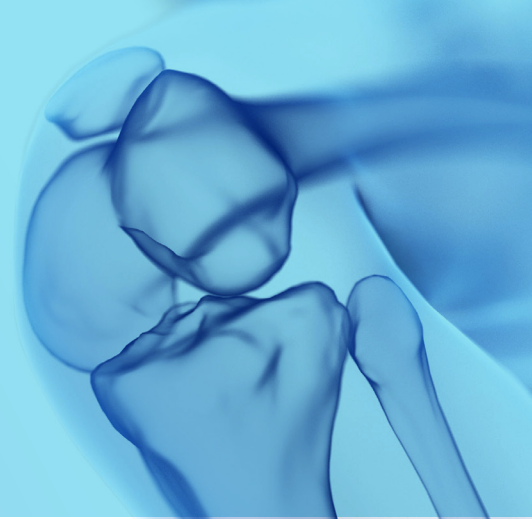


AUSGEWÄHLTE BEITRÄGE RUND UM DAS THEMA OSTEOPOROSE



Vom 18. bis 20. September 2022 fand in Baden-Baden die Jahrestagung Osteologie 2022 des Dachverbandes Osteologie (DVO) als Präsenzveranstaltung statt. Im Fokus stand in diesem Jahr der interdisziplinäre Austausch zwischen Osteolog:innen, Endokrinolog:innen, Onkolog:innen und Geriater:innen. Diese Kongressnachlese fasst ausgewählte Inhalte zusammen, die besonders praxisrelevant sind.

KNOCHENGESUNDHEIT BEI DIABETES MELLITUS

Prof. Dr. Jochen Seufert (Freiburg) und PD Dr. Stephan Scharla (Bad Reichenhall) führten durch die Vortragsreihe „Knochengesundheit bei Diabetes mellitus“.

Pathogenese des Knochens bei Diabetes mellitus

Prof. Dr. Martina Rauner (Dresden) startete mit dem Vortrag „Knochenfragilität bei Diabetes mellitus – neue Konzepte zur Pathogenese“. Sie wies darauf hin, dass zu den Spätfolgen der chronischen Hyperglykämie bei Diabetes mellitus auch eine erhöhte Inzidenz für Frakturen zählt. Die Anzahl hyperglykämischer Episoden korreliert dabei positiv mit dem Auftreten von Frakturen [1]. Das erhöhte Frakturrisiko kann, wie Rauner ausführte, einerseits durch indirekte Effekte, die ein erhöhtes Sturzrisiko zur Folge haben, hervorgerufen werden. Dazu zählten beispielsweise die Beeinträchtigung des Bewusstseins durch die Hyperglykämie selbst, Neuropathien oder ein eingeschränkter Visus. Andererseits könnten auch direkte Effekte der Diabetes-mellitus-Erkrankung auf den Knochen beobachtet werden, wie

- eine abnormale Knochenmikroarchitektur mit erhöhter Frakturinzidenz,
- ungünstige Knocheneigenschaften (z. B. Porosität),
- ein langsamer Knochenumsatz,
- oxidativer Stress durch reaktive Sauerstoffspezies (Reactive Oxygen Species [ROS]),
- Entzündungen,
- eine eingeschränkte Vaskularisation,

- eine beeinträchtigte Seneszenz der Osteozyten [1] und
- eine Ansammlung von Fettzellen im Knochenmark (Knochenmark-Adipositas) mit abnormaler Adipokinexpression.

Das Hüftfrakturrisiko ist nach Angaben von Rauner beim Typ-1-Diabetes (T1D) um das 5-Fache und beim Typ-2-Diabetes (T2D) um 50 % erhöht [2].

Die Referentin erläuterte auch die Bedeutung von Advanced Glycation End Products (AGEs) auf den Knochenstoffwechsel. AGEs seien glykosylierte Moleküle in Zellen, die durch hohe Glukosewerte verursacht werden. Sie führten im Knochen zu einer vermehrten Apoptose der Osteoblasten [3]. Zusätzlich ist Rauner zufolge bei Diabetes mellitus der Wnt-Signalweg gehemmt. Dies führe zu einer veränderten Osteogenese und zu einer vermehrten Differenzierung der mesenchymalen Stammzellen in Adipozyten anstelle von Osteoblasten [4]. Die von Adipozyten produzierten Adipokine hemmten ihrerseits den Wnt-Signalweg und förderten über den RANKL(Receptor Activator of NF-κB Ligand)-Signalweg die Osteoklastentätigkeit [5]. Außerdem sei bei

T2D die Konzentration des Glykoproteins Sklerostin im Knochen erhöht. Sklerostin hemme die Osteogenese über eine verminderte Expression des Osteoblasten-Transkriptionsfaktors RANK [6]. Rauner zeigte Studien- daten, wonach eine Behandlung mit Antikörpern gegen Sklerostin die Knochenmikroarchitektur im T2D-Tiermodell wiederherstellte [7].

Prävention und Therapie osteoporotischer Frakturen bei Diabetes mellitus

Im Anschluss hielt Prof. Dr. Christian Meier (Basel) einen Vortrag unter dem Titel „Prävention und Therapie osteoporotischer Frakturen bei Diabetes mellitus“. Er zeigte, dass vor allem Patient:innen mit T1D ein erhöhtes Frakturrisiko durch eine verminderte Knochendichte (Bone Mineral Density [BMD]) haben [8, 9]. Beim T2D könne zwar eine frühzeitige Knochenalterung detektiert werden, allerdings würden protektive Faktoren wie Mechanical Loading – also die Beanspruchung des Knochens durch Übergewicht – bei Patient:innen mit T2D häufig vor einer Abnahme der BMD schützen.

In einer Studie mit 59 therapeutisch gut eingestellten Patient:innen mit T1D (24 Frauen, 35 Männer), einem mittleren Body-Mass-Index (BMI) von 25 und einem mittleren Alter von 60 Jahren konnte laut Meier gezeigt werden, dass die Knochen eine niedrige Knochenumsatzrate, eine verminderte Knochenmasse an allen Messpunkten und eine eingeschränkte Mikrostruktur an der Tibia (nicht am Radius) aufwiesen. Allgemein sei die kortikale Knochendicke vermindert gewesen. Der Knochen habe eine eingeschränkte Widerstandskraft und eine erhöhte Fragilität gezeigt. Außerdem seien Polyneuropathien aufgetreten, die einen Hinweis auf eine erhöhte Knochenfragilität darstellten [10]. Der Pathophysiologie lägen inflammatorische Prozesse, eine Vitamin-D-Stoffwechselstörung und eine chronische Hyperglykämie zugrunde [11].

Als weitere Faktoren für ein erhöhtes Osteoporoserisiko bei Diabetes mellitus nannte Meier

- das Alter der Patient:innen,
- die Dauer der Diabetes-mellitus-Erkrankung,
- ein HbA1c-Wert von über 8 % [12],
- eine Insulinbehandlung,

- mikro- und makrovaskuläre Komplikationen (z. B. Neuropathien) und
- vorangegangene Frakturen, Stürze und alle weiteren Osteoporoserisikofaktoren.

Meier erläuterte, dass Insulin eigentlich osteoanabol wirke. Die Insulinbehandlung habe er hier lediglich stellvertretend für eine schwere Diabeteserkrankung, die mit einer größeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hypoglykämien einhergeht, aufgeführt. Die meisten oralen Antidiabetika sind Meier zufolge im Hinblick auf das Osteoporoserisiko neutral oder sie wirken sogar knochenprotektiv. Thiazolidindione und Sulfonylharnstoffe jedoch seien mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert.

