



In der Rubrik „Osteoporose-Update“ referiert und kommentiert Herr Prof. Dr. Johannes Pfeilschifter, Essen, für Sie aktuelle internationale Literatur.

Eine Hyponatriämie ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine Osteoporose: Präklinische Daten und Daten der NHANES-III-Erhebung

Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y et al. Hyponatremia-Induced Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009 Sep 14. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Die Prävalenz einer chronischen Hyponatriämie in der älteren Bevölkerung ist hoch. Häufige Ursachen sind die Einnahme von Diuretika und das Syndrom der inappropriaten antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH). Verbalis et al. haben in einem Rattenmodell für SIADH und in der Dritten Nationalen Gesundheits- und Ernährungserhebung in den USA (NHANES-III) die Auswirkungen einer Hyponatriämie auf den Knochenstoffwechsel untersucht.

Ergebnisse: Im Tiermodell führte eine 3-monatige Hyponatriämie zu einer signifikanten 30%igen Reduktion der DXA-Knochendichte am Femur im Vergleich zu normonatriämischen Kontroll-Tieren. Ergänzende Untersuchungen mittels hochauflösendem CT zeigten eine ausgeprägte Reduktion sowohl der trabekulären als auch der kortikalen Knochenmasse. Histomorphometrisch war die Knochenresorption vermehrt und die Knochenneu-

bildung vermindert. In der NHANES-III-Erhebung war eine milde Hyponatriämie in linearen Regressionsmodellen auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Rasse, BMI, physikalische Aktivität, Diuretika-Gebrauch, Rauchen und Serum-25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Osteoporose am proximalen Femur nach der WHO-Definition der Osteoporose (DXA-T-Wert $\leq -2,5$) verbunden (Odds Ratio 2,85; 95% KI 1,03–7,86, $p < 0,01$).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine chronische Hyponatriämie mit einer Reduktion der Knochenmasse einhergeht.

Kommentar

Die experimentellen Daten und die Auswertungen der NHANES-III-Studie zeigen übereinstimmend, dass eine Hyponatriämie ein Risikofaktor für eine Osteoporose ist. Aufgrund der hohen Prävalenz milder Hyponatriämien in der älteren Bevölkerung ist dies von genereller Bedeutung. Vorangegangene Studien hatten auch für den Gebrauch von Schleifendiuretika einen vermehrten Knochenverlust gezeigt, was sich möglicherweise teilweise über eine Hyponatriämie erklären ließe (1). In der jetzigen Studie fand sich ein vermehrtes Risiko für eine Osteoporose auch nach Adjustierung für einen Diuretika-Gebrauch, sodass dies, zumindest teilweise, für einen direkten schädlichen Effekt der Hyponatriämie auf den Knochenstoffwechsel spricht. Die Ergebnisse der Studie sollten ein zusätzlicher Anreiz sein, milde Hyponatriämien im Alter zu vermeiden, zumal es einige Berichte gibt, die zeigen, dass milde Formen einer Hyponatriämie auch mit einer Gangunsicherheit und vermehrten Stürzen verbunden sind und somit auch über diesen Mechanismus zu einer Erhöhung der Frakturrate führen können.

Literatur

1. Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA et al.; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Arch Intern Med* 2008; 168 (7): 735–740.

Eine Hyponatriämie ist ein Risikofaktor für Frakturen

Kinsella S, Moran S, Sullivan MO et al. Hyponatremia Independent of Osteoporosis is Associated with Fracture Occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (2): 275–280. [Epub 2010 Jan 7]

Evidenzgrad 2- Oxford

Fragestellung und Methoden: Kinsella et al. haben in einer retrospektiven Studie die Assoziation einer Hyponatriämie mit der Frakturinzidenz und einer Osteoporose untersucht. Untersucht wurden 1408 Frauen, die sich im Zeitraum zwischen dem 1. September 2006 und dem 11. April 2007 konsekutiv einer Knochendichtemessung (Lunar iDXA) unterzogen hatten und für die Laborwerte zur Verfügung standen. Die selbstberichteten Frakturen wurden durch Röntgenaufzeichnungen oder Klinikberichte verifiziert. Die Analyse erfolgte mithilfe eines logistischen Regressions-Modells.

Ergebnisse: Die mittlere Serumnatriumkonzentration betrug 140,6 ($\pm 3,0$) mmol/L. Bei 59 Frauen (4,2%) lag die Natriumkonzentration < 135 mmol/L. Bei 45% der Frauen lag eine Osteoporose vor. Achtzehn Prozent der Frauen wiesen prävalente Frakturen auf. Eine Hyponatriämie war bei 8,7% der Frauen mit Vorfrakturen nachweisbar, aber nur bei 3,2% der Frauen ohne Vorfrakturen ($p < 0,001$). In multivariaten logistischen Regressionsanalysen fand sich auch nach Adjustierung für Alter, T-Wert, Niereninsuffizienz, Risikofaktoren (Amenorrhö, amilienvorgeschichte, regelmäßiger Gebrauch von Kortikosteroiden, Rauchen, Alkohol, Lebererkrankungen, niedrige Kalziumzufuhr) und Osteoporosetherapie (Kalzium- und Vitamin-D-Supplemente, Antiresorptiva, Hormontherapie) ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Frakturrate und einer Serumnatriumkonzentration < 135 versus ≥ 135 mmol/L ($p < 0,01$).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine milde Hyponatriämie ein einfach zu identifizierender und potenziell beherrschbarer Risikofaktor für Frakturen ist.

Kommentar

Die Ergebnisse der Studie von Kinsella et al. ergänzen sich gut mit denen der Studie von Verbalis et al. (1) in Bezug auf die Bedeutung einer milden Hyponatriämie als Osteoporose- und Frakturrisiko. Häufig sind milde Hyponatriämien Folge einer Diuretikatherapie oder eines Syndroms der inappropriaten ADH-Sekretion und lassen sich gut beheben. Vorangegangene Studien hatten auch bei Personen mit Schleifendiuretika eine erhöhte Frakturinzidenz gezeigt (2, 3). Es bleibt zwar letztlich offen, ob es sich hier um eine assoziative oder eine kausale Beziehung handelt und ob eine Normalisierung der Serumnatriumkonzentration zu einer Verminderung von Frakturen führt. Die derzeitige Datenlage lassen diese Annahmen aber vermuten, sodass die Bestimmung von Serumnatrium neben Serum-Kalzium und -Phosphat ein weiterer Bestandteil der Labordiagnostik bei der Abklärung einer Osteoporose sein sollte.

Literatur

1. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, Tian Y, Adams DJ, Carter EA, Resnick HE. Hyponatremia-Induced Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009 Sep 14. [Epub ahead of print]
2. Lim LS, Fink HA, Blackwell T, Taylor BC, Ensrud KE. Loop diuretic use and rates of hip bone loss and risk of falls and fractures in older women. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57 (5): 855–862.
3. Carbone LD, Johnson KC, Bush AJ et al. Loop diuretic use and fracture in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2009; 169 (2): 132–140.

Schmerzreduktion durch Kapazitive-Kopplung-Elektrostimulation?

Rossini M, Viapiana O, Gatti D et al. Capacitively Coupled Electric Field for Pain Relief in Patients with Vertebral Fractures and Chronic Pain. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468 (3): 735–740. [Epub 2009 Sep 15]

Evidenzgrad 1– SIGN

Fragestellung und Methoden: Rossini et al. haben 51 postmenopausale Frauen mit multiplen Frakturen und chronischen Schmerzen randomisiert entweder einer Elektrostimulation mit einem Osteospine-

Gerät (aktive Gruppe) oder einer Niedrig-Intensitäts-Elektro-Pulstherapie (Kontrollgruppe) zugeführt. Beide Geräte waren so konstruiert, dass sie sich nicht voneinander unterscheiden. Zwanzig Patienten der aktiven Gruppe und 21 Patienten der Kontrollgruppe (80 %) beendeten die 3-monatige Studie.

Ergebnisse: Die mittleren VAS-Werte für Schmerz und die Scores für die Lebensqualität nach dem Lebensqualitätsfragebogen der European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO) verbesserten sich in beiden Gruppen. Zwischen beiden Gruppen zeigte sich kein Unterschied in der Veränderung der VAS-Stärke oder des QUALEFFO-Scores. Allerdings war der Prozentsatz der Patienten, bei denen eine Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika aufgrund der Schmerzreduktion abgesetzt werden konnte, bei den mittels kapazitiver Kopplung-Elektrostimulation behandelten Patienten größer als in der Kontrollgruppe.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine Kapazitive-Kopplung-Elektrostimulation möglicherweise den Gebrauch von Analgetika bei Patienten mit schmerzhaften Wirbelkörperfrakturen reduzieren kann.

Kommentar

Es gibt leider nur sehr wenige randomisierte Studien zu der Wirkung physikalischer Maßnahmen bei Patienten mit einer schmerzhaften Osteoporose. Die Studie von Rossini et al. ist deshalb zwar erwähnenswert, erlaubt aber leider qualitativ keine eindeutigen Aussagen. Weitere Studien auf diesem Gebiet sind wünschenswert.

Hüft-Geometrie als unabhängiger Prädiktor von proximalen Femurfrakturen

Lacroix AZ, Beck TJ, Cauley JA et al. Hip structural geometry and incidence of hip fracture in postmenopausal women: what does it add to conventional bone mineral density? *Osteoporos Int* 2009 Sep 15. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Die Anatomie des proximalen Femurs bestimmt das Risiko für proximale Femurfrakturen wesentlich mit. Lacroix et al. haben bei 10 290 postmenopausalen Frauen der WHI-Studie (Women's Health Initiative) untersucht, ob die DXA-basierte Bestimmung geometrischer Parameter der proximalen Femurregion ein von der Knochendichte und den traditionellen klinischen Risikofaktoren unabhängiger Risikofaktor für proximale Femurfrakturen ist. Bestimmt wurden die Fläche, der äußere Durchmesser, das Flächenmoment 1. Grades, die durchschnittliche Kortikalisdicke und die Knickfestigkeit („Buckling Ratio“) im Bereich von Schenkelhals, intertrochantärer Region und Schaftregion. Mithilfe von Cox Proportional Hazard Modellen wurden die Hazard Ratios für die einzelnen Parameter und für abgeleitete Parameter aus den 15 bestimmten Einzelparametern ermittelt.

Ergebnisse: Während der 11-jährigen Verlaufsbeobachtung traten bei den Studienteilnehmerinnen 147 proximale Femurfrakturen und 1300 andere klinische Frakturen auf. Nach Adjustierung für Alter, Körpergröße, klinischen Risikofaktoren und der Flächenknochendichte erwiesen sich die äußeren Durchmesser der intertrochantären Region und des Schaftes als unabhängige Prädiktoren von proximalen Femurfrakturen mit Hazard Ratios pro Standardabweichung nach oben von 1,61 (95 % KI 1,25–2,08) für die intertrochantäre Region und 1,36 (95 % KI 1,06–1,76) für die Schaftregion. Auch die mittlere „Buckling Ratio“ war ein unabhängiger Prädiktor inzidenter proximaler Femurfrakturen mit einer Hazard Ratio von 1,43 (95 % KI 1,10–1,87) für die intertrochantäre Region und 1,24 (95 % KI 1,00–1,55) für die Schaftregion. Die aus den Einzelparametern abgeleiteten Summenparameter waren den Einzelparametern in Hinblick auf die Prädiktion proximaler Femurfrakturen nicht überlegen.

Schlussfolgerungen: Die Autoren folgern, dass vor allem der intertrochantäre äußere Durchmesser und die intertrochantäre „Buckling Ratio“ geeignet sind, unabhängig von der Knochendichte und klinischen Risikofaktoren proximale Femurfrakturen vorherzusagen.

Kommentar

Mit der WHI-Studie liegen nun die Daten einer weiteren prospektiven epidemiologischen Studie vor, in denen sich strukturelle geometrische Parameter als von den traditionellen klinischen Risikofaktoren und der Knochendichte unabhängiges mäßiges Zusatzrisiko für proximale Femurfrakturen erweisen. Die Einbeziehung geometrischer Parameter des proximalen Femurs erlaubt bei Personen mit einem besonders hohen Risiko für proximale Femurfrakturen (multiple Stürze, Alter > 80 Jahre) vermutlich eine präzisere prognostische Bestimmung des 10-Jahresfrakturrisikos. Ob dieses Zusatzrisiko durch eine spezifische medikamentöse Therapie beeinflusst werden kann, bleibt unklar.

Assoziation zwischen der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration und proximalen Femurfrakturen bei älteren Männern

Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE et al.; for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Serum 25 Hydroxy Vitamin D and the Risk of Hip and Non-spine Fractures in Older Men. *J Bone Miner Res* 2009 Sep 23. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Cauley et al. haben im Rahmen der MrOs-Studie bei älteren Männern den Zusammenhang zwischen der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration und der nonvertebralen Frakturinzidenz über einen mittleren Zeitraum von 5,3 Jahren untersucht. Mittels einer Nested Fall-Kontrollstudie wurde die Vitamin-D-Serumkonzentration der 436 Männer mit inzidenten nonvertebralen Frakturen einschließlich 81 proximalen Femurfrakturen mit der Vitamin-D-Serumkonzentration von 1608 repräsentativen Männern ohne inzidente Frakturen verglichen. Serum-25-Hydroxy-Vitamin D₂ und D₃ wurden bei Studienbeginn mittels Massenspektrometrie gemessen. Mithilfe modifizierter Cox Proportional Hazard Analysen wurde in multivariaten Modellen die Hazard Ratio für Frakturen ermittelt. Die

multivariaten Modelle enthielten Alter, Klinik, Jahreszeit, ethnische Herkunft, Gewicht, Größe und physikalische Aktivität als Variablen.

Ergebnisse: Die mittlere totale 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration im Serum betrug $24,6 \pm 7,8$ ng/ml bei den Männern mit nichtvertebralen Frakturen, $21,5 \pm 7,9$ ng/ml bei den Männern mit proximalen Femurfrakturen und $25,2 \pm 7,8$ bei den Männern ohne inzidente Frakturen (nichtvertebrale Frakturen versus Kontrollen $p=0,14$; proximale Femurfrakturen versus Kontrollen, $p<0,0001$). Pro Standardabweichung niedrigerer Vitamin-D-Konzentration stieg die Hazard Ratio für proximale Femurfrakturen rechnerisch 1,6-fach an (95 % KI 1,18–2,17). Verglichen mit den Männern, deren totale 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration im obersten Quartil lag (≥ 28 ng/ml), betrug die Hazard Ratio für proximale Femurfrakturen bei Männern mit 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen im untersten Quartil (< 20 ng/ml) 2,36 (95 % KI 1,08–5,15; p Trend = 0,009). Nach Adjustierung für die Knochendichte am proximalen Femur kam es zu einer mehr als 50%igen Abschwächung dieser Assoziation (p Trend = 0,065).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine niedrige 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration bei älteren Männern mit einem erhöhten Risiko für proximale Femurfrakturen assoziiert ist.

Kommentar

Die Studie zeigt für ältere Männer mit 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentrationen < 19 ng/ml (1. Quartil) ein 2,4-fach erhöhtes Risiko für proximale Femurfrakturen im Vergleich zu Männern mit 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen im obersten Quartil. Für andere nichtvertebrale Frakturen wurde kein Zusammenhang gefunden. Interessanterweise war die Erhöhung des Risikos in dieser Studie nicht von der Zahl der Stürze abhängig. Dagegen verminderte eine Adjustierung für die Knochendichte das Risiko deutlich, was darauf hindeutet, dass der Zusammenhang zwischen Vitamin D und Frakturen möglicherweise doch anteilmäßig mehr durch die Veränderungen der Knochendichte erklärbar ist, als bisher ver-

mutet wurde. Von besonderer Bedeutung ist die Frage, ab welcher Schwellenkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin-D das Frakturrisiko nicht mehr oder nur noch marginal erhöht ist. Für 25-Hydroxy-Vitamin-Konzentrationen zwischen 19 und 25 ng/ml (2. Quartil) fand sich in der Studie eine Tendenz zu einer Zunahme des Frakturrisikos je nach Art der Adjustierung auf das ca. 1,4–1,5-Fache gegenüber dem höchsten Quartil. Für 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen zwischen 25 und 30 ng/ml (3. Quartil) fand sich dagegen auch keine Tendenz mehr für ein erhöhtes Frakturrisiko verglichen mit 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen im obersten Quartil (> 29 ng/ml). Die Arbeit stimmt somit gut mit den Ergebnissen anderer Studien überein, die die Schwelle für ein relevant erhöhtes Frakturrisiko bei Serumkonzentrationen zwischen 20 und 30 ng/ml vermuten lassen.

Eine Kox- oder Gonarthrose ist mit einem größeren Knochendichteverlust verbunden

Ding C, Cicuttini F, Boon C et al. Knee and Hip Radiographic Osteoarthritis Predict Total Hip Bone Loss in Older Adults: A Prospective Study. *J Bone Miner Res* 2009 Oct 12. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Ding et al. haben bei 867 Personen einer Zufallsstichprobe über einen Zeitraum von 2,6 Jahren untersucht, welchen Einfluss eine Coxarthrose bzw. Gonarthrose auf die DXA-Knochendichte am proximalen Gesamtfemur hat. Die Studienteilnehmer waren im Mittel 62 Jahre alt (Altersspanne 51–80 Jahre). Neunundvierzig Prozent der Teilnehmer waren weiblich. Radiologisch wurde die Verringerung des Hüft- und Kniegelenkspalts und der Osteophyten in beiden Beiden mithilfe des Altman Atlas bezüglich des Schweregrades von 0 bis 3 graduiert.

Ergebnisse: Die Prävalenz einer radiographisch nachweisbaren Arthrose war hoch. Sie betrug 45 % für das Hüftgelenk und 68 % für das Kniegelenk. In den multivariaten Analysen waren das Ausmaß der Koxarthrose links und rechts, und das Ausmaß der Osteophyten am rechten Femur, die

Kombination des Schweregrads einer Koxarthrose rechts und links und der Osteophyten im Kniegelenk unabhängig voneinander und von den Gelenkschmerzen mit dem Ausmaß des Knochenverlusts am Gesamtfemur assoziiert.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass ältere Personen mit einer radiografisch nachgewiesenen Hüft- oder Kniegelenksarthrose unabhängig von den klinischen Beschwerden einen höheren Knochenverlust aufweisen als Personen ohne eine Kox- oder Gonarthrose.

Kommentar

Diese größere epidemiologische Studie zeigt einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen und dem Schweregrad einer Gonarthrose und einer Koxarthrose und der Abnahme der Knochendichte am proximalen Femur im Verlauf. Die Beziehung zwischen einer Knie- und Hüftgelenksarthrose und einem Knochenverlust an der Hüfte war sowohl im Querschnitt als auch im Längsschnitt nachweisbar. Sie zeigte sich im Querschnitt auch an der LWS. Dass sich keine Beziehung im Längsschnitt an der LWS zeigt, ist durch die Messartefakte gut erklärbar und mindert die Bedeutung der Ergebnisse nicht. Das Ausmaß der Knochendichteunterschiede zwischen schweren Arthrosen im Vergleich zu keiner Arthrose ist mit etwa fünf Prozent an der LWS und der Hüfte durchaus klinisch relevant. Der Mechanismus bleibt unklar. Die Autoren diskutieren mögliche gemeinsame Mechanismen wie Entzündung, Genetik und den Einfluss der residualen Östrogene, die sowohl die Progredienz einer Arthrose als auch die Progredienz einer Osteoporose beeinflussen könnten. Schmerzen alleine scheinen die Beziehung nicht zu erklären, sie bilden die Arthrose-bedingte Einbuße an Funktionalität aber möglicherweise nur ungenügend ab. Arthrose-bedingte Einschränkungen der Funktionalität könnten bei älteren Männern und Frauen gut einen Teil des Altersverlusts des Knochens erklären oder über gemeinsame Pathomechanismen mit dem Ausmaß des Knochenverlusts im Alter assoziiert sein. Die Studie kann aber keine eindeutige Aussage dazu machen, ob eine Gonarthrose oder eine Koxarthrose ein von den traditionellen klinischen Risikofaktoren unabhängiger Prädiktor von Frakturen ist, sodass hierzu weitere Studien erforderlich sind.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind ein starker Risikofaktor für proximale Femurfrakturen

Sennerby U, Melhus H, Gedeberg R et al. Cardiovascular diseases and risk of hip fracture. *JAMA* 2009; 302 (15): 1666–1673.

Evidenzgrad 1b Oxford

Fragestellung und Methoden: Sennerby et al. haben in einer Kohorte von 31 936 schwedischen Zwillingen, die zwischen 1914 und 1944 geboren wurden, ab dem 50. Lebensjahr zwischen 1964 und 2005 prospektiv mittels Cox Proportional Hazard Regressionsmodellen die Assoziation zwischen einer kardiovaskulären Erkrankung und proximalen Femurfrakturen untersucht. Der Hauptzielparameter war die Zeit bis zum Auftreten einer proximalen Femurfraktur nach der Diagnosestellung einer kardiovaskulären Erkrankung.

Ergebnisse: Die absolute Rate an proximalen Femurfrakturen betrug 12,6 pro 1000 Personen-Jahre nach der Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz, 12,6 pro 1000 Personen-Jahre nach einem apoplektischen Insult, 6,6 pro 1000 Personen-Jahre nach der Diagnosestellung einer peripheren Arteriosklerose, und 5,2 pro 1000 Personen-Jahre nach der Diagnosestellung einer ischämischen Herzerkrankung, verglichen mit 1,2 pro 1000 Personen-Jahre für Personen ohne eine kardiovaskuläre Erkrankung. Die multivariat-adjustierte Hazard Ratio für eine proximale Femurfraktur nach der Diagnose einer Herzinsuffizienz betrug 4,40 (95% KI 3,43–5,63), nach einem Schlaganfall 5,09 (95% KI 4,18–6,20), nach der Diagnose einer peripheren Arteriosklerose 3,2 (95% KI 2,28–4,50) und nach Diagnosestellung einer ischämischen Herzerkrankung 2,32 (95% KI 1,91–2,84). Eineiige Zwillinge ohne eine Herzinsuffizienz oder einen apoplektischen Insult hatten ebenfalls eine erhöhte Rate an proximalen Femurfrakturen, wenn ihre Zwillingsgeschwister eine dieser beiden Erkrankungen aufwiesen. Die multivariat-adjustierten Hazard Ratios betragen hier für die Herzinsuffizienz bei einem Zwillingsgeschwister 3,74 (95% KI 1,97–7,10) und für einen apoplektischen Insult 2,29 (95% KI 1,20–4,35).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern,

dass die Diagnose einer kardiovaskulären Erkrankung mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine proximale Femurfraktur verbunden ist. Das erhöhte Risiko von Zwillingsgeschwistern für proximale Femurfrakturen, wenn nur der andere Geschwisteranteil von einer kardiovaskulären Erkrankung betroffen war, lässt vermuten, dass genetische Faktoren die Beziehung zwischen einer kardiovaskulären Erkrankung und osteoporotischen Frakturen mitbestimmen.

Kommentar

Kardiovaskuläre Erkrankungen haben sich in dieser Studie als ein starker Risikofaktor für proximale Femurfrakturen erwiesen. Es handelt sich um Daten aus dem Schwedischen Zwillingregister kombiniert mit Daten aus dem Nationalen Patienten Register. In einer großen Untergruppe des Registers (87%) wurde eine Telefonbefragung zu klinischen Risikofaktoren durchgeführt, die die Komponenten von FRAX weitgehend abdecken (BMI, Rauchen, Alkohol, Kortikoide, Vorfrakturen) und auch Sturzneigung und Immobilität beinhalten. Diese auf der Telefonbefragung beruhenden adjustierten Daten werden im Text nicht explizit gezeigt, sondern es wird nur erwähnt, dass das Risiko für Femurfrakturen nach Adjustierung ähnlich hoch gewesen sei. Knochendichtemessungen sind nicht Bestandteil der Analyse. Da es sich um Registerdaten handelt, sind die Daten nicht so robust wie die einer prospektiven Kohortenstudie.

Nach den Ergebnissen dieser Studie stellt die Herzinsuffizienz mit einem relativen Risiko von ca. vier unabhängig von den anderen klinischen Risikofaktoren einen enormen Risikofaktor für proximale Femurfrakturen dar. Die Frage der Unabhängigkeit von der Knochendichte kann in dieser Studie allerdings nicht geklärt werden. Auch werden andere Frakturen in der Studie nicht erfasst. Es ist auch unklar, ob sich das Risiko durch eine medikamentöse Therapie beeinflussen lässt. Die Studie lässt aber ahnen, dass das 10-Jahresfrakturrisiko möglicherweise entscheidend durch Krankheitsentitäten mitbestimmt wird, die weit über die bekannten klassischen Risikofaktoren für Frakturen hinausgehen. Bei Personen mit einem hohen

Risiko für proximale Femurfrakturen sollte eine Herzinsuffizienz in die Prognose des 10-Jahresfrakturrisikos einbezogen werden.

Abschätzung der Femurbruchfestigkeit mittels Finit-Element-Analyse

Keaveny TM, Kopperdahl D, Melton L et al. Age-Dependence of Femoral Strength in White Women and Men. *J Bone Miner Res* 2009 Oct 29. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Keaveny et al. haben in einer altersstratifizierten Zufallsstichprobe von 375 Frauen und 325 Männern im Alter von 20 bis 97 Jahren aus Rochester, Minnesota, mithilfe einer QCT-basierten Finit-Element-Analyse die Femurbruchfestigkeit abgeschätzt und mit der Flächenknochendichte am Femurhals verglichen.

Ergebnisse: Die prozentuale Abnahme der Femurbruchfestigkeit mit dem Lebensalter war wesentlich größer (55% bei Frauen und 39% bei Männern) als die prozentuale Abnahme der Flächenknochendichte am Femurhals (26% bei Frauen, 21% bei Männern). Eine Abnahme der Femurbruchfestigkeit ließ sich bei Frauen ab der Mitte der fünften Lebensdekade feststellen und eine Dekade später bei den Männern. In beiden Geschlechtern war die Prävalenz einer niedrigen Femurbruchfestigkeit (definiert als eine Kraft <3000 N) deutlich höher als die Prävalenz einer Osteoporose auf der Grundlage eines T-Werts <-2,5.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Abnahme der Femurbruchfestigkeit mit dem Lebensalter wesentlich ausgeprägter ist als die Abnahme der Knochendichte am Femurhals.

Kommentar

Die Arbeit analysiert eine altersstratifizierte, überwiegend weiße Bevölkerungsstichprobe aus Rochester mit der Altersspanne 20–97 Jahre (375 Frauen und 325 Männer). Die Finit-Element-Analyse mithilfe eines QCTs am Femur (Light Speed QX-1, GE) beurteilt die Femurbruchfestigkeit besser als die Flächenknochendichte, da Parameter wie die Verteilung im Raum mit eingehen. Schon Vorarbeiten der Autoren hatten gezeigt, dass eine Femurbruchfestigkeit <3000 N ein guter Prädiktor für proximale Femurfrakturen ist. Die jetzige Arbeit zeigt, dass die mittels Finit-Element-Analyse geschätzte Knochenbruchfestigkeit im Alter wesentlich stärker abfällt als die Knochendichte. Zwischen den jüngsten und den ältesten Teilnehmern kam es zu einem Abfall von 55% bei den Frauen und 39% bei den Männern, deutlich größer als bei der Flächenknochendichte (26% bzw. 21%). Die Finit-Element-Analyse mag somit der Definition der Osteoporose als Krankheitsentität näher kommen als die Flächenknochendichte. Die Befunde könnten auch gut einen Teil des Risikofaktors „Lebensalter“ erklären. Ob eine solche Analyse auch in Bezug auf eine individuelle Frakturvorhersage der Kombination aus Alter und BMD überlegen ist, muss aber erst gezeigt werden.

Teriparatid versus Alendronat in der Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose: 3-Jahresdaten

Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: Thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60 (11): 3346–3355. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1+ SIGN

Fragestellung und Methoden: Saag et al. haben die Wirkung von 20 µg Teriparatid täglich auf den Knochenstoffwechsel mit der Wirkung von 10 mg Alendronat täglich in der Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose im Rahmen einer

36-monatigen, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie bei 428 Personen im Alter von 22–89 Jahren verglichen. Die Studienteilnehmer hatten 5 mg oder mehr eines Prednisolonäquivalents für drei Monate oder länger eingenommen. Erfasst wurden die Änderungen der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur, die Änderungen der Umbauparameter, die Frakturinzidenz und die Verträglichkeit der Medikamente.

Ergebnisse: Der Anstieg der Knochendichte war in der Gruppe der mit Teriparatid behandelten Patienten ausgeprägter als der Anstieg bei den mit Alendronat behandelten Patienten. Nach einer dreijährigen Therapie betrug er 11,0% versus 5,3% an der Lendenwirbelsäule, 5,2% versus 2,7% am Gesamtfemur und 6,3% versus 3,4% am Femurhals ($p < 0,001$). Bei den mit Teriparatid behandelten Patienten kam es zu einem Anstieg des N-terminalen Typ-I-Prokollagen-Propeptids (PINP) und des Osteokalzins bis zum 36. Monat und zu einem Anstieg von C-terminalem Telopeptid vom Typ-I-Kollagen (CTX) zwischen den Monaten 1 und 6 ($p < 0,01$). Bei den mit Alendronat behandelten Patienten kam es zu einem Abfall von PINP, Osteokalzin und CTX innerhalb von sechs Monaten und zu bleibenden Erniedrigungen bis zum 36. Monat ($p < 0,001$). Die mit Teriparatid behandelten Patienten erlitten weniger vertebrale Frakturen als die mit Alendronat behandelten Patienten (3 [1,7%] von 173 versus 13 [7,7%] von 169, $p = 0,007$). Die meisten Frakturen ereigneten sich innerhalb der ersten 18 Monate. In Bezug auf nicht-vertebrale Frakturen zeigte sich kein Unterschied in der Inzidenz (16 [7,5%] von 214 Personen mit Teriparatid versus 15 [7,0%] von 14 Personen mit Alendronat, $p = 0,843$). Erhöhte Serumkalziumkonzentrationen traten mit 21% häufiger auf als in der Alendronatgruppe mit 7% ($p < 0,001$).

Schlussfolgerungen: Die Autoren folgern, dass mit Teriparatid behandelte Patienten mit einer Glukokortikoid-induzierten Osteoporose einen größeren Knochendichteanstieg und weniger inzidente vertebrale Frakturen aufweisen als mit Alendronat behandelte Patienten.

Kommentar

Die Ergebnisse der ersten 18 Monate des Therapievergleichs sind bereits berichtet worden (1). Die jetzige Publikation schließt die folgenden 18 Monate mit ein, in denen die Patienten weiterhin eine verblindete Therapie erhielten. Vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen waren präspezifizierte sekundäre Endpunkte. Einschlusskriterien in die Studie waren ein Prednisolonäquivalent ≥ 5 mg täglich für 3 und mehr Monate in Kombination mit BMD-T-Wert ≤ -2 an LWS, Neck oder Gesamtfemur oder T-Wert ≤ -1 plus niedrigtraumatische Fraktur. Nur 57 % (123) der mit Teriparatid behandelten Patienten und 55 % (118) der mit Alendronat behandelten Patienten beendeten die dreijährige Studie, sodass die Compliance insgesamt schlecht war. Signifikant mehr Patienten mit Teriparatid beendeten die Studie frühzeitig. Als Hauptnebenwirkungen der Teriparatidtherapie waren Übelkeit (17 % versus 8 %, $p=0,007$) und Schlaflosigkeit (6 % versus 1 %, $p=0,017$) zu verzeichnen. Auch Dyspnoe wurde mit 7 % versus 3 % häufiger angegeben ($p=0,028$). Der Anstieg der Knochendichte fiel in den Jahren 2 und 3 der Therapie geringer aus als im Jahr 1. Auch die CTX-Konzentration normalisierte sich wieder nach 18 Monaten, während die Marker der Knochenformation zwar ebenfalls im Laufe der Zeit wieder rückläufig waren, aber auch bei Studienende noch höher waren als vor Studienbeginn. Die meisten Frakturen traten in den ersten 18 Monaten der Studie auf, sodass sich das Ergebnis hier kaum gegenüber der Vorpublikation geändert hat. Bei den nicht-vertebralen Frakturen zeigten sich keine Unterschiede.

Literatur

1. Saag KG, Shane E, Boonen S et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357 (20): 2028–2039.

Supplementierung mit Folsäure und Vitamin B₁₂ – mehr Karzinome und mehr Todesfälle

Ebbing M, Bønaa KH, Nygård O et al. Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *JAMA* 2009; 302 (19): 2119–2126.

Evidenzgrad 1++ Oxford

Fragestellung und Methoden: Ebbing et al. haben in 2 randomisierten, kontrollierten Studien die Auswirkungen einer Behandlung mit B-Vitaminen auf die Inzidenz von Karzinomen und auf die Mortalität untersucht. Dazu wurden die Daten des „Norwegian Vitamin Trial“ und des „Western Norway B Vitamin Intervention Trial“ kombiniert. In diesen Studien wurden im Zeitraum zwischen 1998 und 2005 insgesamt 6837 Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung entweder mit B-Vitaminen oder mit Placebo behandelt. Alle Studienteilnehmer wurden bis zum 31. Dezember 2007 nachbeobachtet. Die Intervention bestand aus einer oralen Zufuhr von entweder 0,8 mg Folsäure, 0,4 mg Vitamin B₁₂ und 40 mg Vitamin B₆ (n=1708), oder 0,8 mg Folsäure und 0,4 mg Vitamin B₁₂ (n=1703), oder 40 mg Vitamin B₆ alleine (n=1705), oder Placebo (n=1721). Zielparameter waren die Karzinominzidenz, die Karzinommortalität und die Gesamtmortalität.

Ergebnisse: Die mittlere Folsäure-Konzentration stieg unter der Therapie auf mehr als das 6-Fache an. Nach einer mittleren Behandlungsdauer von 39 Monaten und einer zusätzlichen 38-monatigen Nachbeobachtung wurde bei 341 Studienteilnehmern (10,0%), die Folsäure und Vitamin B₁₂ erhalten hatten, ein Karzinom diagnostiziert, während dies nur bei 8,4% der Studienteilnehmer ohne eine Vitaminbehandlung der Fall war (HR 1,21; 95% KI 1,03–1,41; $p=0,02$). Die Karzinomsterblichkeit betrug 136 (4,0%) bei den Studienteilnehmern, die Folsäure und Vitamin B₁₂ erhalten hatten im Vergleich zu 100 (2,9%) Studienteilnehmern ohne eine Vitamingabe (HR 1,38; 95% KI 1,07–1,79; $p=0,01$). Die Gesamtsterblichkeit betrug 548 (16,1%) der Studienteilnehmer, die Folsäure und Vitamin B₁₂ erhalten hatten im Vergleich zu 473 (13,8%) der Studienteilnehmer ohne eine Vitamingabe (HR 1,18; 95% KI 1,04–1,33; $p=0,01$). Die Unterschiede in der Sterblichkeit resultierten

im Wesentlichen aus einer höheren Inzidenz von Bronchialkarzinomen bei den mit Folsäure und Vitamin B₁₂ behandelten Patienten. Eine Vitamin-B₆-Behandlung hatte dagegen keinen Einfluss auf die Karzinominzidenz oder die Gesamtmortalität.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine Therapie mit Folsäure und Vitamin B₁₂ bei Patienten mit einer ischämischen Herzerkrankung mit einer erhöhten Karzinominzidenz und -mortalität und einer erhöhten Gesamtmortalität verbunden ist.

Kommentar

Die empfohlene Tagesdosis von Folsäure liegt bei 200–400 µg täglich, die von Vitamin B₁₂ bei 1–3 µg täglich. Die Dosen der Studien lagen also vor allem in Bezug auf Vitamin B₁₂ deutlich über den empfohlenen Tagesdosen. In den Leitlinien des DVO aus dem Jahr 2009 wird eine diätetisch ausreichende Zufuhr von Folsäure und Vitamin B₁₂ empfohlen, da diese die Serumkonzentration von Homozystein beeinflussen und sich in vielen Studien ein Zusammenhang zwischen der Homozystein-Konzentration und der Frakturrate gezeigt hatte, die sich teilweise auch für Folsäure und Vitamin B₁₂ nachweisen ließ. Eine darüber hinausgehende medikamentöse Supplementierung wurde mangels ausreichender Daten aber nicht empfohlen. Die vorliegenden Studien unterstreichen hier die Problematik einer nahrungsunabhängigen Zufuhr von höheren Folsäure- und Vitamin-B₁₂-Dosen bezüglich des möglichen Nutzen-Schadenrisikos.

Erhöhte Frakturrate bei einem supprimierten und erhöhten TSH, aber nicht bei einem erniedrigten TSH

Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT et al. Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentration and Morbidity from Cardiovascular Disease and Fractures in Patients on Long-Term Thyroxine Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Nov 11. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Flynn et al. haben im Rahmen einer epidemiologischen Kohortenstudie im Zeitraum von 1993 bis

2001 bei allen Patienten in Tayside, Schottland, die Auswirkungen einer erniedrigten TSH-Konzentration bei einer L-Thyroxintherapie auf kardiovaskuläre Erkrankungen, Arrhythmien und Frakturen untersucht. Eingeschlossen in die Studie waren 17.684 Personen mit einer L-Thyroxintherapie. Die Patienten wurden in Gruppen mit einem supprimierten TSH (<0,03 mU/L), erniedrigtem TSH (0,04–0,4 mU/L), normalem TSH (0,4–4,0 mU/L) oder erhöhtem TSH (>4,0 mU/L) eingeteilt.

Ergebnisse: Die Rate kardiovaskulärer Ereignisse, von Arrhythmien und von Frakturen war bei den Personen mit einem erhöhten TSH erhöht. Die adjustierten Hazard Ratios betragen 1,95 (95% KI 1,73–2,21), 1,80 (95% KI 1,33–2,44) und 1,83 (95% KI 1,41–2,37), respektive. Die Rate dieser Ereignisse war auch bei den Personen mit einem supprimierten TSH erhöht. Die Hazard Ratios betragen hier 1,37 (95% KI 1,17–1,60), 1,6 (1,10–2,33) und 2,02 (1,55–2,62), respektive im Vergleich zu Patienten mit einem TSH im Normbereich. Personen mit einem erniedrigten TSH hatten kein erhöhtes Risiko für eines dieser Komplikationen. Die Hazard Ratios betragen hier 1,1 (95% KI 0,99–1,12), 1,13 (95% KI 0,88–1,47) und 1,13 (95% KI 0,92–1,39), respektive.

Schlussfolgerungen: Die Autoren folgern, dass Personen mit einem erhöhten oder supprimierten TSH ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Arrhythmien und Frakturen haben, dass dies aber nicht für Patienten mit einem erniedrigten TSH zutrifft.

Kommentar

Die Studie bekräftigt die Ergebnisse vorangegangener Studien, die einen Zusammenhang zwischen einer subklinischen Hyperthyreose und einem Frakturrisiko gezeigt haben. Die Studie lässt aber vermuten, dass dieses Risiko nur bei einem supprimierten TSH und nicht bei einem erniedrigten TSH gegeben ist. Interessanterweise fand sich ein ähnlich hohes Frakturrisiko auch bei erhöhten TSH-Werten. Bei allen Personen mit einer L-Thyroxintherapie sollten daher, von Ausnahmen abgesehen, sowohl erhöhte als auch supprimierte TSH-Werte durch eine Anpassung der L-Thyroxindosis vermieden werden.

Ist das Risiko neuer Wirbelkörperfrakturen nach einer ersten Wirbelkörperfraktur abhängig vom Lebensalter?

Kadowaki E, Tamaki J, Iki M et al. Prevalent vertebral deformity independently increases incident vertebral fracture risk in middle-aged and elderly Japanese women: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int* 2009 Nov 19. [Epub ahead of print]

Fragestellung und Methoden: Kadowaki et al. haben in einer epidemiologischen Kohorte bei 712 japanischen Frauen im Alter von 50–79 Jahren aus drei Städten über sechs Jahre das Folgefrakturrisiko bei Frauen mit prävalenten Wirbelkörperfrakturen untersucht. Vertebrale Deformitäten wurden mittels eines vertebrealen Frakturassessments anhand der McCloskey-Kanis-Kriterien identifiziert. Wirbelkörper mit einer 20%igen oder größeren Höhenreduktion gegenüber der Ausgangshöhe bei Studienbeginn wurden als inzidente Frakturen gewertet. Das relative Risiko inzidenter Wirbelkörperfrakturen bei prävalenten Wirbelkörperfrakturen wurde mithilfe von Poisson-Regressions-Analysen ermittelt und für Risikofaktoren adjustiert.

Ergebnisse: Inzidente vertebrale Frakturen ereigneten sich bei 73 Frauen (10,3%). Das relative Risiko bei einer vertebrealen Vorfraktur betrug 4,63 (95% KI 3,04–7,04) und nach Adjustierung 2,96 (95% KI 1,77–4,94). Das adjustierte relative Risiko betrug 7,19 (95% KI 1,04–49,6), 3,19 (95% KI 1,27–7,97), und 2,34 (95% KI 1,33–4,11) für Frauen in einem Alter von 50–59, 60–69, und 70–79 Jahren, respektive ($p=0,052$ für Frauen im Alter von 50–59 im Vergleich zu 70–79 Jahren).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass prävalente vertebrale Deformitäten mit einem erhöhten Risiko für nachfolgende vertebrale Frakturen verbunden sind und dass dieses Risiko für jüngere Frauen größer ist als für ältere Frauen.

Kommentar

In dieser Populations-basierten Arbeit bestätigt sich, dass das Risiko für inzidente Wirbelkörperfrakturen von der Zahl der prävalenten Wirbelkörperfrakturen abhängt. Interessant ist sicherlich die Beobachtung, dass dieses Folgerisiko bei den jüngeren Frauen größer war als bei den älteren Frauen. Der Unterschied war allerdings aufgrund der geringen Power der Studie nur grenzwertig signifikant. Die Interaktionen zwischen verschiedenen klinischen Risikofaktoren wie Vorfrakturen und Lebensalter sind derzeit noch ungenügend bekannt. Es ist aber durchaus denkbar, dass sich die Bedeutung der Risikofaktoren für Frakturen mit dem Alter ändert und diese Altersabhängigkeit in Zukunft in die 10-Jahresfrakturrisiko-Vorhersagen einbezogen werden kann. Zum jetzigen Zeitpunkt sind die Daten für eine altersabhängige Wichtung von vertebrealen Vorfrakturen aber noch zu präliminär. An dem praktischen Vorgehen würde sich nach den derzeitigen Leitlinienempfehlungen des DVO auch nichts ändern, da bei einer niedrigerenergetischen singulären Wirbelkörperfraktur 2. Grades oder multiplen Wirbelkörperfrakturen 1. Grades unabhängig vom Lebensalter eine maximale Therapie empfohlen wird.

Ein neuer klinischer Frakturalgorithmus – der QFracture-Score

Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ* 2009 Nov 19; 339: b4229. doi: 10.1136/bmj.b4229.

Evidenzgrad 1a Oxford

Fragestellung und Methoden: Hippisley und Coupland haben zwei neue Frakturrisiko-Algorithmen entwickelt („QFracture Scores“), um das individuelle 10-Jahresrisiko für eine osteoporotische Fraktur oder eine proximale Femurfraktur ohne Zuhilfenahme der Knochendichte abzuschätzen. Ermittelt wurden die Algorithmen im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie von 357 Allgemeinpraxen in England und

Wales. Weitere Daten aus 178 Praxen dienten zur Validierung der beiden Scores. Für die Ermittlung der Scores wurden Daten von 1 183 663 Frauen und 1 174 232 Männern im Alter von 30–85 Jahren ausgewertet mit 7 898 208 und 8 049 306 Personen-Jahren Beobachtung. Es ereigneten sich 24 350 inzidente osteoporotische Frakturen bei den Frauen und 7934 bei den Männern sowie 9302 proximale Femurfrakturen bei den Frauen und 5424 bei den Männern. Zielparameter der Score-Entwicklung war die erste inzidente osteoporotische Fraktur (vertebral, distaler Radius oder proximaler Femur) und die erste proximale Femurfraktur in den Aufzeichnungen der Arztpraxen.

Ergebnisse: Unabhängige Frakturrisikofaktoren bei den Frauen waren eine Hormontherapie, der BMI, Rauchen, Alkoholkonsum, eine Osteoporose der Eltern, eine rheumatoide Arthritis, kardiovaskuläre Erkrankungen, ein Diabetes mellitus Typ II, Asthma, trizyklische Antidepressiva, Kortikosteroide, Stürze, Menopausenbeschwerden, chronische Lebererkrankungen, eine gastrointestinale Malabsorption und andere endokrine Erkrankungen. Einige Variablen waren signifikant mit dem Gesamtrisiko für osteoporotische Frakturen, aber nicht mit dem Risiko für proximale Femurfrakturen verbunden. Bei den Männern waren unabhängige Frakturrisiken für osteoporotische Frakturen und proximale Femurfrakturen das Alter, der BMI, Rauchen, der Alkoholkonsum, eine rheumatoide Arthritis, kardiovaskuläre Krankheiten, ein Diabetes mellitus Typ II, Asthma, trizyklische Antidepressiva, Kortikosteroide, Stürze und Lebererkrankungen.

Der Algorithmus für die Vorhersage von proximalen Femurfrakturen hatte die beste Akkuratheit in der Frakturvorhersagen, sowohl bei Männern, als auch bei Frauen. Er erklärte 63,94% der Variabilität bei den Frauen und 63,19% der Variabilität bei den Männern. Die D-Statistik-Werte zur Diskriminierung waren am höchsten für proximale Femurfrakturen bei Frauen (2,73) und Männern (2,68) und waren mehr als 2-fach höher als die korrespondierenden Werte für osteoporotische Frakturen. In der ROC-Analyse für proximale Femurfrakturen ergaben sich Werte von 0,89 für die Frauen und 0,86 für die Männer, res-

pektive versus 0,79 und 0,69, respektive für osteoporotische Frakturen. Das vorhergesagte Risiko stimmte gut mit dem beobachteten Risiko überein. Der „QFractureScore“ für den proximalen Femur wies eine ähnlich gute Vorhersagekraft wie FRAX auf.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass diese neuen Algorithmen in der Lage sind, das Frakturrisiko in der Hausarztpraxis in Großbritannien ohne Labormessungen vorherzusagen und sowohl für den Arzt als auch die Selbsterhebung des Frakturrisikos geeignet ist (www.qfracture.or), um diejenigen Personen zu identifizieren, die von einer Intervention zur Verringerung des Frakturrisikos profitieren könnten.

Kommentar

Diese umfangreiche Datenbankanalyse aus Großbritannien hat zur Entwicklung eines neuen Frakturvorhersage-Scores geführt, der geeignet ist ohne Knochendichtemessung oder sonstige apparative Messungen sowohl das Risiko für proximale Femurfrakturen als auch das Risiko für alle osteoporotischen Frakturen vorherzusagen. Viele der in den Scores enthaltenen Risikofaktoren stimmen naturgemäß mit den Risikofaktoren von FRAX und den Risikofaktoren des DVO-Algorithmus zur Frakturvorhersage überein. Hervorzuheben ist aber, dass dieser Frakturalgorithmus explizit für Personen ohne Vorfrakturen entwickelt worden ist, was bei FRAX und dem DVO-Algorithmus nicht der Fall ist. Die beiden Scores verstehen sich auch nicht als Risiko-Scores für eine therapeutische Schwelle, sondern die Autoren betonen, dass der Algorithmus nur als Grundlage „for more detailed assessment“ gedacht ist. Wie bei allen klinisch begründeten Risiko-Scores ohne Knochendichtemessung bleibt offen, welcher Anteil des Frakturrisikos tatsächlich auch medikamentös behandelbar ist.

Die Studie graduiert erstmals auch das Risiko eines Nikotinkonsums bezüglich Frakturen. Das Risiko scheint von der Zahl der Zigaretten abhängig zu sein und reduziert sich erwartungsgemäß für Exraucher. Alkohol ist ein Risikofaktor für Frakturen, aber nur bei einem Konsum von mehr als 9 „Units“ täglich, d. h. bei einem sehr ausgeprägten Alkoholkonsum. Ähnlich wie bei FRAX werden Lebererkrankungen in den Frakturalgorith-

mus einbezogen und sind mit einem Risiko von 3,6-fach für osteoporotische Frakturen und 3,7-fach für proximale Femurfrakturen ein starker Risikofaktor. Hier gibt es aber sicherlich noch einigen Klärungsbedarf, was unter einer Lebererkrankung zu verstehen ist. Interessant ist angesichts der Diskussionen um mögliche Interaktionen von einzelnen Risikofaktoren, dass sich in dem hier entwickelten Modell durch die Betrachtung von Interaktionen keine Verbesserungen der Frakturvorhersage ergaben. Der in der Arbeit vorgestellte Algorithmus sagt das 10-Jahresfrakturrisiko in Bezug auf proximale Femurfrakturen (nur hierfür wurde ein Vergleich durchgeführt) in Großbritannien ähnlich gut voraus wie FRAX. Auf Deutschland ist der Algorithmus vermutlich nur bedingt übertragbar. Es wäre sicherlich wünschenswert, wenn in Deutschland eine ähnlich gute Datenbasis zur Frakturvorhersage zur Verfügung stehen würde.

Neuropeptid Y – ein nahrungsabhängiger hypothalamischer Regulator der Knochenmasse

Baldock PA, Lee NJ, Driessler F et al. Neuropeptide Y knockout mice reveal a central role of NPY in the coordination of bone mass to body weight. *PLoS One* 2009; 4 (12): e8415.

Fragestellung und Methoden: Baldock et al. haben in transgenen Mausmodellen die Beeinflussung der Knochenmasse durch hypothalamische, an den Energiehaushalt gekoppelte Signale untersucht.

Ergebnisse: Neuropeptid Y (NPY) ist ein appetitsteigernder Faktor, dessen hypothalamische Expression während dem Fasten verstärkt ist. Mäuse mit einem Mangel an NPY weisen eine signifikant höhere Knochenmasse, eine gesteigerte osteoblastäre Aktivität und eine gesteigerte Expression der osteogenen Transkriptionsfaktoren Runx2 und Osterix auf. Umgekehrt zeigen Wildtyp- und NPY-Knockout (NPY [-/-]) Mäuse, bei denen NPY spezifisch im Hypothalamus überexprimiert wird (AAV NPY+), trotz der Entwicklung eines Übergewichts eine signifikante Verminderung der Knochenmasse. Der Knochenverlust der AAV-NPY+ Mäuse

ist konsistent mit Modellen, die die zentrale Wirkung von Fasten nachahmen und die ebenfalls eine vermehrte hypothalamische NPY Expression zeigen.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass das Knochengewebe unabhängig vom Körpergewicht über die Wahrnehmung des Ernährungsstatus im Hypothalamus reguliert wird. Dass die höhere Knochenmasse von NPY (-/-) Mäusen durch AAV-NPY+-Gabe nicht vollständig normalisiert wird, spricht dafür, dass peripheres NPY ebenfalls die Knochenmasse regulieren könnte, zumal NPY auch in Osteoblasten exprimiert wird. Zusammenfassend identifizieren diese Daten NPY als einen entscheidenden Modulator energieabhängiger knochenhomöostatischer Signale, der unabhängig von mechanischen Überlegungen erklären könnte, warum die Knochenmasse im Zustand eines Übergewichts zunimmt, wenn die hypothalamische NPY Expression gering ist, und warum die Knochenneubildung in einer Fastensituation vermindert ist, wenn die hypothalamische NPY Expression hoch ist.

Kommentar

Die bekannten Risikofaktoren erklären nur einen kleinen Teil der individuellen und altersabhängigen Variabilität der Knochenstabilität. Arbeiten wie diese lassen zunehmend erkennen, dass nahrungsabhängige hypothalamische Faktoren eine große Bedeutung im Knochenstoffwechsel spielen könnten. Dies ist ein spannendes Forschungsgebiet, dessen Ergebnisse schon in naher Zukunft klinische Relevanz gewinnen könnten.

Knochenumbaumarker als Prädiktoren von Frakturen

Ivaska KK, Gerdhem P, Väänänen HK et al. Bone Turnover Markers and Prediction of Fracture: A Prospective Follow-Up Study of 1040 Elderly Women for a Mean of Nine Years. *J Bone Miner Res* 2009 Dec 6. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Ivaska et al. haben im Rahmen der epidemiologischen Malmö-OPRA-Studie bei 1040 Frauen im Alter von 75 Jahren den Zusammenhang zwischen Knochenumbaumarkern bei Stu-

dienbeginn und inzidenten Frakturen im Verlauf der Studie untersucht. Dazu wurden 7 Umbaumarker (Serum TRACP5b, Serum-CTX-I, Serum-Osteokalzin (1–49), S-totales-Osteokalzin, Serum-karboxyliertes Osteokalzin, Serum Knochenspezifische Alkalische Phosphatase und Urin-Osteokalzin) bei Studienbeginn und ein Jahr später gemessen.

Ergebnisse: Während des mittleren Studienverlaufs von 9,0 Jahren (Spanne 7,4 bis 10,9 Jahre) erlitten 363 Frauen mindestens eine Fraktur. Bei diesen Frakturen handelte es sich u. a. um 116 proximale Femurfrakturen und 103 klinische vertebrale Frakturen. Hohe Serumkonzentrationen an TRAP5b und CTX-I waren mit einer erhöhten gesamten Frakturinzidenz verbunden (HR 1,16; 95 % KI 1,04–1,29; bzw. HR 1,13; 95 % KI 1,01–1,27 pro Standardabweichung Erhöhung der Marker, respektive). Die Umbaumarker waren auch mit einem erhöhten Risiko klinischer vertebraler Frakturen verbunden (HR 1,22; 95 % KI 1,01–1,48 und HR 1,32; 95 % KI 1,05–1,67). Eine Assoziation mit dem Risiko proximaler Femurfrakturen ließ sich nicht nachweisen. Die Ergebnisse waren ähnlich, egal ob der Messwert der Umbaumarker zu Beginn der Studie, der Messwert nach einem Jahr oder der Mittelwert aus beiden Messwerten benutzt wurde. Die Hazard Ratios waren für inzidente Frakturen innerhalb von 2,5 Jahren nach Studienbeginn am höchsten. In Bezug auf vertebrale Frakturen war die Assoziation über einen längeren Zeitraum bis zu fünf Jahre nachweisbar.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass hohe Konzentrationen von TRACP5b und CTX-I sowie Osteokalzin im Urin bei älteren Frauen das Risiko für inzidente Fraktur für bis zu zehn Jahren erhöht.

Kommentar

Die Studie ist eine weitere unabhängige Bestätigung aus einer epidemiologischen Studie dafür, dass Knochenumbaumarker bei entsprechender Validierung der Messmethoden ein mäßiger Risikofaktor für inzidente Frakturen sind.

Compliance – Osteoporosemedikamente versus andere Medikamente

Yeaw J, Benner JS, Walt JG et al. Comparing adherence and persistence across 6 chronic medication classes. *J Manag Care Pharm* 2009; 15 (9): 728–740.

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Yeaw et al. haben anhand einer retrospektiven Analyse einer Datenbasis von Medikamentenverschreibungen die Adhärenz der Medikamenteneinnahme bei sechs Medikamentenklassen zur Therapie chronischer Erkrankungen anhand der Anzahl der Tage der Medikamenteneinnahme verglichen. Geprüft wurden im Zeitraum zwischen dem 1. Januar und dem 31. Dezember 2005 Verordnungen von Prostaglandin-Analoga-Augentropfen, Statinen, Biphosphonaten, oralen Antidiabetika, Angiotensin-II-Rezeptorblockern, und Medikamenten gegen eine Blasendysfunktion. Eine fehlende Persistenz wurde definiert als eine Unterbrechung der Therapie über die definierte Neuverschreibungsperiode von 30, 60 oder 90 Tagen hinaus. Adhärenz wurde definiert als die Prozentzahl der Tage innerhalb eines 12-Monats-Zeitraums, an dem die Medikamente eingenommen wurden. Die Analysen wurden adjustiert für demografische Variablen, den Typ der Versicherung, Krankenhausaufenthalte, den Charlson Komorbiditätsindex, die Art der Finanzierung der Medikamente und die Zahl der eingenommenen Medikamente.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 167 907 Patienten identifiziert. Bei Annahme einer Zeitspanne einer Nichteinlösung des Medikaments von mehr als 60 Tagen als fehlende Persistenz fanden sich Persistenzraten für Prostaglandin-Analoga-Augentropfen von 47 %, für Statine von 56 %, für Bisphosphonate von 56 %, für orale Antidiabetika von 66 %, für AT-II-Blocker von 63 % und für Medikamente gegen eine Blasendysfunktion von 28 %. Nach den ersten 90 Tagen der Therapie war die Persistenz relativ stabil und nahm von sechs Monaten bis zum Studienende konstant ab. Das Risiko für eine fehlende Persistenz nahm mit steigendem Lebensalter zu. Die mittleren (+/-SD) 12-Monats-Adhärenzdaten waren für die Prostaglandin-Analoga-Augentropfen

37 % (26 %), für die Statine 61 % (33 %), für die Bisphosphonate 60 % (34 %), für orale Antidiabetika 72 % (32 %), für AT-II-Blocker 66 % (32 %) und für Präparate gegen eine Blasendysfunktion 35 % (32 %).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass in allen sechs Medikamentenklassen eine suboptimale Adhärenz und Persistenz zu verzeichnen war. Die Adhärenz in Bezug auf Prostaglandin-Analoga-Augentropfen und Präparate gegen eine Blasendysfunktion war geringer als die für kardiovaskuläre, antidiabetische oder antiosteoporotische Medikamente.

Kommentar

Die Daten bestätigen die mäßige Rate einer korrekten Bisphosphonateinnahme zwölf Monate nach Beginn der Verschreibung, zeigen aber in Übereinstimmung mit früheren Arbeiten (1) auch, dass diese Rate nicht sonderlich von denen der anderen Medikamentenklassen abweicht, sodass dies kein Bisphosphonat-spezifisches Problem ist.

Literatur

1. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 2008; 28 (4): 437–443.

Kadmium ist ein genereller Risikofaktor für eine Osteoporose

Wu Q, Magnus JH, Hentz JG. Urinary cadmium, osteopenia, and osteoporosis in the US population. *Osteoporos Int* 2009 Nov 24. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Wu et al. haben mithilfe einer multivariaten logistischen Regression bei 10 978 Personen der 3. Nationalen Gesundheits- und Ernährungs-Untersuchungserhebung (NHANES III) in den USA im Alter von 30 bis 90 Jahren den Zusammenhang zwischen der Kadmiumkonzentration im Urin und der Prävalenz einer Osteopenie bzw. einer Osteoporose untersucht.

Ergebnisse: Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Ethnik, BMI, Kadmiumzufuhr

und der physikalischen Aktivität fand sich für eine Kadmiumkonzentration im Urin zwischen 1 und 2 µg/g und mehr gegenüber niedrigeren Konzentrationen eine erhöhte Odds Ratio für eine Osteopenie von 1,49 (95 % KI 1,24–1,80) und für eine Osteoporose von 1,78 (95 % KI 1,26–2,52). Für Kadmiumkonzentrationen im Urin von 2 µg/g und mehr fanden sich Odds Ratios für eine Osteopenie von 2,05 (95 % KI 1,52–2,78) und für eine Osteoporose von 3,80 (95 % KI 2,36–6,14). Diese Assoziation war konsistent für alle Altersgruppen, für Männer und Frauen und für Raucher und Nichtraucher.

Schlussfolgerungen: Die Autoren folgern, dass Kadmium ein potenzieller genereller Risikofaktor für eine Osteoporose in den USA ist.

Kommentar

Dass Kadmium zu den seltenen Berufserkrankungen zählt, die eine Osteoporose verursachen können, ist schon lange bekannt (1). Übereinstimmend mit anderen Studien der letzten Jahre aus Belgien und Schweden belegt die Arbeit von Wu et al. aber, dass eine erhöhte Kontamination mit Kadmium ein allgemeiner Umweltrisikofaktor für Frakturen in der Bevölkerung zu sein scheint (2, 3). Die Hauptquelle der Kadmiumexposition sind Zigaretten sowie mit Kadmium kontaminierte Schalentiere (Meeresfrüchte) und grünes Blattgemüse und nur in geringem Ausmaß arbeitsplatzbezogene Expositionen. Das Ausmaß eines Knochenmasserverlusts bleibt in der Arbeit unklar, da nur das Risiko für eine Osteoporose nach der T-Wert-Definition angegeben wird und nicht der T-Wert selbst. Kadmium scheint aber ein unabhängiger Risikofaktor für eine Osteoporose zu sein. Bei Erhöhungen um 1 µg/g Kreatinin im Urin fand sich 1,9-fach erhöhtes Risiko für erniedrigte T-Werte im Sinne der WHO-Definition der Osteoporose. Mit der Nahrung nimmt der Mensch täglich etwa 0,01–0,035 mg Kadmium auf. Die durchschnittliche Belastung mit Kadmium durch Rauchen beträgt 0,002–0,004 mg pro Tag. Die biologische Halbwertszeit im Menschen beträgt 10–35 Jahre. Zum jetzigen Zeitpunkt wäre eine generelle Empfehlung zur Bestimmung von Kadmium im Urin präliminär. In

Einzelfällen mag dies nach den vorliegenden Daten bei einer unklaren Osteoporose aber schon jetzt gerechtfertigt sein.

Literatur

1. Kazantzis G. Cadmium, osteoporosis and calcium metabolism. *Biomaterials* 2004; 17 (5): 493–498.
2. Staessen JA, Roels HA, Emelianov D et al. Environmental exposure to cadmium, forearm bone density, and risk of fractures: prospective population study. *Lancet* 1999; 353: 1140–1144.
3. Alfvén T, Elinder CG, Hellström L et al. Cadmium exposure and distal forearm fractures. *J Bone Miner Res* 2004; 19 (6): 900–905.

Ist das Ausmaß des Knochenverlusts tatsächlich ein unabhängiger Prädiktor für nichtvertebrale Frakturen?

Ahmed LA, Emaus N, Berntsen GK et al. Bone loss and the risk of non-vertebral fractures in women and men: the Tromsø study. *Osteoporos Int*. 2009 Nov 21. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Ahmed et al. haben in der epidemiologischen Tromsø-Studie bei 1208 postmenopausalen Frauen im Alter von 50–74 Jahren und 1336 Männern im Alter von 55 bis 74 Jahren im Zeitraum von 2001 bis 2005 die prognostische Bedeutung der Rate des Knochenverlustes am Unterarm für inzidente nicht-vertebrale Frakturen untersucht.

Ergebnisse: Während der Beobachtungszeit erlitten 100 Frauen und 46 Männer eine Fraktur. Das relative Risiko für Frakturen bei einer Abnahme der Knochendichte am distalen Unterarm um eine Standardabweichung pro Jahr betrug 1,23 (95 % KI 1,01–1,50) für niedrig-traumatische Frakturen und 1,23 (95 % KI 1,07–1,62) für osteoporotische Frakturen (proximaler Femur, Unterarm und Schulter). Das Ausmaß des Knochenverlusts am Unterarm sagte zwar unabhängig von der Knochendichte zu Studienbeginn nicht-vertebrale Frakturen voraus. Dies war aber nicht unabhängig von dem Wert der Knochendichte im Verlauf. Denn nach Adjustierung für den

Messwert der Knochendichte im Verlauf war das Ausmaß der Knochendichteänderung nicht mehr prädiktiv für Frakturen.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass nicht das Ausmaß der Knochendichteänderung, sondern die Knochendichte, die durch die Änderung resultiert, der wesentliche Prädiktor für inzidente Frakturen ist.

Kommentar

Frühere Studien hatten gezeigt, dass ein hoher Knochenverlust im Verlauf ein von der Ausgangsknochendichte unabhängiger Risikofaktor für Frakturen ist (1, 2). Diese Studien haben aber nicht die prognostische Bedeutung der Knochendichte für Frakturen im Verlauf einbezogen, sondern nur die prognostische Bedeutung der Ausgangsknochendichte. Die Arbeit von Ahmed et al. legt nun nahe, dass zumindest für eine Messung der Knochendichte am Unterarm die Knochendichtemesswerte im Verlauf und die Änderung der Knochendichte keine unabhängigen Frakturrisikofaktoren sind. Es bleibt zu prüfen, ob dies auch an zentralen Knochendichtemessorten der Fall ist. Die Studie lässt aber Zweifel daran aufkommen, dass ein rascher Knochenverlust tatsächlich zusätzlich zu der im Verlauf niedrigeren Knochendichte ein unabhängiger Risikofaktor für Frakturen ist, wie dies in den DVO-Leitlinien auf der Grundlage der früheren Studien postuliert wurde. Die Wertigkeit der Knochendichtemessung für die Frakturvorhersage im Verlauf stellt die Studie aber nicht infrage.

Literatur

1. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Femoral Neck Bone Loss Predicts Fracture Risk Independent of Baseline BMD. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (7): 1195–1201.
2. Berger C, Langsetmo L, Joseph L et al.; the Camos Research Group. Association Between Change in Bone Mineral Density (BMD) and Fragility Fracture in Women and Men. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (2): 361–370.

Knochenumbaumarker und Frakturrisiko bei Patienten mit einer Glukokortikoidtherapie

Kaji H, Yamauchi M, Yamaguchi T, Sugimoto T. Urinary deoxyypyridinoline is a BMD-independent marker for prevalent vertebral fractures in postmenopausal women treated with glucocorticoid. *Osteoporos Int* 2009 Nov 14. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Kaji et al. haben die prognostische Bedeutung von Knochenumbaumarkern für das vertebrale Frakturrisiko bei 175 für länger als sechs Monate mit Glukokortikoiden behandelten Frauen untersucht.

Ergebnisse: Prä- und postmenopausale Frauen mit vertebrale Frakturen wiesen signifikant höhere Konzentrationen von Desoxyypyridinolin (DPD) im Urin auf, verglichen mit Frauen ohne vertebrale Frakturen. In multivariaten logistischen Regressionsanalysen war die DPD-Konzentration nach Adjustierung für Alter, Gewicht, Größe, Glukokortikoiddosis, Dauer der Glukokortikoidtherapie und Knochendichte an der Lendenwirbelsäule ein unabhängiger Prädiktor prävalenter Wirbelkörperfrakturen bei den postmenopausalen Frauen, aber nicht bei den prämenopausalen Frauen.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Konzentration von DPD im Urin ein unabhängiger Prädiktor von prävalenten Wirbelkörperfrakturen bei postmenopausalen mit Glukokortikoiden behandelten Frauen ist.

Kommentar

Die Aussagekraft der Studie ist durch den Querschnittscharakter begrenzt. Die Studie passt aber gut zu der Hypothese, dass die Risikofaktoren, die bei der Osteoporose der postmenopausalen Frau und des älteren Mannes das 10-Jahresfrakturrisiko bestimmen, auch bei Vorliegen besonderer Frakturrisiken, wie z. B. einer Glukokortikoidtherapie, eine ähnlich gute Frakturvorhersage erlauben.

Ein neuer Frakturprädiktor – die Summe der Wirbelkörpervorderkantenhöhen

Diacinti D, Pisani D, Barone-Adesi F et al. A new predictive index for vertebral fractures: The sum of the anterior vertebral body heights. *Bone* 2010; 46 (3): 768–773. [Epub 2009 Nov 4]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Diacinti et al. haben bei 163 postmenopausalen Frauen im Alter von $63,8 \pm 7,1$ Jahren mithilfe von Röntgenuntersuchungen der Brust- und Lendenwirbelsäule bei Studienbeginn und nach einer mittleren Beobachtungszeit von 21 Monaten untersucht, ob die Summe der Höhe der Vorderkante der Wirbelkörper von Th4 bis L5 ein Prädiktor für inzidente Frakturen ist. Alle Frauen hatten radiologisch keine prävalenten Wirbelkörperfrakturen.

Ergebnisse: Während der Beobachtungszeit erlitten 21 der 163 Patienten (12,9%) eine Wirbelkörperfraktur. Die Summe der Wirbelkörpervorderkantenhöhen betrug 384 mm (374–392 mm) bei den Frauen ohne eine Wirbelkörperfraktur im Verlauf und 355 mm (353–358 mm) bei den 21 Frauen mit einer Wirbelkörperfraktur im Verlauf. Eine erniedrigte Summe der Wirbelkörpervorderkanten wurde als ein Wert $< -2,5$ SD junger Erwachsener definiert. Zwanzig von 21 Patienten mit einer inzidenten Wirbelkörperfraktur wiesen eine erniedrigte Summe der Höhe der Wirbelkörpervorderkanten auf im Vergleich zu sieben von 142 Patienten ohne inzidente Wirbelkörperfrakturen. Analysen der ROC-Kurven ergaben eine hohe Vorhersagekraft dieses Summenparameters für inzidente vertebrale Frakturen mit einer AUC von 0,97 (95% KI 0,95–0,99). Im Vergleich dazu war die AUC der Knochendichte an der LWS mit 0,73 (95% KI 0,64–0,81) und am proximalen Femur mit 0,72 (95% KI 0,63–0,80) deutlich geringer. Die Summe der Wirbelkörpervorderkantenhöhen blieb auch nach Adjustierung für die Knochendichte, Alter, Gewicht und Größe ein signifikanter Prädiktor inzidenter Wirbelkörperbrüche.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Summe der Wirbelkörpervorderkantenhöhen ein unabhängiger Prädiktor von inzidenten Wirbelkörperfrakturen ist.

Kommentar

Dass Höhenminderungen der Wirbelsäule durch prävalente Frakturen mit einem erhöhten Folgerisiko für vertebrale Frakturen einhergehen, ist gut bekannt. In dieser kleinen Studie von Diacinti et al. erlaubt die Summe der Wirbelkörpervorderkanten von Th4 bis L5 aber auch ohne das Vorliegen einer prävalenten Wirbelkörperfraktur eine sehr gute Prädiktion von inzidenten Wirbelkörperfrakturen. Die Studie ist allerdings nicht epidemiologisch und hat eher Pilotcharakter. Dass eine Kyphose auch unabhängig von prävalenten Frakturen inzidente Frakturen vorhersagen kann, hatten auch vorhergehende Studien gezeigt (1). Die Autoren vermuten Mikrofrakturen mit entsprechenden kleineren Verformungen als Ursache des Zusammenhangs. Die Daten sind aber noch zu präliminär, um in validierte Modelle der Frakturvorhersage aufgenommen werden zu können. Es wäre aber sehr interessant zu sehen, ob sich diese Daten in einer größeren epidemiologischen Studie bestätigen lassen.

Literatur

1. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S et al. Prospective Assessment of Thoracic Kyphosis in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009 Jul 13. [Epub ahead of print]

Die Einnahme von Antiepileptika ist ein unabhängiger Risikofaktor für Stürze und Brüche

Carbone LD, Johnson KC, Robbins J et al. Antiepileptic Drug Use, Falls, Fractures and BMD in Postmenopausal Women: Findings from the Women's Health Initiative (WHI). *J Bone Miner Res* 2009 Oct 19. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1b Oxford

Fragestellung und Methoden: Carbone et al. haben bei 138 667 Teilnehmerinnen der Women's Health Initiative prospektiv den Einfluss von Antiepileptika auf Stürze, Brüche und die Knochendichte über einen mittleren Zeitraum von 7,7 Jahren untersucht. Von den Studienteilnehmerinnen nahmen 1385 Frauen Antiepileptika ein.
Ergebnisse: Nach Adjustierung für Kovari-

ablen war der Gebrauch von Antiepileptika positiv mit der Rate aller Frakturen (HR 1,44; 95 % KI 1,30–1,61), mit der Rate proximaler Femurfrakturen (HR 1,51; 95 % KI 1,05–2,17), mit der Rate klinischer vertebraler Frakturen (HR 1,60; 95 % KI 1,20–2,12), mit der Rate von Unterarmbrüchen (HR 1,40; 95 % KI 1,11–1,76), mit der Rate anderer klinischer Frakturen (HR 1,46; 95 % KI 1,29–1,65) und mit 2 und mehr Stürzen (HR 1,62; 95 % KI 1,50–1,74) assoziiert. Dagegen bestand keine Assoziation mit der Ausgangsknochendichte oder der Änderung der Knochendichte im Verlauf.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass postmenopausale Frauen, die Antiepileptika gebrauchen, ein erhöhtes Risiko für Frakturen und für Stürze haben.

Kommentar

Die Studie bestätigt, dass die Einnahme von Antiepileptika bei postmenopausalen Frauen ein von anderen Risikofaktoren und der Knochendichte unabhängiger Risikofaktor für Frakturen und Stürze ist.

Körperliche Aktivität und Peak Bone Mass bei Mädchen

Völgyi E, Lyytikäinen A, Tylavsky FA et al. Long Term Leisure Time Physical Activity Has a Positive Effect on Bone Mass Gain in Girls. *J Bone Miner Res* 2009 Nov. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Völgyi et al. haben bei 202 finnischen Mädchen im Alter von 10–13 Jahren bei Studienbeginn prospektiv den Einfluss der mittels Fragebogen erfassten körperlichen Aktivität auf die Knochenfläche, den Knochenmineralgehalt und die DXA-Knochendichte (Ganzkörper, Femur und LWS) im Verlauf von sieben Jahren untersucht. Die Mädchen wurden in vier Gruppen eingeteilt: Mädchen mit konsistent niedriger körperlicher Aktivität, solche mit konsistent hoher körperlicher Aktivität, Mädchen mit einem Wechsel von niedriger zu hoher Akti-

vität und solche mit einem Wechsel von einer hohen zu einer niedrigen Aktivität.

Ergebnisse: Bei Studienbeginn gab es in allen vier Gruppen keinen Unterschied in Bezug auf die Knochenfläche, den Knochenmineralgehalt und die Knochendichte an allen Messorten. Verglichen mit den Mädchen mit einer konsistent niedrigen körperlichen Aktivität wiesen die Mädchen mit einer konsistent hohen körperlichen Aktivität im Alter von 18 Jahren einen 11,7 % höheren Knochenmineralgehalt am Femur ($p < 0,05$), eine 4,5 % höhere Ganzkörperknochendichte und eine 12,2 % höhere Knochendichte am Femur ($p < 0,05$) auf. Die Mädchen in der Gruppe mit einem Wechsel von einer niedrigen zu einer hohen körperlichen Aktivität hatten im Alter von 18 Jahren an allen Messorten ebenfalls einen höheren Knochenmineralgehalt (8,5–9,4 %, $p < 0,05$), eine höhere Ganzkörperknochendichte (5,4 %) und Knochendichte am Femur (8,9 %) als die Mädchen mit einer konsistent niedrigen körperlichen Aktivität.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine höhere körperliche Aktivität in der Phase des Übergangs von der Präpubertät in das junge Erwachsenenalter einen positiven Einfluss auf die Knochenmasse hat und dass dies auch auf die Mädchen zutrifft, die ihre physikalische Aktivität erst im Verlauf der Adoleszenz steigern.

Kommentar

Die Daten passen gut zu der Hypothese, dass sich die Knochenmasse und der Knochendurchmesser auch im Adoleszentenalter an die jeweilige physikalische Aktivität anpassen und dass es kein kritisches Zeitfenster gibt, in dem eine geringere physikalische Aktivität eine bleibend niedrigere Knochenmasse bedingt.

Rauchen ist auch bei älteren Männern ein Prädiktor von Frakturen

Jutberger H, Lorentzon M, Barrett-Connor E et al. Smoking Predicts Incident Fractures in Elderly Men: Mr OS Sweden. *J Bone Miner Res* 2009 Nov 23. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Jutberger et al. haben bei 3003 Männern der schwedischen MrOs-Kohorte im Alter von 69–80 Jahren den Einfluss des mittels eines Fragebogens erfassten Rauchverhaltens auf die Knochendichte sowie prävalente und inzidente vertebrale Frakturen untersucht.

Ergebnisse: Bei Studienbeginn waren 8,4 % der Männer Raucher. Die aktiven Raucher hatten eine 6,2 % niedrigere Knochendichte am Gesamtfemur und eine 5,4 % niedrigere Knochendichte an der Lendenwirbelsäule ($p < 0,001$). Auch nach Adjustierung für Alter, Größe, Gewicht, Kalziumzufuhr und physikalische Aktivität war aktives Rauchen invers mit der Knochendichte am Femur und der Lendenwirbelsäule assoziiert. Raucher wiesen häufiger prävalente vertebrale Frakturen auf (OR 1,90; 95 % KI 1,26–2,87). Dieses Risiko blieb auch nach Adjustierung für die Knochendichte am der LWS bestehen (OR 1,67; 95 % KI 1,09–2,55). Raucher hatten auch ein hohes Risiko für 2 oder mehr prävalente Frakturen (OR 3,18; 95 % KI 1,88–5,36). Im Verlauf der Studie erlitten 209 Männer eine Fraktur. In Cox Proportional Hazard Modellen hatten aktive Raucher ein erhöhtes Risiko für alle Frakturen (HR 1,76; 95 % KI 1,19–2,61), nicht-vertebrale osteoporotische Frakturen (Humerus, Radius, Becken, proximaler Femur; HR 2,14; 95 % KI 1,18–3,88), klinische vertebrale Frakturen (HR 2,53; 95 % KI 1,37–4,65) und proximale Femurfrakturen (HR 3,16; 95 % KI 1,44–6,95). Nach Adjustierung für die Knochendichte und andere Kovariablen war ein erhöhtes unabhängiges inzidentes Frakturrisiko aber nicht mehr nachweisbar.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass Rauchen bei älteren Männern mit einer erniedrigten Knochendichte und einer erhöhten Rate von Frakturen verbunden ist.

Kommentar

Die Studie bestätigt, dass aktive männliche Raucher ein mäßig bis stark erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen aufweisen. Interessant ist allerdings, dass dies kein unabhängiges Risiko ist, sondern sich durch die Knochendichte und andere klinische Variablen erklären lässt. Es ist also gut möglich, dass Rauchen, ähnlich wie Untergewicht, zwar bei der Abschätzung eines hohen Frakturrisikos, aber nicht bei der Abschätzung des 10-Jahresfrakturrisikos unter Einbeziehung der Knochendichte berücksichtigt werden muss.

Neue Metaanalyse zu Bisphosphonaten und Vorhofflimmern

Bhuriya R, Singh M, Molnar J et al. Bisphosphonate use in women and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010 Jan 3. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1++ SIGN

Fragestellung und Methoden: Bhuriya et al. haben eine Metanalyse der klinischen Studien in Bezug auf den Zusammenhang zwischen einer Bisphosphonatgabe und Vorhofflimmern durchgeführt. Vier randomisierte, kontrollierte Studien und drei epidemiologische Fall-Kontrollstudien wurden im Rahmen der systematischen Literatursuche gefunden und in die Analyse eingeschlossen.

Ergebnisse: Aus den 4 randomisierten Studien mit 26 126 Frauen wurde eine Metaanalyse durchgeführt. Verglichen mit Placebo war das Risiko eines „schweren“ Vorhofflimmern mit einem RR von 1,52 (95 % KI 1,16–1,99, $p = 0,002$) erhöht. Auch zwei der 3 Observationsstudien zeigten ein statistisch erhöhtes Risiko von Vorhofflimmern unter einer Bisphosphonattherapie.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass Bisphosphonate bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Risiko für „schweres“ Vorhofflimmern verbunden sind.

Kommentar

In diese Metaanalyse wurden sieben Studien eingeschlossen, von denen vier RCTs waren (zwei zu Zoledronat, eine zu Alendronat und eine zu Risedronat). Ausgewertet wurde das Auftreten von „schwerem Vorhofflimmern“ definiert als Vorhofflimmer-Episoden mit der Notwendigkeit einer stationären Behandlung oder einer Behinderung oder die als lebensgefährlich eingeschätzt wurden. In diesen vier RCTs waren 13 162 Patienten mit Bisphosphonaten und 13 180 Patienten ohne Bisphosphonate behandelt worden. Das mittlere Lebensalter betrug 72 Jahre. Das Risiko für Vorhofflimmern generell war in allen vier Studien nicht erhöht. Dagegen war das Risiko für „schweres VHF“ mit einem relativen Risiko von 1,52 (95 % CI 1,17–2,0, $p = 0,002$) erhöht. Bei den drei Observationsstudien zeigten zwei eine Zunahme von Vorhofflimmern und eine Studie zeigte keine Zunahme. Die Auswertungen dieser Studien in Bezug auf Vorhofflimmern waren aber unterschiedlich und betrafen mehr das Risiko für Vorhofflimmern allgemein als das Risiko für schweres Vorhofflimmern. Die Observationsstudien sind sicherlich schwieriger zu bewerten als die RCTs. Nach den Inzidenzen von schwerem Vorhofflimmern in den analysierten Studien ist dies eine Nebenwirkung mit einer geschätzten Häufigkeit von ca. 1 : 200 und damit selten. Der Nutzen dürfte den Schaden überwiegen. Die Analyse stimmt mit der Metaanalyse von Loke et al. (1), aber aufgrund einer anderen Art der Metaanalyse nicht mit der von Mak et al. (2) überein, obwohl allen Metaanalysen die gleichen RCT zugrunde lagen. Auch ist es schwierig zu erklären, warum die Rate an Vorhofflimmern insgesamt nicht erhöht ist, sondern nur die Rate an schwerem Vorhofflimmern. Die Beziehung zwischen einer Bisphosphonat-Applikation und schwerem Vorhofflimmern bleibt somit unsicher, der Verdacht bleibt aber bis zur Durchführung weiterer Analysen bestehen und sollte klinisch Berücksichtigung finden.

Literatur

1. Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009; 32 (3): 219–228.
2. Mak A, Cheung MW, Ho RC et al. Bisphosphonate and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *BMC Musculoskelet Disord* 2009 Sep 21; 10 (1): 113. [Epub ahead of print]