

LÜCKEN UND LÖSUNGEN IM BEREICH KNOCHENGESUNDHEIT:

Globaler Leitfaden für eine bessere Versorgung



WAS IST OSTEOPOROSE?

Osteoporose ist eine Erkrankung, die durch eine geringe Knochendichte und die Zerstörung der Mikroarchitektur des Knochengewebes gekennzeichnet ist. Die Folge ist ein gesteigertes Frakturrisiko. Osteoporose geht mit einem Nettoverlust an Knochenstärke einher, sodass sogar ein leichter Stoß oder Sturz zu einem gebrochenen Knochen führen kann (man spricht dabei von einer Fragilitätsfraktur). Osteoporose zeigt keine Anzeichen oder Symptome, solange keine Fraktur auftritt – deshalb wird sie oft als „stille Epidemie“ bezeichnet.

Osteoporose betrifft alle Knochen im Körper – die meisten Brüche ereignen sich jedoch an Wirbelkörpern (Wirbelsäule), Handgelenk und Hüfte. Osteoporotische Frakturen des Beckens, des Oberarms und des Unterschenkels sind ebenso häufig. Die Osteoporose selbst ist nicht schmerzhaft, gebrochene Knochen können jedoch starke Schmerzen und erhebliche Behinderungen verursachen und sogar zum Tod führen.

Eine weitverbreitete Krankheit

Man schätzt, dass sich weltweit alle drei Sekunden eine osteoporotische Fraktur ereignet. Ab dem Alter von 50 Jahren erleidet eine von drei Frauen und einer von fünf Männern eine Fraktur in der verbleibenden Lebenszeit. Bei Frauen ist das Risiko für eine Hüftfraktur höher als das für Brust-, Eierstock- und Gebärmutterhalskrebs zusammengenommen. Bei Männern ist das Frakturrisiko höher als dasjenige für Prostatakrebs. Annähernd 50 % derjenigen, die eine osteoporotische Fraktur hatten, erleiden eine weitere, wobei das Risiko für immer neue Frakturen mit jeder einzelnen davon exponentiell ansteigt.

Ein wachsendes Problem für das Gesundheitswesen

Das Risiko, eine Fraktur zu erleiden, nimmt mit dem Alter exponentiell zu – nicht alleine deshalb, weil die Knochenmasse abnimmt, sondern auch aufgrund der erhöhten Sturzrate unter älteren Menschen. Die Älteren stellen das am schnellsten wachsende Segment der Bevölkerung dar, und weil bei einem Großteil der Weltbevölkerung die Lebenserwartung steigt, werden die finanziellen und die „menschlichen“ Kosten im Zusammenhang mit osteoporotischen Frakturen dramatisch zunehmen, solange keine Präventivmaßnahmen ergriffen werden.



NORMALER KNOCHEN



OSTEOPOROTISCHER KNOCHEN

INHALT

Knochengesundheit im Jahr 2016: Lücken und Lösungen.....	1
Lücke 1: Sekundärfakturprävention.....	2
Lücke 2: Medikamenteninduzierte Osteoporose.....	7
Lücke 3: Mit Osteoporose assoziierte Erkrankungen.....	11
Lücke 4: Primärfakturprävention für Personen mit hohem Frakturrisiko.....	15
Lücke 5: Die Bedeutung der Therapietreue.....	18
Lücke 6: Osteoporose und Frakturrisiko im öffentlichen Bewusstsein.....	20
Lücke 7: Nutzen vs. Risiken der Osteoporose-Behandlung im öffentlichen Bewusstsein.....	22
Lücke 8: Zugang zu und Kostenrückerstattung für Abklärung und Behandlung von Osteoporose.....	24
Lücke 9: Priorisierung der Fragilitätsfrakturprävention in der nationalen Politik.....	26
Lücke 10: Osteoporose als Belastung für die Entwicklungsländer.....	28
Literatur.....	30
AufrufzumHandeln.....	40

VORWORT

Knochengesundheit im Jahr 2016: Lücken und Lösungen

Dieser Bericht bietet einen umfassenden, weltweiten Überblick über den Stand der Osteoporose-Versorgung für Personen, die einem hohen Risiko für Fragilitätsfrakturen ausgesetzt sind. Es wurden zehn Problemfelder bzw. Lücken ermittelt, die vier großen Themenbereichen zugeordnet werden können:

CASEFINDING UND -MANAGEMENT:

- **Lücke 1:** Sekundärfrakturprävention
- **Lücke 2:** Medikamenteninduzierte Osteoporose
- **Lücke 3:** Mit Osteoporose assoziierte Erkrankungen
- **Lücke 4:** Primärfrakturprävention für Personen mit hohem Frakturrisiko

ÖFFENTLICHES BEWUSSTSEIN:

- **Lücke 5:** Die Bedeutung der Therapietreue
- **Lücke 6:** Osteoporose und Frakturrisiko im öffentlichen Bewusstsein
- **Lücke 7:** Nutzen vs. Risiken der Osteoporose-Behandlung im öffentlichen Bewusstsein

ANGELEGENHEITEN VON REGIERUNGEN UND GESUNDHEITSSYSTEMEN:

- **Lücke 8:** Aspekte des Zugangs und der Rückerstattung bei Abklärung und Behandlung von Osteoporose
- **Lücke 9:** Priorisierung der Fragilitätsfrakturprävention in der nationalen Politik

DATENMANGEL:

- **Lücke 10:** Osteoporose als Belastung für die Entwicklungsländer

2016 werden die Ersten der sogenannten Babyboomer ihren 70. Geburtstag feiern. Als direkte Folge davon wird die wachsende Beanspruchung durch Fragilitätsfrakturen die Kapazitäten und finanziellen Ressourcen der Gesundheitssysteme immensen Belastungen aussetzen. Zum Glück wäre eine derartige Katastrophe zur Gänze vermeidbar, wenn die Lösungen für jede der in diesem Bericht benannten Lücken weltweit zur Anwendung gelangen würden.

Im Hinblick auf Casefinding und -management würde die flächendeckende Einführung von Fraktur-Verbindungsstellen und orthopädisch-geriatrischen Diensten gewährleisten, dass Gesundheitssysteme stets auf die erste Fragilitätsfraktur reagieren können, um eine zweite zu verhindern. Die Gesundheitsfachkräfte und die Patienten selbst wissen genau, welche Medikamente verordnet wurden. Wenn folglich zur Behandlung einer anderen Erkrankung Medikamente indiziert sind, die sich negativ auf die Knochengesundheit auswirken, sollten im Regelfall die zahlreichen klinischen Richtlinien zur Vermeidung von Knochenmasseverlust und Frakturen befolgt werden. Bei Erkrankungen, bei denen Osteoporose häufig als Komorbidität auftritt, sollten Osteoporose-Abklärung und Frakturrisikobewertung für die betroffenen Patienten standardmäßiger Teil der Behandlung sein. Schließlich gibt es nun leicht zugängliche Tools zur



Nicholas C Harvey

Professor für Rheumatologie und klinische Epidemiologie, MRC Lifecourse Epidemiology Unit, Universität von Southampton, Southampton, UK



Eugene V McCloskey

Professor für Knochenkrankheiten bei Erwachsenen, Direktor des Standorts Sheffield des MRC ARUK Centre for Integrated Research in Musculoskeletal Ageing, Metabolic Bone Centre, Northern General Hospital, Sheffield, UK

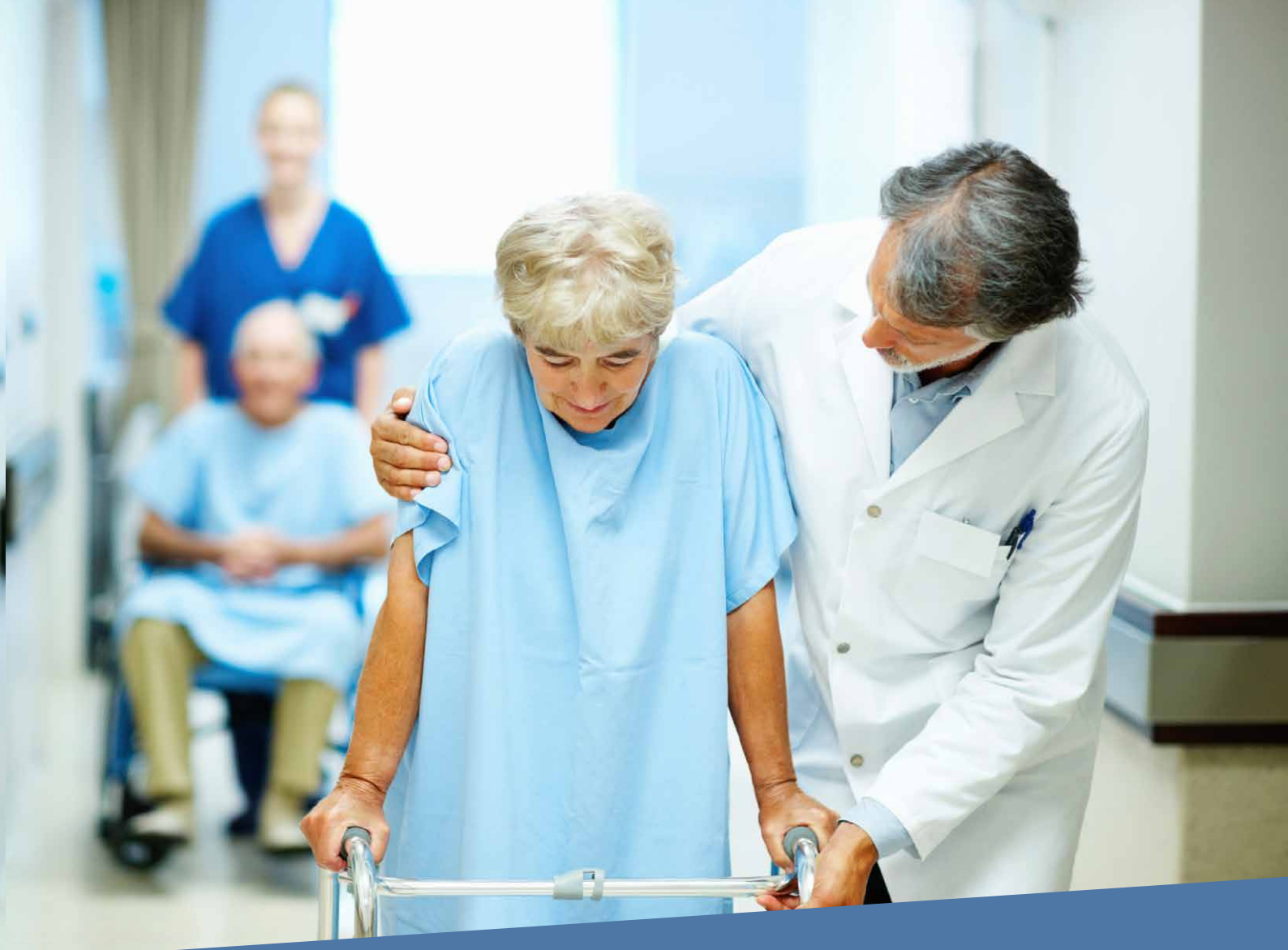
Frakturrisikobewertung wie z. B. FRAX®, um Personen mit hohem Risiko für eine erste Fragilitätsfraktur ausfindig zu machen.

Das öffentliche Bewusstsein für Osteoporose und die von ihr verursachten Fragilitätsfrakturen ist in vielen Ländern schwach ausgeprägt. Es bedarf weltweit gezielter Anstrengungen von Gesundheitsfachkräften, Patientenorganisationen und politischen Entscheidungsträgern, um die Öffentlichkeit mit klaren, einheitlichen und überzeugenden Botschaften zum Thema Knochengesundheit zu versorgen. Die naheliegende erste Zielgruppe für derartige Botschaften sind Personen, die soeben mit einer Osteoporose-Therapie begonnen haben. Bei ihnen gilt es sicherzustellen, dass sie die Therapie beibehalten. Vielen Menschen ist der Zusammenhang zwischen der Osteoporose und dem Frakturrisiko nicht klar. Zusätzlich herrscht dringender Bedarf an evidenzbasiertem Informationsmaterial, das unterstreicht, welch hohes Risiko eine unbehandelte Osteoporose für die Lebensqualität und -dauer der Betroffenen darstellt.

Im Gegensatz zu anderen weitverbreiteten, nicht übertragbaren chronischen Erkrankungen schenken Gesundheitsdienstleister und Regierungen der Osteoporose oft keine vergleichbare Aufmerksamkeit. Dies ist angesichts der gegenwärtigen und der unmittelbar bevorstehenden künftigen Belastungen, die von dieser Erkrankung ausgehen, ein Standpunkt, den sich die politischen Entscheidungsträger nicht länger werden leisten können. Der Zugang zu Therapien darf nicht durch eingeschränkte Verfügbarkeit von Knochendichtemessungen oder unzureichende Rückerstattungsbestimmungen erschwert werden. Weiters sollte die Prävention von Osteoporose und Fragilitätsfrakturen in allen Ländern zum nationalen Gesundheitsziel erklärt werden. Wir müssen jetzt handeln und nicht erst in 10 bis 20 Jahren, wenn es bereits zu spät ist.

Laut aktueller Vorhersagen wird sich die Hauptlast der Fragilitätsfrakturen über die nächsten vier Jahrzehnte auf die Entwicklungsländer verlagern. Es ist daher unerlässlich, dass Regierungen, wichtige Meinungsführer und nationale Patientenorganisationen jetzt zusammenarbeiten. Nur so kann sichergestellt werden, dass genügend epidemiologische Daten als Grundlage für die Entwicklung entsprechender politischer Strategien in diesen Ländern zur Verfügung stehen.

Es ist noch viel zu tun. Allerdings ist jede dieser zehn Lücken irgendwo auf der Welt bereits beseitigt worden. Wir stehen nun alle vor der Aufgabe, die Verbreitung und Übernahme dieser Best-Practice-Beispiele – jeweils in lokal angepasster Form – zu gewährleisten, um der gegenwärtigen und zukünftigen weltweiten Belastung durch Fragilitätsfrakturen den Kampf anzusagen.



LÜCKE 1: SEKUNDÄRFRAKTUR- PRÄVENTION

Eine Fraktur führt zu einer weiteren, das heißt, dass Menschen, die heute eine Fragilitätsfraktur erleiden, ein hohes Risiko für eine zweite und für darauffolgende Frakturen haben.

Hochwirksame Osteoporose-Medikamente, die das Frakturrisiko substanziell reduzieren, sind seit 20 Jahren auf dem Markt, sie werden Patienten mit Fragilitätsfrakturen jedoch oft nicht routinemäßig angeboten.

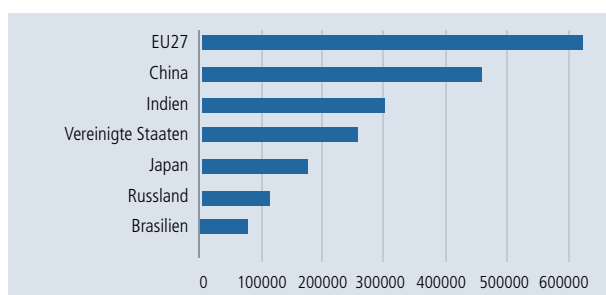
Um die Versorgungslücke im Bereich Sekundärfrakturprävention zu schließen, haben viele Länder erfolgreich Versorgungsmodelle in Form von Fraktur-Verbindungsstellen und orthopädisch-geriatrischen Diensten entwickelt.

Fragilitätsfrakturen sind häufig und kostenintensiv

Die klinisch relevante Folge von Osteoporose sind Fragilitätsfrakturen. Diese Knochenbrüche, auch als Niedrig- oder Minimaltraumafrakturen bekannt, sind üblicherweise Folge eines Sturzes aus Körperhöhe und treten am häufigsten an Wirbelsäule, Handgelenk, Hüfte, Humerus (Oberarm) oder Becken auf. Im Alterssegment der über 50-Jährigen erleidet die Hälfte der Frauen und ein Fünftel der Männer eine Fragilitätsfraktur in der verbleibenden Lebenszeit¹⁻³. Dabei stellen die Hüftfrakturen vermutlich die größte Belastung für die Betroffenen und deren Familien dar:

- Weniger als die Hälfte derjenigen, die eine Hüftfraktur überleben, können je wieder ohne fremde Hilfe gehen⁴ und viele erlangen nie mehr den früheren Grad an Mobilität⁵.
- Ein Jahr nach einer Hüftfraktur benötigen 60 % der Patienten Assistenz bei Tätigkeiten wie der Nahrungsaufnahme, dem Ankleiden oder dem Toilettengang und 80 % brauchen Hilfe bei Tätigkeiten wie dem Einkaufen oder dem Autofahren⁶.
- Zwischen 10 und 20 % der Betroffenen kommen innerhalb eines Jahres nach der Hüftfraktur in ein Pflegeheim⁷⁻⁹.
- Die Mortalität liegt 5 Jahre nach einer vertebrealen oder Hüftfraktur um ca. 20 % über dem erwarteten Niveau. Die meisten zusätzlichen Todesfälle treten innerhalb der ersten 6 Monate nach einer Hüftfraktur auf.⁶

Abbildung 1: Neueste Schätzungen zur jährlichen Hüftfrakturinzidenz in den 27 EU-Staaten¹⁰ und weiteren großen Ländern¹¹⁻¹⁷



Wie in Abbildung 1 ersichtlich, verdeutlichen neueste Schätzungen zur jährlichen Inzidenz von Hüftfrakturen in der Europäischen Union¹⁰ und in einigen der bevölkerungsreichsten Länder der Welt¹¹⁻¹⁷ das Ausmaß der aktuellen Belastung – eine Belastung, die ebenso rasant wachsen wird, wie die Alterung der Weltbevölkerung voranschreitet.

Abbildung 1: Neueste Schätzungen zur jährlichen Hüftfrakturinzidenz in den 27 EU-Staaten¹⁰ und weiteren großen Ländern¹¹⁻¹⁷

Die ökonomische Belastung durch Fragilitätsfrakturen ist überwältigend:

Europäische Union: 2010 gaben die damals 27 Länder der Europäischen Union (vor dem Beitritt Kroatiens) schätzungsweise 37 Milliarden Euro für Fragilitätsfrakturen aus – jährliche Kosten, die Schätzungen zufolge bis 2025 um 25 % zunehmen werden¹⁰.

USA: Die Kosten für Fragilitätsfrakturen in den Vereinigten Staaten im Jahr 2015 wurden auf über 20 Milliarden US-Dollar geschätzt¹⁸. Analysen deuten darauf hin, dass 70 % der Ausgaben für die Versorgung von Frakturen und Osteoporose von der staatlichen Krankenversicherung Medicare getragen werden¹⁹.

China: Im Jahr 2010 lagen in China die Kosten aufgrund osteoporotischer Frakturen schätzungsweise bei über 9 Milliarden US-Dollar. Man geht davon aus, dass diese Ausgaben bis 2050 auf jährlich 25 Milliarden US-Dollar ansteigen werden¹¹.

Fragilitätsfrakturen müssen jedoch keine zwingende Folge des Alterwerdens sein.

Sekundärfrakturen sind vermeidbar

Seit den 1990er-Jahren ist auf der ganzen Welt ein breites Spektrum an effektiven Behandlungsformen für Osteoporose eingeführt worden. Die Osteoporose-Medikation kann täglich, wöchentlich oder monatlich in Tablettenform oder in Form von täglichen, vierteljährlichen oder jährlichen Injektionen erfolgen. Zu den Wirkstoffen Alendronat²⁰, Etidronat²¹ und Risedronat²² wurden mehrere systematische Übersichtsarbeiten der Cochrane Collaboration veröffentlicht, die sich mit dem Aspekt der Sekundärfrakturprävention (also der Reduktion der Anzahl erneuter Frakturen) befassten. Die Ergebnisse der Cochrane-Übersichten sind unten zusammengefasst, wobei auch Angaben zur relativen Risikoreduktion (RRR) und zur absoluten Risikoreduktion (ARR) gemacht werden. Zur Erklärung: Eine RRR von 50 % bedeutet eine Halbierung des Frakturrisikos im Zuge einer Therapie. Die ARR beziffert hingegen die absolute Differenz in Prozent zwischen den jeweiligen Frakturraten der Empfänger des Medikaments und der Empfänger des Placebos. Die ARR hängt zusätzlich vom frakturbezogenen Hintergrundrisiko der untersuchten Population ab.

- **Alendronat:** Klinisch relevante und statistisch signifikante Reduktionen wurden bei vertebrealen (RRR 45 %, ARR 6 %), nichtvertebralen (RRR 23 %, ARR 2 %), Hüft- (RRR 53 %, ARR 1 %) und Handgelenksfrakturen (RRR 50 %, ARR 2 %) beobachtet und als Evidenzen der Stufe „Gold“ klassifiziert.
- **Etidronat:** Eine statistisch signifikante Reduktion wurde nur bei vertebrealen Frakturen beobachtet (RRR 47 %, ARR 5 %). Der Evidenzgrad für sämtliche Outcomes wurde der Stufe „Silber“ zugeordnet.
- **Risedronat:** Statistisch signifikante Reduktionen wurden bei vertebrealen (RRR 39 %, ARR 5 %), nichtvertebralen (RRR 20 %, ARR 2 %) und Hüftfrakturen (RRR 26 %, ARR 1 %) festgestellt. Der Evidenzgrad wurde bezüglich vertebrealer und nichtvertebraler Frakturen mit „Gold“ und bezüglich Hüft- und Handgelenksfrakturen mit „Silber“ bewertet.

Eine systematische Cochrane-Übersicht zum Einsatz von intravenösem, in jährlichen Infusionen verabreichtem Zoledronat bei postmenopausaler Osteoporose ist in Vorbereitung, war jedoch zum Erstellungszeitpunkt dieses Berichts noch nicht verfügbar²³. Das HORIZON Pivotal Fracture Trial (PFT) evaluierte Zoledronat für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose²⁴. Während die Mehrheit (> 60 %) der Studienteilnehmerinnen bei Anwerbung zumindest eine prävalente vertebrale Fraktur aufwies, handelte es sich um keine spezifische Studie zur Sekundärfrakturprävention. Im Gegensatz dazu beurteilte das HORIZON Recurrent Fracture Trial (RFT) Zoledronat für die Behandlung von Personen, die eine operative Versorgung einer Hüftfraktur hinter sich hatten und kein orales Bisphosphonat nehmen konnten oder wollten²⁵. Dabei wurden statistisch signifikante Reduktionen in Bezug auf jegliche neue klinische Frakturen (RRR 35 %, ARR 5,3 %), klinische nichtvertebrale Frakturen (RRR 27 %, ARR 3,1 %) sowie neue klinische vertebrale Frakturen (RRR 46 %, ARR 2,1 %) beobachtet. Bezüglich Hüftfrakturen wurde ein nicht signifikanter Abwärtstrend (RRR 30 %, ARR 1,5 %) wahrgenommen. Die Sicherheitsanalyse ergab eine statistisch signifikante Reduktion im Hinblick auf Todesfälle jeglicher Ursache bei denjenigen, die mit Zoledronat behandelt wurden (RRR 28 %, ARR 3,7 %).

Eine systematische Cochrane-Übersicht zu Denosumab bei postmenopausaler Osteoporose – verabreicht in Form von halbjährlichen subkutanen Injektionen – wird ebenfalls erwartet²⁶. Im Rahmen der FREEDOM-Studie wurde Denosumab für die Therapie postmenopausaler Osteoporose evaluiert²⁷. Zwar hatte die Hälfte (45 %) der Studienteilnehmerinnen zum Zeitpunkt der Anwerbung zumindest eine prävalente vertebrale Fraktur, die Studie war jedoch nicht spezifisch auf Sekundärfrakturprävention ausgerichtet. Eine Post-hoc-Analyse zu dieser Studie wies den Einfluss von Denosumab auf das Vorkommen von sekundären Fragilitätsfrakturen nach²⁸. Es wurde eine statistisch signifikante Reduktion jeglicher Fragilitätsfrakturen (RRR 39 %, ARR 6,8 %) registriert. Signifikante Reduktionen wurden auch in denjenigen Untergruppen der Teilnehmerinnen beobachtet, die vor Studienbeginn vertebrale (RRR 35 %, ARR 6,6 %) und nichtvertebrale (RRR 34 %, ARR 6,1 %) Frakturen hatten.

Raloxifen ist zurzeit der einzige selektive Estrogenrezeptormodulator (SERM), der in der klinischen Praxis zur Frakturprävention eingesetzt wird. In der Untergruppe der Frauen in der MORE-Studie, die bei Studienbeginn eine prävalente vertebrale Fraktur aufwies, erlitten diejenigen, die die zugelassene Dosis von 60 mg Raloxifen erhielten, signifikant weniger neue vertebrale Frakturen gegenüber Placebo (RRR 30 %, ARR 6 %) ²⁹. Bei der Häufigkeit nichtvertebraler Frakturen ergab sich unter den mit Raloxifen behandelten Frauen kein signifikanter Unterschied im Vergleich zu Placebo. Zur Hormonersatztherapie (HET) liegen in Bezug auf die Sekundärfrakturprävention keine konkreten Daten vor.

Das Analogon zum Parathormon (PTH) mit der Bezeichnung Teriparatid ist eine einmal täglich subkutan injizierte anabole Substanz, die direkt den osteoblastischen Knochenaufbau stimuliert. Teriparatid wurde für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen evaluiert, die vor Studienbeginn wenigstens eine vertebrale Fraktur erlitten hatten³⁰. Die Studienteilnehmerinnen, die die zugelassene Dosis von 20 µg pro Tag erhielten, hatten signifikant weniger neue vertebrale (RRR 65 %, ARR 9,3 %) sowie nichtvertebrale (RRR 53 %, ARR 2,9 %) Fragilitätsfrakturen zu beklagen.

Schließlich ergab eine vorab geplante Subanalyse von postmenopausalen Frauen mit Osteopenie und einer prävalenten vertebrale Fraktur, die für die Studien SOTI³¹ und TROPOS³² zum Wirkstoff Strontiumranelat

rekrutiert worden waren, eine signifikante Reduktion der Inzidenz von neuen vertebrale Frakturen (RRR 37 %, ARR 8,1 %) ^{33,34}. Die SOTI-Studie bewertete Strontiumranelat speziell anhand einer Population im Sekundärpräventionssegment, da alle Teilnehmerinnen einen radiologischen Nachweis über zumindest eine vertebrale Fraktur mitbrachten. Signifikante Auswirkungen der Therapie auf die Inzidenz von nichtvertebralen Frakturen wurden hingegen nicht beobachtet. Ungefähr 55 % der Frauen, die für die TROPOS-Studie angeworben wurden, hatten eine Vorgeschichte betreffend eine vertebrale oder nichtvertebrale Fraktur. Zu den Auswirkungen der Behandlung auf diese Untergruppe der Studienpopulation mit prävalenter Fraktur wurden jedoch keine Angaben gemacht.

„Etwa 50 % der Menschen mit einer osteoporotischen Fraktur erleiden nachweislich eine weitere, und mit jeder einzelnen Fraktur steigt das Risiko für neue Frakturen exponentiell an. Die Mehrzahl der Patienten mit Fragilitätsfraktur erfährt nie, was der Grund für die Fraktur war, oder erhält keine geeignete Behandlung, um weiteren Knochenbrüchen vorzubeugen. Man versäumt dabei offenkundig die Gelegenheit, diejenigen zu identifizieren und zu behandeln, die das höchste Risiko für Sekundärfrakturen haben, die mit Behinderungen und hohen Kosten verbunden sind.“³⁵

Prof. Cyrus Cooper, Vorstand des wissenschaftlichen Beirats der IOF

Somit steht den Personen, die mit ihrer ersten Fragilitätsfraktur vorstellig werden, eine breite Palette an effektiven Osteoporose-Therapien zur Verfügung, die das Risiko für die zweite und für darauffolgende Frakturen senken können.

Die Versorgungslücke

Im Jahr 2012 veröffentlichte die IOF anlässlich des Weltosteoporosetags einen Bericht, der der globalen Kampagne Capture the Fracture® gewidmet war^{35,36}. Etwa die Hälfte aller Patienten mit Hüftfraktur erleidet in den Monaten oder Jahren davor eine Fragilitätsfraktur³⁷⁻⁴⁰. Dies ist offensichtlich der Zeitpunkt, an dem Abklärung und Interventionen stattfinden müssen, um künftige Frakturen verhindern zu können. Im Bericht wurde auch auf zahlreiche weltweit durchgeführte Überprüfungen verwiesen, bei denen festgestellt wurde, welcher Anteil der Frakturpatienten die benötigte Osteoporose-Versorgung erhielt: In Ermangelung einer systematischen Vorgehensweise war das bei weniger als einem Fünftel der Fall. Wenngleich zuletzt einige spannende Fortschritte zur Schließung dieser Versorgungslücke gemacht wurden, zeigen viele seit 2012 präsentierte Publikationen und Initiativen, dass auf der ganzen Welt nach wie vor große Anstrengungen erforderlich sind:

ASIEN: China⁴¹, Japan⁴²⁻⁴⁴, Südkorea⁴⁵⁻⁴⁷, Thailand⁴⁸

EUROPA: Österreich^{49,50}, Frankreich^{51,52}, Deutschland⁵³, Italien⁵⁴⁻⁵⁶, Irland^{57,58}, Norwegen^{59,60}, Spanien⁴⁷, Schweden⁶¹, Schweiz⁶², Vereinigtes Königreich⁶³⁻⁶⁹



Abbildung 2: Orthopädisch-geriatrische Dienste und Fraktur-Verbindungsstellen als Komponenten eines systematischen Ansatzes⁹⁷

NAHER OSTEN: Saudi-Arabien⁷⁰

NORDAMERIKA: Kanada⁷¹⁻⁷⁴, USA^{47, 62, 75-87}

OZEANIEN: Australien⁸⁸⁻⁹¹, Neuseeland⁹¹⁻⁹³

Seit der Jahrtausendwende sind in vielen Ländern klinisch erprobte Versorgungsmodelle entwickelt worden, um die Versorgungslücke im Bereich der Sekundärprävention auf höchst kosteneffiziente Weise zu schließen.

Versorgungsmodelle: Orthopädisch-geriatrischer Dienst und Fraktur-Verbindungsstellen

Als Antwort auf die gut dokumentierte Versorgungslücke im Bereich der Sekundärfrakturprävention haben Vorreiter überall auf der Welt Versorgungsmodelle entwickelt, die sicherstellen sollen, dass Gesundheitssysteme bereits auf die erste Fraktur reagieren, um so die zweite und darauffolgende Frakturen zu verhindern:

- **Orthopädisch-geriatrische Dienste (OGD):** Die Notwendigkeit einer effizienten übergreifenden orthopädischen und geriatrischen (nach dem gängigen englischen Sprachgebrauch: „orthogeriatrischen“) Betreuung von Patienten, die mit einer Hüftfraktur stationär aufgenommen werden, ist in der Fachliteratur durchweg anerkannt⁹⁴⁻⁹⁶. Diesbezügliche Versorgungsmodelle legen den Schwerpunkt auf einen rascheren Zugang zu Operationen, ein optimales Management der Akutphase mithilfe eines Pflegeplans, der von erfahrener orthopädischer und geriatrischer/internistischem Personal überwacht wird, und die Umsetzung der Sekundärfrakturprävention mittels Osteoporose-Management und Sturzprävention.
- **Fraktur-Verbindungsstellen (FVS):** Das Versorgungsmodell eines Fracture Liaison Service (FLS) – auf Deutsch „Fraktur-Verbindungsstelle“ – wurde ebenfalls in vielen Ländern eingeführt. Eine FVS soll sicherstellen, dass alle Patienten über 50 Jahre, die mit einer Fragilitätsfraktur in eine Notfalleinrichtung kommen, einer

Frakturrisiko-Bewertung unterzogen werden und eine Behandlung gemäß landesweit geltender klinischer Richtlinien für Osteoporose erhalten. Die FVS sorgt auch dafür, dass ältere Patienten über die Sturzgefahr aufgeklärt werden, indem sie diese an entsprechende lokale Sturzpräventionsdienste weiterverweist.

Diese zwei Versorgungskonzepte ergänzen einander umfassend. Nachdem OGD für Hüftfrakturpatienten immer weitere Verbreitung finden, werden sie wahrscheinlich zunehmend die Sekundärprävention für diese Patientengruppe leisten. Da Hüftfrakturen ca. 20 % der klinisch sichtbaren Fragilitätsfrakturen ausmachen, werden in Gesundheitssystemen mit orthopädisch-geriatrischen Diensten die Fraktur-Verbindungsstellen die Sekundärprävention für die verbleibenden 80 % der Patienten übernehmen, die Fragilitätsfrakturen an Handgelenk, Humerus, Wirbelsäule, Becken und anderen Stellen erleiden. Diese „Arbeitsteilung“ wird anhand der Sturz- und Fraktur-Pyramide in Abbildung 2 veranschaulicht, die erstmalig 2009 in England als Teil eines vom Gesundheitsministerium entwickelten Programms vorgestellt wurde⁹⁷. Ähnliche Ansätze verfolgt man in Australien⁹⁸, Kanada⁹⁸, Neuseeland⁹³ und den Vereinigten Staaten^{99, 100}.

Die Sekundärfrakturprävention – mit OGD und FVS als verlässlichen Instrumenten zur Umsetzung dieses Versorgungsangebots für Frakturpatienten – ist in zunehmendem Maße in klinischen Richtlinien und Regierungsstrategien vertreten.

Richtlinien, politische Strategien und nationale Initiativen zur Sekundärfrakturprävention

In den vergangenen 15 Jahren hat die Zahl der von Organisationen herausgegebenen klinischen Richtlinien und der Regierungsstrategien, die die Bedeutung einer Sekundärfrakturprävention betonen, erheblich zugenommen. Darüber hinaus wurde eine Reihe von nationalen Kampagnen gestartet, um die flächendeckende Einführung von OGD und/oder FVS voranzutreiben. Hier einige Beispiele aus mehreren Ländern:

AUSTRALIEN UND NEUSEELAND: Klinische Richtlinien der Australian Commission on Quality and Safety in Healthcare¹⁰¹⁻¹⁰³, der Australian and New Zealand (ANZ) Hip Fracture Registry⁹⁵ und des Royal Australian College of General Practitioners¹⁰⁴. Politische Vorstöße in Australien seitens der Landesregierungen von New South Wales^{98, 105}, South Australia¹⁰⁶ und

Western Australia¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Ein Positionspapier und ein Handlungsauftrag der ANZ Bone and Mineral Society⁹¹. Im Jahr 2016 wird in Australien eine nationale Allianz zur Sekundärfrakturprävention aufgebaut¹⁰. Eine Initiative zur FVS-Implementierung, entwickelt von der ANZ Bone and Mineral Society¹¹¹. Eine multisektorale Initiative in Neuseeland, die sich auf die Implementierung von OGD und FVS konzentriert^{112, 113}. Ein klinischer Versorgungsstandard für Hüftfrakturen in Australien und Neuseeland¹¹⁴.

KANADA: Klinische Richtlinien von Osteoporosis Canada¹¹⁵. Eine von Osteoporosis Canada ausgehende Initiative zur FVS-Implementierung⁷³, die auch FVS-Qualitätsstandards umfasst, die von vielen Vereinigungen anerkannt werden⁷⁴.

JAPAN: Die Japanese Osteoporosis Society entwickelte ein Akkreditierungsprogramm für Mediziner und Koordinatoren, die bei Osteoporose-Liaisondiensten arbeiten. Diese Einrichtungen übernehmen die Aufgaben von FVS und verfolgen einen systematischen Ansatz bei der Primärfrakturprävention¹¹⁶.

SINGAPUR: Vom singapurischen Gesundheitsministerium wurde das sogenannte OPTIMAL-Programm (Osteoporosis Patient Targeted and Integrated Management for Active Living) finanziert, um eine Sekundärfrakturprävention in den 5 öffentlichen Krankenhäusern anzubieten, die es 2008 im Land gab¹¹⁷. Das Programm wurde in der Folge auf die 18 Polikliniken in Singapur ausgeweitet.

VEREINIGTES KÖNIGREICH: Klinische Richtlinien des National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹¹⁸⁻¹²³ und der National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)¹²⁴. Einführung und staatliche Finanzierung der National Hip Fracture Database (NHFD)¹²⁵. Politische Strategien seitens des Gesundheitsministeriums^{97, 126} und finanzielle Anreize zur Primär-¹²⁷ und Sekundärvorsorgung¹²⁸. Trauma-Standards der British Orthopaedic Association (BOASTs) in Bezug auf Hüftfrakturversorgung¹²⁹ und FVS¹³⁰. Auf FVS bezogene Initiativen vonseiten der National Osteoporosis Society (NOS) umfassen klinische Standards für FVS¹³¹, ein NOS-FLS-Toolkit¹³² und ein NOS-FLS-Entwicklungsteam.

USA: Erstellung klinischer Leitlinien seitens der Endocrine Society¹³³ und der National Osteoporosis Foundation (NOF)¹³⁴. Im Gefolge des 2004 vom Direktor des öffentlichen Gesundheitsdienstes vorgelegten Berichts zur Knochengesundheit² und der Veröffentlichung des Nationalen

Aktionsplans zur Knochengesundheit im Jahr 2008¹³⁵ formierte sich gegen Ende des Jahres 2010 die National Bone Health Alliance (NBHA)⁸⁵. Die NBHA entwickelte eine preisgekrönte Aufklärungskampagne zur Sekundärprävention (2Million2Many¹³⁶) und eine Initiative zur FVS-Implementierung (Fracture Prevention CENTRAL¹³⁷). Die Joint Commission entwickelte Qualitätsmaßstäbe, die durch das National Quality Forum anerkannt wurden¹³⁸. NBHA und NOF bauten eine Qualified Clinical Data Registry (QCDR) auf, also ein Verzeichnis qualifizierter klinischer Daten, welches von den Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) anerkannt wurde⁸⁶. Die QCDR richtet den Fokus auf Messung, Reporting und Verbesserung des Patienten-Outcomes bei der Versorgung von Osteoporose und nach Frakturen. Die NOF entwickelte außerdem ein FVS-Akkreditierungsprogramm¹³⁹.

Das IOF-Programm Capture the Fracture®

Das Programm Capture the Fracture® der IOF soll die weltweite Einführung von FVS unterstützen. In den vergangenen 4 Jahren ist es deutlich in Schwung gekommen. Die Hauptelemente von Capture the Fracture® sind folgende:

- **Website:** Die Website zu Capture the Fracture® – www.capture-the-fracture.org – bietet umfassende Informationen, die Gesundheitsfachkräfte wie Gesundheitsverwaltungen bei der Etablierung von neuen oder dem Ausbau von bestehenden FVS unterstützen sollen.
- **Webinare:** Eine laufende Serie von Webinaren bietet Gelegenheit, von Experten auf der ganzen Welt zu lernen, die hochleistungsfähige FVS aufgebaut und wesentlich zur Entwicklung von Richtlinien und politischen Strategien im Bereich der Sekundärfrakturprävention beigetragen haben.
- **Best-Practice-Leitfaden:** Der Best-Practice-Leitfaden (BPL), der derzeit in 8 Sprachen vorliegt, setzt einen internationalen Maßstab für FVS, indem er sowohl die essenziellen Bestandteile als auch einige ambitionierte Ziele hinsichtlich der Leistungserbringung definiert. Der Leitfaden dient der IOF als Messlatte für die „Best-Practice-Anerkennung gemäß Capture the Fracture®“, mit der erfolgreiche FVS auf der ganzen Welt ausgezeichnet werden. Die 13 weltweit anerkannten Standards des BPL wurden in Osteoporosis International publiziert¹⁴⁰. Der BPL wurde in zahlreichen Gesundheitseinrichtungen rund um die Welt erprobt. Die Ergebnisse der ersten 12 Monate wiesen auf eine signifikante Heterogenität der Dienstleistungen hin und machten so deutlich, wie wichtig ein globaler Ansatz ist, um eine

hochqualitative Versorgung im Rahmen der Sekundärfrakturprävention gewährleisten zu können¹⁴¹.

Die Best-Practice-Landkarte in Abbildung 3 zeigt anerkannte FVS auf der ganzen Welt¹⁴². Die IOF ermutigt Leiter von Fraktur-Verbindungsstellen, ihren Erfahrungsschatz zu teilen und unter <http://www.capture-the-fracture.org/best-practice-framework> die Best-Practice-Anerkennung zu beantragen.

Abbildung 3: Die Best-Practice-Landkarte der IOF-Aktion Capture the Fracture®, Stand: Juni 2016¹⁴²





LÜCKE 3:
**MEDIKAMENTENINDUZIERTE
OSTEOPOROSE**

Viele häufig verwendete Arzneimittel wurden mit einer Verminderung der Knochenmineraldichte und/oder einer erhöhten Frakturinzidenz in Verbindung gebracht, wobei nicht überall ein Kausalzusammenhang nachgewiesen werden konnte. Entsprechende Hinweise liegen für die folgenden Wirkstoffklassen vor:

- Glucocorticoide
- Protonenpumpenhemmer
- selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
- Thiazolidinedione/Glitazone
- Antikonvulsiva
- Medroxyprogesteronacetat
- Antihormontherapie
- Calcineurinhemmer
- Chemotherapien
- Antikoagulantien

Eine Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2014 beschrieb für jede dieser Medikamentengruppen das pathogene Potenzial im Hinblick auf einen Knochenmasseverlust¹⁴³. Der vorliegende Bericht nimmt drei sehr häufig eingesetzte Substanzen in den Blick: Glucocorticoide für eine ganze Reihe von Krankheitsbildern, die Androgendeprivationstherapie im Rahmen der Prostatakrebsbehandlung beim Mann und Aromatasehemmer für die Behandlung von Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs bei Frauen.

Glucocorticoid-induzierte Osteoporose

Pathogenese der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose

Glucocorticoide (GC) wirken sich auf Funktion und Anzahl der drei Haupttypen von Knochenzellen aus¹⁴³:

- **Osteoklasten:** Die Stimulation durch GC führt zu einer erhöhten Lebensdauer der Osteoklasten, die ihrerseits eine übermäßige Knochenresorption – insbesondere im trabekulären Knochen der Wirbelsäule – bewirkt.
- **Osteoblasten:** Durch die herabgesetzte Rekrutierung von Vorläuferzellen der Osteoblasten wird die Anzahl der reifen Osteoblasten verringert, was zu verminderter Knochenformation führt.
- **Osteozyten:** GC lösen eine Apoptose (Zelltod) von Osteozyten aus und können so zu erhöhter Frakturgefahr führen, noch bevor eine Reduktion der Knochenmineraldichte (BMD) eingetreten ist.

2014 publizierten Henneicke und Kollegen eine ausführliche Übersichtsarbeit zu den direkten und indirekten Auswirkungen, die GC auf Knochen haben¹⁴⁴.

Glucocorticoid-Einsatz und Frakturinzidenz

GC werden sehr oft zur Eindämmung von Entzündungen bei

einer breiten Palette von Zuständen eingesetzt. Dazu zählen Autoimmunerkrankungen, dermatologische und respiratorische Erkrankungen, bösartige Tumoren und Organtransplantationen. Schätzungen zufolge wird 1 von 13 Erwachsenen über 18 Jahre irgendwann im Laufe des Lebens ein orales Glucocorticoid verschrieben¹⁴⁵.

Zwischen 30 und 50 % der Patienten mit Glucocorticoid-Dauertherapie erleiden klinisch sichtbare Fragilitätsfrakturen und/oder asymptomatische vertebrale Frakturen, was die GC-induzierte Osteoporose zur Hauptursache für die sekundäre Osteoporose macht¹⁴⁶. Metaanalysen haben gezeigt, dass ein früherer GC-Gebrauch ein erhöhtes relatives Risiko für jegliche Fraktur bedingt, das im Alter von 50 Jahren bei 2 und im Alter von 85 Jahren bei 1,7 anzunehmen ist¹⁴⁷. In Bezug auf osteoporotische Frakturen liegt das relative Risiko in denselben Altersgruppen jeweils bei 2,6 und 1,7 und in Bezug auf Hüftfrakturen jeweils bei 4,4 und 2,5.

Prävention und Behandlung von Glucocorticoid-induzierter Osteoporose

Klinische Richtlinien für die Prävention und Behandlung von GC-induzierter Osteoporose gibt es in vielen Ländern, u. a. in Österreich¹⁴⁸, Australien¹⁴⁹, Belgien¹⁵⁰, Brasilien¹⁵¹, Frankreich¹⁵², Japan¹⁵³, den Niederlanden¹⁵⁴, Spanien¹⁵⁵, im Vereinigten Königreich¹²⁴ und in den USA¹⁵⁶. Darüber hinaus haben die European League Against Rheumatism (EULAR)¹⁵⁷ und eine gemeinsame Richtlinienarbeitsgruppe der IOF und der European Calcified Tissue Society (ECTS)¹⁵⁸ Leitlinien von internationaler Relevanz erarbeitet. Während die einzelnen Vorgaben im Detail etwas variieren, ergibt sich folgender gemeinsamer Nenner: Personen unter GC-Dauertherapie haben ein erhöhtes Frakturrisiko. Bei

Trotz vielfältiger Richtlinien weltweit eine ausgeprägte Versorgungslücke hinsichtlich der Prävention und Behandlung von GC-induzierter Osteoporose.

einem signifikanten Anteil der Betroffenen ist dieses Risiko groß genug, um das Angebot von Präventivmaßnahmen zu rechtfertigen.

Die Versorgungslücke

2014 wurden in einer systematischen Übersichtsarbeit zum Osteoporose-Management bei Glucocorticoid-Anwendern Studien aus der ganzen Welt evaluiert, die zwischen 1999 und 2013 durchgeführt wurden¹⁴⁵. In den diversen überprüften Studien^{159, 160, 161} bewegte sich der Anteil der Patienten, die einer Knochendichtemessung (BMD) unterzogen wurden, zwischen 0 und 60 %. Zwischen 0 und 78 % der beobachteten Patienten erhielten eine Osteoporose-Behandlung. Der Großteil der Studien (> 80 %) stellte fest, dass bei weniger als 40 % der Personen mit oraler GC-Dauertherapie eine Knochendichtemessung oder Osteoporose-Behandlung angeordnet wurde. Folglich existiert trotz vielfältiger Richtlinien weltweit eine ausgeprägte Versorgungslücke

hinsichtlich der Prävention und Behandlung von GC-induzierter Osteoporose.

Initiativen zur Qualitätsverbesserung

Es liegt auf der Hand, dass nun große Anstrengungen zur Schließung der Versorgungslücke betreffend GC-induzierte Osteoporose unternommen werden müssen. Gesundheitsfachkräfte, Gesundheitsmanager und politische Entscheidungsträger sollten überprüfen, welcher Anteil der Langzeit-Glucocorticoid-Anwender in ihrem Gesundheitssystem derzeit eine richtlinienbasierte Versorgung erhält. Die folgenden Initiativen zur Qualitätsverbesserung aus Australien und den USA könnten auch andernorts das routinemäßige Angebot von Best Practice vorantreiben:

AUSTRALIEN: Ein vielschichtiges Schulungsprogramm in Tasmanien umfasste akademische Fortbildungen für Allgemeinmediziner und örtliche Apotheker und steigerte so den Einsatz von Strategien zur Osteoporose-Prävention bei Langzeitanwendern von oralen Glucocorticoiden¹⁶². Vor der Maßnahme lag der Anteil der Osteoporose-Behandlungen bei 31 % – eine Zahl, die in der Folge auf 57 % anstieg (hochsignifikant, $p < 0,0001$).

USA: Das Geisinger Health System in den Vereinigten Staaten implementierte ein gezieltes Vorsorgeprogramm namens GIOP (Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Program), um die präventive Versorgung für die Mitglieder zu verbessern¹⁶³. Die erklärten Ziele des Programms sind die Identifizierung von Patienten mit Frakturrisiko, entsprechende Aufklärungsmaßnahmen, die Neugestaltung bestehender und die Implementierung neuer Versorgungswege sowie die Überwachung der Outcomes. Zu den zentralen Ergebnissen nach 12 Monaten zählten folgende:

- Bei den Patienten wurde die Wissensretention, das Maß an regelmäßiger Bewegung und die Konzentration an 25-OH-Vitamin-D jeweils signifikant verbessert.
- Es wurde eine signifikante Verminderung der GC-Dosis beobachtet.
- 91 % der Patienten mit mutmaßlich hohem Frakturrisiko nahmen noch nach einem Jahr ein Bisphosphonat- oder Teriparatid-Präparat und 96 % der Patienten insgesamt hielten sich an den verordneten Therapieplan bestehend aus Kalzium, Vitamin D und – falls indiziert – rezeptpflichtigen Medikamenten.

Durch Androgen-deprivationstherapie induzierte Osteoporose

Pathogenese der durch Androgendeprivationstherapie induzierten Osteoporose

Die Androgendeprivationstherapie (ADT) mit Agonisten des Gonadotropin-Releasing-Hormons (GnRH) schränkt die Produktion von Testosteron und Östradiol ein und führt so zur chemischen Kastration¹⁴³. GnRH-Agonisten reduzieren die Ausschüttung des luteinisierenden und des follikelstimulierenden Hormons, indem sie an GnRH-Rezeptoren in der Hypophyse andocken und eine Downregulation der Gonadotropin-produzierenden Zellen bewirken.

Einsatz der Androgendeprivationstherapie und Frakturinzidenz

Prostatakrebs ist die häufigste nicht kutane Malignität beim Mann. 1 von 6 Männern erhält im Laufe des Lebens diese Diagnose¹⁶⁴. Ungefähr die Hälfte der Männer, bei denen Prostatakrebs festgestellt wird, erhält zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Diagnose eine ADT¹⁶⁵. 2014 ergab eine Metaanalyse relevanter Studien, dass zwischen 9 und 53 % der Überlebenden eine Osteoporose hatten¹⁶⁶. Im ersten Jahr der Androgendeprivationstherapie wird ein rascher Knochendichteverlust beobachtet¹⁶⁷. Eine Kohortenstudie, die auf Daten zu Leistungsansprüchen von Medicare-Versicherten in den USA basierte, verglich die Frakturraten bei Männern mit nicht metastasierendem Prostatakrebs, die eine Behandlung mit GnRH-Agonisten begonnen hatten, mit den Frakturaten innerhalb einer Vergleichsgruppe, die keine derartige Behandlung erhielt¹⁶⁸. Bei den mit GnRH-Agonisten behandelten Männern wurden statistisch signifikant erhöhte Raten für jegliche Fraktur (relatives Risiko [RR]: 1,2), für vertebrale Frakturen (RR: 1,5) und für Hüft- bzw. Femurfrakturen (RR: 1,3) wahrgenommen. Eine längere Behandlungsdauer ging auch mit einem größeren Frakturrisiko einher.

Prävention und Behandlung der durch Androgendeprivationstherapie induzierten Osteoporose

Klinische Leitlinien für die Prävention und Behandlung von ADT-induzierter Osteoporose sind in vielen Ländern verfügbar, etwa in Australien¹⁶⁹, Belgien¹⁷⁰, Kanada¹⁷¹, Neuseeland¹⁶⁹, im Vereinigten Königreich¹⁷² und in den USA^{173, 174}. Außerdem hat die European Society for Medical Oncology internationale relevante Richtlinien erarbeitet¹⁷⁵.

Die Versorgungslücke

Die Versorgungslücke bezüglich ADT-induzierter Osteoporose wurde bisher nicht so umfassend dokumentiert wie die weiter oben erörterten Defizite im Bereich der Sekundärfrakturprävention und der GC-induzierten Osteoporose. Es wurden allerdings lokal begrenzte Studien in mehreren Ländern durchgeführt, so etwa in Kanada^{165, 176-178}, in Indien¹⁷⁹ und in den USA¹⁸⁰⁻¹⁸³. Die Raten der Knochendichtemessungen und/oder Osteoporose-Behandlungen schwankten dabei zwischen 9 und 59 %, wobei durchschnittlich weniger als ein Viertel der Männer, die eine ADT erhielten, diesbezüglich angemessen versorgt wurden.

Initiativen zur Qualitätsverbesserung

Experten auf dem Feld der Osteoporose-Versorgung sollten die Zusammenarbeit mit Kollegen in Urologie-Abteilungen suchen, um zu ermitteln, welcher Prozentsatz der Patienten mit ADT eine Osteoporose-Untersuchung absolviert und eine richtlinienbasierte Versorgung erhalten hat. Eine Qualitätssteigerungsinitiative aus den den USA könnte Anregungen für routinemäßige Best-Practice-Angebote anderswo liefern¹⁸⁴: 2002 führte der Versicherer Kaiser Permanente Southern California (Kaiser SoCal) das Versorgungsmodell Healthy Bones Model of Care (HBP) ein. Dieses Programm identifiziert Personen mit hohem Frakturrisiko und bietet ihnen eine systematische richtlinienbasierte Versorgung an. Mithilfe eines Krebsregisters wurden alle Kaiser-SoCal-Patienten ermittelt, bei denen zwischen 2003 und 2007 erstmals Prostatakrebs diagnostiziert wurde. In der Folge wurden zwei Studienkohorten gebildet: Diejenigen Patienten, bei denen höchstens 3

Monate vor Beginn der ersten ADT eine Knochendichtemessung erfolgt war, wurden der HBP-Gruppe zugeteilt. Alle anderen Patienten desselben Beobachtungszeitraums fanden sich in einer Kontrollgruppe, der Nicht-HBP-Gruppe. Die Inzidenz von Hüftfrakturen war in der HBP-Gruppe um 70 % niedriger als in der Nicht-HBP-Gruppe.

Aromatasehemmer-induzierte Osteoporose

Pathogenese der Aromatasehemmer-induzierten Osteoporose

Aromatasehemmer (AH) reduzieren die Östrogenspiegel durch Hemmung der peripheren Konversion von Androgenen zu Östrogenen. Dies führt zu niedrigeren Östrogenspiegeln und in der Folge zu einem erhöhten Knochenstoffwechsel und zu Knochenmasseverlust.

Einsatz von Aromatasehemmern und Frakturinzidenz

Brustkrebs ist die meistverbreitete Neoplasie und die Hauptursache für krebsbezogene Mortalität bei Frauen. Weltweit ist 1 von 8 Frauen davon betroffen¹⁸⁵. AH stellen derzeit den Goldstandard in der adjuvanten Therapie für postmenopausale Frauen mit Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs dar¹⁸⁶. Der jährliche Knochenmasseverlust, der bei AH-Anwenderinnen beobachtet wurde, ist mit ca. 2,5 % im Vergleich zu gesunden postmenopausalen Frauen erhöht, die pro Jahr etwa 1 bis 2 % an Knochenmasse verlieren¹⁸⁷. Im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung der Women's Health Initiative wurden die Frakturraten von Brustkrebs-Überlebenden mit denjenigen von Frauen verglichen, die zu Studienbeginn keine Vorgeschichte bezüglich Brustkrebs hatten¹⁸⁸. Nach einer Anpassung hinsichtlich solcher Faktoren wie Hormonspiegel, Sturzrisiko, vorherige Stürze, Medikamentengebrauch, Komorbidität und Lebensstil lag unter den Brustkrebs-Überlebenden die Risikosteigerung in Bezug auf sämtliche untersuchten Frakturen bei 15 %. Studien, die die zwei häufig verwendeten Aromatasehemmer Anastrozol¹⁸⁹ und Letrozol¹⁹⁰ mit Tamoxifen verglichen, berichteten von einem signifikanten Anstieg des Frakturrisikos bei mit AH behandelten Patientinnen. Eine Vergleichsstudie zu Anastrozol und Exemestan ergab für beide Präparate ähnliche Frakturraten¹⁹¹. In einem Positionspapier der European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis (ESCEO) wurden die vorhandenen Studien zu skelettalen Effekten von Aromatasehemmern umfassend dokumentiert¹⁸⁷.

Prävention und Behandlung von Aromatasehemmer-induzierter Osteoporose

Klinische Richtlinien zur Prävention und Therapie von AH-induzierter Osteoporose gibt es in vielen Ländern, u. a. in Belgien¹⁷⁰, China¹⁹², Deutschland¹⁹³, Italien¹⁹⁴, Litauen¹⁹⁵, im Vereinigten Königreich¹⁹⁶ und in den USA¹⁷³. Darüber hinaus hat die ESCEO Leitlinien von internationalem Gewicht erstellt¹⁸⁷.

Die Versorgungslücke

Die Versorgungslücke betreffend AH-induzierte Osteoporose wurde bislang nicht ausführlich dokumentiert. Es wurden jedoch lokale Studien in mehreren Ländern durchgeführt, darunter im Vereinigten Königreich¹⁹⁷ und in den USA¹⁹⁸⁻²⁰⁰. Die umfangreichste dieser Studien berichtete, dass weniger als die Hälfte (44 %) der Frauen, die mindestens 9 Monate durchgehend AH genommen hatten, binnen 14 Monaten zu einer Knochendichtemessung gebeten wurden²⁰⁰. Außerdem wurde bei 75 % der Frauen mit annähernd zweijähriger AH-Dauertherapie und bei 66 % der Frauen mit annähernd dreijähriger Dauertherapie keine Knochendichtemessung im zweiten bzw. dritten Jahr der Anwendung gemacht.

Initiativen zur Qualitätsverbesserung

Experten in der Osteoporose-Versorgung sollten nach Kooperationsmöglichkeiten mit Kollegen in Onkologie-Abteilungen suchen, um festzustellen, welcher Anteil der AH-Anwenderinnen einer Osteoporose-Abklärung unterzogen worden ist und eine richtlinienbasierte Versorgung erhalten hat. Die folgenden Qualitätssteigerungsinitiativen aus Italien und dem Vereinigten Königreich könnten auch anderswo das routinemäßige Angebot von Best Practice fördern:

ITALIEN: 2011 entwickelten Wissenschaftler aus Florenz eine Datenbank, mit der die Versorgungspraxis im Hinblick auf Patientinnen überwacht wird, die mit Tamoxifen und AH behandelt werden bzw. AH als Erstlinientherapie erhalten²⁰¹. Auf diesem Wege können folgende Aspekte evaluiert werden:

- Effektivität der Bisphosphonat-Therapie, speziell in Bezug auf intravenöses Zoledronat
- Auswirkungen der Therapie auf Knochenmineraldichte, Knochenumbaumarker und Frakturaten

VEREINIGTES KÖNIGREICH: 2007 berichteten Forscher aus London über ihre Erfahrungen mit einem Softwaresystem, das zur Schließung der Versorgungslücke bei AH-induzierter Osteoporose entwickelt wurde¹⁹⁷. In den Sekretariaten von Onkologie-Abteilungen wurde ein Texterkennungsprogramm auf den Computern installiert, das die automatisierte Bereitstellung einer richtlinienbasierten Osteoporose-Versorgung für dort behandelte Brustkrebspatientinnen ermöglichte. Dabei wurden Frauen zwischen 50 und 80 Jahren zwecks Abklärung und weiterer Maßnahmen automatisch an eine auf Osteoporose spezialisierte Pflegekraft weiterverwiesen. Das Softwaresystem fügte zudem automatisch einen Textabschnitt in die Arztbriefe der Onkologen ein, der die Hausärzte der Patientinnen auf die Wichtigkeit einer weiteren Osteoporose-Versorgung hinwies. Waren die Patientinnen über 80, wurde den Hausärzten eine Osteoporose-Behandlung ohne vorherige Knochendichtemessung angeraten. Die Implementierung dieses Systems bewirkte eine Verzehnfachung des Anteils an Brustkrebspatientinnen, bei dem ein Osteoporose-Management initiiert wurde.



LÜCKE 3:
**MIT OSTEOPOROSE
ASSOZIIERTE
ERKRANKUNGEN**

Die Website der U.S. National Osteoporosis Foundation gibt einen Überblick über die vielen Gesundheitsprobleme, die das individuelle Risiko, eine Osteoporose zu entwickeln und Fragilitätsfrakturen zu erleiden, erhöhen können²⁰². Die Liste umfasst ein breites Spektrum an Störungen: Autoimmunerkrankungen, Verdauungsstörungen und Magen-Darm-Erkrankungen, endokrine und hormonelle, hämatologische, neurologische und psychische Erkrankungen, Krebs und AIDS/HIV. Dieser Bericht konzentriert sich auf sechs häufige Erkrankungen: chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Malabsorptionssyndrome, rheumatoide Arthritis (RA), primärer oder sekundärer Hypogonadismus, Demenz sowie Diabetes.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass weltweit 65 Millionen Menschen an moderaten bis schweren Formen von COPD leiden²⁰³. Die zwei Haupttypen der COPD sind die chronische Bronchitis und das Emphysem. Zwar ist Rauchen klar die Hauptursache für COPD, bis zu einem Fünftel der COPD-Fälle könnte jedoch auf die Einwirkung durch industrielle Schadstoffe und Staub im Rahmen der Berufsausübung zurückzuführen sein²⁰⁴.

Eine systematische Übersichtsarbeit stellte fest, dass die durchschnittliche Prävalenz von Osteoporose unter COPD-Betroffenen bei 35 % liegt²⁰⁵. Vertebrale Frakturen – sie machen das Gros der Fragilitätsfrakturen aus – sind für COPD-Patienten von besonderer Bedeutung. Man geht davon aus, dass bei solchen Patienten mit bereits beeinträchtigter Lungenfunktion eine einzige vertebrale Fraktur die Vitalkapazität um 9 % verringert²⁰⁶. Von zusätzlicher Brisanz ist die Beobachtung, dass Hüftfrakturpatienten mit COPD nach der Fraktur eine signifikant erhöhte Mortalität aufweisen. Eine Studie der Gesundheitsorganisation des Kriegsveteranenministeriums (VA) in den USA ergab, dass Patienten mit schwerer COPD nach 12 Monaten eine Mortalität von 40 % hatten, verglichen mit 31 % bei leichter COPD und 29 %, wenn keine COPD vorlag²⁰⁷. Bemerkenswerterweise fand diese Studie auch heraus, dass nur 3 % der Teilnehmer vor ihrer Hüftfraktur über Osteoporose Bescheid wussten. Dies ist eine Versorgungslücke, die in ähnlicher Form auch in den Niederlanden dokumentiert wurde^{208, 209}.

Als Antwort auf das Fehlen von spezifischen Richtlinien für das Osteoporose-Management bei COPD-Betroffenen stellte 2015 eine niederländische Arbeitsgruppe aus klinischen Experten für COPD und Frakturprävention ein 5-Punkte-Programm vor, das Casefinding, Risikobewertung, Differentialdiagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle einschließt²¹⁰.

Malabsorptionssyndrome

Zöliakie zählt zu den meistverbreiteten genetischen Störungen in der westlichen Welt und betrifft schätzungsweise 1 % der Bevölkerung in den USA²¹¹. Weltweit leben 5 Millionen Menschen mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die zu den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) gerechnet werden²¹².

Eine niedrige Knochendichte ist unter Zöliakie-²¹³ und Morbus-Crohn-Patienten^{214, 215} hochprävalent. An dieser Relation sind viele Faktoren beteiligt: Beim Morbus Crohn zählen dazu eine mögliche Darmresektion mit der resultierenden Malabsorption von Vitamin D und anderen Nährstoffen, Gewichtsverlust, chronische Entzündungszustände mit erhöhten Spiegeln zirkulierender Zytokine und häufiger Glucocorticoid-Gebrauch. Die Hauptursachen für Osteoporose bei Personen, die unter einer Malabsorption leiden, sind eine Minderversorgung mit Kalzium, Vitamin D, Eiweiß und anderen Nährstoffen und der damit einhergehende Gewichtsverlust. Im Vergleich zu Gesunden ist bei Zöliakiebetreffenden laut einer großen Studie die Frakturinzidenz erhöht, wobei um 90 % mehr Hüft- und um 80 % mehr Handgelenksfrakturen vorliegen²¹⁶. Die Frakturinzidenz unter CED-Patienten liegt ebenfalls höher als in der Gesamtbevölkerung, und zwar um 40 %²¹⁷. Studien aus

Im Vergleich zu Gesunden ist bei Zöliakiebetreffenden laut einer großen Studie die Frakturinzidenz erhöht, wobei um 90 % mehr Hüft- und um 80 % mehr Handgelenksfrakturen vorliegen²¹⁶.

Österreich und den USA zufolge wurde bei weniger als einem Viertel aller CED-Betroffenen eine Knochendichtemessung vorgenommen.

Klinische Richtlinien bezüglich Prävention und Behandlung von Osteoporose bei Zöliakie gibt es in Kanada²²⁰, in Deutschland²²¹, im Vereinigten Königreich²²² und in den USA^{223, 224}. Spezifische Richtlinien zur Prävention und Behandlung von Osteoporose bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen sind im Vereinigten Königreich²²² und – erweitert um andere gastrointestinale Erkrankungen – in den USA²²³⁻²²⁵ verfügbar.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis (RA) betrifft zwischen 0,5 und 1 % der Erwachsenen in der entwickelten Welt²²⁶ und war im Jahr 2010 weltweit für etwa 49 000 Todesfälle verantwortlich²²⁷. Bei Frauen bricht RA meist im Alter von 40–50 Jahren aus, bei Männern etwas später.

Betroffene haben eine niedrigere Knochenmineraldichte als gesunde Vergleichspersonen und das Ausmaß des beobachteten Knochenmasseverlusts korreliert mit der Schwere der Erkrankung²²⁸. Man nimmt an, dass entzündungsfördernde Zytokine, die von der entzündeten Synovia aus in den Blutkreislauf gelangen, den Verlust an Knochenmasse verursachen. Eine Studie, die auf Basis der British General Practice Research Database durchgeführt wurde, evaluierte

die Frakturinzidenz unter mehr als 30 000 Patienten mit rheumatoider Arthritis. Verglichen mit einer Kontrollgruppe war das Risiko für eine Hüftfraktur um das 2-Fache und das Risiko für eine vertebrale Fraktur um das 2,4-Fache erhöht. Derzeit ist RA innerhalb des FRAX®-Algorithmus der einzige Auslöser von sekundärer Osteoporose, der unabhängig von der Knochendichte als sicherer Indikator für Frakturen gilt²³⁰. Darüber hinaus nehmen Patienten mit RA häufig Glucocorticoide. Wissenschaftler der VA-Gesundheitsorganisation in den USA evaluierten deshalb die Osteoporose-Behandlung anhand einer Kohorte von 9 600 Veteranen mit RA²³¹. Weniger als die Hälfte der Teilnehmer hatte eine präventive Behandlung gegen Osteoporose erhalten. Vergleichbare Studien aus Kanada^{232, 233}, Finnland²³⁴, Deutschland²³⁵, Mexiko²³⁶, Südkorea²³⁷ und den USA^{238, 239} berichteten ebenso von suboptimaler Diagnostik und/oder Therapie von Osteoporose bei RA-Patienten.

Klinische Leitlinien, die auf die Prävention und Behandlung von Osteoporose bei rheumatoider Arthritis eingehen, sind in Brasilien²⁴⁰, Deutschland²³⁵, Südafrika²⁴¹ und Spanien²⁴² verfügbar. Außerdem hat die EULAR Richtlinien von internationaler Relevanz erarbeitet¹⁵⁷.

Hypogonadismus

Hypogonadismus bezeichnet eine herabgesetzte funktionelle Aktivität der Gonaden – also des Hodens bei Männern und der Ovarien bei Frauen –, die zu einer verminderten Biosynthese von Sexualhormonen führt. Hypogonadismus tritt in zwei Formen auf:

Primärer Hypogonadismus: Er wird durch Defekte der Gonaden verursacht, Beispiele sind das Klinefelter-Syndrom beim Mann und das Turner-Syndrom bei der Frau.

Sekundärer Hypogonadismus: Hier liegen Störungen des Hypothalamus oder der Hypophyse zugrunde, die bei Männern und Frauen zum Kallmann-Syndrom und bei Frauen zur Anorexie führen.

Die Prävalenz von Hypogonadismus wurde bei Männern zwischen 60 und 70 Jahren auf 20 % und bei Männern zwischen 70 und 80 Jahren auf 30 % geschätzt²⁴³. 2013 nutzten US-amerikanische Forscher die Datenbasis von Clinformatics DataMart (CDM), die eine der größten Populationen von privat Krankenversicherten darstellt, um die Verschreibungsgewohnheiten bezüglich Androgenen in den USA zwischen 2001 und 2011 zu untersuchen²⁴⁴. Im betreffenden Zeitraum stieg die Anwendung der Testosteronersatztherapie (TRT) bei Männern zwischen 60 und 70 Jahren auf fast 4 %. Besonders besorgniserregend war die Beobachtung, dass zwischen 2001 und 2011 lediglich bei drei Viertel der Männer, die erstmals eine TRT verordnet bekamen, in den 12 Monaten davor der Testosteronspiegel im Serum gemessen wurde. Diese Lücke in der Diagnostik zog eine wesentliche Überarbeitung der 2010 von der Endocrine Society herausgegebenen Praxisrichtlinien für männlichen Hypogonadismus nach sich²⁴⁵. In Bezug auf Osteoporose heißt es in der aktualisierten Fassung: „[...] nach 2010 publizierte Studien bestätigen zwar die positiven Effekte der TRT auf Knochenmineraldichte und Muskelkraft, ihr Einfluss auf das Frakturrisiko bei Männern mit Osteoporose bleibt jedoch unerforscht.“

2015 veröffentlichte die Italienische Gesellschaft für Endokrinologie

Leitlinien für die Androgensatztherapie beim hypogonadalen erwachsenen Mann²⁴⁶. Dieses Regelwerk stellt fest, dass „[...] die Testosteron-Supplementierung bei Personen mit hohem Komplikationsrisiko, wie z. B. Menschen mit Osteoporose und/oder Stoffwechselerkrankungen, mit den derzeit dafür verfügbaren Behandlungsformen kombiniert werden sollte.“

Demenz

Im Dezember 2013 trat in London der erste G8-Demenz Gipfel zusammen. Alzheimer's Disease International (ADI) stellte den am Gipfel teilnehmenden Regierungsspitzen ein Kurzdossier zur Verfügung²⁴⁷. 2013 lag demnach die geschätzte Anzahl der mit Demenz lebenden Menschen bei 44,4 Millionen – eine Zahl, die bis 2030 bzw. 2050 voraussichtlich auf 75,6 bzw. 135,5 Millionen ansteigen wird. Die größten Zunahmen bei den prognostizierten Zahlen an Demenzbetroffenen werden in Ostasien und in Subsahara-Afrika zu verzeichnen sein. Der Anteil derjenigen, die in den heutigen Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen leben, wird – verglichen mit 62 % im Jahr 2013 – bis 2050 auf 71 % ansteigen. 2010 beliefen sich die weltweiten gesellschaftlichen Kosten der Demenz auf 604 Milliarden US-Dollar, was 1 % des globalen Bruttoinlandsprodukts entspricht²⁴⁸, und 486 000 Menschen starben weltweit infolge von Demenz²²⁷.

Es besteht eine erhebliche Schnittmenge zwischen Demenzkranken und dem Teil der älteren Menschen, der ein hohes Risiko für Stürze mit Verletzungsfolge und für Frakturen hat. Dies zeigt sich am deutlichsten bei Patienten, die mit einer Hüftfraktur vorstellig werden. Eine 2009 publizierte Studie aus dem Vereinigten Königreich kam zum Ergebnis, dass innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten 66 % der Teilnehmer mit Demenz einen Sturz erlitten, verglichen mit 36 % in der alterskorrelierten Kontrollgruppe²⁴⁹. Außerdem war die Inzidenz von Stürzen bei den Demenzkranken 9-mal höher als in der Kontrollgruppe. Die Hüftfrakturinzidenz bei Alzheimerpatienten ist Berichten zufolge fast 3-mal so hoch wie bei bei kognitiv gesunden Gleichaltrigen²⁵⁰.

Die Hüftfrakturinzidenz bei Alzheimerpatienten ist Berichten zufolge fast 3-mal so hoch wie bei bei kognitiv gesunden.

In einer Metaanalyse wurde die Prävalenz von Demenz unter älteren Hüftfrakturpatienten auf 19 % geschätzt²⁵¹. Die Prävalenz von kognitiven Einschränkungen wurde auf 42 % geschätzt. 2007 berichtete das Scottish Hip Fracture Audit (SHFA) über die Prävalenz von Demenz unter Hüftfrakturpatienten²⁵². Über ein Viertel (28 %) der betroffenen Patienten hatte eine dokumentierte medizinische Vorgeschichte zu Demenz. Die Studienautoren deuteten an, dass dieser Prozentsatz vermutlich eine

signifikante Unterbewertung der tatsächlichen Prävalenz darstellte, weil im selben Zeitraum schlechte Diagnoseraten bezüglich Demenz dokumentiert wurden.

2011 erschien eine Monografie, die die aktuelle Faktenlage zu Demenz, Stürzen und Frakturen zusammenfasste²⁵³. Sie kam zu folgendem Schluss: Demente Personen erleiden häufiger Stürze und Frakturen und unterliegen nach Frakturen einer höheren Mortalität als solche ohne Demenz. Dennoch werden sie nicht ausreichend auf Risikofaktoren für Stürze untersucht und erhalten auch seltener eine Osteoporose-Behandlung. Unter Patienten, die Stürze und Frakturen erleiden, herrscht eine hohe Prävalenz von Demenz und kognitiven Beeinträchtigungen – dessen ungeachtet werden ihre kognitiven Fähigkeiten nicht routinemäßig untersucht, weshalb ihnen oftmals die Chance auf eine frühzeitige Demenz-Diagnose genommen wird.

Nachfolgende Studien aus Kanada²⁵⁴, Finnland²⁵⁴, dem Vereinigten Königreich⁶⁷ und den USA²⁵⁶ lieferten weitere Belege dafür, dass Osteoporose bei Menschen mit Demenz selten diagnostiziert und behandelt wird. Wie hier gezeigt wurde, wurden für mehrere Erkrankungen, bei denen Osteoporose häufig als Komorbidität auftritt, Richtlinien für das Osteoporose-Management erarbeitet. Weil die Population der Demenzkranken in den kommenden Jahrzehnten dramatisch zunehmen wird, müssen so rasch wie möglich evidenzbasierte Richtlinien für den Umgang mit Osteoporose – und mit dem Sturzrisiko – entworfen und umgesetzt werden.

Diabetes

2015 schätzte die International Diabetes Federation (IDF), dass weltweit 415 Millionen Erwachsene zwischen 20 und 79 Jahren Diabetes hatten – darunter 193 Millionen, bei denen die Erkrankung noch nicht diagnostiziert war²⁵⁷. Es standen keine Daten zur genauen weltweiten Verteilung von Typ-1- und Typ-2-Diabetes zur Verfügung. Allerdings wird angenommen, dass in Hochlohnländern ca. 87 bis 91 % aller Menschen mit Diabetes am Typ 2 der Erkrankung leiden²⁵⁸⁻²⁶¹. Diabetes hat bisher schätzungsweise 5 Millionen Todesfälle und Kosten für das Gesundheitswesen in Höhe von 673 bis 1197 Milliarden US-Dollar

Im Lichte der überwältigenden Zahl derer, die bereits betroffen sind, müssen jedoch vor allem so rasch wie möglich evidenzbasierte Richtlinien für das Osteoporose-Management bei Diabetes Typ 2 entwickelt und implementiert werden.



verursacht. Falls nichts dagegen unternommen wird, geht die IDF davon aus, dass die Zahl der Diabetespatienten bis 2040 auf 642 Millionen ansteigen wird.

Es gibt immer mehr Belege dafür, dass Diabetes und Osteoporose durch gemeinsame pathophysiologische Mechanismen verbunden sind. Das osteoblastenspezifische sezernierte Protein Osteocalcin (OC) beeinflusst im Tierversuch nachweislich Knochenstoffwechsel, Glukosestoffwechsel und Fettmasse^{262, 263}, wobei seine genaue Bedeutung für den Menschen noch unbekannt ist. Personen mit Diabetes Typ 2 haben gegenüber Nichtdiabetikern ein bis zu 3-mal höheres Risiko bezüglich Hüftfrakturen und nichtvertebraler Frakturen^{265, 266}. Warum das so ist, konnte noch nicht vollkommen geklärt werden, da es bei Typ-2-Diabetikern gleichzeitig deutliche Anzeichen für eine normale bis hohe Knochenmineraldichte im Bereich der Hüfte und der Wirbelsäule gibt^{265, 267}.

2016 veröffentlichten Bouxsein und Kollegen eine umfassende Übersichtsarbeit zur Skelettbrüchigkeit bei Diabetes Typ 2, die mehrere wichtige Schlussfolgerungen enthält²⁶⁸:

- Obwohl sie oftmals über eine normale bis hohe Knochenmineraldichte verfügen, sind Personen mit Typ-2-Diabetes unabhängig von Geschlecht, Rasse oder Ethnizität einem erhöhten Frakturrisiko ausgesetzt. Demnach wird bei Knochendichtemessungen möglicherweise die Skelettbrüchigkeit bei Typ-2-Diabetikern unterbewertet.
- Es gibt kaum Daten zum optimalen Osteoporose-Management bei Typ-2-Diabetikern.
- Solange keine Gegenbeweise vorliegen, sollte sich die Versorgung an den bewährten Prinzipien des Managements von postmenopausaler Osteoporose orientieren.

Angesichts des gewaltigen Bedrohungspotenzials für die öffentliche Gesundheit muss der Prävention von Diabetes in den Gesundheitssystemen weltweit Priorität verschafft werden. Im Lichte der überwältigenden Zahl derer, die bereits betroffen sind, müssen jedoch vor allem so rasch wie möglich evidenzbasierte Richtlinien für das Osteoporose-Management bei Diabetes Typ 2 entwickelt und implementiert werden.



LÜCKE 4:
**PRIMÄRFRAKTURPRÄVENTION
FÜR PERSONEN MIT HOHEM
FRAKTURRISIKO**

Wie bereits anhand Lücke 1 dieses Berichts erörtert, sind enorme Anstrengungen nötig, um die weltweite Versorgungslücke im Bereich der Sekundärfrakturprävention zu schließen. Die IOF ist fest davon überzeugt, dass Sekundärprävention das maßgeblichste Instrument zur unmittelbaren Verbesserung der Patientenversorgung und zur Eindämmung der explodierenden Gesundheitskosten im Zusammenhang mit Frakturen ist. Das ultimative Ziel ist längerfristig die Verhütung der ersten Fraktur, wobei im Laufe des vergangenen Jahrzehnts erzielte Fortschritte bei der Frakturrisikobewertung die Grundlage für die Entwicklung klinisch wirksamer und kosteneffizienter Wege dorthin bilden.

Um zu gewährleisten, dass ein Programm zur Primärfrakturprävention kosteneffizient arbeiten kann, muss überlegt werden, welche erste Fragilitätsfraktur verhindert werden soll. Die Primärprävention bezüglich Hüftfrakturen dürfte kosteneffizienter sein als eine, die auf Handgelenksfrakturen ausgerichtet ist, da Hüftfrakturen in der Versorgung wesentlich teurer sind als Handgelenksfrakturen. Im Hinblick darauf ist zu berücksichtigen, bei welchem Anteil aller Patienten die Hüftfraktur die erste Fragilitätsfraktur an einer beliebigen Stelle des Skeletts darstellt. Dies wird anhand des Venn-Diagramms in Abbildung 4 veranschaulicht.

Wenngleich es keine definitiven Daten gibt, um eine derartige Analyse statistisch zu untermauern, so stimmt die folgende Darstellung doch mit der derzeitigen Evidenzlage überein:

- Ungefähr 50 % der Hüftfrakturpatienten haben vor ihrem Hüftbruch eine oder mehrere klinisch sichtbare Fragilitätsfrakturen erlitten, wobei es sich meist um nichtvertebrale Frakturen handelt³⁷⁻⁴⁰.
- Die konservative Auslegung von Studien aus Spanien und Japan legt nahe, dass weitere 10 %²⁶⁹ bis 25 %²⁷⁰ der Patienten vor ihrer Hüftfraktur – großteils nicht erkannte oder nicht diagnostizierte²⁷¹ – vertebrale, jedoch keine klinisch sichtbaren nichtvertebralen Frakturen erlitten haben dürften.
- Daraus ergibt sich, dass bei 25–40 % der Patienten die Hüftfraktur als erste offenkundige Fragilitätsfraktur an einer beliebigen Stelle des Skeletts aufgetreten sein könnte.

Diese Analyse macht deutlich, mit welchen Herausforderungen das gezielte Casefinding zu relativ kleinen Personenkreis, der voraussichtlich

Abbildung 4: Verteilung der Vorgeschichte bezüglich Frakturen unter Patienten mit Hüftfraktur



eine Hüftfraktur als erste Fragilitätsfraktur erleiden wird, verbunden ist. Dabei ist anzumerken, dass auch Fragilitätsfrakturen abseits der Hüfte eine große Belastung für ältere Menschen darstellen. Vertebrale Frakturen haben viele nachteilige Auswirkungen für die Betroffenen, darunter folgende²⁷²:

- Rückenschmerzen, Größenverlust, Deformitäten, Immobilität und erhöhte Anzahl an Krankenhausaufentagen^{273, 274}
- schlechtere Lebensqualität aufgrund verminderten Selbstwertgefühls, verzerrter Körperwahrnehmung und Depressionen²⁷⁵⁻²⁷⁸
- erhebliche negative Auswirkungen auf die Alltagsaktivitäten^{279, 280}.

Studien aus Australien²⁸¹ und Kanada²⁸² sowie die internationale Längsschnittstudie GLOW (Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women)²⁸³ berichteten sämtlich von einer signifikanten Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für Personen mit Fragilitätsfrakturen an beliebigen Stellen des Skeletts. Es existieren also solide klinische Gründe für die Primärprävention von allen bedeutenden osteoporotischen Frakturen, zu denen Hüftfrakturen, klinische vertebrale Frakturen, Handgelenks- und proximale Humerusfrakturen zu zählen sind. Zu den pragmatischen Ansätzen für das Casefinding von Personen, die ein hohes Risiko für solche Frakturen als Erstfrakturen aufweisen, gehören:

- **Lücke 2:** Medikamenteninduzierte Osteoporose: Systematisches Casefinding von Personen mit hohem Frakturrisiko in dieser Gruppe
- **Lücke 3:** Mit Osteoporose assoziierte Erkrankungen: Systematisches Casefinding von Personen mit hohem Frakturrisiko in dieser Gruppe
- **Berechnung des absoluten Frakturrisikos:** Systematischer Einsatz von Hilfsmitteln wie FRAX[®] zur Risikostratifizierung der älteren Bevölkerung

Die SCOOP-Studie, die derzeit im Vereinigten Königreich läuft, wird wertvolle Erkenntnisse zu Strategien der Primärfrakturprävention liefern²⁸⁴. Die pragmatische, randomisierte kontrollierte Studie (RKS) beobachtet mehr als 12 000 Frauen zwischen 70 und 85 über einen Zeitraum von fünf Jahren. Sie wird Effektivität und Kosteneffizienz eines gemeinschaftsbasierten Screening-Programms überprüfen, das den FRAX[®]-Algorithmus und Knochendichtemessungen zur Beurteilung der 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für Frakturen heranzieht.

Es gibt keine konkreten Informationen zum Ausmaß der Versorgungslücke hinsichtlich Primärfrakturprävention. Angesichts der tiefgreifenden und anhaltenden Lücke im Bereich der Sekundärfrakturprävention, wie sie im Rahmen von Lücke 1 aufgezeigt wurde, liegt die Vermutung nahe, dass die Versorgungslücke in Bezug auf Primärfrakturprävention unter Personen mit hohem Risiko mindestens gleich groß ist. Sie beziehen sich zwar nicht speziell auf die Primärfrakturprävention, jedoch können Daten zur Nutzung von FRAX[®] und zur Verordnungshäufigkeit Anhaltspunkte zu den generellen Untersuchungs- und Behandlungsraten in einem Land liefern. Ein 2013 publizierter umfassender Bericht über Osteoporose in der Europäischen Union kam zum bemerkenswerten Ergebnis, dass in den 12 Monaten von November 2010 bis November 2011 die Annahme von FRAX[®] in allen EU-Staaten suboptimal war, jene eingeschlossen, in denen landesbezogene FRAX[®]-Modelle vorhanden waren¹⁰. Neuere Daten zur FRAX[®]-Nutzung werden in Abbildung 5 präsentiert.

Der EU-Bericht aus dem Jahr 2013 dokumentierte auch die landesspezifischen Verordnungszahlen¹⁰. Diese Daten in Kombination mit einem Algorithmus, der die Zahl der behandlungswürdigen Patienten in jedem der damals 27 EU-Staaten berechnete, erlaubten die Schätzung der potenziellen Behandlungslücke in jedem Land im Jahr 2010. Bei dem Verfahren wurde angenommen, dass alle Behandelten tatsächlich therapiewürdig waren und nicht etwa zum Teil ein untergeordnetes Risiko hatten. Die Behandlungslücke unter den eigentlichen Hochrisikopatienten könnte daher unterschätzt worden sein. Insgesamt erhielten in der EU 10,6 von 18,4 Millionen therapiewürdigen Frauen eine Behandlung. Bei den Männern betrug das entsprechende Verhältnis 1,7 zu 2,9 Millionen. Die daraus erschlossenen Behandlungslücken bei Frauen und Männern in den einzelnen EU-Mitgliedstaaten sind in Abbildung 6 ersichtlich.

Die meisten klinischen Richtlinien decken sowohl Sekundär- als auch Primärfrakturprävention ab. Eine erwähnenswerte Ausnahme stellen die Vorgaben der Organisation NICE im Vereinigten Königreich dar, die 2008 erstmals Leitlinien speziell für die Primärfrakturprävention herausgab²⁸⁵, die als Ergänzung zu bereits vorhandenen Sekundärpräventionsleitlinien angelegt waren^{119, 286}.

Etliche Gesundheitsorganisationen haben parallel zu den Bemühungen auf dem Sektor der Sekundärfrakturprävention auch systematische Ansätze zur Primärfrakturprävention eingeführt, die sich gezielt an Hochrisikopatienten richten. Kaiser Permanente („Healthy Bones Program“²⁸⁷) und Geisinger Health System („Hi-ROC Program“²⁸⁸) liefern hierfür leistungsfähige Beispiele.

Abbildung 5: FRAX®-Sitzungen je 100 000 der Bevölkerung nach Ländern von April 2015 bis März 2016

[Google Analytics]

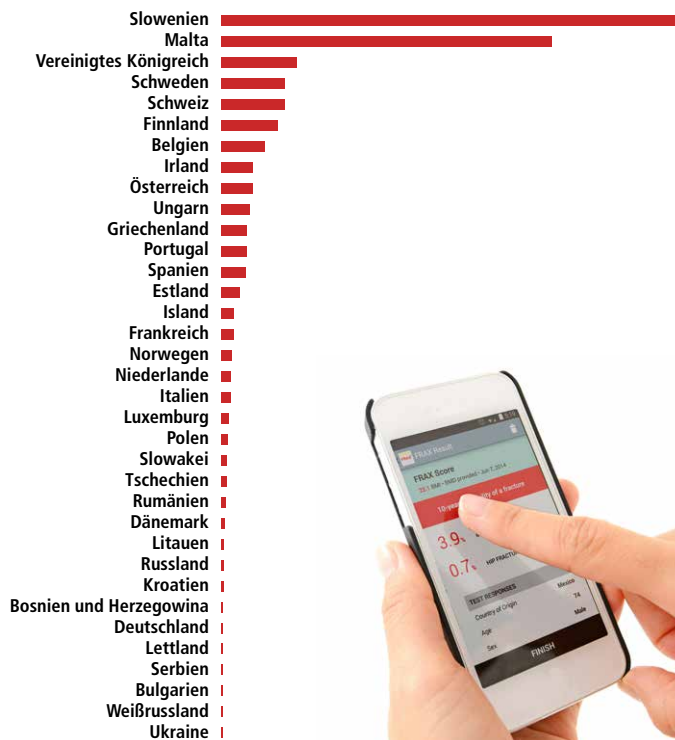
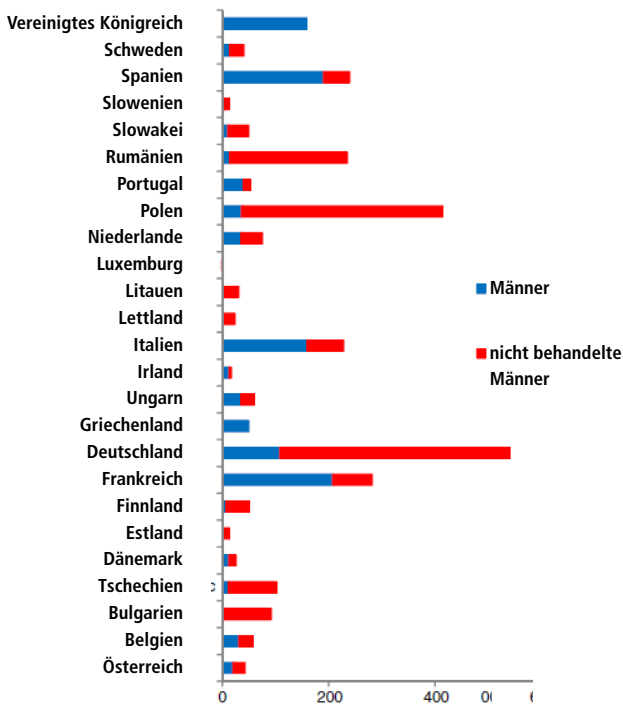
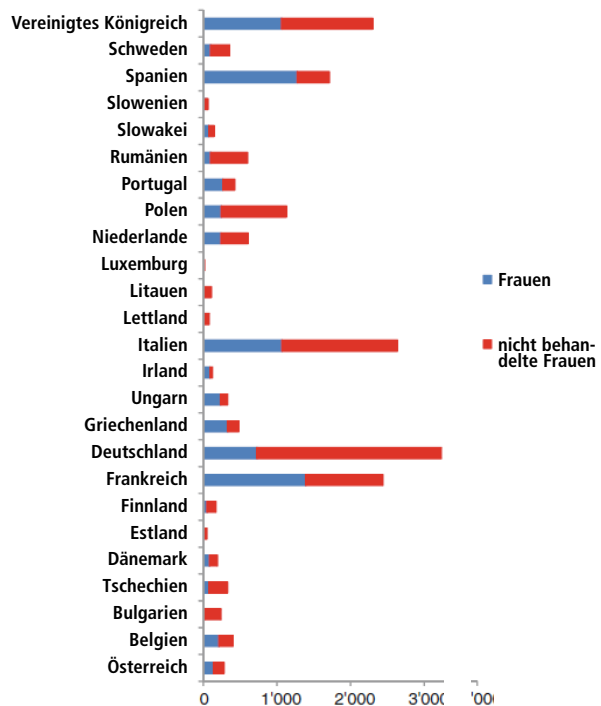


Abbildung 6: Die Behandlungslücke bezüglich Osteoporose in der EU im Jahr 2010¹⁰



Schätzung für das Jahr 2010: Anzahl (in Tausend) der Männer, die behandelt wurden (blau), und Anzahl der Patienten, die trotz Indikation nicht behandelt wurden (rot).



Schätzung für das Jahr 2010: Anzahl (in Tausend) der Frauen, die behandelt wurden (blau), und Anzahl der Patientinnen, die trotz Indikation nicht behandelt wurden (rot).

Verändert: übernommen aus Arch Osteoporos (2013) 8:136 Herlund E et al., mit freundlicher Genehmigung von Springer



LÜCKE 5:
**DIE BEDEUTUNG DER
THERAPIETREUE**

Das Hauptaugenmerk dieses Berichts lag bisher auf Versorgungslücken, die dazu führen, dass Personen mit hohem Risiko für Fragilitätsfrakturen keine Abklärung und/oder Behandlung im Hinblick auf Osteoporose erhalten. Der vorliegende Abschnitt befasst sich mit einer anderen, ebenfalls häufig begegnenden Problematik auf dem Gebiet chronischer Erkrankungen: Wie stellt man sicher, dass Personen, bei denen eine Therapie initiiert wurde, diese auch tatsächlich beibehalten?

Zwei Messgrößen für die Therapietreue bzw. Therapieadhärenz werden in Studien oft verwendet:

- **Persistenz:** Wird definiert entweder als der Zeitraum bis zum Behandlungsabbruch oder als derjenige Prozentsatz der Patienten, der zu einem bestimmten Zeitpunkt immer noch Rezepte einlöst, ohne sich dabei Unterbrechungen zu erlauben, die über eine gestattete Dauer (z. B. 30, 60 oder 90 Tage) hinausgehen.
- **Compliance:** Wird definiert als die Fähigkeit eines Patienten, sich an Dosierung sowie Zeitpunkt und weitere Bedingungen der Anwendung zu halten, wie sie entweder vom verordnenden Arzt mitgeteilt oder in der Packungsbeilage des Medikaments beschrieben werden. Eine Maßeinheit für die Compliance ist die sogenannte Medication Possession Ratio (MPR). Üblicherweise wird sie berechnet, indem man die Anzahl der Tage, an denen dem Patienten die Medikation zur Verfügung steht, durch die Anzahl der Tage des Beobachtungszeitraums dividiert.

In der routinemäßigen klinischen Praxis sind sowohl Persistenz als auch Compliance bezogen auf Osteoporose-Behandlungen suboptimal – ein Phänomen, das zuvor auch bei anderen häufig verwendeten Arzneimittelklassen wie Antihypertensiva²⁸⁹ und Statinen²⁹⁰ beobachtet wurde. Etwa die Hälfte der Patienten, bei denen eine Osteoporose-Therapie eingeleitet wurde, hält sich nicht an den vorgeschriebenen Therapieplan und/oder bricht die Behandlung innerhalb eines Jahres ab²⁹¹. Dies ist vor allem angesichts der flexiblen Dosierungsoptionen von gängigen Osteoporose-Medikamenten bemerkenswert, die täglich, wöchentlich oder monatlich in Tablettenform eingenommen oder in täglichen, quartalsmäßigen, halbjährlichen oder jährlichen Injektionen verabreicht werden können. Intravenöse oder subkutane Darreichungsformen helfen dabei, eine hundertprozentige Therapietreue zu gewährleisten, sofern ein verlässliches System zur Verabreichung der ersten Injektion und zur zuverlässigen Vereinbarung weiterer Injektionstermine in passenden Zeitabständen existiert. Man schätzt, dass eine erhöhte Adhärenz in den USA die Frakturnraten um 25 % reduzieren würde, was umgerechnet etwa 300 000 Frakturen weniger pro Jahr entspricht und Kostenersparnisse in der Höhe von 3 Milliarden US-Dollar bringen könnte²⁹².

2013 erstellte die Medication Adherence and Persistence Special Interest Group, eine Arbeitsgruppe der International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), eine Übersichtsarbeit, in der es um Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz bei Osteoporose ging²⁹³. Folgende Maßnahmen, die die Adhärenz fördern könnten, wurden ermittelt:

- Vereinfachung der Dosierungsschemata
- elektronische Rezepte
- Entscheidungshilfen für Patienten
- Patientenschulungen

Patienten hielten am ehesten an denjenigen Medikamenten fest, die am wenigsten häufig angewendet werden mussten²⁹⁴⁻²⁹⁶. Der Einsatz von elektronischen Rezepten in Kombination mit mündlicher Beratung war im Vergleich zur reinen mündlichen Beratung mit einer Erhöhung der Kurzzeit-Compliance um den Faktor 2,6 verbunden²⁹⁷. Eine Studie aus den USA bewertete die Nutzung einer Entscheidungshilfe für Patienten als ergänzendes Element zur üblichen Primärversorgungspraxis und verglich die kombinierte Anwendung mit der üblichen Primärversorgungspraxis alleine²⁹⁸. Während die Adhärenz nach 6 Monaten in beiden Gruppen



insgesamt ähnlich war, fiel der Patientenanteil mit mehr als 80-prozentiger Adhärenz dort signifikant größer aus, wo die Entscheidungshilfe zum Einsatz kam. Im Hinblick auf den Effekt von Patientenschulungen muss angemerkt werden, dass die größten und am wenigsten verzerrten der überprüften Studien nur marginale Steigerungen der Adhärenz auswiesen²⁹⁹⁻³⁰².