Um das Frakturrisiko bei Diabetes mellitus zu minimieren, sei es wichtig,

- die Blutzuckerwerte optimal einzustellen, um eine chronische Hyperglykämie zu vermeiden,
- Hypoglykämien zu verhindern,
- Wirkstoffe auszuwählen, die sich neutral oder günstig gegenüber der BMD auswirken, und
- Stürzen vorzubeugen.

Außerdem sei bei Patient:innen mit Diabetes mellitus und einem erhöhten Frakturrisiko eine begleitende medikamentöse Osteoporosetherapie angeraten. Angelehnt an die Therapieindikation bei Glukokortikoid-induzierter Osteoporose solle ab einem T-Score von - 2,0 oder kleiner eine Osteoporosetherapie starten [13]. Durch die Therapie mit Bisphosphonaten, Teriparatid oder Denosumab verbessere sich der Knochenmineralgehalt und das Frakturrisiko reduziere sich. Bei Patient:innen mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei älteren Patient:innen empfahl Meier eine Behandlung mit Denosumab. Dieser Wirkstoff habe einen Anstieg des Knochenmineralgehalts bei Patient:innen mit T2D gezeigt [14]. Zu Romosozumab gebe es bislang keine Studiendaten im Hinblick auf Patient:innen mit Diabetes mellitus.

Knochengesundheit nach bariatrischen Operationen

PD Dr. Christian Muschitz (Wien) erläuterte in seinem Vortrag die Auswirkungen bariatrischer Operationen (OPs) auf die Muskeln und Knochen. Bariatrische OPs sind laut Muschitz hocheffizient zur Gewichtsreduktion. Allerdings stiegen nach der OP auch die Knochenumsatzmarker (BTM) an: Sklerostin und osteoklastäre Mar-

ker würden vermehrt nachgewiesen. Die Folgen seien eine verminderte BMD, eine veränderte Mikroarchitektur und eine erhöhte kortikale Porosität [15, 16]. Ein erhöhter Knochenstoffwechsel sei auch noch 5 Jahre nach der OP nachweisbar [17]. Zudem nehme die Muskelmasse nach der OP ab. Die Folge seien typische postoperative osteoporotische Frakturen. Das Risiko für solche Frakturen sei bei Diabetespatient:innen genauso hoch wie bei

Patient:innen ohne Diabetes mellitus. Um gegenzusteuern, seien eine adäquate Ernährung mit Vitamin-D- und Kalziumsupplementation, eine ausreichende Proteinzufuhr und Sport wichtig. Außerdem solle die BMD vor der OP bestimmt werden, so Muschitz weiter, um einen Ausgangswert für postoperative Kontrollmessungen zu haben und eine mögliche Abnahme zu erkennen.

Fazit für die Praxis

- Sowohl bei T1D als auch bei T2D steigt im Verlauf der Erkrankung das Frakturrisiko.
- Hyperglykämien korrelieren positiv mit dem Auftreten von Frakturen.
- Der Pathogenese der diabetesinduzierten Osteoporose liegt eine Veränderung der Knochenmikroarchitektur und des Knochenumsatzes zugrunde: Es treten vermehrt AGEs und Sklerostin im Knochen auf, der Wnt- und der RANKL-Signalweg sind gestört. Dies führt zu einer veränderten Osteogenese.
- Weitere Faktoren für ein erhöhtes Osteoporoserisiko sind unter anderem das Alter der Patient:innen, die Schwere der Erkrankung und weitere Diabetes mellitus-Komplikationen wie Neuropathien, vorangegangene Stürze oder Frakturen.
- Eine begleitende Osteoporosetherapie ist bei Patient:innen mit Diabetes mellitus und erhöhtem Frakturrisiko angeraten.
- Bisphosphonate, Teriparatid und Denosumab sind auch bei Patient:innen mit T1D oder T2D wirksam.
- Bariatrische Operationen zur Gewichtsreduktion können das osteoporotische Frakturrisiko erhöhen.

STURZ UND STURZPRÄVENTION

Dr. Thomas Brabant (Bremen) und Prof. Dr. Clemens Becker (Stuttgart) führten durch die Session „Sturz und Sturzprävention“.

Sturz und Gangstörungen

Dr. Amit Choudhury (Bremen) stellte gleich zu Anfang seines Vortrages klar: „Menschen, die einmal im Alter gestürzt sind, stürzen häufiger.“ Jeder Sturz erhöhe also das Sturzrisiko weiter. Die Gründe für Stürze sind laut Choudhury multifaktoriell: Morbidität, Multimedikation, Visus- und vestibuläre oder orthostatische Störungen spielten hierbei eine Rolle. Aber auch Umgebungsfaktoren wie Stolperfallen oder schlechte Lichtverhältnisse wirkten sich auf das Sturzrisiko aus. Häufig würde eine Sarkopenie durch Malnutrition das Sturzrisiko bei Älteren weiter erhöhen. Eine umfassende Sturzanamnese und therapeutische Maßnahmen wie adäquate Ernährung

und körperliches Training könnten zukünftige Stürze verhindern, betonte Choudhury.

Sturzprävention und osteologische Implikation

Prof. Dr. Clemens Becker schloss sich mit dem Vortrag „Neues zur Sturzprävention und osteologischen Implikation“ an. Er sprach von einer hohen Dunkelziffer bei Stürzen in häuslicher Umgebung: Eigenen Erhebungen zufolge seien nur 20 % der Stürze den Hausärzt:innen bekannt. Neben Herzkreislauferkrankungen, COPD, Schlaganfall und Krebs gehören Stürze und Frakturen Becker zufolge zu den Hauptfaktoren, die die Selbst-

ständigkeit älterer Menschen negativ beeinflussen. Ein Krafttraining verhindere nicht nur 40 % der Stürze, sondern führe auch zu einem besseren Selbstbewusstsein und zu vermehrter Mobilität bei älteren Menschen [18]. Zur Sturzprävention empfahl Becker auch die Forta-App, mit der Medikamentennebenwirkungen, die sich auf das Sturzrisiko auswirken, ermittelt werden könnten, und das online verfügbare Zeiss Vision Screening (<https://visionscreening.zeiss.com/en-INT>), mit dem der Visus bestimmt werden könne. Ab 2023 stehe auch die App „Housing Enabler“ auf Deutsch zur Verfügung, mit der die Umgebung auf Sturzgefahren hin analysiert werden könne.

Training zur Verbesserung der Stabilitätsleistung im Alter

Prof. Dr. Adamantios Arampatzis (Berlin) informierte in seinem Vortrag „Ein theoriegeleiteter und praktizierter Trainingsansatz zur Verbesserung der Stabilitätsleistung im Alter“ über Interventionsstrategien, mit denen durch adaptives Training Bewegungsstörungen entgegen gewirkt werden kann. Arampatzis ging auf das Perturbationstraining ein, durch das neuronale Netzwerke trainiert, die motorische Kontrolle durch eine gesteigerte Muskelkraft gestärkt und die Balancefähigkeit verbessert würden. So könne das altersbedingte Sturzrisiko in kurzer Zeit vermindert werden.

