prox. Femur) an ($p < 0,001$). Im Bereich des Vorderarms wurde unter Alendronat lediglich ein abgeschwächter Verlust der Knochendichte erreicht. Frauen unter 2,5 mg/d Alendronat hatten durchwegs geringere, Frauen unter Estrogen/Gestagen-Substitution durchschnittlich 1–2 % höhere Knochendichte-Zunahmen zu verzeichnen als diejenigen unter 5 mg/d Alendronat.

Ravn et al. [60] publizierten 4-Jahres-Daten der obgenannten Studie von Hosking. Der protektive Effekt von Alendronat 2,5 mg/d und 5 mg/d wurde über die gesamte Studiendauer aufrechterhalten, ebenso derjenige der beiden HRT-Gruppen. Letztere zeigten im Bereich der LWS eine signifikante Überlegenheit gegenüber Alendronat 2,5 mg/d und 5 mg/d. Im Bereich des proximalen Femurs war nur die Estrogen-Norethisteronacetat-NETA-Kombination, nicht jedoch die Estrogen-MPGA-Kombination überlegen. Frauen, die nach 2 Jahren Behandlung mit Alendronat auf Placebo wechselten, zeigten einen signifikanten Verlust an BMD, hatten aber nach 2 Jahren Placebo noch immer einen signifikanten Benefit im Vergleich zu Frauen, die während 4 Jahren Placebo erhielten.

Ohne die Behandlungsarme mit Hormonen wurde die Studie um zwei weitere Jahre verlängert. Ebenfalls von Mc Clung wurden kürzlich diese 6-Jahres-Daten publiziert [61]. Während in der Placebogruppe eine weitere Abnahme der Knochendichte zu beobachten war, blieb unter Alendronat dosisabhängig ein positiver Effekt auf die Knochendichte erhalten (Details siehe Tab. 5). Dieser dosisabhängige Effekt zeichnete sich auch in der Frakturinzidenz ab, wobei die Power der Studie keine Signifikanz-Aussagen erlaubte (Placebo 11,5 %, Alendronat 2,5 mg 10,3 %, Alendronat 5 mg 8,9 %).

Schlußfolgerung

Während zur Prävention der Osteoporose zunächst die wissenschaftlich belegten, allgemeinen Maßnahmen voll ausgeschöpft werden sollten, stehen von einem gewissen Ausprägungsgrad an eine Reihe von medikamentösen Interventionsmöglichkeiten zur Verfügung. Voraussetzung für deren Einsatz ist ein knochendensitometrisch ermittelter T-score von $\leq 2,0$ SD an LWS u/o Schenkelhals bzw. $T \leq 1,5$ SD plus das Vorhandensein mindestens eines zusätzlichen Risikofaktors. Neben Kalzium und Vitamin D als Basisedikation eignen sich besonders Bisphosphonate und der SERM Raloxifen für die Verhinderung des postmenopausalen Knochenmineralverlustes. Trotz nachgewiesener Osteoprotektion kann die Hormonersatztherapie nur bei entsprechenden klimakterischen Beschwerden im Einzelfall empfohlen werden, wobei nach Absetzen derselben eine Kontrolldensitometrie erfolgen sollte.

Tabelle 5: Alendronat in der Prävention der postmenopausalen Osteoporose

Autor (Studiendauer)	Gruppe (Alendronat/ Kontrolle)	n	Mittlere Alter (Jahre)	Δ BMD LWS (%)	Δ BMD Schenkelhals (%)
Mc Clung Ann Int Med 1998 (3 Jahre) [58]	Placebo	90	51,3	–3,5	–4,0
	1 mg/d	92	51,7	–1,2*	–1,7*
	5 mg/d	88	52,0	+2,9*	+1,1*
	10 mg/d	88	52,1	+4,0*	+2,3*
	20 mg/d	89	52,1	+4,4*	+1,9*
Hosking NEJM 1998 (2 Jahre) [59]	Placebo	461	53	–1,8	–1,6
	2,5 mg/d	452	53	+2,3*	+1,0*
	5 mg/d	445	54	+3,5*	+1,3*
	CEE + MPGA	102	53	+4,4*	+2,3*
Mc Clung JCEM 2004 (6 Jahre) [60]	Placebo	230	53,7	–3,2	–3,5
	2,5 mg/d	150	53,4	+1,5*	+0,5*
	5 mg/d	149	53,4	+3,4*	+1,0*

* signifikant vs. Placebo/Kontrolle

Literatur:

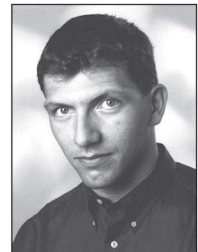
- Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Kelly PJ, Gilbert C, Eisman JA. Symptomatic fracture incidence in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). *Osteoporos Int* 1994; 4: 277–82.
- Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 1997; 103 (2A): 12S–17S; Discussion 17S–19S.
- Ross PD. Osteoporosis. Frequency, consequences, and risk factors. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1399–411.
- Riggs BL, Melton LJ 3rd. The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995; 17 (5 Suppl): 505S–511S.
- Lauritzen JB, Lund B. Risk of hip fracture after osteoporosis fractures. 451 women with fracture of lumbar spine, olecranon, knee or ankle. *Acta Orthop Scand* 1993; 64: 297–300.
- Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2445–8.
- Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1991; 115: 837–42.
- Ross PD. Clinical consequences of vertebral fractures. *Am J Med* 1997; 103: 30S–42S; Discussion 42S–43S.
- Schurch MA, Rizzoli R, Merimllo B, Vasey H, Michel JP, Bonjour JP. A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1935–42.
- Center JR, Nguyen T, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999; 353: 878–82.
- Lippuner K, Golder M, Greiner R. Epidemiology and direct medical costs of osteoporotic fractures in men and women in Switzerland. *Osteoporos Int* 2004; [Epub ahead of print].
- WHO SG. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843: 1–129.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Br Med J* 1996; 312: 1254–9.
- Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry: scientific review. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 1889–97.
- Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Can Med Assoc J* 2002; 167 (10 Suppl): S1–34.
- SVGO. Osteoporose. Diagnostik, Prävention, Behandlung. Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose, 2003.
- NOF. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Excerpta Medica* 1998 (Bell Mead, NJ).
- Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1622–7.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767–73.
- Grainge MJ, Coupland CA, Cliffe SJ, Chilvers CE, Hosking DJ. Cigarette smoking, alcohol and caffeine consumption, and bone mineral density in postmenopausal women. The Nottingham EPIC Study Group. *Osteoporos Int* 1998; 8: 355–63.
- Krall EA, Dawson-Hughes B. Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 215–20.
- Ward KD, Klesges RC. A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2001; 68: 259–70.
- Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 694–700.
- Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1206–13.
- Hansen SA, Folsom AR, Kushi LH, Sellers TA. Association of fractures with caffeine and alcohol in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Public Health Nutr* 2000; 3: 253–61.
- Wallace BA, Cumming RG. Systematic review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 10–8.
- Heaney RP. The importance of calcium intake for lifelong skeletal health. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 70–3.
- Burkhardt P, Dawson-Hughes B, Heaney PR. Nutritional Aspects of Osteoporosis. Academic Press, San Diego, London, 2001.
- Guzel R, Kozanoglu E, Guler-Uysal F, Soyupak S, Sarpel T. Vitamin D status and bone mineral density of veiled and unveiled Turkish women. *J Womens Health Gend Based Med* 2001; 10: 765–70.
- Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P. Screening procedure for women at risk of developing postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1990; 1: 35–40.
- EMEA. Note for guidance on postmenopausal osteoporosis in women. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Evaluation of Medicines for Human Use. Committee For Proprietary Medicinal Products (CPMP), 2001 Jan 25.
- Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1961–6.
- Chevalley T, Rizzoli R, Nydegger V, Slosman D, Rapin CH, Michel JP. Effects of calcium supplements on femoral bone mineral density and vertebral fracture rate in vitamin-D-replete elderly patients. *Osteoporos Int* 1994; 4: 245–52.
- Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII: Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 552–9.
- Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 560–9.
- Tilyard MW, Spears GF, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992; 326: 357–62.
- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Br Med J* 2003; 326: 469.
- Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *Br Med J* 1994; 308: 1081–2.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 321–33.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004; 291: 1701–12.
- Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419–27.
- Birkhäuser M. Stellungnahme zur postmenopausalen Hormontherapie nach WHI und HERS. *J Menopause* 2004; 11: 7–15.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 1999; 282: 637–45.
- Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in post-menopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641–7.
- Johnston CC Jr, Bjarnason NH, Cohen FJ, Shah A, Lindsay R, Mitlak BH. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three-year data from 2 double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3444–50.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever MD, Hangartner T, Keller M. Effects of risendronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risendronate Therapy (VERT) Study Group. *J Am Med Assoc* 1999; 282: 1344–52.
- Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML. Randomized trial of the effects of risendronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risendronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83–91.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C. Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333–40.
- Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC Jr. Risendronate increases bone mass in an early postmenopausal population: two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 396–402.

50. Hooper M, Ebeling P, Roberts M, D'Emden G, Nicholson C, Crusan C, Wenderoth D, Ethgen D. Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: P80.
51. Harris ST, Eriksen EF, Davidson M, Ettinger MP, Moffett AH Jr, Baylink DJ Jr. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1890–7.
52. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109: 267–76.
53. Reginster JY, Denis D, Albert A, Deroisy R, Lecart MP, Fontaine MA. 1-Year controlled randomised trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet* 1987; 2: 1481–3.
54. Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP, Sarlet N, Zegels B, Jupsin I. A double-blind, placebo-controlled, dose-finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine bone loss. *Am J Med* 1995; 98: 452–8.
55. Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Hansen MA. Effect of salmon calcitonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *Br Med J* 1989; 299: 477–9.
56. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salmon calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *Br Med J* 1992; 305: 556–61.
57. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535–41.
58. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, Gilchrist NL, Eisman J, Weinstein RS. Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. A double-blind, randomized, controlled trial. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 253–61.
59. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1998; 338: 485–92.
60. Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, Davis JW, McClung MR, Blake A. Alendronate and estrogen-progestin in the long-term prevention of bone loss: four-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131: 935–42.
61. McClung MR, Wasnich RD, Hosking DJ, Christiansen C, Ravn P, Wu M, Mantz AM, Yates J, Ross PD, Sandora AC 2nd. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study. Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4879–85.

Dr. med. Albrecht W. E. Popp

Studium der Humanmedizin in Erlangen/ Nürnberg, Deutschland (1992–98). Dissertation „Postoperative Femurschaftfrakturen bei ipsilateral liegendem Osteoimplantat am proximalen Femur“ (Unfallchirurgie Erlangen). Weiterbildung in Innerer Medizin, Pharmazeutischer Medizin (Facharztprüfung 2003). Seit 2000 Poliklinik für Osteoporose, Universitätsspital Bern.

Arbeitsschwerpunkte: Klinische Forschung auf dem Gebiet der metabolischen Knochenerkrankungen (Diagnostik, Prävention, Therapie). Prüf-Koordination in zahlreichen, nach GCP durchgeführten Studien der Phasen II–IV. Mitgliedschaft in nationalen und internationalen Gesellschaften für Knochen- bzw. Mineralstoffwechsel (SBMS, ASBMR).



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung