

Osteoporose

# Epidemiologie, Risiko-Assessment und Behandlung

Die Skeletterkrankung Osteoporose führt über den Verlust von Knochensubstanz und die Zerstörung der Mikroarchitektur zu einer erhöhten Fragilität der Knochen (1). Frakturen treten bereits bei geringfügigem Trauma (z.B. Sturz aus dem Stand) oder spontan auf. Am häufigsten betroffen sind die Wirbelsäule, das proximale Femur, der distale Radius und der proximale Humerus (2). Diese Haupt-Frakturen, „major osteoporotic fractures“ genannt, machen rund 70% aller Osteoporose bedingten Frakturen aus (Abb. 1).

Das Lebenszeit Risiko, eine solche Fraktur zu erleiden, beträgt in der Schweiz mit 50 Jahren 51% (Frauen) bzw. 20% (Männer) (3). Diese Zahlen sind mit denjenigen aus den USA, einem Hochrisikoland für osteoporotische Frakturen, vergleichbar. Jährlich werden in der Schweiz rund 16 300 Frauen und 5600 Männer in Folge Osteoporose bedingter Frakturen hospitalisiert, wobei der Trend über die Jahre 2000 bis 2007 weiter anstieg (Abb. 2) (4).

Osteoporose gehört weiterhin zu den führenden kostenverursachenden Krankheiten in der Schweiz, wie der Vergleich mit anderen wichtigen chronischen Erkrankungen zeigt (Tab. 1). Mit Ausnahme von Hüftfrakturen, welche nahezu immer zur Hospitalisation führen, wird die Mehrzahl der osteoporotischen Frakturen in der Schweiz ambulant versorgt, darunter die Hälfte der proximalen Humerusfrakturen, zwei Drittel der distalen Radiusfrakturen und 80% aller klinisch symptomatischen Wirbelkörperfrakturen. Werden diese ambulant versorgten Frakturen mit in Betracht gezogen, ergibt sich ein gesamt Total an Osteoporose bedingten Frakturen, welches rund dem Zweifachen der hospitalisierten Frakturen entspricht (3) (Abb. 2).

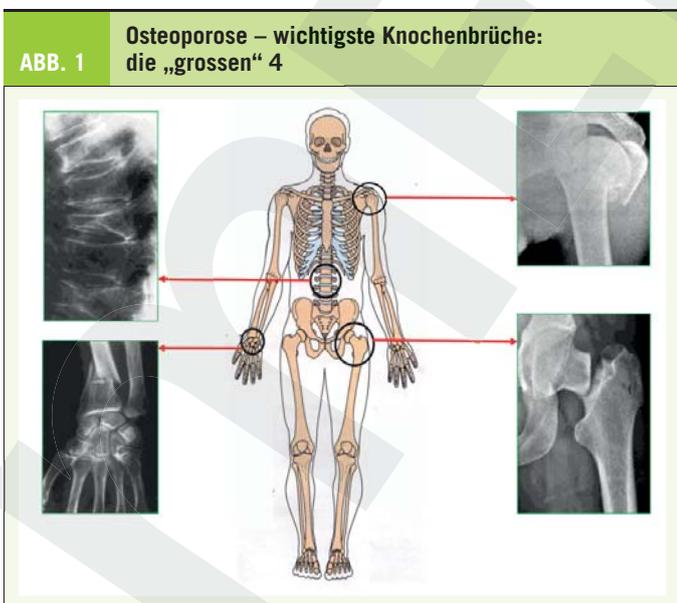


Prof. Dr. med. Kurt Lippuner  
Bern

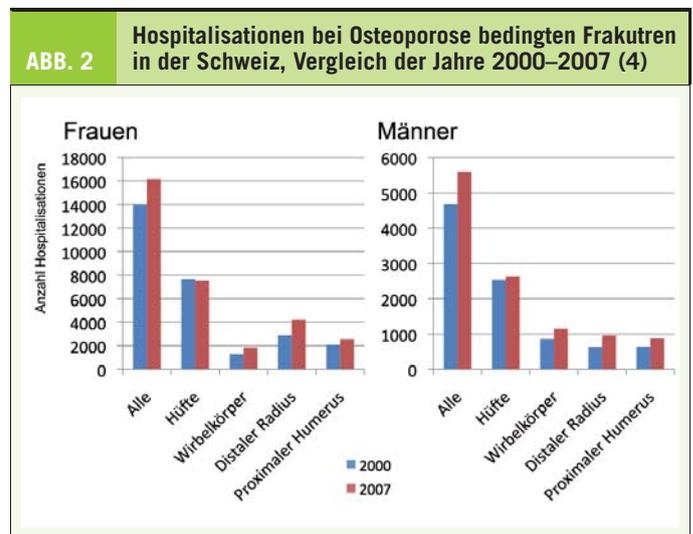
## Konsequenzen der Osteoporose-bedingten Frakturen

Frakturen beeinträchtigen die Lebensqualität massiv. Nach einer Hüftfraktur wird der Nutzwert in den ersten 2 Jahren von den Betroffenen selber zwischen 0,3 und 0,5 eingestuft, wobei 1 die vollständige Gesundheit und 0 der Tod bedeuten (6). Ungefähr die Hälfte aller Patienten mit Hüftfrakturen, welche vorher selbständig waren, werden teilweise oder völlig von fremder Hilfe abhängig was alltägliche Aktivitäten betrifft. Die Mortalität nach einer Hüftfraktur beträgt noch während des Krankenhausaufenthaltes 8% bei Frauen bzw. 15% bei Männern und liegt damit leicht höher als die Mortalität nach einem Herzinfarkt (7). Innerhalb der ersten 3 Monate nach Fraktur ist das Mortalitätsrisiko um einen Faktor 6 (Frauen) bis 8 (Männer) im Vergleich zu einer gleichaltrigen nicht-frakturierten Population erhöht (8). Interessanterweise bleibt diese erhöhte Mortalität bei Hüftfraktur-Patienten bis zu 10 Jahren nach dem Frakturereignis bestehen (9).

Nach frischen Wirbelfrakturen wird der Nutzwert von Betroffenen zwischen 0.7 und 0.8 angegeben. Auch Wirbelfrakturen können das Mortalitätsrisiko über eine Zeitspanne von bis zu 22 Jahren nach dem Ereignis erhöhen, bei den Frauen um das 2- bis 3-fache, bei den Männern um das 1.3- bis 1.5-fache innerhalb eines Jahres (9).



Prof. Kurt Lippuner



Akuthospitalisationen für ausgewählte chronische Erkrankungen in der Schweiz 2008 (prozentuale Veränderung seit dem Jahr 2000, nach [5])		
TAB. 1	Frauen	Männer
Wichtigste osteoporotische Frakturen *	16339 (+17%)	5634 (+21%)
Führende kardiovaskuläre Diagnosen **	11271 (+18%)	16378 (+30%)
COPD ***	4210 (-18%)	4934 (-28%)
Brustkrebs	7650 (-19%)	-

\* Frakturen von Hüfte, Wirbelkörper, distalem Radius und proximalem Humerus  
 \*\* Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz  
 \*\*\* Asthma, Emphysem, chronische Bronchitis

### Osteoporosediagnostik und Risiko-Assessment

Diagnostische Massnahmen dienen der Einschätzung des individuellen Frakturrisikos und der Erkennung sekundärer Osteoporosen. Im frühen Stadium verursacht Osteoporose keine Beschwerden. Daher ist eine „Case-Finding“ Strategie empfohlen, welche Hochrisiko-Personen identifizieren und diesen eine rechtzeitige Behandlung ermöglichen soll. Eine Indikation zur weiteren Abklärung ist bei erhöhtem Frakturrisiko (klinische Risikofaktoren), bereits erlittener Fraktur nach inadäquatem Trauma oder Vorliegen sekundärer Ursachen gegeben.

**Densitometrie:** Das Frakturrisiko steigt mit abnehmender Knochendichte kontinuierlich an (10). Eine Abnahme des Mineralgehaltes um eine Standardabweichung ist mit einem Risikogradienten von 2–5 verbunden (relatives Risiko). Die Knochendichte wird mittels Doppelenergie-Röntgenabsorptiometrie (DXA, Dual-X-Ray-Absorptiometry) ermittelt. Dabei werden sowohl für Frauen als auch für Männer die flächenbezogene Knochendichte (in g/cm<sup>2</sup>) und der T-score (Anzahl Standardabweichungen (SD) vom Durchschnittswert der Knochendichte bei jungen gesunden Frauen) der Lendenwirbelsäule, der Hüfte, des Radius und / oder der Tibia bestimmt. Ursprünglich für epidemiologische Zwecke (und nicht als Schwellenwerte für die Behandlung einer Osteoporose mit Medikamenten) gedacht, hat die WHO die Schwellenwerte für Osteoporose und Osteopenie anhand von folgenden, am Schenkelhals oder der Lendenwirbelsäule gemessenen T-scores definiert: T-Werte zwischen -1.0 und -2.49 SD = Osteopenie; T-Wert ≤ -2.5 SD = Osteoporose;

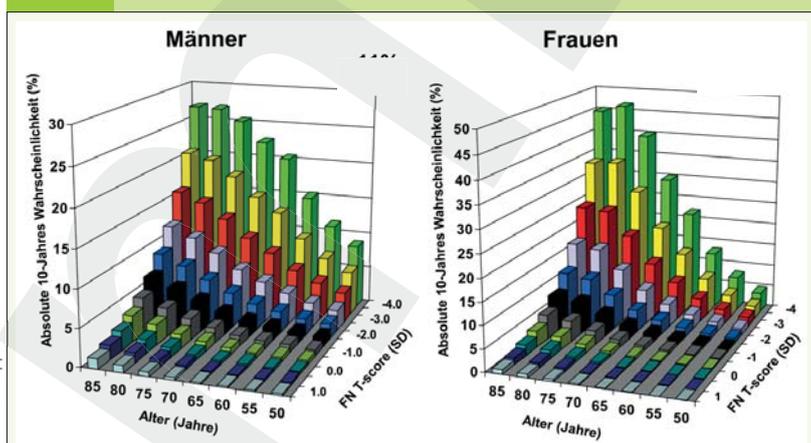
se; T-Wert ≤ -2.5 SD und prävalente Fraktur = schwere Osteoporose (10). Da die Knochendichte die wichtigste Determinante des Frakturrisikos darstellt, haben viele Behörden, auch diejenigen der Schweiz, eine reduzierte Knochendichte als Kriterium für die Vergütung einer Osteoporose-Therapie übernommen.

**FRAX®:** Neben der Knochendichte gibt es weitere Parameter, welche die Frakturwahrscheinlichkeit mitbestimmen (11). Unter Koordination der WHO wurde deshalb in den letzten Jahren der Frakturrisikorechner, FRAX®, entwickelt. An 9 primären prospektiven Bevölkerungskohorten in Europa, Nordamerika, Australien und Japan wurde der Einfluss der Knochendichte und der klinischen Risikofaktoren auf das Frakturrisiko analysiert (12). Der Einbezug letzterer in die Risikotestung führte zu einer Steigerung der Sensitivität ohne Einbusse in der Spezifität. Da einige Risikofaktoren sowohl das Mortalitäts- als auch das Frakturrisiko beeinflussen, werden beide landesspezifischen Parameter zur Berechnung der 10-Jahres Frakturwahrscheinlichkeit berücksichtigt. FRAX® ist in der Schweiz seit 2009 etabliert (3, 13). Der Computerbasierte Algorithmus berechnet die 10-Jahres Wahrscheinlichkeit einer der 4 Hauptfrakturen bei Osteoporose bzw. einer Hüftfraktur aufgrund der Angaben zu Geschlecht, Alter, BMI und folgenden dichotomen Risikofaktoren (ja/ nein): Fragilitätsfraktur in der Anamnese, Hüftfraktur eines Elternteils, derzeitiger Tabakkonsum, Alkoholkonsum ≥3 Einheiten täglich, Langzeiteinsatz von oralen Glukokortikosteroiden, rheumatoide Arthritis sowie weitere Ursachen einer sekundären Osteoporose. Zudem wird die am Schenkelhals gemessene Knochendichte eingetragen.

Das absolute 10-Jahresrisiko einer osteoporotischen Fraktur nimmt mit abnehmender Knochendichte, abnehmendem BMI und zunehmendem Alter sowohl bei Männern als auch bei Frauen stetig zu (13). Für eine in der Schweiz wohnhafte, 65-jährige Frau mit einem BMI von 25kg/m<sup>2</sup>, einem T-Score von -2.5 SD am Schenkelhals ohne anderweitige klinische Risikofaktoren beträgt es zum Beispiel 14%, bei einem Mann unter gleichen Bedingungen 11% (13) (Abb 2).

Weist die oben beschriebene Frau zusätzlich eine Familienanamnese mit Hüftfraktur seitens der Mutter oder des Vaters auf, so steigt ihr 10-Jahresrisiko auf 24% an. Hat sie zudem bereits selber eine Fraktur erlitten, beträgt es 38%, steht oder stand sie zusätzlich auch noch unter Langzeit Glukokortikosteroiden schnellst das Risiko auf 55% (13). Eine 10-Jahres Wahrscheinlichkeit von 15% wurde in der Schweiz kürzlich als kosteneffizienter Schwellenwert für den Beginn einer Osteoporose-Behandlung ermittelt (14).

ABB. 3 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine der Hauptfrakturen von in der Schweiz lebenden Frauen und Männern nach Alter und T-score (13)



**Konventionelles Röntgenbild und VFA (Vertebral Fracture Assessment):** Die konventionelle Röntgendiagnostik dient dem Nachweis frakturbedingter Deformierungen und wird auch im Rahmen differentialdiagnostischer Abklärungen eingesetzt. Zur morphologischen Beurteilung der Wirbelsäule sind Röntgenaufnahmen der BWS und der LWS (pa und seitlich) angezeigt. Vorbestehende Frakturen, insbesondere Wirbelkörperfrakturen sind ein entscheidender, von der Knochendichte unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten weiterer Frakturen und damit auch Parameter im FRAX® Kalkulator.

Alternativ zur konventionellen Röntgendiagnostik steht heute mit dem vertebralem Frakturassessment (VFA) eine kostengünstige und strahlenarme Untersuchung zur Erfassung vertebraler Deformationen zur Verfü-

gung. Das VFA ist ein morphometrisches Verfahren basierend auf der Densitometrie. Im lateralen Strahlengang können frakturrelevante Abschnitte der Wirbelsäule (Th6 bis L4) mit hoher Präzision dargestellt werden. Gemessen an der konventionellen Röntgendiagnostik zeigt das VFA eine hohe Sensitivität und Spezifität hinsichtlich Nachweis bzw. Ausschluss von Wirbelfrakturen (15).

**Labor:** Laboruntersuchungen dienen dem Ausschluss bzw. Nachweis sekundärer Osteoporoseursachen und differentialdiagnostisch in Frage kommender anderer Osteopathien (z.B. Osteomalazie). Sie sind indiziert bei Frakturen nach Bagatelltraumen, densitometrischer Osteoporose, oder wenn sich Hinweise für eine sekundäre Grunderkrankung aus Anamnese und/oder klinischer Untersuchung ergeben. Einige ausgewählte Fragestellungen und die entsprechend geeigneten Labor-Parameter sind in Tab. 2 zusammengefasst.

**Knochenumbaumarker:** Biochemische Marker des Knochenumbaus widerspiegeln die metabolische Aktivität des Knochens. Sie werden eingeteilt in Marker des Knochenabbaus und des Knochenbaus.

Der menopausale Östrogenabfall bewirkt einen Anstieg der Knochenumbauaktivität und ein Ungleichgewicht zwischen Knochen-An- und -Abbau, welches über mehrere Dekaden der Postmenopause fortschreitet und mit dem akzelerierten Knochenverlust und dem Frakturrisiko assoziiert ist. Eine grosse Zahl von Studien belegt, dass erhöhte Serum- bzw. Urinkonzentrationen der Knochenumbau-marker einen von der Knochendichte unabhängigen Risikofaktor für Frakturen darstellen (Abb. 4) (16). Zur Zeit sind biochemische Marker (noch) nicht im FRAX® Modell eingeschlossen. Die bisher verwendeten Marker und deren Voraussage von Frakturen waren zu heterogen und in den FRAX®-Kohorten nicht angewendet worden, weshalb die Interaktion mit den anderen in FRAX® verwendeten Variablen noch nicht klar ist. Dennoch können im klinischen Alltag bereits heute die Umbau-marker Aufschluss über die Dynamik des Geschehens im Knochen geben und im individuellen Fall den Therapie-Entscheid und die Therapiewahl beeinflussen.

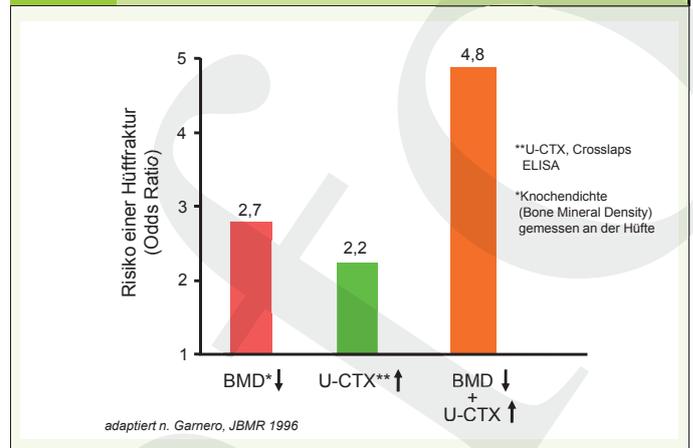
**Therapeutische Massnahmen**

Die heute in der Schweiz zugelassenen pharmakologischen Therapiemöglichkeiten zur Senkung des Frakturrisikos bei Osteoporose sind in Tabelle 3 zusammengestellt. Mit diesen Substanzen konnte in randomisierten kontrollierten Studien innert 3 Jahren das Wirbelfraktur Risiko gesenkt werden. Wichtig: in allen Studien wurden zusätzliche Calcium-Vitamin D Supplemente verabreicht.

Nicht für alle gezeigten Substanzen ist der Nachweis einer Senkung des nonvertebralen bzw. speziell des Hüftfrakturrisikos erbracht worden.

Die Tabelle zeigt den Empfehlungsgrad A der Substanzen für die einzelnen Frakturtypen bei der Osteoporose der postmenopausalen Frau. Grad A bedeutet eine "Soll" Empfehlung und stützt sich zumindest auf eine randomisierte kontrollierte Studie von insgesamt guter Qualität und Konsistenz, die sich direkt auf die jeweilige Empfehlung bezieht und nicht extrapoliert wurde (entsprechend den Evidenzklassen Ia und Ib gemäss Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ): Klasse Ia: Evidenz durch we-

**ABB. 4 Fraktur-Prädiktion mittels Knochendichte / biochemischem Knochenmarker allein bzw. kombiniert**



Die Knochendichte der Hüfte ist der beste einzelne Prädiktor von Hüftfrakturen. Auch eine erhöhte Knochenresorption hat einen prädiktiven Wert, wie zum ersten Mal in der prospektiven französischen EPIDOS Studie anhand der C-terminalen Telopeptide im Urin gezeigt wurde. 126 ältere Frauen mit Hüftfrakturen wurden mit je 3 gematchten Kontrollen verglichen (16).

nigstens eine Meta-Analyse auf der Basis methodisch hochwertiger, randomisierter, kontrollierter Studien. Klasse Ib: Evidenz aufgrund von mindestens einer ausreichend grossen, methodisch hochwertigen randomisierten, kontrollierten Studie.