Der Effekt von Fraktur-Verbindungsstellen auf die Adhärenz wurde anhand verschiedener Studien evaluiert³⁰³⁻³⁰⁷. Unter den Patienten, die nach einer Fraktur von einer FVS betreut wurden, behielten nach 12 Monaten zwischen 74 und 88 % und nach 24 Monaten zwischen 64 und 75 % die Behandlung bei. Diese Zahlen stützen die Vermutung, dass nach dem Erleiden einer Fragilitätsfraktur ein „Moment der Lernfähigkeit“ besteht, den eine FVS ausnutzen kann, um die Therapieadhärenz zu verbessern. Das FVS-Team im Concord Hospital im australischen Sydney verglich zudem die Adhärenz bei Patienten, die nach Einleitung der Behandlung in der FVS entweder von dieser selbst oder von ihrem Hausarzt weiterbetreut wurden³⁰⁵. Dabei fiel auf, dass die Persistenz nach 24 Monaten in beiden Gruppen vergleichbar war, woraus die Forscher schlossen, dass die Hauptaufgabe einer FVS darin besteht, nach dem Auftreten von Frakturen einen Osteoporose-bezogenen Versorgungsplan einzuleiten. Wenn FVS und Hausärzte effizient miteinander kommunizieren, sind letztere durchaus gut dafür aufgestellt und auch willens, aufbauend auf den ersten Empfehlungen der FVS die längerfristige Osteoporose-Versorgung zu übernehmen.



LÜCKE 6:
**OSTEOPOROSE UND
FRAKTURRISIKO
IM ÖFFENTLICHEN
BEWUSSTSEIN**

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von Studien zur Charakterisierung des unter älteren Menschen vorherrschenden Bewusstseins bezüglich Osteoporose und Frakturrisiko durchgeführt. 2008 versuchten Wissenschaftler einer gemeinnützigen Health Maintenance Organization (HMO) im Nordwesten der USA die Standpunkte von Key-Stakeholdern zur Osteoporose-Versorgung nach einer Fraktur zu evaluieren³⁰⁸. Zu den Stakeholdern gehörten Patienten mit Frakturen, Qualitätsmanager und andere Manager im Gesundheitswesen, Hausärzte sowie orthopädische Kliniker und deren Mitarbeiter. Sowohl Patienten als auch Hausärzte gaben an, dass es häufig zu Verwechslungen zwischen Osteoporose und Arthrose kam. Zusätzlich führte diese Verwechslung zu der Auffassung, dass Osteoporose einfach eine normale Folge des Alterns sei.

2010 beurteilten kanadische Forscher das Wissen über Osteoporose unter älteren Frakturpatienten, die von orthopädischen Chirurgen an zwei großen Lehrkrankenhäusern in Ontario behandelt wurden³⁰⁹. Man stellte den Patienten zwei Fragen:

1.) „Wissen Sie, was Osteoporose ist?“ und

2.) „Falls ja, was glauben Sie, worum es sich dabei handelt?“.

Die überwältigende Mehrheit der Befragten (91 % bzw. 115 von 127) gab an, dass sie wisse, was Osteoporose sei. 75 % dieser Personen gaben Antworten, die als korrekt eingestuft wurden. Personen, die ihre eigene Osteoporose-Diagnose erwähnten oder ein höheres Bildungsniveau angaben, nannten eher eine korrekte Definition, wobei die Wahrscheinlichkeit dafür mit zunehmendem Alter abnahm. Fast 40 % der Interviewteilnehmer absolvierten ein „Quiz über Osteoporose-Fakten“. Dabei war interessant, dass weniger als die Hälfte (41 %) der Quizteilnehmer wusste, dass jemand, der eine Fraktur an der Wirbelsäule erleidet, im Vergleich zu Personen ohne Frakturen ein erhöhtes Risiko für künftige Knochenbrüche aufweist.

Das Umfeld der Akutrehabilitation könnte die Möglichkeit bieten, die Osteoporose-Behandlung nach einer Fraktur zu verbessern. Vor diesem Hintergrund beurteilten Forscher aus Boston in den USA die Bereitschaft von Frakturpatienten, an einem – kostenlosen – Programm zur Sekundärfakturprävention teilzunehmen³¹⁰. Weniger als die Hälfte der ausgewählten Patienten entschied sich für die Teilnahme, wobei die häufigste Begründung war, dass man nicht noch ein weiteres Medikament nehmen wolle.

In Neuseeland wurde untersucht, wo nach Auffassung der Patienten und der Ärzte die adäquaten Interventionsschwellen bezüglich des Frakturrisikos lagen³¹¹. Dabei traten eklatante Unterschiede zutage. Hinsichtlich schwerer osteoporotischer Frakturen und Hüftfrakturen hielten die Patienten eine medikamentöse Behandlung erst bei einem absoluten Risiko von jeweils 50 % für gerechtfertigt, während die Ärzte diesbezüglich ein absolutes Risiko von 10 % ansetzten. Zudem gingen die Patienten davon aus, dass ein wirksames Medikament eine relative Risikoreduktion um 50 % bewirken könne. Basierend darauf würden Patienten in Neuseeland erst dann eine Osteoporose-Therapie in Betracht ziehen, wenn die absolute Reduktion des Frakturrisikos bei 25 % läge.

Die internationale GLOW-Studie verglich bei mehr als 60 000 postmenopausalen Frauen in zehn Ländern in Europa, Nordamerika und Australien die Selbstwahrnehmung in Bezug auf das Frakturrisiko mit dem tatsächlich bestehenden Risiko³¹². Zu den wesentlichen Erkenntnissen daraus zählen folgende:

- Unter den Frauen mit der Diagnose Osteopenie bzw. Osteoporose nahmen nur 25 % bzw. 43 % an, dass sie ein erhöhtes Risiko hätten.
- Unter den Frauen, die auf Basis irgendeines der sieben frakturbezogenen Risikofaktoren de facto ein erhöhtes Risiko hatten, bewegte sich der Anteil derjenigen, die sich dieses Risikos bewusst waren, zwischen 19 % bei Raucherinnen und 39 % bei Anwenderinnen von Glucocorticoiden.
- Nur 33 % derjenigen, auf die zumindest zwei Risikofaktoren zutrafen, sahen sich selbst einem erhöhten Risiko ausgesetzt.

Diese Studien veranschaulichen die Faktenlage hinsichtlich des frakturbezogenen Risikobewusstseins bei älteren Menschen. Die Studien widersprechen einander zum Teil. In einigen Personengruppen sind Wissenslücken nachweisbar, in anderen wiederum nicht. Initiativen zur Stärkung des Risikobewusstseins müssen klare, evidenzbasierte Botschaften vermitteln. Aufklärungskampagnen (engl. disease awareness campaigns, DAC) wie z. B. das Programm „2Million2Many“ der NBHA in den USA liefern innovative Beispiele für die Verwirklichung dieses Ansatzes¹³⁶. Die Hauptbotschaften von 2Million2Many sind sehr einfach und überzeugend:

- Jedes Jahr passieren 2 Millionen Knochenbrüche, die keine Unfälle sind (in den USA).
- Sie sind Anzeichen für eine Osteoporose, die bei Menschen ab 50 vorkommt.
- Doch nur bei 2 von 10 wird eine einfache Folgeuntersuchung gemacht.
- Gemeinsam können wir die Osteoporose zu Fall bringen, bevor sie uns zu Fall bringt. Aber dazu müssen wir den Mund aufmachen. Also denk daran: Wenn du dir einen Knochen brichst, dann fordere eine Untersuchung.

Nach der „2Million2Many“-Kampagne im Jahr 2012 starteten NBHA und NOF 2013 eine groß angelegte Initiative zur Einführung von FVS¹³⁷ und legten 2014 eine Qualified Clinical Data Registry an, die auf die Auswirkungen der Versorgung bezüglich Osteoporose und nach Frakturen fokussiert ist⁸⁶. 2015 legte das National Committee on Quality Assurance (NCQA) einen Bericht über die Osteoporose-Versorgung bei Frauen nach Frakturen für den Zeitraum von 2007 bis 2014 vor³¹³. Gemeinsam führten diese Initiativen zu einer deutlichen Verbesserung der Versorgung nach Knochenbrüchen in den USA.

Ein erster Schwerpunkt der Aufklärungskampagnen sollte darauf gelegt werden, rund um die Welt das Bewusstsein für die Tatsache zu stärken, dass eine Fraktur zur nächsten führt. Wenn alle Menschen über 50 wüssten, dass eine erste Fragilitätsfraktur ihr Risiko für eine zweite und für darauffolgende Frakturen signifikant erhöht, dann könnten bis zu 50 % jener Menschen, die statistisch gesehen Hüftfrakturen erleiden werden, sich dieses Risikos bewusst werden und aktiv an dessen Senkung mitarbeiten.



LÜCKE 7:
**NUTZEN VS. RISIKEN DER
OSTEOPOROSE-BEHANDLUNG
IM ÖFFENTLICHEN
BEWUSSTSEIN**

Zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien und systematische Übersichtsarbeiten der Cochrane Collaboration haben die Effektivität und Sicherheit von Therapien gegen Osteoporose nachgewiesen. Allerdings ist der Einsatz dieser Therapien bei Personen mit hohem Frakturrisiko in den letzten 10 Jahren durch Meldungen über seltene Nebenwirkungen stark beeinträchtigt worden. Im Mittelpunkt standen dabei u. a. die Osteonekrose der Kiefer (engl. osteonecrosis of the jaw, ONJ), das Vorhofflimmern (VF) und atypische Femurfrakturen (AFF). Es kann nicht genug betont werden, wie wichtig die Wachsamkeit gegenüber auftretenden Nebenwirkungen ist. Dennoch gilt: Der Nutzen von Therapien gegen Osteoporose zur Prävention von Fragilitätsfrakturen bei Hochrisikopatienten überwiegt deutlich den Schaden, der diesen Medikamenten möglicherweise zugeschrieben werden kann.

Eine Osteonekrose der Kiefer wurde hauptsächlich bei Patienten beobachtet, die hohe Dosen an Bisphosphonaten erhielten, und zwar eher zur Behandlung von Knochenmetastasen als von Osteoporose. Sie kommt im Kontext einer Osteoporose-Therapie sehr selten vor. Tatsächlich schätzten schwedische Forscher, dass eine durchschnittliche schwedische Zahnarztpraxis (mit 1 234 Patienten) nur alle 62 Jahre auf einen Osteoporose-Patienten mit einer ONJ stoßen würde, bei dem die Erkrankung auf neue orale Bisphosphonate zurückgeht³¹⁴. 2015 veranschlagte eine internationale Taskforce die Inzidenz von ODK in der Osteoporose-Population mit 0,001 bis 0,01 % und damit nur marginal höher als die Inzidenz von < 0,001 % in der Allgemeinbevölkerung³¹⁵.

Was das Vorhofflimmern betrifft, wurde in der HORIZON-PFT-Studie bei Zoledronsäure-Infusionen eine Erhöhung des Risikos gegenüber Placebo (1,3 % gegenüber 0,5 %, $p < 0,001$)²⁴. Demgegenüber

ergab eine Metaanalyse von 26 RKS zu oralen Bisphosphonaten keine Risikoerhöhung bezüglich VF³¹⁶.

Das Auftreten atypischer Femurfrakturen ist in den Medien ebenfalls heftig debattiert worden. Aktuelle Schätzungen gehen dahin, dass sich atypische Frakturen bei Bisphosphonat-Anwendern in 3 von 50 Fällen pro 100 000 Personenjahren ereignen^{317,318}. Wissenschaftler von Kaiser Permanente in den USA analysierten eine große Population von Bisphosphonat-Nutzern, um den Zusammenhang zwischen Therapiedauer und AFF-Risiko zu untersuchen³¹⁷. Die altersbereinigte Inzidenzrate für eine AFF betrug bei einer Exposition von 0,1 bis 1,9 Jahren 1,78 pro 100 000 Personenjahren (95 %-Konfidenzintervall [KI], 1,5–2,0) und stieg bei einer Exposition von 8 bis 9,9 Jahren auf 113,1 pro 100 000 Personenjahr (95 %-Konfidenzintervall [CI], 69,3–156,8) bei einer Exposition von 8 bis 9,9 Jahren. Die Studienautoren kamen zum Schluss, dass die Inzidenz von AFF mit längerem Gebrauch von Bisphosphonaten zunimmt – jedoch nicht ohne hinzuzufügen, dass dieses Risiko und der erwiesene Nutzen hinsichtlich der Frakturrisiko-Reduktion gegeneinander abgewägt werden sollten:

2016 erschien ein Kurzbericht über die Auswirkungen von sicherheitsbezogenen Ankündigungen, die die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) zum Gebrauch von Bisphosphonaten nach Hüftfrakturen gemacht hatte³¹⁹. Dafür wurde ein großes Sample von bei United HealthCare versicherten Hüftfrakturpatienten analysiert. Insgesamt nahm der Anteil der Hüftfrakturpatienten, die nach ihrer Fraktur mit Bisphosphonaten behandelt wurden, von 15 % im Jahr 2004 auf 3 % im letzten Quartal 2013 ab. Bei der Verordnung von Bisphosphonaten wurde nach der FDA-Ankündigung zum Vorhofflimmern (AF) im Jahr 2007 ein deutlicher Rückgang festgestellt, der sich nach der FDA-Ankündigung zu atypischen Frakturen im Jahr 2010 noch fortsetzte. Die Autoren des Kurzberichts folgerten, dass diese Auswirkungen ob der klinischen Bedeutung der Sekundärprävention von Hüftfrakturen klarmachen, wie wichtig es ist, den Nutzen und die Gefahren von Bisphosphonaten gegeneinander abzuwägen und für eine bessere Informationspolitik bezüglich Medikamentensicherheit gegenüber Klinikern und Patienten zu sorgen.

Hier liegt der springende Punkt bei diesem Thema, der zeigt, dass es nicht gelungen ist, der negativen Medienberichterstattung über seltene Nebenwirkungen von Osteoporose-Medikamenten etwas entgegenzusetzen. Die Risiko-Nutzen-Analyse zur Behandlung von Osteoporose bei Personen mit hohem Risiko für Fragilitätsfrakturen – darunter lebensverändernde und lebensbedrohliche Hüftfrakturen – fällt klar zu Gunsten der Behandlung aus³²⁰⁻³²³. Kliniker und Patienten müssen die Gelegenheit zu einer objektiven Besprechung und Einordnung dieser Risiko-Nutzen-Analyse anhand der individuellen Umstände des Patienten haben, bevor sie gemeinsame Therapieentscheidungen treffen. Der leichte Zugang zu Berechnungstools für das absolute Frakturrisiko wie FRAX® sorgt dafür, dass solche Gespräche wesentlich besser auf den Einzelpatienten zugeschnitten werden können und so für diesen auch deutlich nachvollziehbarer werden. Es bedarf der Mitwirkung aller, die sich mit der Versorgung von Osteoporose-Patienten beschäftigen, um sicherzustellen, dass zu diesen Themen klare und ausgewogene Informationen sowohl an Einzelpatienten als auch an eine breitere Öffentlichkeit kommuniziert werden, wenn sich die Gelegenheit dazu ergibt.

„Patienten mit einem Risiko für osteoporotische Frakturen sollten nicht vor der Behandlung mit Bisphosphonaten zurückschrecken, denn klinische Studien haben nachgewiesen, dass diese Medikamente die Inzidenz von typischen Hüftfrakturen substantiell verringern können. Das erhöhte Risiko für atypische Frakturen sollte dann bedacht werden, wenn Bisphosphonate länger als 5 Jahre angewendet werden.“



LÜCKE 8:
ZUGANG ZU UND
KOSTENRÜCKERSTATTUNG
FÜR ABKLÄRUNG UND
BEHANDLUNG VON
OSTEOPOROSE

Im Laufe dieses Jahrzehnts hat die IOF eine Reihe von Regionaluntersuchungen auf der ganzen Welt durchgeführt^{10, 324-329}. Die Untersuchungen beurteilten Epidemiologie, Kosten und Belastungspotenzial der Osteoporose in den betreffenden Regionen und boten auch einen Überblick über die Verfügbarkeit von Therapien und den Aspekt der Kostenerstattung. Weiter unten wird für jede Region eine Zusammenfassung geboten. Bezüglich der aktuellen Situation in Nordamerika haben Osteoporosis Canada und die National Osteoporosis Foundation in den USA entsprechende Überblicksdarstellungen vorgelegt.

Asien-Pazifik

Die jüngste IOF-Regionaluntersuchung zum Raum Asien-Pazifik wurde 2013 veröffentlicht³²⁴. Sie wies darauf hin, dass die Kostenerstattung quer durch die Region stark variierte, wobei das Spektrum von keiner bis hin zur hundertprozentigen Erstattung für die am häufigsten verschriebenen Medikamente reichte. Es gab auch Unterschiede zwischen öffentlichen und privaten Versicherungen, etwa dahingehend, dass nur ein partieller Kostenersatz gewährt wurde oder restriktive Kriterien bezüglich des Alters oder des Vorliegens vorheriger Frakturen zur Anwendung kamen.

Ob man Zugang zu einer Knochendichtemessung hat, kann gleichzeitig darüber entscheiden, ob man eine Osteoporose-Therapie erhält. In diesem Zusammenhang stellte die Untersuchung fest, dass viele Länder in Bezug auf DXA-Scanner stark unterversorgt waren. Überdies werden in vielen Ländern die Kosten für Knochendichtemessungen nicht zur Gänze rückerstattet, was einer weiteren Zugangsbeschränkung im Hinblick auf Behandlungen gleichkommt.

Osteuropa und Zentralasien

Die IOF-Regionaluntersuchung betreffend Osteuropa und Zentralasien erschien im Jahr 2010³²⁵. In der gesamten Region waren die Verfügbarkeit von Osteoporose-Therapien und der Zugang dazu extrem eingeschränkt. In Russland gab es zwar eine kostenlose Behandlung für Personen mit schwerer Osteoporose, das einzige verfügbare Medikament war jedoch Lachs-Calcitonin.

In den meisten Ländern waren Knochendichtemessungen nur in den großen Städten möglich, doch in gut einem Drittel dieser Länder leben mehr als 40 % der Bevölkerung in ländlichen Gebieten. Außerdem kann sich in Ländern ohne Kostenrückerstattung die Mehrheit der Bevölkerung keine DXA-Untersuchungen leisten.

Europäische Union

2013 führten die IOF und die European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA) eine umfangreiche Untersuchung in den damaligen EU-Mitgliedstaaten durch^{10, 326, 327}. Während in den meisten Ländern der Großteil der Behandlungskosten rückerstattet wurde, gab es nur in sieben Mitgliedstaaten eine vollständige Kostenrückerstattung. In den übrigen Staaten reichte der Rückerstattungsgrad von 0 % in Malta bis hin zu 100 % für ausgewählte Therapien in Luxemburg und Spanien.

Wie in Abbildung 7 ersichtlich, gab es bezüglich des Zugangs zu Knochendichtemessungen quer durch den Kontinent dramatische Unterschiede. Die Überprüfung ergab, dass etwa die Hälfte der EU-Länder über die empfohlene

Anzahl an DXA-Scannern zur angemessenen Versorgung der jeweiligen Bevölkerung verfügte. Wenn man jedoch bedenkt, dass keine Informationen zur spezifischen Verwendung dieser Scanner (z. B. ob sie für die reguläre klinische Versorgung oder für Forschungszwecke vorgesehen waren) oder zur personellen Ausstattung der DXA-Einheiten vorlagen, ist es wahrscheinlich, dass in der Mehrzahl der Länder kein ausreichender Zugang zu Knochendichtemessungen bestand, um die nationalen klinischen Richtlinien für Osteoporose umsetzen zu können.

Lateinamerika

Die IOF-Regionaluntersuchung zu Lateinamerika kam 2012 heraus³²⁸. Bisphosphonate standen in der ganzen Region auf breiter Basis zur Verfügung, es gab allerdings markante Unterschiede in der Rückerstattungspolitik. Andere Osteoporose-Therapien wie z. B. selektive Estrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM), Parathormon-Analoga (PTH), Hormonersatztherapie (HRT) und Strontiumranelat waren ebenfalls verfügbar, der Zugang dazu war jedoch oft eingeschränkt.

Der Zugang zu Knochendichtemessungen war in der gesamten Region auf den städtischen Raum beschränkt, bei einer geschätzten Verfügbarkeit von 1 bis 10 Geräten pro 1 Million Einwohnern.

Nahost und Afrika

Die IOF-Regionaluntersuchung zu Nahost und Afrika wurde 2011 publiziert³²⁹. Die dokumentierte Situation war in dieser Region überaus heterogen. Einige Länder hatten eine sehr gute Rückerstattungspolitik bezüglich diagnostischer Mittel und Therapien, während es in anderen gar keine Kostenrückerstattung gab und Patienten für sämtliche diagnostischen Tests und Behandlungen selbst aufkommen mussten.

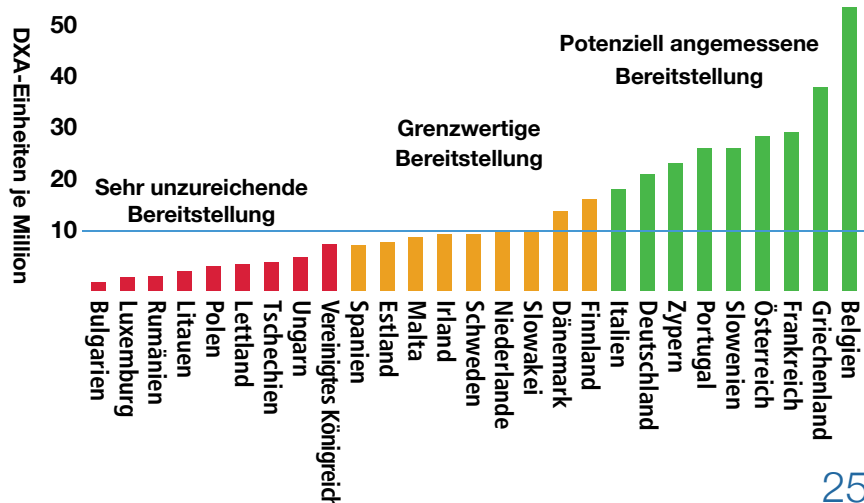
Nordamerika

In Kanada gibt es kein national übergreifendes Gesundheitssystem. Das Gesundheitswesen unterliegt der unabhängigen Jurisdiktion jeder einzelnen der 10 Provinzen und 3 Territorien. In allen kanadischen Provinzen bekommen ältere Menschen die Kosten für viele der oralen Bisphosphonate rückerstattet, wenn bei ihnen eine derartige Medikation indiziert ist. Die Abdeckung für andere Osteoporose-Medikamente wie Denosumab und Zoledronsäure hingegen unterliegt je nach Provinz bzw. Territorium beträchtlichen Schwankungen.

In den Vereinigten Staaten bestehen abhängig von der Krankenversicherung des Patienten enorme Unterschiede in der Kostenrückerstattung. Reformen im Gesundheitswesen führen weg von der Einzelleistungsvergütung (Fee-for-Service-Konzept) und hin zur Förderung von mehr Qualität, Prävention und koordinierter Versorgung. Zugleich werden Gesundheitsfachkräfte und Gesundheitsorganisationen mittels finanzieller Anreize (oder Strafen) motiviert, das Patienten-Outcome zu dokumentieren und zu verbessern. Es gibt eine ganze Anzahl von Qualitätsmaßstäben rund um Osteoporose-Versorgung und Nachsorge von Frakturen, doch verglichen mit anderen wichtigen chronischen Erkrankungen ist die Umsetzung dieser Vorgaben bisher mangelhaft. Zudem führte eine deutliche Senkung der Kostenrückerstattung für DXA-Messungen im niedergelassenen Bereich dazu, dass die Zahl der Anbieter zurückging und um mehr als eine Million weniger Messungen durchgeführt wurden.