Fazit für die Praxis

- Das Sturzrisiko erhöht sich mit dem Alter. Die Gründe für Stürze sind multifaktoriell.
- Es gibt eine hohe Dunkelziffer bei häuslichen Stürzen: Nur 20 % der Stürze sind Hausärzt:innen bekannt.
- Krafttraining kann die Stabilität durch eine bessere motorische Kontrolle und Balancefähigkeit erhöhen.

ANTIRESORPTIVAASSOZIIERTE KIEFERNEKROSEN

Den Vorsitz der Vortragsreihe „Antiresorptivaassoziierte Kiefernekrosen“ übernahmen Prof. Dr. Dr. Jürgen Hoffmann (Heidelberg) und Prof. Dr. Dr. Knut A. Grötz (Wiesbaden).

Häufigkeit und Risiko

Prof. Dr. Dr. Knut A. Grötz ging in seinem Vortrag auf die Prävalenz und die Ereignisraten von Antiresorptiva(AR)-assoziierten Kiefernekrosen (Osteonecrosis of the Jaw [ONJ]) bei verschiedenen Erkrankungen ein. Grötz betonte, dass das Risiko für AR-ONJ in 3 Kategorien

(niedrig, mittel und hoch) eingeteilt werden könne. Das Risikoprofil sei unter anderem abhängig von der Indikation und der Dosierung der AR (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Risikoprofil für AR-ONJ bei unterschiedlichen Erkrankungen und Therapien

Indikation für AR	AR-ONJ-Prävalenz	Risikoprofil
primäre Osteoporose	0,1 % (Dynamik über die Zeit: unter 4 Jahre AR-Therapie: 0,04 %, über 4 Jahre AR-Therapie: 0,21 %) [19, 20]	niedrig
therapieinduzierte Osteoporose, sekundäre Osteoporose, Indikation zur Vermeidung von skelettbezogenen Komplikationen (SREs)	1 % [21]	mittel
maligne Erkrankung mit ossären Metastasen, multiples Myelom	1–21 % [22]	hoch

Grötz verwies dabei auf eine hohe Dunkelziffer bei ONJs, da Beschwerden wie Schmerzen nur durch eine Superinfektion auftraten und nicht durch die Kiefernekrose selbst. Ohne eine standardmäßige orale Inspektion würden deswegen viele ONJs nicht entdeckt. Das Risiko, eine ONJ zu erleiden, werde durch das Vorhandensein einer Parodontitis oder durch zahnmedizinische Eingriffe wie Zahnentfernungen noch gesteigert [23-25]. Zudem sei eine längere Therapiedauer mit einem erhöhten ONJ-Risiko assoziiert [23, 25].

Infektion und Pathogenese

Anschließend folgte Prof. Dr. Dr. Sven Otto (München) mit seinem Vortrag zur Pathogenese von ONJs. Ihm zufolge wurde in den letzten Jahren der kausale Zusammenhang zwischen der Einnahme von ARs und ONJs erkannt [26]. Unter ARs träten ONJs vorrangig beim Mammakarzinom, beim Prostatakarzinom und beim multiplen Myelom auf, aber auch bei Osteoporose und rheumatischer Arthritis. Eine onkologische Dosierung von Bisphosphonaten und eine lokale Infektion im Mundraum (z. B. eine Parodontitis) reichten aus, um AR-ONJs zu induzieren [27]. Zusätzliche Risikofaktoren seien Diabetes mellitus, Immunsuppression, mangelhafte Mundhygiene und Rauchen [28].

Prävention

In seinem Vortrag wies PD Dr. Dr. Sebastian Hoefert (Tübingen) darauf hin, dass für die Vorbeugung von ONJs der Informationsaustausch zwischen Zahnmediziner:innen und AR-Verordnenden besonders wichtig ist. Anhand des Laufzettels der Arbeitsgemeinschaft „Supportive Maßnahmen in der Onkologie“ der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AGSMO) könne das ONJ-Risiko bestimmt und die Zahnmediziner:innen umfassend informiert werden (Download unter: <https://www.onko-support.de/asors/content/e4126/e1743/e1861/e1862>). Auch einen AR-Pass für Patient:innen in AR-Behandlung hält Hoefert für sinnvoll. Der AR-Pass könne sowohl Zahnmediziner:innen als auch Mediziner:innen über die AR Medikation und nötige Maßnahmen informieren, sowie erfolgte Maßnahmen (z.B. bei der Prophylaxe) könnten darin dokumentiert werden. Als weitere vorbeugende Maßnahmen nannte er

- die Reduktion von Alkohol- und Tabakkonsum,

- das Prüfen des Zahnstatus und das Abschließen von (chirurgischen) zahnmedizinischen Maßnahmen vor einer AR-Therapie [29],
- eine 2-mal jährliche zahnmedizinische Kontrolle wäre wünschenswert (Vorgaben vom Gesetzgeber beachten),
- erhöhte Vorsicht bei Zahnprothesen, da sich Druckstellen zu ONJs entwickeln könnten,
- erhöhte Vorsicht bei Implantaten, da eine Periimplantitis das ONJ-Risiko erhöhe, und
- eine Antibiotikaphylaxe und ein anschließender dichter Wundverschluss bei einer notwendigen Zahnentfernung unter AR-Therapie (weitere Informationen dazu siehe Leitlinie [22]).

Hoefert führte zudem folgende Risikofaktoren auf, die bei einer Denosumab-Therapie mit einem erhöhten AR-ONJ-Risiko assoziiert seien, respektive diskutiert würden:

- Chemo- oder Hormontherapie
- Glukokortikoide
- Hypertonie
- Diabetes mellitus
- parodontale Erkrankungen
- apikale Ostitis
- (schleimhautgetragene) Zahnprothesen

Allerdings weisen Studiendaten laut Hoefert darauf hin, dass die osteoprotektiven Vorteile einer AR-Therapie mit Denosumab oder Bisphosphonaten gegenüber möglichen AR-ONJ-Risiken überwiegen [30]. Zu Romosozumab fehlten noch aussagekräftige Langzeitdaten bezüglich des AR-ONJ-Risikos [31]. Da im Moment nach einem Jahr Therapie eine weitere Erhaltungstherapie mit einem AR empfohlen wird, werde sich das Risiko einer AR-ONJ dann mit dem der anderen AR vergleichen lassen.

Therapie

Auch Prof. Dr. Dr. Oliver Ristow (Heidelberg) betonte zu Beginn seines Vortrags zur ONJ-Therapie, dass Vorbeugen besser sei als Therapieren und er verwies auf die Bedeutung des interdisziplinären Austauschs. Das Therapieziel der ONJ-Behandlung sei immer die Wiederherstellung der oralen Schleimhautintegrität und die dentale Rehabilitation. Beides sei ausschlaggebend für die Lebensqualität der Patient:innen. Ristow erläuterte, dass die chirurgische Therapie dafür am geeignetsten sei.

Sie könne laut Leitlinien in jedem Stadium der ONJs erfolgen [22]. Nur eine vollständige Entfernung der Nekrose verhindere die Progression der ONJ. Eine möglichst frühe Therapie beuge einem möglichen Zahnverlust vor und erleichtere die spätere dentale Rehabilitation. Außerdem könne durch eine frühe chirurgische Intervention die AR- oder die onkologische Therapie anschließend schneller fortgesetzt und ein Progress der Grunderkrankung verhindert werden. Ob sich eine Therapiepause der osteologischen oder onkologischen Therapie während der ONJ-Therapie positiv auf die Nekrosen auswirkt, ist allerdings Ristow zufolge durch Studiendaten nicht ausreichend belegt. Dies müsse daher in Abstimmung mit der Kieferchirurgie und den AR-Verordnenden patientenspezifisch und risikoadaptiert entschieden werden.