Während bei etablierter Osteoporose der postmenopausalen Frau heute Bisphosphonate oder der RANK-Ligand Antikörper Denosumab Substanzen der ersten Wahl darstellen, können die selektiven Östrogenrezeptormodulatoren Raloxifen und Bazedoxifen bereits relativ früh eingesetzt werden, nämlich bei Osteopenie, sofern ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt. Teriparatid wiederum, die einzige knochenanabole Substanz zur Behandlung der Osteoporose in der Schweiz, ist aufgrund geltender Limitatio ausschliesslich als second-line Option einsetzbar, nämlich dann, wenn trotz 6-monatiger Therapie mittels Bisphosphonat, SERM oder Denosumab mindestens eine weitere Wirbelfraktur aufgetreten ist.

Denosumab fängt den Rezeptor Aktivator des nukleären Faktors Kappa B-Ligand vor dessen Bindung an seinen Rezeptor ab und

**TAB. 2 Ausgewählte Laboruntersuchungen zum Ausschluss/ Nachweis sekundärer Osteoporoseursachen und zur Differenzialdiagnose anderer Osteopathien**

Mögliche Aetiologie	Parameter
Hypogonadismus	Klinik, FSH, LH, bei Männern: freies Testosteron
Hyperparathyroidismus	Ionisiertes Calcium, Intact PTH
Hyperthyreose	TSH, je nach Resultat f-T3/T4
Hypercortisolismus	Bei klinischem Verdacht: Nüchterncortisol im Serum
Plasmozytom	BSR, Serum-Eiweiss-Elektrophorese
Weitere Malignome	Differenziertes Blutbild
Mastozytose	Serum-Tryptase, N-Methylhistamin und 1,4-Methylimidazolessigsäure im Urin
Osteomalazie	Alkalische Phosphatase, Serum -25-OH-Vitamin D
Renale Pathologie	Creatinin (Clearance), Urin-pH (Renal Tubuläre Azidose)
Malabsorption	Sprue-Serologie (Gliadin AK, Transglutaminase-AK)

hemmt dadurch die Differenzierung und Reifung von Osteoklastenvorstufen und verkürzt das Überleben der reifen Osteoklasten. Bisphosphonate hingegen werden zuerst in den Knochen eingelagert, um dort von aktiven Osteoklasten während des Resorptionsvorganges aufgenommen zu werden, wo sie dann durch Hemmung bestimmter Enzyme wesentliche Membranfunktionen der Osteoklasten stören, deren Resorptionsfähigkeit behindern und zur verfrühten Apoptose der Osteoklasten führen.

Wann soll/kann welches Medikament eingesetzt werden?

Abbildung 5 zeigt, dass verschiedene Patienten-bezogene Kriterien mit unterschiedlichen Eigenschaften des Medikaments interagieren. Unter Berücksichtigung all dieser Faktoren schränkt sich für einen individuellen Patienten die Medikamentenwahl oft ein.

So ist z.B. beim Mann mit densitometrischer Osteoporose und/oder einer erstmaligen Fragilitätsfraktur und akuter Problematik des oberen GI Traktes Zoledronat, 5 mg als jährliche Kurzinfusion die beste und gleichzeitig einzige Option. Zoledronat weist zuvor unerreichte Frakturdaten (als primärer Endpunkt) bei Männern aus (17) und ist zur Behandlung der Osteoporose beim Mann zugelassen, die intravenöse Verabreichung ist auch bei GI Beschwerden möglich. Demgegenüber kommen die peroralen Bisphosphonate Alendronat und Risedronat, welche zwar die Indikation der Osteoporose beim Mann auch haben, aufgrund des Nebenwirkungsprofils und ihrer Absorption im oberen GI-Trakt primär nicht in Frage und die übrigen Substanzen sind entweder beim Mann nicht zugelassen (Calcitonin, Ibandronat, Denosumab, SERM) oder erfüllen die Limitatio nicht und werden daher in diesem Fall nicht aus der obligatorischen Krankenversicherung rückerstattet (Teriparatid).

Als weiteres Beispiel könnte eine Frau mit einer Osteopenie und erhöhtem Frakturrisiko unter adjuvanter Therapie mit einem Aromatasehemmer bei Mammakarzinom von einer Behandlung mit Denosumab profitieren, welches in dieser Indikation zugelassen ist, eine günstige Wirkung am Knochen gezeigt hat und die Limitatio erfüllt. Als zweite Option käme noch Alendronat in Frage, welches keine Limitatio besitzt. Da erst eine Osteopenie vorliegt, würden in diesem Fall jedoch weder Zoledronat noch Ibandronat von der Kasse übernommen. Der Nachweis des erhöhten Frakturrisikos allein legitimiert also nicht den Einsatz aller Medikamente gleichermaßen, sondern es gilt, die spezifischen Indikationen und Limitationen der einzelnen Präparate mit in Betracht zu ziehen.

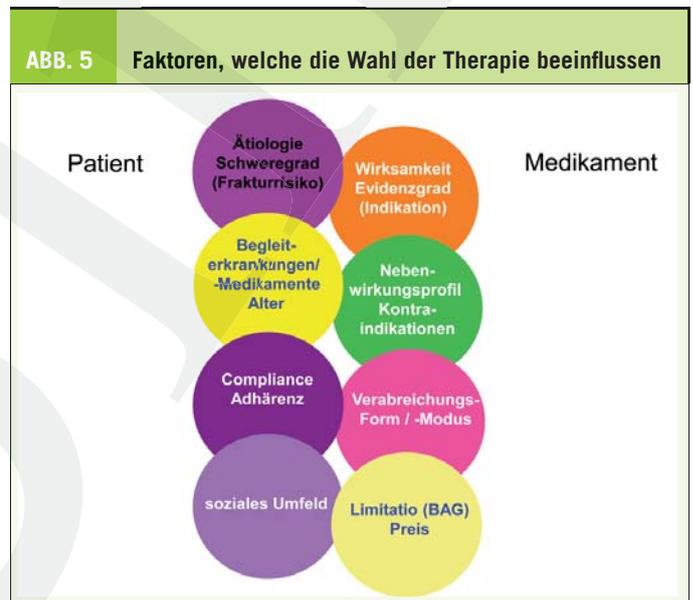
Zusätzlich zu obgenannten Therapien werden als allgemeine Massnahmen der Erhalt der Mobilität, das Vermeiden von Stürzen und die Korrektur von Ernährungsdefiziten, speziell bezüglich Calcium, Vitamin D und Protein empfohlen: die Zufuhr von mindestens 1000mg Calcium, 800 IE Vitamin D und 1g/kg Körpergewicht Protein pro Tag sollten gewährleistet sein.

**Prof. Dr. med. Kurt Lippuner**  
 Universitätspoliklinik für Osteoporose  
 Inselspital, 3010 Bern  
 kurt.lippuner@insel.ch

**Literatur**  
 am Online-Beitrag unter: [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

Evidenzgrad der Wirksamkeit verschiedener Substanzen zur Senkung des Frakturrisikos bei postmenopausaler Osteoporose			
Substanz	Wirbelfrakturen	Nicht-vertebrale Frakturen	Hüftfrakturen
Bisphosphonate			
Alendronat	A	A	A
Ibandronat	A	A#	na
Risedronat	A	A	A
Zoledronat	A	A	A
Calcitonin	A	na	na
Denosumab	A	A	A
Selektive Östrogen Rezeptor Modulatoren			
Bazedoxifen	A	na	na
Raloxifen	A	na	na
Teriparatid	A	A	na

A: Evidenzgrad; #: post-hoc Analyse in einem subset von Patientinnen mit extrem niedriger Knochendichte; na: nicht adäquat evaluiert



Prof. Kurt Lippuner

**Take-Home Message**

- ◆ Osteoporose belastet das Gesundheitswesen in zunehmendem Mass
- ◆ Die rechtzeitige Abklärung gefährdeter Personen mittels DXA hat einen hohen Stellenwert im Management der Krankheit
- ◆ Der Algorithmus FRAX® ermöglicht, basierend auf Knochendichte und weiteren Risikofaktoren, die Berechnung der individuellen 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer der vier wichtigsten Frakturen: Wirbel-, Hüft-, Humerus- und Vorderarmfrakturen
- ◆ Eine kosteneffiziente Behandlung ist in der Schweiz ab einem 10-Jahresrisiko von 15% möglich
- ◆ Therapeutisch steht die Hemmung des Knochenabbaus mittels Bisphosphonaten oder dem RANK-Ligand Antikörper Denosumab im Vordergrund
- ◆ SERMs können Dank einer grosszügigeren Limitatio bereits in Frühstadien, d.h. bei Osteopenie und Vorliegen eines erhöhten Frakturrisikos eingesetzt werden
- ◆ Die einzige in der Schweiz zugelassene knochenanabole Substanz, Teriparatid, ist ausschliesslich als second-line Medikament kassenpflichtig

**Literatur:**

1. (1993) Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94:646-650.
2. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al (2008) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 19:399-428.
3. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R (2009) Remaining lifetime and absolute 10-year probabilities of osteoporotic fracture in Swiss men and women. *Osteoporos Int* 20:1131-1140.
4. Lippuner K, Popp AW, Schwab P, et al (2011) Fracture hospitalizations between years 2000 and 2007 in Switzerland: a trend analysis. *Osteoporos Int* 22:2487-97.
5. Lippuner K, Grifone S, Schwenkglens M, et al. (2012) Comparative trends in hospitalizations for osteoporotic fractures and other frequent diseases between 2000 and 2008. *Osteoporos Int* 23:829-39.
6. Lips P, van Schoor NM (2005) Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 16:447-55.
7. Trombetti A, Herrmann F, Hoffmeyer P, Schurch MA, Bonjour JP, Rizzoli R (2002) Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. *Osteoporos Int* 13:731-737.
8. Haentjens P, Magaziner J, Colon-Emeric CS, et al (2010) Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men. *Ann Intern Med* 152:380-390.
9. Hasserijs R, Karlsson MK, Jonsson B, Redlund-Johnell I, Johnell O (2005) Long-term morbidity and mortality after a clinically diagnosed vertebral fracture in the elderly--a 12- and 22-year follow-up of 257 patients. *Calcif Tissue Int* 76:235-242.
10. Kanis JA (2002) Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 359:1929-36.
11. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, et al (2005) Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 16:581-9.
12. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al (2007) The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 18:1033-46.
13. Lippuner K, Johansson H, Kanis JA, Rizzoli R (2010) FRAX® assessment of osteoporotic fracture probability in Switzerland. *Osteoporos Int* 21:381-9.
14. Lippuner K, Johansson H, Borgström F, Kanis JA, Rizzoli R (2012) Cost-effective intervention thresholds against osteoporotic fractures based on FRAX® in Switzerland. *Osteoporos Int* (Epub ahead of print).
15. Schousboe JT, Vokes T, Broy SB, et al (2008) Vertebral Fracture Assessment: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 11:92-108.
16. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al (1996) Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 11:1531-8.
17. Boonen S, Kaufman JM, Réginster JY, Rizzoli R, Lippuner K, Vanderschueren D, Bucci-Rechtweg C, Antunez O, Papanastasiou P, Su G, Incera E, Orwoll E. Antifracture efficacy and safety of once-yearly zoledronic acid 5 mg in men with osteoporosis: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. Abstract at the ECCE011-IOF European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis, 26 March 2011, Valencia.