Abbildung 7: Zugang zu DXA-Scannern in der EU im Jahr 2010³²⁶

DXA-Einheiten je Million der Allgemeinbevölkerung im Jahr 2010, basierend auf den von den Herstellern übermittelten DXA-Verkaufszahlen für die EU. Die horizontale Linie markiert die Mindestanforderung³³⁰. Verändert übernommen aus Arch Osteoporos (2013) 18:144 Kanis JA et al., mit freundlicher Genehmigung von Springer.





LÜCKE 9: PRIORISIERUNG DER FRAGILITÄTSFRAKTUR- PRÄVENTION IN DER NATIONALEN POLITIK

Die regionalen Untersuchungen der IOF liefern umfassende Informationen zum Prioritätsgrad, den Regierungen auf der ganzen Welt der Fragilitätsfrakturprävention beimessen^{10, 324-329}.

Asien-Pazifik

Die IOF-Untersuchung zur Region Asien-Pazifik ergab 2013³²⁴, dass die Regierungen von nur 4 der 16 vertretenen Länder die Bekämpfung von Osteoporose zum nationalen Gesundheitsziel (engl. national health priority, NHP) erklärt hatten: jene von Australien (2002), Taiwan (2005), Singapur (2009) und China (2011). Seit 2013 sind auch in Neuseeland erhebliche Fortschritte zu verzeichnen¹¹².

Osteuropa und Zentralasien

Aus der IOF-Regionaluntersuchung zu Osteuropa und Zentralasien 2010³²⁵ ging hervor, dass von den 21 erfassten Ländern lediglich zwei (nämlich Weißrussland und Bulgarien) den Kampf gegen Osteoporose als prioritäres Gesundheitsziel ansahen.

Europäische Union

Wie in der schon erwähnten, 2013 durchgeführten EU-27-Untersuchung von IOF und EFPIA nachzulesen ist^{10, 326, 327}, stufte die Mehrzahl der Mitgliedstaaten (18 von 27) das Management von Osteoporose oder muskuloskelettalen Erkrankungen nicht als nationales Gesundheitsziel ein. Bei denjenigen Staaten, die solche Gesundheitsziele definiert hatten, lagen die Schwerpunkte auf der Ernährung (6 Staaten), der Sturzprävention (4 Staaten), der körperlichen Bewegung (4 Staaten) und der Einführung von FVS (2 Staaten).

Lateinamerika

Die IOF-Regionaluntersuchung zu Lateinamerika im Jahr 2012³²⁸ zeigte, dass die Osteoporose-Bekämpfung in nur 3 von 14 überprüften Ländern ein nationales Gesundheitsziel war: in Brasilien, Kuba und Mexiko. Obwohl in 9 der 14 Länder Osteoporose-Richtlinien zur Verfügung standen, wurden sie nur in Bolivien und Kuba auch von der Regierung anerkannt.

Nahost und Afrika

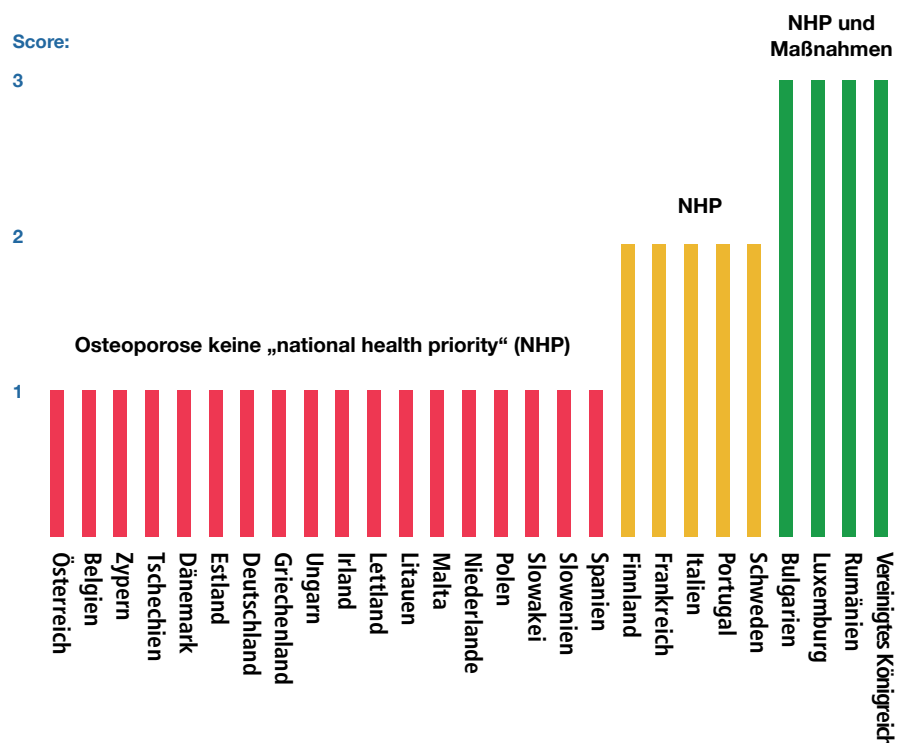
Die 2011 unternommene IOF-Regionaluntersuchung zu Nahost und Afrika ergab³²⁹, dass der Kampf gegen Osteoporose in nur 3 von 17 geprüften Ländern als prioritäres Gesundheitsziel betrachtet wurde: im Iran, im Irak und in Jordanien. Vorhandene Osteoporose-Richtlinien wurden von den Regierungen in Ägypten, im Libanon und in Südafrika anerkannt, während die offizielle Anerkennung der Richtlinien im Iran und Irak noch ausstand.

Nordamerika

Das Gesundheitswesen fällt in Kanada unter die unabhängige Rechtssprechung der 10 Provinzen und 3 Territorien. Es gibt daher keine landesweiten Regierungsstrategien hinsichtlich Osteoporose oder Frakturprävention. Allerdings setzt Osteoporosis Canada (OC) sich aktiv dafür ein, dass die Einrichtung effektiver Fraktur-Verbindungsstellen Vorrang erhält. OC wird demnächst ein FVS-Verzeichnis einführen, um zu demonstrieren, dass die kanadischen FVS über alle 8 der Essenziellen Elemente von Fraktur-Verbindungsstellen³³¹ verfügen.

In den USA ist die Umsetzung bisher dürftig, und das trotz eines bahnbrechenden Berichts des Direktors des öffentlichen Gesundheitsdienstes im Jahr 2004² und gezielter Empfehlungen seitens bedeutender nationaler und wissenschaftlicher Vereinigungen^{132, 133, 134}, die sämtlich darauf ausgerichtet waren, die Prävention von Osteoporose und Frakturen in den Vordergrund zu rücken und zu verbessern. Viele Patienten bekommen nicht die nötigen Informationen zum Thema Prävention und erhalten keine geeignete Abklärung, sodass die Osteoporose nicht diagnostiziert oder das diesbezügliche Risiko nicht abgeschätzt werden kann. Was aber am wichtigsten ist: Bei der Mehrzahl derjenigen Patienten, die Frakturen im Zusammenhang mit Osteoporose erleiden, wird die Erkrankung nicht diagnostiziert und sie erhält daher keine der effektiven, von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Therapien.

Abbildung 8: Nationale Gesundheitsziele bezüglich Osteoporose oder muskuloskelettaler Erkrankungen in der EU im Jahr 2013³²⁶.



Verändert übernommen aus Arch Osteoporos (2013) 18:144 Kanis JA et al., mit freundlicher Genehmigung von Springer



LÜCKE 10:
**OSTEOPOROSE ALS
BELASTUNG FÜR DIE
ENTWICKLUNGSLÄNDER**

Angesichts der rasanten Überalterung der Weltbevölkerung in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts wird die Hauptlast der Folgen von Osteoporose künftig auf die Entwicklungsländer fallen. Ironischerweise liegen in vielen Entwicklungsländern kaum Daten zu den Frakturnraten vor. Die regionalen Untersuchungen der IOF liefern in diesem Punkt wertvolle Einblicke^{324, 325, 328, 329}.

Asien-Pazifik

In vielen Ländern dieser Region herrscht auf nationaler Ebene die dringende Notwendigkeit, die Verbreitung von Osteoporose und Frakturen exakt zu beziffern. Indien wird in den nächsten Jahrzehnten zum bevölkerungsreichsten Land der Erde avancieren und die Lebenserwartung der Inder wird erheblich steigen³²⁴. 2013 zeigte eine Studie zur Inzidenz von Hüftfrakturen im Rohtak-Distrikt in Nordindien, dass ab dem Alter von 50 Jahren die ungefähre Inzidenz bei Frauen 159 pro 100 000 sowie bei Männern 105 pro 100 000 betrug. Bezieht man diese Inzidenzraten auf die UN-Bevölkerungsprognose für Indien für das Jahr 2015¹³, so ergibt sich, dass 185 000 Frauen und 121 000 Männer im Jahr 2015 eine Hüftfraktur erlitten haben. Von der Indian Society for Bone and Mineral Research (ISBMR) angestrebte multizentrische, großflächige Studien zur Hüftfrakturinzidenz werden belastbare Daten zur Epidemiologie von Frakturen liefern, die dann in die Entwicklung politischer Strategien einfließen können. Die IOF-Regionaluntersuchung zum Asien-Pazifik-Raum berichtete 2013 auch von einem Mangel an Frakturdaten in Malaysia, Pakistan, Sri Lanka, Thailand und Vietnam³²⁴.

Osteuropa und Zentralasien

2010 hieß es in der IOF-Regionaluntersuchung zu Osteuropa und Zentralasien³²⁵:

„Die Unterbewertung der Osteoporose aufseiten der Regierungen und der Gesundheitsfachkräfte in der Region liegt hauptsächlich im Fehlen solider epidemiologischer und ökonomischer Daten zu den Kosten und Belastungen begründet, die durch die Erkrankung verursacht werden.“

2012 wurden im Rahmen von Vorarbeiten zur Entwicklung eines FRAX®-Modells für Russland Schätzungen zur dortigen Frakturinzidenz angestellt¹⁶. Man ging davon aus, dass die Gesamtzahl von 112 000 Hüftfrakturen, die sich laut Schätzung 2010 ereignet haben dürften, bis 2035 auf jährlich 159 000 ansteigen würde. Die geschätzte Gesamtzahl an schweren Frakturen könnte demnach im selben Zeitintervall von 590 000 auf 730 000 zunehmen. Die Forscher betonten, dass diese Schätzungen auf soliden Frakturdaten aus Jaroslawl und Perwouralsk beruhten, aus denen man auf die Gesamtbevölkerung Russlands schloss. In Russland und anderen Ländern der Region sollten multizentrische, groß angelegte epidemiologische Studien unternommen werden, um in der Folge politische Strategien entwickeln zu können.

Lateinamerika

Die IOF-Regionaluntersuchung zu Lateinamerika stellte 2012 einen eklatanten Datenmangel bezüglich der Frakturinzidenz in der Region fest³²⁸. Nur 8 der 14 vertretenen Länder hatten bis dahin Daten zur Inzidenz von Hüftfrakturen publiziert und viele der Studien waren veraltet und nicht populationsbasiert. Darüber hinaus gab es in 8 der 14 überprüften Länder praktisch keine Daten zur Situation bezüglich vertebraler Frakturen.

2015 stellte man im Zuge von Arbeiten zur Entwicklung eines FRAX®-Modells für Brasilien Schätzungen zur Frakturinzidenz in diesem Land an¹⁷. 2015 gab es schätzungsweise 80 640 Hüftfrakturen, darunter 23 422 bei Männern und 57 218 bei Frauen. Für 2040 prognostizierte man eine Zunahme der Hüftfrakturen auf 55 844 (+ 238 %) bei Männern sowie 141 925 bei Frauen (+ 248 %).

Nahost und Afrika

Die IOF-Regionaluntersuchung zu Nahost und Afrika brachte 2011 einen ausgeprägten Mangel an Daten zur Frakturinzidenz in der Region ans Tageslicht³²⁹. Lediglich 6 der 17 untersuchten Länder hatten bis dahin Daten zur Hüftfrakturinzidenz veröffentlicht. Desweiteren hatte man nur in 3 Ländern die Prävalenzraten der vertebralen Frakturen erhoben.

Literatur

1. van Staa TP, Dennison EM, Leufkens HG, Cooper C. Epidemiology of fractures in England and Wales. *Bone*. Dec 2001;29(6):517-522.
2. Office of the Surgeon General. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. In: US Department of Health and Human Services, ed. Washington; 2004.
3. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. Oct 19 2012.
4. Osnes EK, Lofthus CM, Meyer HE, et al. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs. *Osteoporos Int*. Jul 2004;15(7):567-574.
5. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, Hebel JR, Kenzora JE. Predictors of functional recovery one year following hospital discharge for hip fracture: a prospective study. *J Gerontol*. May 1990;45(3):M101-107.
6. Cooper C. The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med*. Aug 18 1997;103(2A):12S-17S; discussion 17S-19S.
7. Autier P, Haentjens P, Bentin J, et al. Costs induced by hip fractures: a prospective controlled study in Belgium. Belgian Hip Fracture Study Group. *Osteoporos Int*. 2000;11(5):373-380.
8. Cree M, Soskolne CL, Belseck E, et al. Mortality and institutionalization following hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. Mar 2000;48(3):283-288.
9. Kiebzak GM, Beinart GA, Perser K, Ambrose CG, Siff SJ, Heggeness MH. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med*. Oct 28 2002;162(19):2217-2222.
10. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, et al. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden : A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. Dec 2013;8(1-2):136.
11. Si L, Winzenberg TM, Jiang Q, Chen M, Palmer AJ. Projection of osteoporosis-related fractures and costs in China: 2010-2050. *Osteoporos Int*. Jul 2015;26(7):1929-1937.
12. Dhanwal DK, Siwach R, Dixit V, Mithal A, Jameson K, Cooper C. Incidence of hip fracture in Rohtak district, North India. *Arch Osteoporos*. 2013;8:135.
13. United Nations Department of Economic and Social Affairs Population Division. *World Population Prospects: The 2015 Revision, DVD Edition*. New York 2015.
14. Stevens JA, Rudd RA. The impact of decreasing U.S. hip fracture rates on future hip fracture estimates. *Osteoporos Int*. Oct 2013;24(10):2725-2728.
15. Orimo H, Yaegashi Y, Hosoi T, et al. Hip fracture incidence in Japan: Estimates of new patients in 2012 and 25-year trends. *Osteoporos Int*. Jan 5 2016.
16. Lesnyak O, Ershova O, Belova K, et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. Dec 2012;7(1-2):67-73.
17. Zerbin CA, Szejnfeld VL, Abergaria BH, McCloskey EV, Johansson H, Kanis JA. Incidence of hip fracture in Brazil and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2015;10:224.
18. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res*. Mar 2007;22(3):465-475.
19. Blume SW, Curtis JR. Medical costs of osteoporosis in the elderly Medicare population. *Osteoporos Int*. Jun 2011;22(6):1835-1844.
20. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD001155.
21. Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD003376.
22. Wells G, Cranney A, Peterson J, et al. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD004523.
23. Albergaria BH, Gomes Silva BN, Atallah ÁN, Fernandes Moça Trevisani V. Intravenous zoledronate for postmenopausal osteoporosis (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010(1):1-8.
24. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. May 3 2007;356(18):1809-1822.
25. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. Nov 1 2007;357(18):1799-1809.
26. Bennett TG, Le Marshall K, Khan F, Wark JD, Brand C. Denosumab for the treatment and prevention of postmenopausal osteoporosis (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(8):1-10.
27. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. Aug 20 2009;361(8):756-765.
28. Palacios S, Kalouche-Khalil L, Rizzoli R, et al. Treatment with denosumab reduces secondary fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis. *Climacteric*. Dec 2015;18(6):805-812.
29. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. Aug 18 1999;282(7):637-645.
30. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. May 10 2001;344(19):1434-1441.
31. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. Jan 29 2004;350(5):459-468.
32. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. May 2005;90(5):2816-2822.

33. Seeman E, DeVogelaer JP, Lorenc RS, et al. Strontium ranelate: the first anti-osteoporotic agent to reduce the risk of vertebral fracture in patients with lumbar osteopenia. Paper presented at: IOF World Congress on Osteoporosis, 2004; Rio de Janeiro, Brazil.
34. Stevenson M, Davis S, Lloyd-Jones M, Beverley C. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of strontium ranelate for the prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Health Technol Assess*. Feb 2007;11(4):1-134.
35. Akesson K, Mitchell PJ. *Capture the Fracture: A global campaign to break the fragility fracture cycle*. Nyon,: International Osteoporosis Foundation; 2012.
36. International Osteoporosis Foundation. Capture the Fracture® Programme website. <http://www.capture-the-fracture.org/>. Accessed 4 March 2016.
37. Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL, Bergstrath E. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. *Clin Orthop Relat Res*. Jul-Aug 1980(150):163-171.
38. Port L, Center J, Briffa NK, Nguyen T, Cumming R, Eisman J. Osteoporotic fracture: missed opportunity for intervention. *Osteoporos Int*. Sep 2003;14(9):780-784.
39. McLellan A, Reid D, Forbes K, et al. *Effectiveness of Strategies for the Secondary Prevention of Osteoporotic Fractures in Scotland (CEPS 99/03)*: NHS Quality Improvement Scotland; 2004.
40. Edwards BJ, Bunta AD, Simonelli C, Bolander M, Fitzpatrick LA. Prior fractures are common in patients with subsequent hip fractures. *Clin Orthop Relat Res*. Aug 2007;461:226-230.
41. Wang O, Hu Y, Gong S, et al. A survey of outcomes and management of patients post fragility fractures in China. *Osteoporos Int*. Nov 2015;26(11):2631-2640.
42. Hagino H, Sawaguchi T, Endo N, Ito Y, Nakano T, Watanabe Y. The risk of a second hip fracture in patients after their first hip fracture. *Calcif Tissue Int*. Jan 2012;90(1):14-21.
43. Sakuma M, Endo N, Oinuma T, et al. Incidence of osteoporotic fractures in Sado, Japan in 2010. *J Bone Miner Metab*. Mar 2014;32(2):200-205.
44. Baba T, Hagino H, Nonomiya H, et al. Inadequate management for secondary fracture prevention in patients with distal radius fracture by trauma surgeons. *Osteoporos Int*. Jul 2015;26(7):1959-1963.
45. Kim SH, Ko YB, Lee YK, et al. National utilization of calcium supplements in patients with osteoporotic hip fracture in Korea. *J Bone Metab*. Nov 2013;20(2):99-103.
46. Kim SR, Park YG, Kang SY, Nam KW, Park YG, Ha YC. Undertreatment of osteoporosis following hip fractures in jeju cohort study. *J Bone Metab*. Nov 2014;21(4):263-268.
47. Kim SC, Kim MS, Sanfeliix-Gimeno G, et al. Use of osteoporosis medications after hospitalization for hip fracture: a cross-national study. *Am J Med*. May 2015;128(5):519-526 e511.
48. Anghong C, Rodjanawijitkul S, Samart S, Anghong W. Prevalence of bone mineral density testing and osteoporosis management following low- and high-energy fractures. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2013;47(5):318-322.
49. Gosch M, Druml T, Nicholas JA, et al. Fragility non-hip fracture patients are at risk. *Arch Orthop Trauma Surg*. Jan 2015;135(1):69-77.
50. Brozek W, Reichardt B, Zwerina J, Dimai HP, Klaushofer K, Zwettler E. Antiresorptive therapy and risk of mortality and refracture in osteoporosis-related hip fracture: a nationwide study. *Osteoporos Int*. Jan 2016;27(1):387-396.
51. Erny F, Auvinet A, Chu Miow Lin D, et al. Management of osteoporosis in women after forearm fracture: data from a French health insurance database. *Joint Bone Spine*. Jan 2015;82(1):52-55.
52. Viprey M, Caillet P, Canat G, et al. Low Osteoporosis Treatment Initiation Rate in Women after Distal Forearm or Proximal Humerus Fracture: A Healthcare Database Nested Cohort Study. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143842.
53. Haasters F, Prall WC, Himmler M, Polzer H, Schieker M, Mutschler W. [Prevalence and management of osteoporosis in trauma surgery. Implementation of national guidelines during inpatient fracture treatment]. *Unfallchirurg*. Feb 2015;118(2):138-145.
54. Parri S, Cianferotti L, Marcucci G, et al. The T.A.R.Ge.T. project: a regional program to reduce hip fracture in elderly patients. Main results of retrospective phase. *Clin Cases Miner Bone Metab*. Jan-Apr 2015;12(1):34-42.
55. Beraldi R, Masi L, Parri S, Partescano R, Brandi ML. The role of the orthopaedic surgeon in the prevention of refracture in patients treated surgically for fragility hip and vertebral fracture. *Clin Cases Miner Bone Metab*. Jan 2014;11(1):31-35.
56. Degli Esposti L, Sinigaglia L, Rossini M, et al. Adherence to therapeutic and diagnostic recommendations in patients with femur fracture and at risk of re-fracture or death: results of an analysis of administrative databases. *Reumatismo*. 2012;64(1):18-26.
57. National Office of Clinical Audit. Irish Hip Fracture Database (IHFD). <https://www.noca.ie/audits>. Accessed 7 March 2016.
58. Irish Medical Times. An undiagnosed and untreated condition. *Irish Medical Times* [<http://www.imt.ie/clinical/2013/10/an-undiagnosed-and-untreated-condition.html>]. Accessed 8 March 2016.
59. Hoff M, Skurtveit S, Meyer HE, et al. Use of anti-osteoporotic drugs in central Norway after a forearm fracture. *Arch Osteoporos*. 2015;10:235.
60. Devold HM, Sogaard AJ, Tverdal A, Falch JA, Furu K, Meyer HE. Hip fracture and other predictors of anti-osteoporosis drug use in Norway. *Osteoporos Int*. Apr 2013;24(4):1225-1233.
61. Jonsson E, Eriksson D, Akesson K, et al. Swedish osteoporosis care. *Arch Osteoporos*. 2015;10:222.
62. Maier S, Sidelnikov E, Dawson-Hughes B, et al. Before and after hip fracture, vitamin D deficiency may not be treated sufficiently. *Osteoporos Int*. Nov 2013;24(11):2765-2773.
63. All Wales Osteoporosis Advisory Group. *All Wales Audit of Secondary Prevention of Osteoporotic Fractures 2012*. Aberystwyth 2012.
64. Bryson DJ, Nichols JS, Ford AJ, Williams SC. The incidence of vitamin D deficiency amongst patients with a femoral neck fracture: are current bone protection guidelines sufficient? *Acta Orthop Belg*. Aug 2013;79(4):470-473.
65. Mettyas T, Carpenter C. Secondary prevention of osteoporosis in non-neck of femur fragility fractures: is it value for money? A retrospective, prospective and cross-sectional cohort study. *J Orthop Surg Res*. 2013;8:44.
66. Elvey MH, Pugh H, Schaller G, Dhotar G, Patel B, Oddy