Kaufunktionelle Rehabilitation

Prof. Dr. Dr. Christian Walter (Mainz) berichtete in seinem Vortrag davon, dass eine kaufunktionelle Rehabilitation nach einer erfolgreichen ONJ-Therapie häufig möglich sei. Durch Implantate könne man mögliche zukünftige Druckstellen, die die Entwicklung von ONJs begünstigten, vermeiden. Hierzu bedarf es aber der Erstellung eines individuellen Risikoprofils, das neben klinischen auch radiologische Parameter beinhaltet. Prothesen müssten optimal angepasst werden. Eine eingehende Aufklärung und Nachsorge seien wichtig.

Fazit für die Praxis

- Durch eine AR-Therapie steigt das Risiko einer Kiefernekrose in Abhängigkeit von der Dosierung. Studiendaten weisen jedoch darauf hin, dass die osteoprotektiven Vorteile einer AR-Therapie gegenüber möglichen AR-ONJ-Risiken überwiegen.
- Entzündungen im Mundraum begünstigen die Entstehung von ONJs.
- Um die Entstehung von ONJs während einer AR-Therapie zu verhindern, ist ein enger Austausch zwischen Zahnmediziner:innen und AR-Verordnenden sinnvoll.
- Notwendige chirurgische Maßnahmen sollten von erfahrenen Zahnmediziner:innen unter Antibiose durchgeführt werden.
- Eine frühe chirurgische Entfernung von Nekrosen wirkt sich vorteilhaft auf den Behandlungserfolg aus.
- Ob sich eine Therapiepause der osteologischen oder onkologischen Therapie während der ONJ-Therapie positiv auf die Nekrosen auswirkt, ist durch Studiendaten nicht ausreichend belegt.

Educational 11: Sequenzen und Therapiepausen

Dr. Friederike Thomasius ging in einem gesonderten Vortrag unter anderem auf Sequenzen und Therapiepausen der Osteoporosetherapie ein. Die wichtigsten Eckpunkte werden im Folgenden aufgeführt:

Therapieentscheidung:

- Es sollte immer eine Basistherapie (Ernährung und Bewegung) durchgeführt werden („Dauersequenz“).
- Die Patient:innen sollten anhand ihres Risikoprofils nach den Leitlinienvorgaben (Risikorechner) eingeteilt werden.
- Bei Hochrisikopatient:innen sollte eine osteoanabole Erstlinientherapie favorisiert werden.
- Da unterschiedliche Präparate eine unterschiedlich starke Senkung des Frakturrisikos zeigen, sollten die Leitlinienempfehlungen dazu beachtet werden.
- Wichtig: Mit einem einzelnen Therapieansatz werden Frakturen nicht vollständig verhindert, weil die Osteoporose eine multifaktorielle Erkrankung ist.

Therapiekontrolle:

- Über die Messung der BMD und der Knochenumbauparameter kann der Therapieerfolg erfasst und kontrolliert werden. Falls dieser nicht eintritt, muss gegebenenfalls nachgebessert werden (Änderung des Therapieprinzips oder Intensivierung). Ein Nichtanstieg der Knochendichte ist kein eindeutiges Kriterium eines Therapieversagens.
- Die Compliance trägt entscheidend zum Therapieerfolg bei und sollte kontrolliert werden.

Therapiepausen:

- Nach einer osteoanabolen oder einer antiresorptiven Therapie muss vor einer Therapiepause ein weiterer Therapieansatz folgen. Nur nach einer Bisphosphonat-Therapie kann eine Therapiepause eingelegt werden.
- Die Therapiepause sollte nicht zu früh nach der Therapieinitiierung durchgeführt werden und nur wenn das Frakturrisiko gesenkt wurde und die Patient:in stabil ist (Kontrolle mittels Knochendichtemessung/ Frakturfreiheit).
- Man sollte keine Therapiepause machen, wenn das Frakturrisiko steigt oder die Patient:in nicht stabil ist. Besser: Therapieprinzip wechseln oder Therapieintensivierung.
- Die Basistherapie sollte immer beibehalten werden.

Anpassung des Therapieprinzips:

- CAVE Langzeittherapien: Atypische Femurfrakturen und Kiefernekrosen treten vermehrt auf [32]. Eine Anpassung des Therapieprinzips mit unterschiedlichem Nebenwirkungsprofil kann deswegen bei Langzeittherapien sinnvoll sein.
- Das Therapieprinzip sollte auch angepasst werden,
 - wenn der Therapieerfolg nicht eintritt oder
 - nach einer Therapiepause in Absprache mit der Patient:in.
- Kontraindikationen beachten!

OSTEOPOROSE IST AUCH MÄNNERSACHE

Firmensymposium Amgen GmbH

Prof. Dr. Ralf Schmidmaier (München) führte durch das Industriesymposium „Osteoporose ist auch Männersache“. Er verwies dabei auf die weitaus schlechtere Datenlage, was die Osteoporose des Mannes betrifft. Diese habe aber eine hohe Relevanz für das Gesundheitssystem. Männer müssten deswegen bei der Prävention und der Therapie der Osteoporose berücksichtigt werden.

Geschlechtsunterschiede in der Geriatrie

Prof. Dr. Markus Gosch (Nürnberg) berichtete über geschlechtsspezifische Unterschiede im Hinblick auf die Prävalenz, die Diagnose- und Behandlungsraten sowie auf die Prognose der Osteoporose bei Männern und Frauen. Nach Gosch stürzen Frauen häufiger als Männer (32,4 % vs. 27,7 %) und sie erleiden häufiger eine hüftnahe Fraktur (17,9 % vs. 8,9 % in 11,6 Jahren). Risikofaktoren wie ein schlechter Gesundheitszustand, soziale Isolation und die Einnahme psychotroper Substanzen führen ihm zufolge zu einer Risikoerhöhung um den Faktor 2,92 (2,1–4,05) bei Frauen und um den Faktor 4,6 (2,71–7,81) bei Männern [33]. Dadurch verstärke sich das Risiko osteoporotischer Frakturen vor allem bei Männern. Vor einer Fraktur erhielten weniger Männer als Frauen eine Osteoporosediagnose oder -therapie (Therapie: Männer 5 %, Frauen 10 %). Nach einer Fraktur erhielten 43 % der Männer und 27,3 % der Frauen keine Osteoporosetherapie [34]. Gosch verwies auf den unterschiedlichen Alterungsprozess zwischen den Geschlechtern: Während Frauen kontinuierlich altern, setze der Alterungsprozess bei Männern abrupt und drastischer ein. Die Gebrechlichkeit (Frailty-Syndrom) nehme bei Männern im Alter stärker zu [35]. Dies führe dazu, dass Männer eine ungünstigere Prognose bei Osteoporose und ein 2,5-fach höheres Risiko, nach einer Hüftfraktur zu versterben, hätten als Frauen.

Risikofaktor Mann: Prävention, Diagnose und Therapie der Osteoporose

PD Dr. Stephan Scharla ließ die Zuhörer:innen an seinen langjährigen Erfahrungen aus der Praxis zur Osteoporose beim Mann teilhaben. Generell sei die Osteoporose

beim Mann unterdiagnostiziert und untertherapiert, betonte er. Als Risikofaktoren der Osteoporose beim Mann nannte er

- Alter,
- Hypogonadismus (16–58 % der Männer mit Osteoporose) [36],
- Alkoholismus,
- Glukokortikoideinnahme,
- Organtransplantationen,
- Androgendeprivationstherapie (ADT) beim Prostatakarzinom und
- sonstige Erkrankungen (HIV, Klinefelter-Syndrom, Diabetes mellitus Typ I und fortgeschrittener Diabetes mellitus Typ II, gastrointestinale Erkrankungen [37–42]).

Scharla erläuterte die Wirkung von Testosteron auf die Knochen: Ein Testosteronmangel reduziere die Aktivität der Osteoblasten und verstärke die Knochenresorption durch Osteoklasten, wodurch es zu einer niedrigen BMD komme. Niedriges Testosteron sei mit einer höheren Frakturrate assoziiert [43]. Ein Abfall der Sexualhormone führe beim Mann zu einer gestörten Mikroarchitektur der Knochen mit einem Verlust an Trabekeldicke und mit zunehmender kortikaler Porosität [44].

Zur Vorbeugung empfahl Scharla folgende Maßnahmen:

- körperliche Aktivität steigern, um die BMD zu erhöhen [45]
- auf ausreichende Kalziumzufuhr achten (1.000 mg täglich), vorzugsweise durch die Ernährung [46, 47]
- täglich 800–1.000 IE Vitamin D3 zuführen

Bei der Diagnose ist nach Scharla wie folgt vorzugehen:

- Anamnese (Risikofaktoren, Medikamente, Familie)
- Knochendichtemessung (DXA)
- Labor (Basislabor nach Leitlinie), bei Verdacht auf Hypogonadismus auch Überprüfung des Testosteronwerts (insbesondere bei jüngeren Männern)
- bei Hypogonadismus erweiterte endokrinologische Diagnostik

Hinsichtlich der Therapie erklärte Scharla, dass eine Testosteronersatztherapie für junge Erwachsene mit Hypogonadismus empfohlen werde. Allerdings verbessere sich die BMD dadurch nur geringfügig [36, 48]. Deswegen ist Scharla zufolge eine spezifische Osteoporosetherapie mit Medikamenten angeraten.

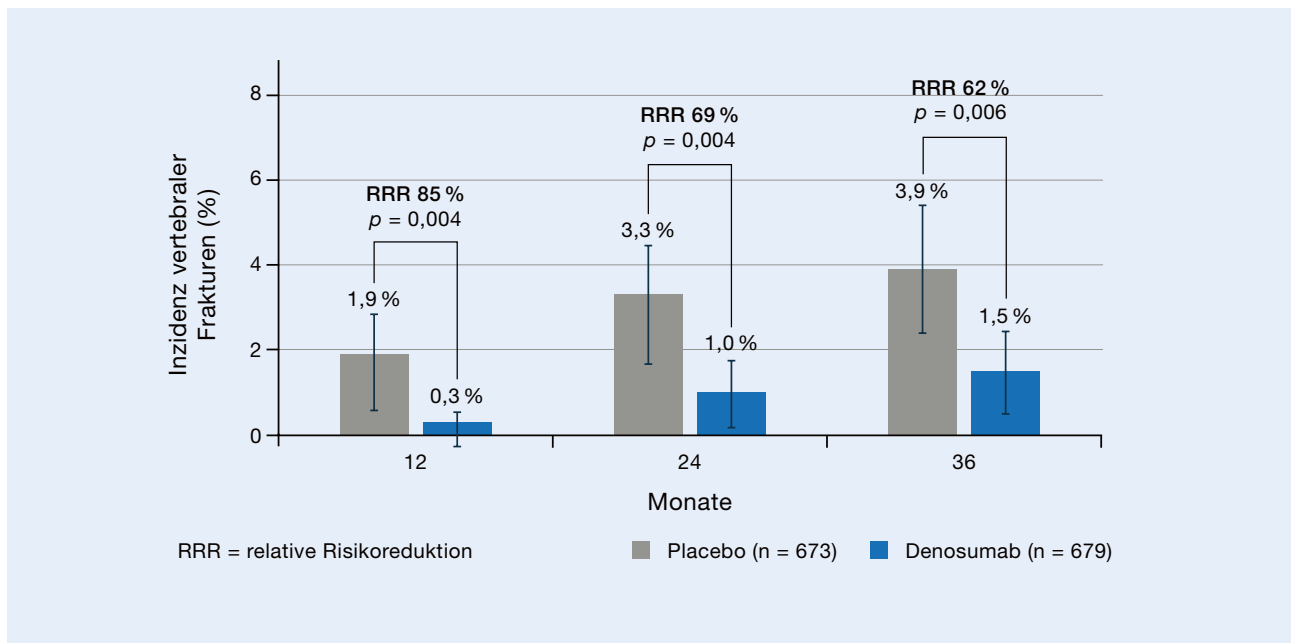
Aktuell zugelassene Osteoporosemedikamente für Männer mit erhöhtem Frakturrisiko seien

- Alendronat [49, 50],
- Risedronat [51, 52],

- Zoledronat [53, 54],
- Denosumab [42, 55, 56] und
- Teriparatid [57, 58].

Was Denosumab betrifft, berichtete Scharla, dass es ursprünglich bei Männern mit nichtmetastasiertem Prostatakarzinom unter ADT zugelassen worden sei. 80 % der Patienten unter ADT seien osteopenisch [42]. Denosumab reduziere die Frakturinzidenz und erhöhe die BMD an Wirbelsäule, Hüfte und Unterarm [55].

Abbildung 1: Denosumab bewirkte eine signifikante Senkung der Häufigkeit neuer Wirbelfrakturen bei Männern unter ADT (modifiziert nach [42])



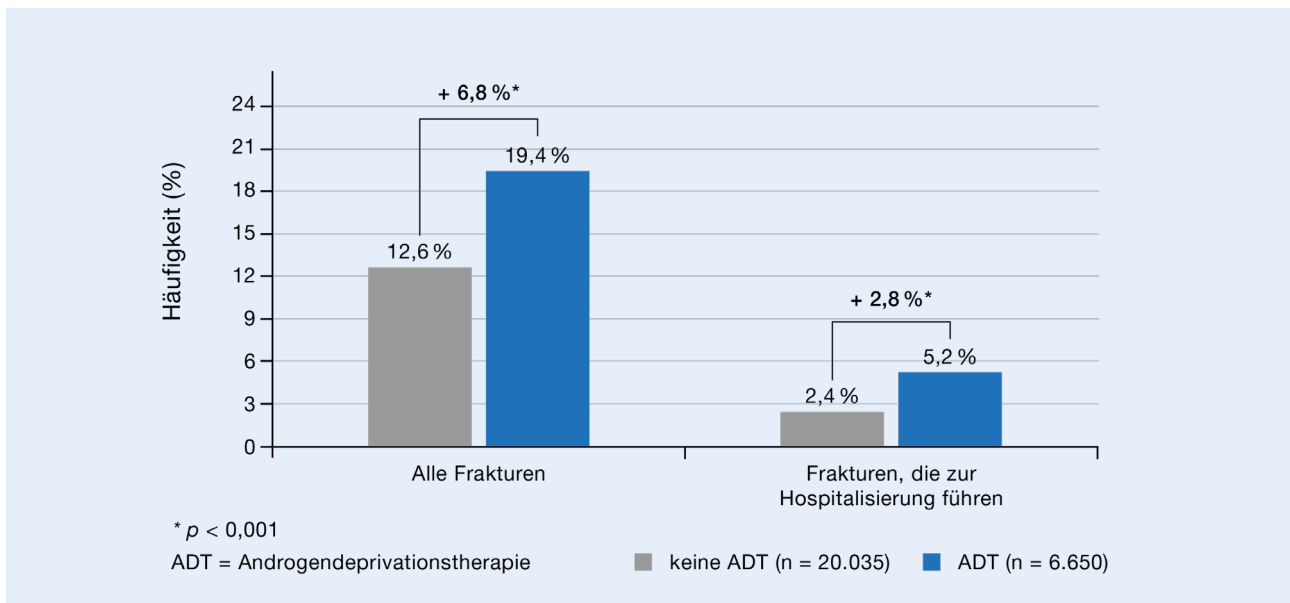
Scharla verwies darauf, dass nach Teriparatid und Denosumab eine AR-Therapie angeschlossen werden sollte, um dem Abbau der BMD entgegenzuwirken.

Risiko im Gepäck: osteonkologische Herausforderungen

Prof. Dr. Lorenz C. Hofbauer (Dresden) führte in seinem Vortrag zu osteonkologischen Herausforderungen aus, welche Einflüsse das Gleichgewicht zwischen Osteoblasten und Osteoklasten im onkologischen Setting störten. Er erläuterte, dass eine Behandlung mit Aromatasehemmern beim Mammakarzinom oder eine ADT beim Prostatakarzinom zu krebserkrankungsinduziertem Knochenschwund (Cancer Treatment-induced Bone

Loss [CTIBL]) führe. Eine ADT reduziere beispielsweise das frei zirkulierende Testosteron. Als Folge nehme die Knochenresorption zu und die BMD rasch und substantiell ab. Männer erlitten einen Knochenverlust, der vergleichbar sei mit dem Knochenverlust einer Frau in der frühen Menopause [59]. Dies erkläre, warum Männer mit Prostatakarzinom unter ADT häufiger Frakturen erlitten als solche, die keine ADT erhielten. Das Risiko von Frakturen, die zu einem Krankenhausaufenthalt führen, sei mit einer ADT um das 2- bis 3-Fache erhöht [60]. Deswegen muss Hofbauer zufolge bei Männern, die eine ADT erhalten, die Knochengesundheit in Bezug auf das Frakturrisiko kontrolliert werden.

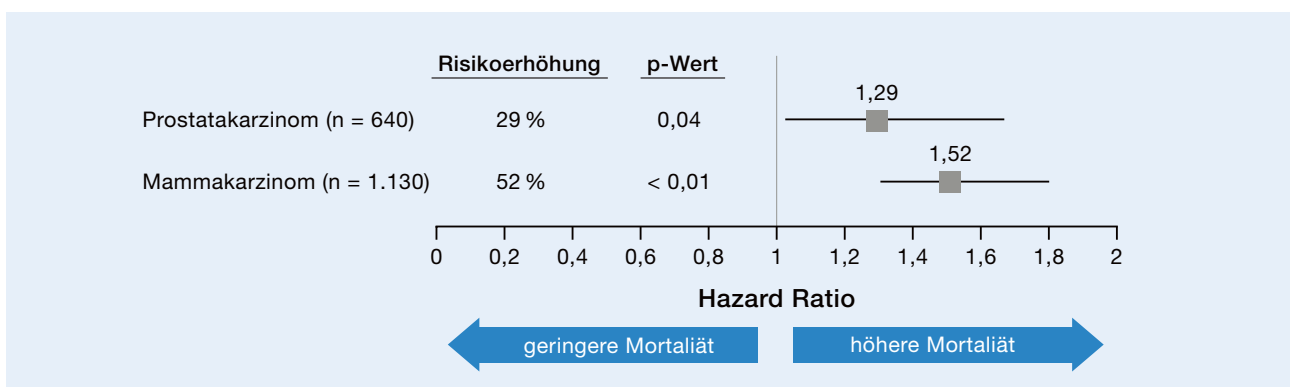
Abbildung 2: Anteil von Männern mit und ohne ADT mit Frakturen nach 1–5 Jahren nach der Diagnose eines Prostatakarzinoms (modifiziert nach [60])



Eine weitere Herausforderung sind laut dem Referenten Knochenmetastasen, die beim Prostatakarzinom mit einer Inzidenz von 65–90 % auftreten [61, 62]. Begünstigt würden diese durch osteoporotische Knochen mit hohem Knochenumsatz. Häufig diagnostiziert man Knochenmetastasen erst, wenn Schmerzen auftraten. Neben bildgebenden Verfahren könnten erhöhte Serumspiegel von Knochenumsatzmarkern (z. B. alkalische Phosphatase, N- und C-Telopeptide, MicroRNA [miRNA]) Hinweise auf das Ausmaß der skelettalen Beteiligung bei Patienten mit Knochenmetastasen liefern [63, 64]. Hofbauer zeigte auf, wie Tumorzellen den Knochenabbau vorantrieben, indem die RANKL-Produktion der

Osteoblasten stimuliert werde. RANKL steigere seinerseits die Knochenresorption durch die Osteoklasten. Bei Patientinnen mit Mammakarzinom und positiver RANK-Expression in den Brustkrebszellen zeige sich in Studien eine vermehrte Knochenmetastasierung [65]. Knochenmetastasen seien mit dem vermehrten Auftreten von skelettbezogenen Komplikationen (SREs) wie pathologischen Frakturen oder Rückenmarkskompressionen assoziiert. Diese führten zu einer beträchtlichen Zunahme der Morbidität und zu einer verminderten Lebensqualität und sie erhöhten das Risiko für weitere SREs. Außerdem steige die Mortalität durch pathologische Frakturen [66].

Abbildung 3: Patient:innen mit Prostata- oder Mammakarzinom und pathologischen Frakturen hatten im Vergleich zu Patient:innen ohne Frakturen ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko (modifiziert nach [66])



Um die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen, riet Hofbauer zu einer osteoprotektiven Begleittherapie während einer ADT. Bei einem erhöhten Frakturrisiko bei Patienten ohne Knochenmetastasen schlug Hofbauer eine Denosumab-Gabe in Osteoporosedosierung (60 mg q6m) vor. Bei Patienten mit Knochenmetastasen empfahl Hofbauer zur Vermeidung skelettaler Komplikationen

eine Denosumab-Gabe in onkologischer Dosierung (120 mg q4w). Wenn Denosumab gut vertragen werde, solle die Therapie während der gesamten Dauer der ADT durchgeführt werden. Eine Bisphosphonat-Therapie müsse angeschlossen werden, um den Abbau der BMD nach Absetzen von Denosumab zu verhindern.

Fazit für die Praxis

- Männer sind im Hinblick auf die Osteoporose unterdiagnostiziert und untertherapiert.
- Das Risiko, nach einer Hüftfraktur zu versterben, ist bei Männern höher als bei Frauen.
- Risikofaktoren für eine Osteoporose beim Mann sind zum Beispiel Alter, Hypogonadismus, Glukokortikoid-einnahme oder ADT.
- Vorbeugende Maßnahmen sind Bewegung und eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr.
- Zur medikamentösen Therapie der Osteoporose beim Mann sind Alendronat, Risedronat, Zoledronat, Denosumab und Teriparatid zugelassen.
- Denosumab (60 mg q6m) ist außerdem zugelassen zur Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit einer Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhten Frakturrisiko.
- Beim Prostatakarzinom belasten der krebserkrankungsinduzierte Knochenschwund und ossäre Metastasen die Knochen.
- Bei Patienten mit ADT, die keine Knochenmetastasen aufweisen, wird eine osteoprotektive Begleittherapie mit Denosumab (60 mg q6m) empfohlen.
- Bei Patienten mit ADT, die Knochenmetastasen aufweisen, kann eine osteoprotektive Begleittherapie mit Denosumab (120 mg q4w) SREs verringern und die Lebensqualität erhöhen.

HOCHBETAGTE MENSCHEN – ENDOKRINE UND OSTEOLOGISCHE HERAUSFORDERUNGEN

Prof. Dr. Ralf Schmidmaier moderierte die Session zu endokrinen und osteologischen Herausforderungen bei hochbetagten Menschen.

Osteosarkopenie – die Rolle des Muskelschwundes in der Osteologie

Prof. Dr. Michael Drey (München) startete mit dem Vortrag „Osteosarkopenie – die Rolle des Muskelschwundes in der Osteologie“. Wie er ausführte, beschreibt der Begriff Osteosarkopenie die Kombination aus Sarkopenie (altersassoziierter Muskelschwund) und Osteoporose. Durch die Sarkopenie schwinde die Muskelkraft und die Muskelfunktion. Eine Abnahme der Muskelkraft sei mit einer verminderten Knochenstärke assoziiert und trage weiter zum Krankheitsbild der Osteosarkopenie

bei. Während 8,6 % der Männer und 16,5 % der Frauen ≥ 65 Jahre in der Allgemeinbevölkerung von Sarkopenie betroffen seien, liege die Prävalenz bei Patient:innen im Krankenhaus bei 30–40 % [67]. Dies führt zu einem erhöhten Sturz- und Frakturrisiko bei Menschen mit (Osteo-)Sarkopenie, was wiederum zu vermehrten Krankenhausaufenthalten führe [68].

Beim geriatrischen Mann liegt häufig ein Hypogonadismus vor. Drey berichtete von eigenen Studiendaten, die zeigten, dass 62 % der untersuchten Patienten einen

Hypogonadismus aufwiesen. Von diesen Patienten zeigten 83 % entweder eine Anämie, Sarkopenie oder Osteoporose. Diese Patienten könnten nach Ausschluss von Kontraindikationen von einer Testosteronsubstitution profitieren. Außerdem betonte Drey die Notwendigkeit einer konsequenten Diagnose und Therapie der Osteosarkopenie. Eine Therapie mit Denosumab führe neben osteoprotektiven Effekten auch zu einer Verbesserung der Muskelfunktion und zu einer Reduktion der Sturzrate. Die positiven Effekte nähmen jedoch nach Absetzen von Denosumab wieder ab [69, 70]. Zur Sarkopenieprävention und -therapie müsse eine ausreichende Proteinversorgung gewährleistet sein.

Die Rolle der somatotropen Achse bei der Entwicklung einer Sarkopenie

Dr. Anna Schaupp (München) berichtete in ihrem Vortrag vom Muskel als endokrines Organ. Wie sie ausführte, sezernieren Muskelzellen unter anderem Wachstumsfaktoren wie IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) und wirken auf die somatotrope Achse des Hypophysen-Hypophysen-Systems ein. Dadurch würden anabole Effekte vermittelt. Hohe IGF-1-Level könnten zur Sarkopenieprävention beitragen. Durch Muskelarbeit erhöhe sich die

Konzentration der Wachstumsfaktoren. Allerdings lägen widersprüchliche Studiendaten zum Einsatz von IGF-1 als Risikomarker oder Therapeutikum bei Sarkopenie vor.

Die Rolle des Hypogonadismus beim alternden Mann

Prof. Dr. Günter Stalla (München) stellte zu Beginn seines Vortrags die European Male Ageing Study (EMAS) vor, die zu dem Ergebnis kam, dass über 23 % der Männer zwischen 40 und 79 Jahren einen Hypogonadismus aufwiesen (2 % primärer Hypogonadismus, 9,5 % kompensierter Hypogonadismus, 11,8 % sekundärer Hypogonadismus) [71]. Testosteron unterstützt laut Stalla durch Osteoblastenstimulation und Osteoklastenhemmung die periostale Knochenbildung. Außerdem wirke es als wichtiger Stimulator des Muskelaufbaus. Östrogen hingegen wirke regulierend auf den Knochenumsatz. Wie der Referent darlegte, erhöht ein Hypogonadismus das Risiko einer Osteopenie, einer Sarkopenie und einer Osteosarkopenie. Er empfahl daher eine Testosteronsubstitutionstherapie. Diese verbessere die BMD und die Muskelkraft bei Hypogonadismus. Zusätzlich riet Stalla zur AR- oder zur osteoanabolen Therapie der Osteoporose anhand der Leitlinienempfehlungen.

Fazit für die Praxis

- Muskeln und Knochen beeinflussen sich gegenseitig.
- Eine Sarkopenie ist mit einer erhöhten Sturz- und Frakturrate assoziiert.
- Männliche geriatrische Patienten mit Sarkopenie weisen häufig einen Hypogonadismus auf.
- Testosteron und Östrogen sind wichtig für Muskel- und Knochenaufbau und den Knochenumsatz.
- Eine Testosteronsubstitution verbessert die BMD und die Muskelkraft bei Patienten mit Hypogonadismus.
- Osteoprotektive Therapien können das Sturz- und Frakturrisiko vermindern.

REHABILITATIVE THERAPIESTRATEGIEN FÜR HOCHALTRIGE PATIENT:INNEN

Dr. Ulla Stumpf (München) und Dr. Isa Feist-Pagenstert (München) führten durch die Session „Rehabilitative Therapiestrategien für hochaltrige Patient:innen“.

Training bei Hochrisikopatient:innen: Effekte eines strukturierten Therapieprogramms

Dr. Isa Feist-Pagenstert informierte über das klinikeigene Therapieprogramm der Tagesklinik der Physikalischen Medizin im MUM (Muskuloskelettales Universitätszentrum München). Ziel dabei sei es, durch Bewegung und Ausdauertraining Muskeln und Knochen aufzubauen und die neuromuskuläre Kapazität zu steigern. Feist-Pagenstert verwies auf eine eigene Untersuchung von 146 Patient:innen mit Osteoporose (primäre Osteoporose: n = 88, sekundäre Osteoporose bei Diabetes mellitus: n = 23; sekundäre Osteoporose unter Bisphosphonat-Therapie: n = 35). Die Ergebnisse davon zeigten, dass eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und eine Kräftigung durch das Training eintraten.

Alterstraumatologie – Verbesserung der Mobilisation

Dr. Alexander Keppler (München) berichtete, dass die Mobilität mit der Morbidität assoziiert sei. Eine verminderte Mobilität führe zu

- Atemwegsinfekten,
- Weichteilschäden (Dekubitus),
- Harnwegsinfekten und
- Muskelabbau (Sarkopenie).

Eine Sarkopenie erhöhe das Sturzrisiko und trage wesentlich zur Gebrechlichkeit im Alter (Frailty-Syndrom) bei. Keppler betonte, dass der Muskelabbau durch Immobilität im Alter verhindert werden müsse. Durch eine

rasche Mobilisierung nach einer OP ließen sich Folgekomplikationen vermeiden. Bei einem Krankenhausaufenthalt oder nach einer chirurgischen Behandlung müsse deswegen die Mobilisierung der Patient:innen im Fokus stehen. Zur Kontrolle der Mobilität älterer Menschen im häuslichen Umfeld eigne sich ein Schrittzähler, dessen Algorithmus an die Verhaltensmuster älterer Menschen angepasst sei, fügte Keppler hinzu.

Bedeutung der interdisziplinären Versorgung in der Behandlung älterer Traumatopatient:innen

Prof. Dr. Carl Neuerburg (München) erläuterte den Stellenwert der interdisziplinären Zusammenarbeit bei der Versorgung älterer Patient:innen am Beispiel der Hüftfraktur. Hüftfrakturen träten häufiger bei älteren als bei jüngeren Patient:innen auf. Durch Komorbiditäten werde das Risiko für Komplikationen nach der Behandlung erhöht. Folgende Maßnahmen verringern laut Neuerburg Komplikationen bei Hüftfrakturen [72]:

1. chirurgische Stabilisation der Fraktur
2. möglichst frühe OP (außer bei Antikoagulation)
3. regelmäßige, strukturierte und interdisziplinäre Kommunikation zwischen Geriatrie und Unfallchirurgie (ISAR-Screening [ISAR = Identification of Seniors at Risk])
4. Behandlung nach standardisierten Protokollen
5. frühzeitige Planung der Maßnahmen nach der Entlassung:
 - a. Rehabilitationsplanung
 - b. Osteoporosedagnostik und -therapie nach Leitlinie

Fazit für die Praxis

- Ein Trainingsprogramm mit Bewegung und Ausdauertraining für Patient:innen mit Osteoporose kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität fördern.
- Die Mobilität älterer Menschen sollte auch während und nach einem Krankenhausaufenthalt erhalten bleiben.
- Der interdisziplinäre Austausch und standardisierte Behandlungs- und Rehabilitationspläne vermindern das Auftreten von Folgekomplikationen bei älteren Traumatopatient:innen.

Referenzen

1. Khosla S et al. *Nat Rev Endocrinol* 2021; 17: 685-697. 2. Vilaca T et al. *Bone* 2020; 137: 115457. 3. Liu J et al. *Appl Biochem Biotechnol* 2016; 178: 1015-1027. 4. Bertheau RC et al. *Eur Radiol* 2020; 30: 3417-3428. 5. Hardouin P et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7: 85. 6. Piccoli A et al. *J Bone Miner Res* 2020; 35: 2415-2422. 7. Hamann C et al. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 627-638. 8. Janghorbani M et al. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 495-505. 9. Stumpf U et al. *Osteoporos Int* 2020; 31: 1315-1322. 10. Sewing L et al. *J Bone Miner Res* 2022; 37: 837-847. 11. Shanbhogue VV et al. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2017; 5: 827-838. 12. Vavanikunnel J et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 1645-1654. 13. Ferrari SL et al. *Osteoporos Int* 2018; 29: 2585-2596. 14. Ferrari S et al. *Bone* 2020; 134: 115268. 15. Muschitz C et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 891-901. 16. Shanbhogue VV et al. *Eur J Endocrinol* 2017; 176: 685-693. 17. Lindeman KG et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 4104-4112. 18. Clemson L et al. *BMJ* 2012; 345: e4547. 19. Lo JC et al. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 243-253. 20. Hallmer F et al. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014; 118: 202-208. 21. Hines SL et al. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 117: 603-609. 22. AWMF Leitlinie Antiresorptiva-assozierte Kiefernekrosen (AR-ONJ). Stand: 02.12.2018, unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/007-091.html> (abgerufen am: 26.09.2022). 23. Shudo A et al. *Osteoporos Int* 2018; 29: 2315-2321. 24. Chiu WY et al. *PLoS One* 2018; 13: e0196419. 25. Soutome S et al. *PLoS One* 2018; 13: e0201343. 26. Allen MR et al. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2009; 67: 61-70. 27. Otto S et al. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2017; 45: 1503-1514. 28. Otto S et al. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2012; 40: 303-309. 29. Bacci C et al. *Support Care Cancer* 2022; 30: 1723-1729. 30. Hanley DA et al. *Am J Med* 2017; 130: 862 e861-862 e867. 31. Cosman F et al. *N Engl J Med* 2016; 375: 1532-1543. 32. Eriksen EF et al. *Bone* 2014; 58: 126-135. 33. Sogaard AJ et al. *Osteoporos Int* 2022. 34. Gosch M et al. *Arch Osteoporos* 2020; 15: 20. 35. Galluzzo L et al. *Gerontology* 2022; 1-12. 36. Shigehara K et al. *J Clin Med* 2021; 10: 530. 37. Maffezzoni F et al. *Lancet HIV* 2020; 7: e782-e790. 38. Vena W et al. *Andrology* 2020; 8: 1699-1704. 39. Hothersall EJ et al. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 1054-1060. 40. Meier C et al. *Osteologie* 2013; 22: 253-259. 41. Napoli N et al. *Diabetologia* 2014; 57: 2057-2065. 42. Smith MR et al. *New England Journal of Medicine* 2009; 361: 745-755. 43. Meier C et al. *Arch Intern Med* 2008; 168: 47-54. 44. Benito M et al. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1785-1791. 45. Allison SJ et al. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 1709-1716. 46. Dehghan M et al. *Lancet* 2018; 392: 2288-2297. 47. Li K et al. *Heart* 2012; 98: 920-925. 48. Snyder PJ et al. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 471-479. 49. Orwoll E et al. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-610. 50. Fachinformation FOSAMAX® 10 mg Tabletten. 51. Boonen S et al. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 719-725. 52. Fachinformation Actonel® einmal wöchentlich 35 mg Filmtabletten. 53. Boonen S et al. *N Engl J Med* 2012; 367: 1714-1723. 54. Fachinformation Aclasta® 5mg Infusionslösung. 55. Langdahl BL et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 1335-1342. 56. Fachinformation Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. 57. Saag KG et al. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3346-3355. 58. Fachinformation FORSTEO® 20 Mikrogramm/80 Mikroliter, Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. 59. Mundy GR. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 584-593. 60. Shahinian VB et al. *N Engl J Med* 2005; 352: 154-164. 61. D'Oronzo S et al. *Journal of bone oncology* 2019; 15: 100205. 62. Sousa S et al. *Calcified Tissue International* 2018; 102: 227-250. 63. Coleman R et al. *Ann Oncol* 2014; 25 Suppl 3: iii124-137. 64. Gravalos C et al. *Clin Transl Oncol* 2016; 18: 1243-1253. 65. Santini D et al. *PLoS One* 2011; 6: e19234. 66. Saad F et al. *Cancer* 2007; 110: 1860-1867. 67. Phillips A et al. *Osteoporos Int* 2017; 28: 2069-2079. 68. Huo YR et al. *J Nutr Health Aging* 2015; 19: 474-480. 69. Cummings SR et al. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-765. 70. Miedany YE et al. *Clin Rheumatol* 2021; 40: 4225-4232. 71. Lee DM et al. *Int J Androl* 2009; 32: 11-24. 72. Bücking B et al. *Orthopädie und Unfallchirurgie up2date* 2018; 13: 343-356.