- MJ. Failure in the application of fragility fracture prevention guidelines. *Ann R Coll Surg Engl*. Jul 2014;96(5):381-385.
67. Klop C, Gibson-Smith D, Elders PJ, et al. Anti-osteoporosis drug prescribing after hip fracture in the UK: 2000-2010. *Osteoporos Int*. Jul 2015;26(7):1919-1928.
68. Royal College of Physicians. Fracture Liaison Service Database (FLS-DB). <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/fracture-liaison-service-database-fls-db>. Accessed 7 March 2016.
69. National Osteoporosis Society. The Falls and Fractures Alliance. <https://www.nos.org.uk/about-us/public-affairs/falls-and-fractures-alliance>. Accessed 7 March 2016.
70. Sadat-Ali M, Al-Omran A, Al-Bakr W, Azam MQ, Tantawy A, Al-Othman A. Established Osteoporosis and Gaps in the Management: Review from a Teaching hospital. *Ann Med Health Sci Res*. Mar 2014;4(2):198-201.
71. Leslie WD, Brennan SL, Prior HJ, Lix LM, Metge C, Elias B. The post-fracture care gap among Canadian First Nations peoples: a retrospective cohort study. *Osteoporos Int*. Mar 2012;23(3):929-936.
72. Leslie WD, Giangregorio LM, Yogendran M, et al. A population-based analysis of the post-fracture care gap 1996-2008: the situation is not improving. *Osteoporos Int*. May 2012;23(5):1623-1629.
73. Osteoporosis Canada. *Make the FIRST break the LAST with Fracture Liaison Services* 2013.
74. Osteoporosis Canada. *Quality Standards for Fracture Liaison Services in Canada*. Toronto: Osteoporosis Canada; 2014.
75. Guggina P, Flahive J, Hooven FH, et al. Characteristics associated with anti-osteoporosis medication use: data from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) USA cohort. *Bone*. Dec 2012;51(6):975-980.
76. Shepherd AJ, Cass AR, Ray LA, Tan A, Wilkinson GS. Treatment for older men with fractures. *Osteoporos Int*. Mar 2012;23(3):1041-1051.
77. Liu SK, Munson JC, Bell JE, et al. Quality of osteoporosis care of older Medicare recipients with fragility fractures: 2006 to 2010. *J Am Geriatr Soc*. Nov 2013;61(11):1855-1862.
78. Antonelli M, Einstadter D, Magrey M. Screening and Treatment of Osteoporosis After Hip Fracture: Comparison of Sex and Race. *J Clin Densitom*. Mar 20 2014.
79. Balasubramanian A, Tosi LL, Lane JM, Dirschl DR, Ho PR, O'Malley CD. Declining rates of osteoporosis management following fragility fractures in the u.s., 2000 through 2009. *J Bone Joint Surg Am*. Apr 2 2014;96(7):e52.
80. Dirschl DR. Shame on us! Men need osteoporosis care, too! Commentary on an article by Carl M. Harper, MD, et al.: "Distal radial fractures in older men. A missed opportunity?". *J Bone Joint Surg Am*. Nov 5 2014;96(21):e186.
81. Harper CM, Fitzpatrick SK, Zurakowski D, Rozental TD. Distal radial fractures in older men. A missed opportunity? *J Bone Joint Surg Am*. Nov 5 2014;96(21):1820-1827.
82. National Committee for Quality Assurance. *The State of Health Care Quality Report 2014*. Washington D.C. 2014.
83. Solomon DH, Johnston SS, Boytsov NN, McMorrow D, Lane JM, Krohn KD. Osteoporosis Medication Use after Hip Fracture in U.S. Patients between 2002 and 2011. *J Bone Miner Res*. Feb 18 2014.
84. Wilk A, Sajjan S, Modi A, Fan CP, Mavros P. Post-fracture pharmacotherapy for women with osteoporotic fracture: analysis of a managed care population in the USA. *Osteoporos Int*. Aug 12 2014.
85. Lee DB, Lowden MR, Patmintra V, Stevenson K. National Bone Health Alliance: an innovative public-private partnership improving America's bone health. *Curr Osteoporos Rep*. Dec 2013;11(4):348-353.
86. National Osteoporosis Foundation, National Bone Health Alliance, CECity. The NOF and NBHA Qualified Clinical Data Quality Improvement Registry (QCDR). <https://www.medconcert.com/content/medconcert/FractureQIR/>. Accessed 9 March 2016.
87. Mears SC, Kates SL. A Guide to Improving the Care of Patients with Fragility Fractures, Edition 2. *Geriatr Orthop Surg Rehabil*. Jun 2015;6(2):58-120.
88. Scarvell JM, Van Twest MS, Stanton SF, Burski G, Smith PN. Prevalence of undisclosed osteoporosis in patients with minimal trauma fractures: a prospective cohort study. *Phys Sportsmed*. May 2013;41(2):38-43.
89. Tulk C, Lane P, Gilbey A, et al. Improving osteoporosis management following minimal trauma fracture in a regional setting: The Coffs Fracture Card Project. *Aust J Rural Health*. Dec 2013;21(6):343-349.
90. Watts JJ, Abimanyi-Ochom J, Sanders KM. *Osteoporosis costing all Australians A new burden of disease analysis – 2012 to 2022*. Glebe, NSW: Osteoporosis Australia; 2013.
91. Mitchell PJ, Ganda K, Seibel MJ. *Australian and New Zealand Bone and Mineral Society Position Paper on Secondary Fracture Prevention Programs*. In press 2015.
92. Health Quality and Safety Commission. Atlas of healthcare variation: Falls. <http://www.hqsc.govt.nz/our-programmes/health-quality-evaluation/projects/atlas-of-healthcare-variation/falls/>. Accessed 2 April 2015.
93. Osteoporosis New Zealand. *Bone Care 2020: A systematic approach to hip fracture care and prevention for New Zealand*. Wellington 2012.
94. British Orthopaedic Association, British Geriatrics Society. *The care of patients with fragility fracture* 2007.
95. Australian and New Zealand Hip Fracture Registry (ANZHFR) Steering Group. *Australian and New Zealand Guideline for Hip Fracture Care: Improving Outcomes in Hip Fracture Management of Adults*. Sydney: Australian and New Zealand Hip Fracture Registry Steering Group; 2014.
96. Kates SL, Mears SC, Sieber F, et al. A Guide to Improving the Care of Patients with Fragility Fractures. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*. 2011;2(1):5-37.
97. Department of Health. Falls and fractures: Effective interventions in health and social care. In: Department of Health, ed; 2009.
98. New South Wales Agency for Clinical Innovation Musculoskeletal Network. NSW Model of Care for Osteoporotic Refracture Prevention. Chatswood, NSW; 2011.
99. National Osteoporosis Foundation. *The Surgeon General's Report: 10 years later*. Washington DC 2014.
100. Mitchell PJ, Cooper C, Dawson-Hughes B, Gordon CM, Rizzoli R. Life-course approach to nutrition. *Osteoporos Int*. Dec 2015;26(12):2723-2742.
101. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. *Preventing Falls and Harm From Falls in Older People: Best Practice Guidelines for Australian Hospitals* 2009.
102. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. *Preventing Falls and Harm From Falls in Older People: Best Practice Guidelines for Australian Residential Aged Care Facilities* 2009.

- 103.** Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. *Preventing Falls and Harm From Falls in Older People: Best Practice Guidelines for Australian Community Care* 2009.
- 104.** Royal Australian College of General Practitioners, National Health and Medical Research Council. *Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women and older men*. Melbourne 2010.
- 105.** New South Wales Agency for Clinical Innovation. *The Orthogeriatric Model of Care: Summary of Evidence 2010*. North Ryde 2010.
- 106.** Statewide Orthopaedic Clinical Network and Rehabilitation Clinical Network. Models of Care for Orthopaedic Rehabilitation - Fragility Fractures General Orthopaedic Trauma and Arthroplasty. In: Government of South Australia, SA Health, eds. Adelaide; 2011.
- 107.** Government of Western Australia. Orthogeriatric Model of Care. In: Department of Health Aged Care Network, ed. Perth; 2008.
- 108.** Government of Western Australia. Falls Prevention Model of Care for the Older Person in Western Australia. In: Department of Health Falls Prevention Health Network, ed. Perth; 2008.
- 109.** Government of Western Australia. Osteoporosis Model of Care. In: Department of Health Musculoskeletal Diabetes & Endocrine Falls Prevention and Aged Care Health Networks (WA), ed. Perth; 2011.
- 110.** Seibel MJ. First National Forum on Secondary Fracture Prevention; 20 November 2015, 2015; Rydges Hotel, Sydney Airport, Sydney, NSW.
- 111.** Australian and New Zealand Bone and Mineral Society. Secondary Fracture Prevention Program Initiative. <http://www.fragilityfracture.org.au/>. Accessed 21 March 2016.
- 112.** Mitchell PJ, Cornish J, Milsom S, et al. BoneCare 2020: A systematic approach to hip fracture care and prevention for New Zealand. *3rd Fragility Fracture Network Congress 2014*. Madrid, Spain.; 2014.
- 113.** Osteoporosis New Zealand. *Fracture Liaison Services Resource Pack*. Wellington: Osteoporosis New Zealand; 2014.
- 114.** Australian Commission on Safety and Quality in Health Care, Health Quality & Safety Commission. *Draft Hip Fracture Care Clinical Care Standard*. Canberra 2015.
- 115.** Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. Nov 23 2010;182(17):1864-1873.
- 116.** Suzuki A. [Osteoporosis liaison service]. *Nihon Rinsho*. Oct 2015;73(10):1765-1769.
- 117.** Chandran M, Tan MZ, Cheen M, Tan SB, Leong M, Lau TC. Secondary prevention of osteoporotic fractures--an "OPTIMAL" model of care from Singapore. *Osteoporos Int*. Nov 2013;24(11):2809-2817.
- 118.** National Institute for Health and Clinical Excellence. *Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women: NICE Technology Appraisal Guidance 204*. 2010.
- 119.** National Institute for Health and Clinical Excellence. *Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 161 (amended)*. 2011.
- 120.** National Institute for Health and Clinical Excellence. *Hip fracture: The management of hip fracture in adults. NICE Clinical Guideline 124*. 2011.
- 121.** National Institute for Health and Clinical Excellence. *Osteoporosis: assessing the risk of fragility fracture. NICE clinical guideline 146*. London 2012.
- 122.** National Institute for Health and Clinical Excellence. *Quality standard for hip fracture care. NICE Quality Standard 16*. London, England. 2012.
- 123.** National Institute for Health and Clinical Excellence. *Falls: assessment and prevention of falls in older people. NICE clinical guideline 161*. London 2013.
- 124.** Compston J, Bowring C, Cooper A, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas*. Aug 2013;75(4):392-396.
- 125.** Royal College of Physicians. *National Hip Fracture Database (NHFD) annual report 2015*. London 2015.
- 126.** Department of Health. Fracture prevention services: an economic evaluation.; 2009.
- 127.** BMA, NHS Employers, NHS England. *2015/16 General Medical Services (GMS) contract Quality and Outcomes Framework (QOF): Guidance for GMS contract 2015/16*. London 2015.
- 128.** Chamberlain M, Pugh H. Improving inpatient care with the introduction of a hip fracture pathway. *BMJ Qual Improv Rep*. 2015;4(1).
- 129.** British Orthopaedic Association. *BOAST 1 (version 2): Hip fracture*. London 2012.
- 130.** British Orthopaedic Association, National Osteoporosis Society. *BOAST 9: Fracture Liaison Services*. London 2014.
- 131.** Gittoes N, McLellan AR, Cooper A, et al. *Effective Secondary Prevention of Fragility Fractures: Clinical Standards for Fracture Liaison Services*. Camerton: National Osteoporosis Society; 2015.
- 132.** National Osteoporosis Society. Fracture Liaison Service Implementation Toolkit. <https://www.nos.org.uk/health-professionals/fracture-liaison-service/implementation-toolkit>. Accessed 8 March 2016.
- 133.** Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. Jun 2012;97(6):1802-1822.
- 134.** Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int*. Oct 2014;25(10):2359-2381.
- 135.** National Coalition for Osteoporosis and Other Bone Diseases. *National Action Plan on Bone Health: Recommendations from the Summit for a National Plan on Bone Health*. Washington DC 2008.
- 136.** National Bone Health Alliance. 2Million2Many. <http://www.2million2many.org/>. Accessed 8 March 2016.
- 137.** National Bone Health Alliance. Fracture Prevention CENTRAL. <http://www.nbha.org/fpc>. Accessed 8 March 2016.
- 138.** National Quality Forum. NQF-Endorsed Measures for Endocrine Conditions Final Report. http://www.qualityforum.org/Publications/2015/11/NQF-Endorsed_Measures_for_Endocrine_Conditions_Final_Report.aspx. Accessed 8 March 2016.
- 139.** National Osteoporosis Foundation. Fracture Liaison Service Pathway Certificate Program. <http://nof.org/ISO-FLS/fls-program>. Accessed 8 March 2016.
- 140.** Akesson K, Marsh D, Mitchell PJ, et al. Capture the Fracture: a Best Practice Framework and global campaign

to break the fragility fracture cycle. *Osteoporos Int.* Aug 2013;24(8):2135-2152.

141. Javaid MK, Kyer C, Mitchell PJ, et al. Effective secondary fracture prevention: implementation of a global benchmarking of clinical quality using the IOF Capture the Fracture(R) Best Practice Framework tool. *Osteoporos Int.* Nov 2015;26(11):2573-2578.

142. International Osteoporosis Foundation. Map of best practice. <http://www.capture-the-fracture.org/map-of-best-practice>. Accessed 8 March 2014.

143. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* Oct 2014;6(5):185-202.

144. Henneicke H, Gasparini SJ, Brennan-Speranza TC, Zhou H, Seibel MJ. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications. *Trends Endocrinol Metab.* Apr 2014;25(4):197-211.

145. Albaum JM, Youn S, Levesque LE, Gershon AS, Cadarette SM. Osteoporosis management among chronic glucocorticoid users: a systematic review. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2014;21(3):e486-504.

146. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* Oct 2007;18(10):1319-1328.

147. Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res.* Jun 2004;19(6):893-899.

148. Rintelen B, Bobacz K, Hofle G, et al. [Prophylaxis and therapy of the glucocorticoid-induced osteoporosis - a review of recent guidelines]. *Wien Klin Wochenschr.* Nov 2011;123(21-22):633-644.

149. Sambrook PN, Diamond T, Ferris L, et al. Corticosteroid induced osteoporosis. Guidelines for treatment. *Aust Fam Physician.* Aug 2001;30(8):793-796.

150. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int.* Jan 2006;17(1):8-19.

151. Pereira RM, Carvalho JF, Paula AP, et al. Guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Bras Reumatol.* Aug 2012;52(4):580-593.

152. Briot K, Cortet B, Roux C, et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine.* Dec 2014;81(6):493-501.

153. Suzuki Y, Nawata H, Soen S, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Metab.* Jul 2014;32(4):337-350.

154. Geusens PP, de Nijs RN, Lems WF, et al. Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology. *Ann Rheum Dis.* Mar 2004;63(3):324-325.

155. Sosa Henriquez M, Diaz Curiel M, Diez Perez A, et al. [Guide for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Spanish Society of Internal Medicine]. *Rev Clin Esp.* Jan 2008;208(1):33-45.

156. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* Nov 2010;62(11):1515-1526.

157. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, et al. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* Dec 2013;72(12):1905-1913.

158. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* Sep 2012;23(9):2257-2276.

159. Gudbjornsson B, Juliusson UI, Gudjonsson FV. Prevalence of long term steroid treatment and the frequency of decision making to prevent steroid induced osteoporosis in daily clinical practice. *Ann Rheum Dis.* Jan 2002;61(1):32-36.

160. Buckley LM, Marquez M, Feezor R, Ruffin DM, Benson LL. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis: results of a patient survey. *Arthritis Rheum.* Aug 1999;42(8):1736-1739.

161. Hougardy DM, Peterson GM, Bleasel MD, Randall CT. Is enough attention being given to the adverse effects of corticosteroid therapy? *J Clin Pharm Ther.* Jun 2000;25(3):227-234.

162. Naunton M, Peterson GM, Jones G, Griffin GM, Bleasel MD. Multifaceted educational program increases prescribing of preventive medication for corticosteroid induced osteoporosis. *J Rheumatol.* Mar 2004;31(3):550-556.

163. Newman ED, Matzko CK, Olenginski TP, et al. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Program (GIOP): a novel, comprehensive, and highly successful care program with improved outcomes at 1 year. *Osteoporos Int.* 2006;17(9):1428-1434.

164. Stangelberger A, Waldert M, Djavan B. Prostate cancer in elderly men. *Rev Urol.* Spring 2008;10(2):111-119.

165. Damji AN, Bies K, Alibhai SM, Jones JM. Bone health management in men undergoing ADT: examining enablers and barriers to care. *Osteoporos Int.* Mar 2015;26(3):951-959.

166. Lassemillante AC, Doi SA, Hooper JD, Prins JB, Wright OR. Prevalence of osteoporosis in prostate cancer survivors: a meta-analysis. *Endocrine.* Apr 2014;45(3):370-381.

167. Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J Clin Endocrinol Metab.* Aug 2002;87(8):3656-3661.

168. Smith MR, Lee WC, Brandman J, Wang Q, Botteman M, Pashos CL. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol.* Nov 1 2005;23(31):7897-7903.

169. Grossmann M, Hamilton EJ, Gilfillan C, Bolton D, Joon DL, Zajac JD. Bone and metabolic health in patients with non-metastatic prostate cancer who are receiving androgen deprivation therapy. *Med J Aust.* Mar 21 2011;194(6):301-306.

170. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer -- a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int.* Nov 2007;18(11):1439-1450.

171. Duncan GG, Corbett T, Lukka H, Warde P, Pickles T. GU radiation oncologists consensus on bone loss from androgen deprivation. *Can J Urol.* Feb 2006;13(1):2962-2966.

172. National Institute for Health and Care Excellence. *NICE Clinical Guideline 175: Prostate cancer: diagnosis and management.* London 2014.

- 173.** Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw*. Aug 2013;11 Suppl 3:S1-50; quiz S51.
- 174.** Resnick MJ, Lacchetti C, Bergman J, et al. Prostate cancer survivorship care guideline: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline endorsement. *J Clin Oncol*. Mar 20 2015;33(9):1078-1085.
- 175.** Coleman R, Body JJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J, Group EGW. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. Sep 2014;25 Suppl 3:iii124-137.
- 176.** Panju AH, Breunis H, Cheung AM, et al. Management of decreased bone mineral density in men starting androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int*. Mar 2009;103(6):753-757.
- 177.** Van Tongeren LS, Duncan GG, Kendler DL, Pai H. Implementation of osteoporosis screening guidelines in prostate cancer patients on androgen ablation. *J Clin Densitom*. Jul-Sep 2009;12(3):287-291.
- 178.** Al-Shamsi HO, Lau AN, Malik K, et al. The current practice of screening, prevention, and treatment of androgen-deprivation-therapy induced osteoporosis in patients with prostate cancer. *J Oncol*. 2012;2012:958596.
- 179.** Pradhan MR, Mandhani A, Chipde SS, Srivastava A, Singh M, Kapoor R. Bone densitometric assessment and management of fracture risk in Indian men of prostate cancer on androgen deprivation therapy: Does practice pattern match the guidelines? *Indian J Urol*. Oct 2012;28(4):399-404.
- 180.** Yee EF, White RE, Murata GH, Handanos C, Hoffman RM. Osteoporosis management in prostate cancer patients treated with androgen deprivation therapy. *J Gen Intern Med*. Sep 2007;22(9):1305-1310.
- 181.** Dhanapal V, Reeves DJ. Bone health management in prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy. *J Oncol Pharm Pract*. Mar 2012;18(1):84-90.
- 182.** Morgans AK, Smith MR, O'Malley AJ, Keating NL. Bone density testing among prostate cancer survivors treated with androgen-deprivation therapy. *Cancer*. Feb 15 2013;119(4):863-870.
- 183.** Suarez-Almazor ME, Peddi P, Luo R, Nguyen HT, Elting LS. Low rates of bone mineral density measurement in Medicare beneficiaries with prostate cancer initiating androgen deprivation therapy. *Support Care Cancer*. Feb 2014;22(2):537-544.
- 184.** Zhumkhawala AA, Gleason JM, Cheetham TC, et al. Osteoporosis management program decreases incidence of hip fracture in patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *Urology*. May 2013;81(5):1010-1015.
- 185.** McGuire A, Brown JA, Malone C, McLaughlin R, Kerin MJ. Effects of age on the detection and management of breast cancer. *Cancers (Basel)*. 2015;7(2):908-929.
- 186.** Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol*. Jan 20 2010;28(3):509-518.
- 187.** Rizzoli R, Body JJ, DeCensi A, et al. Guidance for the prevention of bone loss and fractures in postmenopausal women treated with aromatase inhibitors for breast cancer: an ESCEO position paper. *Osteoporos Int*. Nov 2012;23(11):2567-2576.
- 188.** Chen Z, Maricic M, Bassford TL, et al. Fracture risk among breast cancer survivors: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med*. Mar 14 2005;165(5):552-558.
- 189.** Cuzick J, Sestak I, Baum M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*. Dec 2010;11(12):1135-1141.
- 190.** Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol*. Feb 10 2007;25(5):486-492.
- 191.** Goss PE, Ingle JN, Pritchard KI, et al. Exemestane versus anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27--a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol*. Apr 10 2013;31(11):1398-1404.
- 192.** Xiu B-H, Consensus Expert Group For Prevention D, Treatment Of Bone L, Osteoporosis In Postmenopausal Breast Cancer Patients After Aromatase Inhibitor T. [Expert group consensus: prevention, diagnosis and treatment of bone loss and osteoporosis in postmenopausal breast cancer patients after aromatase inhibitor therapy]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. Nov 2013;35(11):876-879.
- 193.** Dachverband Osteologie. *DVO guideline 2009 for prevention, diagnosis and therapy of osteoporosis in adults* 2014.
- 194.** Vescini F, Attanasio R, Balestrieri A, et al. Italian association of clinical endocrinologists (AME) position statement: drug therapy of osteoporosis. *J Endocrinol Invest*. Mar 11 2016.
- 195.** Juozaityte E, Aleknavicius E, Janciauskiene R, et al. Guidelines for diagnostics and treatment of aromatase inhibitor-induced bone loss in women with breast cancer: a consensus of Lithuanian medical oncologists, radiation oncologists, endocrinologists, and family medicine physicians. *Medicina (Kaunas)*. 2014;50(4):197-203.
- 196.** Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev*. 2008;34 Suppl 1:S3-18.
- 197.** Dolan AL, Mohammed M, Thakur K. Novel way to implement bone assessment guidelines to identify and manage patients receiving aromatase inhibitors using FITOS software. *Osteoporos Int*. 2007;18(Suppl 3):S282-S283. Abstract P242A.
- 198.** Tham YL, Sexton K, Weiss HL, Elledge RM, Friedman LC, Kramer RM. The adherence to practice guidelines in the assessment of bone health in women with chemotherapy-induced menopause. *J Support Oncol*. Jun 2006;4(6):295-298, 304.
- 199.** Gibson K, O'Bryant CL. Screening and management of osteoporosis in breast cancer patients on aromatase inhibitors. *J Oncol Pharm Pract*. Sep 2008;14(3):139-145.
- 200.** Spangler L, Yu O, Loggers E, Boudreau DM. Bone mineral density screening among women with a history of breast cancer treated with aromatase inhibitors. *J Womens Health (Larchmt)*. Feb 2013;22(2):132-140.
- 201.** Giusti F, Ottanelli S, Masi L, Amedei A, Brandi ML, Falchetti A. Construction of a database for the evaluation and the clinical management of patients with breast cancer treated with antiestrogens and/or aromatase inhibitors. *Clin Cases Miner Bone Metab*. Jan 2011;8(1):37-50.
- 202.** National Osteoporosis Foundation. Diseases and Conditions that May Cause Bone Loss. <http://nof.org/articles/5>. Accessed 14 March 2016.
- 203.** World Health Organization. Chronic respiratory diseases: Burden of COPD. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/>. Accessed 14 March 2016.

- 204.** Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol.* Oct 15 2002;156(8):738-746.
- 205.** Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *Eur Respir J.* Jul 2009;34(1):209-218.
- 206.** Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. *Am Rev Respir Dis.* Jan 1990;141(1):68-71.
- 207.** Regan EA, Radcliff TA, Henderson WG, et al. Improving hip fractures outcomes for COPD patients. *COPD.* Feb 2013;10(1):11-19.
- 208.** Graat-Verboom L, Spruit MA, van den Borne BE, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: An underestimated systemic component. *Respir Med.* Aug 2009;103(8):1143-1151.
- 209.** Graat-Verboom L, van den Borne BE, Smeenk FW, Spruit MA, Wouters EF. Osteoporosis in COPD outpatients based on bone mineral density and vertebral fractures. *J Bone Miner Res.* Mar 2011;26(3):561-568.
- 210.** Romme EA, Geusens P, Lems WF, et al. Fracture prevention in COPD patients; a clinical 5-step approach. *Respir Res.* 2015;16:32.
- 211.** Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology.* Dec 2006;131(6):1981-2002.
- 212.** World IBD Day. Inflammatory Bowel Disease: World IBD Day - 19 May. <http://worldibdday.org/>. Accessed 15 March 2016.
- 213.** Stazi AV, Trecca A, Trinti B. Osteoporosis in celiac disease and in endocrine and reproductive disorders. *World J Gastroenterol.* Jan 28 2008;14(4):498-505.
- 214.** Schoon EJ, van Nunen AB, Wouters RS, Stockbrugger RW, Russel MG. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2000(232):43-47.
- 215.** Siffledeen JS, Fedorak RN, Siminoski K, et al. Bones and Crohn's: risk factors associated with low bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* May 2004;10(3):220-228.
- 216.** West J, Logan RF, Card TR, Smith C, Hubbard R. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* Aug 2003;125(2):429-436.
- 217.** Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med.* Nov 21 2000;133(10):795-799.
- 218.** Kirchgatterer A, Wenzl HH, Aschl G, et al. Examination, prevention and treatment of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease: recommendations and reality. *Acta Med Austriaca.* 2002;29(4):120-123.
- 219.** Etzel JP, Larson MF, Anawalt BD, Collins J, Dominitz JA. Assessment and management of low bone density in inflammatory bowel disease and performance of professional society guidelines. *Inflamm Bowel Dis.* Oct 2011;17(10):2122-2129.
- 220.** Fouda MA, Khan AA, Sultan MS, Rios LP, McAssey K, Armstrong D. Evaluation and management of skeletal health in celiac disease: position statement. *Can J Gastroenterol.* Nov 2012;26(11):819-829.
- 221.** Pfeilschifter J. [Diagnosing osteoporosis: what is new in the 2014 DVO guideline?]. *Dtsch Med Wochenschr.* Nov 2015;140(22):1667-1671.
- 222.** British Society of Gastroenterology. *Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and coeliac disease* 2007.
- 223.** American Gastroenterological Association (AGA) Committee on Osteoporosis in Gastrointestinal Disease. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* Mar 2003;124(3):791-794.
- 224.** Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology.* Mar 2003;124(3):795-841.
- 225.** Bernstein CN, Katz S. *Guidelines for osteoporosis and inflammatory bowel disease. A guide to diagnosis and management for the gastroenterologist (monograph).* American College of Gastroenterology; 2003.
- 226.** Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet.* Sep 25 2010;376(9746):1094-1108.
- 227.** Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* Dec 15 2012;380(9859):2095-2128.
- 228.** Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis.* Dec 2004;63(12):1576-1580.
- 229.** van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JW, Leufkens HG, Cooper C. Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* Oct 2006;54(10):3104-3112.
- 230.** Broy SB, Tanner SB, Members FRDC. Official Positions for FRAX(R) clinical regarding rheumatoid arthritis from Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX(R). *J Clin Densitom.* Jul-Sep 2011;14(3):184-189.
- 231.** Caplan L, Hines AE, Williams E, et al. An observational study of glucocorticoid-induced osteoporosis prophylaxis in a national cohort of male veterans with rheumatoid arthritis. *Osteoporos Int.* Jan 2011;22(1):305-315.
- 232.** Watt J, Thompson A, Le Riche N, Pope J. There is still a care gap in osteoporosis management for patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* Jul 2014;81(4):347-351.
- 233.** Roussy JP, Bessette L, Bernatsky S, Rahme E, Lachaine J. Rates of non-vertebral osteoporotic fractures in rheumatoid arthritis and postfracture osteoporosis care in a period of evolving clinical practice guidelines. *Calcif Tissue Int.* Jul 2014;95(1):8-18.
- 234.** Hamalainen H, Kautiainen H, Pohjolainen T, Virta L, Jarvenpaa S, Puolakka K. Use of osteoporosis drugs in patients with recent-onset rheumatoid arthritis in Finland. *Clin Exp Rheumatol.* Sep-Oct 2011;29(5):835-838.
- 235.** Heberlein I, Demary W, Bloching H, et al. [Diagnosis and treatment of osteoporosis and rheumatoid arthritis in accordance with German guidelines. Results of a survey of patients, primary care physicians and rheumatologists]. *Z Rheumatol.* Sep 2011;70(7):592-601.
- 236.** Gamez-Nava JI, Zavaleta-Muniz SA, Vazquez-Villegas

- ML, et al. Prescription for antiresorptive therapy in Mexican patients with rheumatoid arthritis: is it time to reevaluate the strategies for osteoporosis prevention? *Rheumatol Int.* Jan 2013;33(1):145-150.
- 237.** Lee JH, Sung YK, Choi CB, et al. The frequency of and risk factors for osteoporosis in Korean patients with rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):98.
- 238.** Solomon DH, Katz JN, Cabral D, Patrick AR, Bukowski JF, Coblyn JS. Osteoporosis management in patients with rheumatoid arthritis: Evidence for improvement. *Arthritis Rheum.* Dec 15 2006;55(6):873-877.
- 239.** Ledwich LJ, Clarke K. Screening and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatoid arthritis patients in an urban multispecialty practice. *J Clin Rheumatol.* Mar 2009;15(2):61-64.
- 240.** Pereira IA, Mota LM, Cruz BA, et al. 2012 Brazilian Society of Rheumatology Consensus on the management of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* Aug 2012;52(4):474-495.
- 241.** Hodkinson B, Van Duuren E, Pettipher C, Kalla A, South African R, Arthritis A. South African recommendations for the management of rheumatoid arthritis: an algorithm for the standard of care in 2013. *S Afr Med J.* Aug 2013;103(8 Pt 2):576-585.
- 242.** Loza E, Lajas C, Andreu JL, et al. Consensus statement on a framework for the management of comorbidity and extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* Mar 2015;35(3):445-458.
- 243.** Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR, Baltimore Longitudinal Study of A. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* Feb 2001;86(2):724-731.
- 244.** Baillargeon J, Urban RJ, Ottenbacher KJ, Pierson KS, Goodwin JS. Trends in androgen prescribing in the United States, 2001 to 2011. *JAMA Intern Med.* Aug 12 2013;173(15):1465-1466.
- 245.** Seftel AD, Kathrins M, Niederberger C. Critical Update of the 2010 Endocrine Society Clinical Practice Guidelines for Male Hypogonadism: A Systematic Analysis. *Mayo Clin Proc.* Aug 2015;90(8):1104-1115.
- 246.** Isidori AM, Balercia G, Calogero AE, et al. Outcomes of androgen replacement therapy in adult male hypogonadism: recommendations from the Italian society of endocrinology. *J Endocrinol Invest.* Jan 2015;38(1):103-112.
- 247.** Alzheimer's Disease International. *Policy Brief for Heads of Government: The Global Impact of Dementia 2013-2050.* London, UK 2013.
- 248.** Wimo A, Prince M. *World Alzheimer Report 2010: The Global Economic Impact of Dementia.* London, UK: Alzheimer's Disease International; 2010.
- 249.** Allan LM, Ballard CG, Rowan EN, Kenny RA. Incidence and prediction of falls in dementia: a prospective study in older people. *PLoS One.* 2009;4(5):e5521.
- 250.** Baker NL, Cook MN, Arrighi HM, Bullock R. Hip fracture risk and subsequent mortality among Alzheimer's disease patients in the United Kingdom, 1988-2007. *Age Ageing.* Jan 2011;40(1):49-54.
- 251.** Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, Rochon PA. Prevalence of Dementia and Cognitive Impairment Among Older Adults With Hip Fractures. *Journal of the American Medical Directors Association.* Mar 7 2011.
- 252.** NHS National Services Scotland. *Scottish Hip Fracture Audit Rehabilitation Report 2007.* 2007.
- 253.** Mitchell PJ, Bateman K. *Dementia, falls and fractures: Integrated approaches to improve quality and reduce costs.* Camberley, UK 2012.
- 254.** Knopp-Sihota JA, Cummings GG, Newburn-Cook CV, Homik J, Voaklander D. Dementia diagnosis and osteoporosis treatment propensity: a population-based nested case-control study. *Geriatr Gerontol Int.* Jan 2014;14(1):121-129.
- 255.** Tiihonen M, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. Incidence and Duration of Cumulative Bisphosphonate Use among Community-Dwelling Persons with or without Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* Mar 1 2016.
- 256.** Gleason LJ, Menzies IB, Mendelson DA, Kates SL, Friedman SM. Diagnosis and treatment of osteoporosis in high-risk patients prior to hip fracture. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* Jun 2012;3(2):79-83.
- 257.** International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas Seventh Edition.* Brussels, Belgium 2015.
- 258.** Evans JM, Newton RW, Ruta DA, MacDonald TM, Morris AD. Socio-economic status, obesity and prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* Jun 2000;17(6):478-480.
- 259.** Boyle JP, Engelgau MM, Thompson TJ, et al. Estimating prevalence of type 1 and type 2 diabetes in a population of African Americans with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol.* Jan 1 1999;149(1):55-63.
- 260.** Bruno G, Runzo C, Cavallo-Perin P, et al. Incidence of type 1 and type 2 diabetes in adults aged 30-49 years: the population-based registry in the province of Turin, Italy. *Diabetes Care.* Nov 2005;28(11):2613-2619.
- 261.** Holman N, Young B, Gadsby R. Current prevalence of Type 1 and Type 2 diabetes in adults and children in the UK. *Diabet Med.* Sep 2015;32(9):1119-1120.
- 262.** Lee NK, Sowa H, Hinoi E, et al. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell.* Aug 10 2007;130(3):456-469.
- 263.** Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P. Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* Apr 1 2008;105(13):5266-5270.
- 264.** Booth SL, Centi A, Smith SR, Gundberg C. The role of osteocalcin in human glucose metabolism: marker or mediator? *Nat Rev Endocrinol.* Jan 2013;9(1):43-55.
- 265.** Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes - a meta-analysis. *Osteoporos Int.* Apr 2007;18(4):427-444.
- 266.** Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol.* Sep 1 2007;166(5):495-505.
- 267.** Ma L, Oei L, Jiang L, et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Epidemiol.* May 2012;27(5):319-332.
- 268.** Shanbhogue VV, Mitchell DM, Rosen CJ, Bouxsein ML. Type 2 diabetes and the skeleton: new insights into sweet bones. *Lancet Diabetes Endocrinol.* Feb 2016;4(2):159-173.
- 269.** Sosa Henriquez M, Saavedra Santana P, grupo de trabajo en osteoporosis de la Sociedad Espanola de Medicina I. [Prevalence of vertebral fractures in hip fracture patients]. *Rev Clin Esp.* Oct 2007;207(9):464-468.

- 270.** Imai N, Endo N, Hoshino T, Suda K, Miyasaka D, Ito T. Mortality after hip fracture with vertebral compression fracture is poor. *J Bone Miner Metab.* Dec 14 2014.
- 271.** Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, et al. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res.* Apr 2005;20(4):557-563.
- 272.** Mitchell PJ, Dolan L, Sahota O, et al. *Breaking Point Report 2015.* London: Breaking Point Editorial Board; 2015.
- 273.** Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med.* May 15 1998;128(10):793-800.
- 274.** Lips P, Cooper C, Agnusdei D, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999;10(2):150-160.
- 275.** Gold DT. The nonskeletal consequences of osteoporotic fractures. Psychologic and social outcomes. *Rheum Dis Clin North Am.* Feb 2001;27(1):255-262.
- 276.** Robbins J, Hirsch C, Whitmer R, Cauley J, Harris T. The association of bone mineral density and depression in an older population. *J Am Geriatr Soc.* Jun 2001;49(6):732-736.
- 277.** Lyles KW. Osteoporosis and depression: shedding more light upon a complex relationship. *J Am Geriatr Soc.* Jun 2001;49(6):827-828.
- 278.** Tosteson AN, Gabriel SE, Grove MR, Moncur MM, Kneeland TS, Melton LJ, 3rd. Impact of hip and vertebral fractures on quality-adjusted life years. *Osteoporos Int.* Dec 2001;12(12):1042-1049.
- 279.** Hall SE, Criddle RA, Comito TL, Prince RL. A case-control study of quality of life and functional impairment in women with long-standing vertebral osteoporotic fracture. *Osteoporos Int.* 1999;9(6):508-515.
- 280.** Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, et al. The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health related quality of life in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord.* Apr 22 2002;3:11.
- 281.** Abimanyi-Ochom J, Watts JJ, Borgstrom F, et al. Changes in quality of life associated with fragility fractures: Australian arm of the International Cost and Utility Related to Osteoporotic Fractures Study (AusCUROS). *Osteoporos Int.* Jun 2015;26(6):1781-1790.
- 282.** Tarride JE, Burke N, Leslie WD, et al. Loss of health related quality of life following low-trauma fractures in the elderly. *BMC Geriatr.* 2016;16(1):84.
- 283.** Roux C, Wyman A, Hooven FH, et al. Burden of non-hip, non-vertebral fractures on quality of life in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Osteoporos Int.* Dec 2012;23(12):2863-2871.
- 284.** Shepstone L, Fordham R, Lenaghan E, et al. A pragmatic randomised controlled trial of the effectiveness and cost-effectiveness of screening older women for the prevention of fractures: rationale, design and methods for the SCOOP study. *Osteoporos Int.* Oct 2012;23(10):2507-2515.
- 285.** National Institute for Health and Clinical Excellence. *Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 160 (amended).* 2011.
- 286.** National Institute for Health and Clinical Excellence. *Bisphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. Technology appraisal guidance 87.* 2005.
- 287.** Dell R, Greene D, Schelkun SR, Williams K. Osteoporosis disease management: the role of the orthopaedic surgeon. *J Bone Joint Surg Am.* Nov 2008;90 Suppl 4:188-194.
- 288.** Oleginski TP, Maloney-Saxon G, Matzko CK, et al. High-risk osteoporosis clinic (HiROC): improving osteoporosis and postfracture care with an organized, programmatic approach. *Osteoporos Int.* Feb 2015;26(2):801-810.
- 289.** Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens.* Nov 2006;19(11):1190-1196.
- 290.** De Vera MA, Bhole V, Burns LC, Laccaille D. Impact of statin adherence on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* Oct 2014;78(4):684-698.
- 291.** Seeman E, Compston J, Adachi J, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporos Int.* Jun 2007;18(6):711-719.
- 292.** Siris ES, Selby PL, Saag KG, Borgstrom F, Herings RM, Silverman SL. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe. *Am J Med.* Feb 2009;122(2 Suppl):S3-13.
- 293.** Hilgsmann M, Salas M, Hughes DA, et al. Interventions to improve osteoporosis medication adherence and persistence: a systematic review and literature appraisal by the ISPOR Medication Adherence & Persistence Special Interest Group. *Osteoporos Int.* Dec 2013;24(12):2907-2918.
- 294.** Cooper A, Drake J, Brankin E, Investigators P. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract.* Aug 2006;60(8):896-905.
- 295.** Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET, et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* Jan 2012;23(1):317-326.
- 296.** Kendler DL, McClung MR, Freemantle N, et al. Adherence, preference, and satisfaction of postmenopausal women taking denosumab or alendronate. *Osteoporos Int.* Jun 2011;22(6):1725-1735.
- 297.** Hill DA, Cacciatore M, Lamvu GM. Electronic prescribing influence on calcium supplementation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* Mar 2010;202(3):236 e231-235.
- 298.** Montori VM, Shah ND, Pencille LJ, et al. Use of a decision aid to improve treatment decisions in osteoporosis: the osteoporosis choice randomized trial. *Am J Med.* Jun 2011;124(6):549-556.
- 299.** Nielsen D, Ryg J, Nielsen W, Knold B, Nissen N, Brixen K. Patient education in groups increases knowledge of osteoporosis and adherence to treatment: a two-year randomized controlled trial. *Patient Educ Couns.* Nov 2010;81(2):155-160.
- 300.** Shu AD, Stedman MR, Polinski JM, et al. Adherence to osteoporosis medications after patient and physician brief education: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Manag Care.* Jul 2009;15(7):417-424.
- 301.** Solomon DH, Iversen MD, Avorn J, et al. Osteoporosis

telephonic intervention to improve medication regimen adherence: a large, pragmatic, randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* Mar 26 2012;172(6):477-483.

302. Yuksel N, Majumdar SR, Biggs C, Tsuyuki RT. Community pharmacist-initiated screening program for osteoporosis: randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* Mar 2010;21(3):391-398.

303. Boudou L, Gerbay B, Chopin F, Ollagnier E, Collet P, Thomas T. Management of osteoporosis in fracture liaison service associated with long-term adherence to treatment. *Osteoporos Int.* Jul 2011;22(7):2099-2106.

304. Eekman DA, van Helden SH, Huisman AM, et al. Optimizing fracture prevention: the fracture liaison service, an observational study. *Osteoporos Int.* Feb 2014;25(2):701-709.

305. Ganda K, Schaffer A, Pearson S, Seibel MJ. Compliance and persistence to oral bisphosphonate therapy following initiation within a secondary fracture prevention program: a randomised controlled trial of specialist vs. non-specialist management. *Osteoporos Int.* Apr 2014;25(4):1345-1355.

306. Dehamchia-Rehailia N, Ursu D, Henry-Desailly I, Fardellone P, Paccou J. Secondary prevention of osteoporotic fractures: evaluation of the Amiens University Hospital's fracture liaison service between January 2010 and December 2011. *Osteoporos Int.* Oct 2014;25(10):2409-2416.

307. Chandran M, Cheen M, Ying H, Lau TC, Tan M. Dropping the Ball and Falling Off the Care Wagon. Factors Correlating With Nonadherence to Secondary Fracture Prevention Programs. *J Clin Densitom.* Jan 2016;19(1):117-124.

308. Feldstein AC, Schneider J, Smith DH, et al. Harnessing stakeholder perspectives to improve the care of osteoporosis after a fracture. *Osteoporos Int.* Nov 2008;19(11):1527-1540.

309. Giangregorio L, Thabane L, Cranney A, et al. Osteoporosis knowledge among individuals with recent fragility fracture. *Orthop Nurs.* Mar-Apr 2010;29(2):99-107.

310. Berry SD, Misra D, Hannan MT, Kiel DP. Low acceptance of treatment in the elderly for the secondary prevention of osteoporotic fracture in the acute rehabilitation setting. *Aging Clin Exp Res.* Jun 2010;22(3):231-237.

311. Douglas F, Petrie KJ, Cundy T, Horne A, Gamble G, Grey A. Differing perceptions of intervention thresholds for fracture risk: a survey of patients and doctors. *Osteoporos Int.* Aug 2012;23(8):2135-2140.

312. Siris ES, Gehlbach S, Adachi JD, et al. Failure to perceive increased risk of fracture in women 55 years and older: the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Osteoporos Int.* Jan 2011;22(1):27-35.

313. National Committee for Quality Assurance. *The State of Health Care Quality 2015.* Washington D.C. 2015.

314. Ulmner M, Jarnbring F, Topping O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg.* Jan 2014;72(1):76-82.

315. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* Jan 2015;30(1):3-23.

316. Kim DH, Rogers JR, Fulchino LA, Kim CA, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates and risk of cardiovascular events: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122646.

317. Dell RM, Adams AL, Greene DF, et al. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res.* Dec 2012;27(12):2544-2550.

318. Gedmintas L, Solomon DH, Kim SC. Bisphosphonates

and risk of subtrochanteric, femoral shaft, and atypical femur fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res.* Aug 2013;28(8):1729-1737.

319. Kim SC, Kim DH, Mogun H, et al. Impact of the US Food and Drug Administration's Safety-Related Announcements on the Use of Bisphosphonates after Hip Fracture. *J Bone Miner Res.* Mar 11 2016.

320. Black DM, Kelly MP, Genant HK, et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med.* May 13 2010;362(19):1761-1771.

321. Abrahamsen B. Older women who use bisphosphonate for longer than 5 years may have increased odds of a subtrochanteric or femoral shaft fracture, but absolute risk is low. *Evid Based Med.* Dec 2011;16(6):168-169.

322. Black DM, Rosen CJ. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med.* Jan 21 2016;374(3):254-262.

323. Reyes C, Hitz M, Prieto-Alhambra D, Abrahamsen B. Risks and Benefits of Bisphosphonate Therapies. *J Cell Biochem.* Jan 2016;117(1):20-28.

324. International Osteoporosis Foundation. *The Asia-Pacific Regional Audit: Epidemiology, costs and burden of osteoporosis in 2013.* Nyon, Switzerland 2013.

325. International Osteoporosis Foundation. *The Eastern European & Central Asian Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2010 2011.*

326. Kanis JA, Borgstrom F, Compston J, et al. SCOPE: a scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* Dec 2013;8(1-2):144.

327. Svedbom A, Hernlund E, Ivergard M, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* Dec 2013;8(1-2):137.

328. International Osteoporosis Foundation. *The Latin America Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2012.* Nyon, Switzerland 2012.

329. International Osteoporosis Foundation. *The Middle East & Africa Regional Audit: Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2011 2011.*

330. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int.* Mar 2005;16(3):229-238.

331. Osteoporosis Canada. Essential Elements of Fracture Liaison Services (FLS). <http://www.osteoporosis.ca/fls/wp-content/uploads/Osteoporosis-Canada-Essential-Elements-of-an-FLS.pdf>. Accessed 6 May 2016.

AUFRUF ZUM HANDELN

Die in diesem Bericht beschriebenen 10 Lücken bilden zusammen mit den jeweiligen Lösungen einen neuen globalen Leitfaden zur Bewältigung der katastrophalen Belastungen, die durch Fragilitätsfrakturen auf Weltbevölkerung und Weltwirtschaft zukommen werden. Auf nationaler Ebene können politische Entscheidungsträger, Berufsverbände von Gesundheitsfachkräften und nationale Osteoporose-Gesellschaften diesen Leitfaden einsetzen, um lokale Schwachstellen hinsichtlich der Bereitstellung von Best Practice für diejenigen Menschen zu identifizieren, denen sie verpflichtet sind. Wo nationale Strategien zur Schließung dieser Lücken erst entwickelt werden müssen, können die vielen internationalen Beispiele für klinische Richtlinien und Initiativen zur Qualitätssteigerung, die in diesem Bericht aufgezeigt wurden, wertvolle Anregungen liefern. Es muss aber betont werden, dass das vorliegende Dokument nicht dem Selbstzweck dient, sondern sich als Aufruf zum Handeln versteht. Bereits für viele der Probleme, mit denen wir zu kämpfen haben, sind die Lösungen ermittelt und zumindest in Teilen umgesetzt worden – allerdings noch nicht in völlig ausreichender Weise, um den heranrollenden Tsunami an Frakturen aufhalten zu können.

Um es mit den Worten Leonardo da Vincis zu sagen: „Es ist nicht genug, zu wissen – man muss auch anwenden. Es ist nicht genug, zu wollen – man muss auch tun.“ Der Zeitpunkt für ein optimales Management der Knochengesundheit ist gekommen.

AUTOREN **Nicholas C Harvey** MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton, UK

Eugene V McCloskey Sheffield Director of the MRC ARUK Centre for Integrated Research in Musculoskeletal Ageing, Metabolic Bone Centre, Northern General Hospital, Sheffield, UK

REDAKTEUR **Paul Mitchell** Synthesis Medical Limited and University of Notre Dame, Australia

GUTACHTER **Cyrus Cooper** MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, UK

HERAUSGEBERINNEN **Laura Misteli** IOF, **Catherine Laverty** IOF, **Judy Stenmark** IOF

DESIGN **Cristiano Bucek** IOF

DEUTSCHE BEARBEITUNG **Marko Ikonić**, BA

©2016 **International Osteoporosis Foundation**

weltosteoporosetag
20.Oktober

LIEBE DEINE
KNOCHEN

International Osteoporosis Foundation

rue Juste-Olivier, 9 •

CH-1260 Nyon - Switzerland

T +41 22 994 01 00 F +41 22 994 01 01

info@iofbonehealth.org

www.iofbonehealth.org

Offizielle Partner des Weltosteoporosetages 2016:

