



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

Körperliche Aktivität und Knochenmasse – eine dynamische Beziehung

(1) Tervo T, Nordström P, Neovius M, Nordström A. Constant Adaptation of Bone to Current Physical Activity Level in Men: A 12-Year Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (12): 4873–4879.

Evidenzgrad 2b, Oxford

(2) Rittweger J, Felsenberg D. Recovery of muscle atrophy and bone loss from 90 days bed rest: Results from a one-year follow-up. *Bone* 2008 Oct 31. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1b Oxford

Fragestellung und Methoden: Tervo et al. haben im Rahmen einer zwölfjährigen prospektiven Studie den Zusammenhang zwischen der körperlichen Aktivität und der Knochendichte am Femurhals, dem Gesamtkörper und der Lendenwirbelsäule im jungen Erwachsenenalter untersucht. Die Studienteilnehmer waren bei Studienbeginn 17 Jahre alt und wurden in drei Gruppen mit unterschiedlichen Mustern an sportlichen Aktivitäten eingeteilt: 51 sportlich aktive Personen, die im weiteren Verlauf ihre sportlichen Aktivitäten zunehmend einschränkten, 16 sportlich aktive Personen, die ihre sportlichen Aktivitäten während des gesamten Verlaufs beibehielten, und 25 Personen ohne größere sportliche Aktivität. Bei den sportlichen Aktivitäten handelte es sich vor allem um Eishockey und Badminton.

Ergebnisse: Nach Adjustierung für Lebensalter, Gewicht und Größe passte sich die Knochendichte im Verlauf an die nachlassende

körperliche Aktivität der Ex-Sportler an und ging auf das Niveau der Nicht-Sportler zurück. Die Sportler, die ihre Aktivität beibehielten, wiesen dagegen im gesamten Verlauf eine höhere Knochendichte auf.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass sich die Knochendichte kontinuierlich an die momentane körperliche Aktivität anpasst, und dass eine hohe Knochendichte bei einer hohen körperlichen Aktivität kein Garant für eine hohe Knochendichte im späteren Leben ist.

Fragestellung und Methoden: Die Frage, ob ein Knochenverlust nach passagerer Inaktivität wieder vollständig reversibel ist, ist bisher nicht eindeutig beantwortet worden. Rittweger und Felsenberg haben diese Frage bei 25 Männern im Alter von $32 \pm 4,2$ Jahren untersucht, die im Anschluss an eine 90-tägige Bettruhe remobilisiert wurden. Die Probanden waren während der 90-tägigen Bettruhe entweder zu Muskeltraining, einer Therapie mit 60 mg Pamidronat i. v. oder reiner Bettruhe randomisiert worden. Die Muskelmasse an der Wade und der Knochenmineralgehalt an der Tibia wurden bestimmt; daneben erfolgten serielle laborchemische Bestimmungen des Knochenumbaus und von Parathormon.

Ergebnisse: Die Mobilisation war mit einer raschen Erholung der Knochenmasse auf das Ausgangsniveau vor Immobilisation verbunden. Mit Ausnahme noch geringer epiphysialer Knochendichteverminderungen bei Studierendende hatten sich Knochendichte und Knochenumbau nach einem Jahr vollständig auf die Ausgangswerte vor der Bettruhe normalisiert. Dabei ging die Restitution der Muskelmasse der Restitution des Knochens zeitlich voraus.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass sich das Skelett des Erwachsenen sehr rasch an mechanische Bedürfnisse anpasst und dass Knochenverluste nach Immobilisation wieder vollständig reversibel sind.

Kommentar

Beide Studien zeigen, dass sich die Knochenmasse im jungen Erwachsenenalter rasch der jeweiligen physikalischen Aktivität anpasst, und dass weder Verluste der Knochenmasse in Phasen einer passager verminderten physikalischen Aktivität, noch Zunah-

men der Knochenmasse in Phasen einer passager erhöhten körperlichen Aktivität bleibende Auswirkungen auf die Knochenmasse haben. Frühere Studien hatten inkonsistente Ergebnisse gezeigt, weil entweder die residuale körperliche Aktivität bei den Exsportlern ungenügend erfasst wurde oder weil der Untersuchungszeitraum zu kurz war.

Mehr Reflux durch eine LWS-Kyphose

Miyakoshi N, Kasukawa Y, Sasaki H et al. Impact of spinal kyphosis on gastroesophageal reflux disease symptoms in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008 Oct 23. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Miyakoshi et al. haben bei 112 Patienten mit einer Osteoporose in einem mittleren Alter von 78 Jahren mittels eines evaluierten Fragebogens die Häufigkeit von gastrointestinalen Reflux-Beschwerden (GERD) in Abhängigkeit von der Frakturrate, dem Vorliegen einer Brust- oder Lendenkyphose, der Einnahme von Bisphosphonaten, nichtsteroidaler antiinflammatorischer Medikamente (NSAID), und der Gesamtzahl von Medikamenten pro Tag untersucht.

Ergebnisse: Weder die Einnahme von Bisphosphonaten noch von NSAID waren signifikant mit GERD verbunden. Dagegen zeigte sich eine signifikante positive Korrelation mit der Gesamtzahl der Medikamente ($r=0,28$; $p=0,0025$), dem Winkel der Lumbalkyphose ($r=0,58$; $p=0,0001$), der Anzahl der vertebrealen Frakturen ($r=0,21$; $p=0,023$), und der Anzahl der LWS-Frakturen ($r=0,47$; $p<0,0001$). In der multivariaten Analyse waren nur der LWS-Kyphosewinkel und die Zahl der LWS-Frakturen mit GERD-Symptomen verbunden.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass der LWS-Kyphosewinkel und die Zahl der LWS-Frakturen wichtige Risikofaktoren für das Auftreten einer gastrointestinalen Refluxerkrankung bei Osteoporosepatienten sind.

Kommentar

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine manifeste Osteoporose ein starker Risikofaktor für eine Refluxerkrankung ist, wobei dies an die Zahl der LWS-Frakturen und das LWS-Kyphose-Ausmaß geknüpft ist. Sie bestätigt damit die Ergebnisse früherer Untersuchungen. Leider wird die Prävalenz osteoporotischer Patienten mit einer GERD in der Studie nicht mitgeteilt. Sie lässt sich aber aufgrund der Angaben auf über 20 Prozent schätzen. Die Autoren vermuten, dass durch die LWS-Kyphose ein erhöhter intraabdomineller Druck zustande kommt, mit einem entsprechenden Druck auf den Ösophagusphinkter. Die orale Einnahme von Bisphosphonaten scheint das Auftreten einer gastrointestinalen Refluxerkrankung nicht zu fördern. Umgekehrt sollte man aber vor allem bei Patienten mit LWS-Frakturen die erwartungsgemäß häufigen Einnahmebeschränkungen der oralen Bisphosphonate bei Vorliegen einer gastrointestinalen Refluxerkrankung beachten. Die Studienergebnisse werden dadurch limitiert, dass sie Fragebogen-basiert sind und nicht auf einer objektiveren endoskopischen Diagnosestellung basieren. Allerdings fand sich in Vorstudien eine gute Korrelation zwischen dem Fragebogen und den endoskopischen Befunden.

Wie leitliniengerecht sind Deutsche Unfallchirurgen?

Vogel T, Kampmann P, Bürklein D et al. Reality of treatment of osteoporotic fractures in German trauma departments: A contribution for outcome research [Article in German]. Unfallchirurg 2008; 111 (11): 869–877.

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Vogel et al. haben mittels eines strukturierten Fragebogens das diagnostische und therapeutische Vorgehen in unfallchirurgischen Kliniken in Deutschland bei Patienten mit einer Fragilitätsfraktur untersucht. Einer der zentralen Fragen der Umfrage war, ob sich die vorhandenen klinischen Algorithmen an den DVO-Leitlinien ausrichten. Es wurden nur Kliniken in die Auswertung einbezogen, die Angaben, einen Algorithmus für die Diagnostik und Therapie osteoporotischer Frakturen zu haben.

Ergebnisse: Von den 409 angeschriebenen Kliniken beantworteten 80 Prozent den Fragebogen. Nur 35 Prozent gaben an, einen definierten klinischen Algorithmus zur Diagnostik von Fragilitätsfrakturen zu haben. Dieser stimmte in 30 Prozent mit den DVO-Leitlinien in Bezug auf die Diagnostik und in 51 Prozent in Bezug auf die Therapie überein. Bei zwölf Prozent der Kliniken fand sich eine Übereinstimmung sowohl beim diagnostischen als auch beim therapeutischen Vorgehen.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass sich die Mehrzahl der unfallchirurgischen Kliniken in Deutschland nicht an den DVO-Leitlinien ausrichtet, und dass hier noch ein großer Implementierungsbedarf besteht.

Kommentar

Den unfallchirurgischen Kliniken kommt eine wichtige Rolle bei der Erstdiagnostik und gegebenenfalls auch der Therapieeinleitung einer Osteoporose zu, so dass die Studienergebnisse ein Anreiz sein müssen, verstärkt nach verbesserten Möglichkeiten der Leitlinienimplementierung in der Unfallchirurgie zu suchen.

Mikro-CT – keine Zusatzaussage zur DXA-Messung zur Bruchfestigkeit am Radius

Lochmüller EM, Kristin J, Matsuura M et al. Measurement of Trabecular Bone Microstructure Does Not Improve Prediction of Mechanical Failure Loads at the Distal Radius Compared with Bone Mass Alone. Calcif Tissue Int 2008; 83 (4): 293–299.

Evidenzgrad 1b Oxford

Fragestellung und Methoden: Lochmüller et al. haben an 130 postmortal entnommenen Unterarmknochen untersucht, ob Parameter der trabekulären Knochenmikrostruktur, die mittels eines hochauflösenden Mikro-CT bestimmt wurden, die Abschätzung der Bruchfestigkeit durch die DXA-Knochendichtemessung verbessern können.

Ergebnisse: Die Knochendichte am distalen Radius wies eine Korrelation von $r = 0,82$ mit der mechanischen Bruchfestigkeit auf. Die

mittels CT ermittelten mikrostrukturellen Parameter zeigten Korrelationen von $\leq 0,55$ zur Bruchfestigkeit und trugen in multiplen Regressionsmodellen unter Einbeziehung der DXA-Messung nicht zur unabhängigen Vorhersage der Bruchfestigkeit bei.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die mittels eines hochauflösenden CT ermittelte Mikroarchitektur keine Verbesserung der DXA-basierten Vorhersage der distalen Radius-Bruchfestigkeit bringt.

Kommentar

Die Bruchfestigkeit des Knochens wird neben der Knochendichte wesentlich von klinischen Risikofaktoren mitbestimmt. Diese bilden offensichtlich einen Teil der mechanischen Eigenschaften ab, den die Knochendichtemessung nicht erfasst. Die Studie zeigt aber, dass pathophysiologisch sehr plausible Determinanten der Bruchfestigkeit wie die trabekuläre Mikroarchitektur in der Praxis möglicherweise geringer zur zusätzlichen Vorhersage zur Bruchfestigkeit beitragen, als dies pathophysiologisch zu vermuten ist. Der „Goldene Standard“ für den routinemäßigen Einsatz von neuen prognostischen Parametern zur Vorhersage der Bruchfestigkeit bleibt in jedem Fall ein reproduzierbarer Nachweis einer von der Knochendichte unabhängigen Frakturvorhersage in prospektiven Studien.

Ein rascher Knochendichteverlust ist ein unabhängiger Risikofaktor für Frakturen

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 2008 Oct 10. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Berger et al. haben im Rahmen der kanadischen CaMOS-Studie bei 3635 Frauen und 1417 Männern im Alter zwischen 50 und 85 Jahren den Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Knochendichte und der Inzidenz von Fragilitätsfrakturen im Verlauf von fünf Jahren untersucht.

Ergebnisse: Der Zusammenhang zwischen der Ausgangsknochendichte und dem Knochenverlust war gering. In multivariaten Analysen fand sich, unabhängig von der Ausgangsknochendichte, bei den Probanden, die keine Antiresorptiva einnahmen, pro Abnahme der Knochendichte um 0,01 g/cm² pro Jahr am proximalen Gesamtfemur eine Zunahme der Fragilitätsfrakturen um 15 Prozent bei den Frauen (OR 1,15; 95 % KI 1,01–1,32) und um 34 Prozent bei den Männern (OR 1,34; 95 % KI 1,02–1,7). In multivariaten Analysen ließ sich das Frakturrisiko durch Einbeziehung der Knochendichteänderung im Verlauf besser vorhersagen als ohne Einbeziehung der Knochendichteänderung. Die Assoziation zwischen Knochendichteänderung und der Frakturrate war bei den Anwendern von Antiresorptiva wesentlich schwächer.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass Knochendichteänderungen ein unabhängiger Prädiktor für Frakturen sind und zusätzlich zu klinischen Risikofaktoren und der Ausgangsknochendichte in die Vorhersage von Frakturen einbezogen werden sollten.

Kommentar

Die epidemiologische CaMOS-Studie zeichnet sich durch eine große Fallzahl und ein breites Altersspektrum von 50 bis 85 Jahren aus. Sie ist damit gut geeignet zur Prüfung relevanter neuer, unabhängiger Risikofaktoren für Frakturen. Ein Verlust an Knochendichte von fünf Prozent und mehr am proximalen Gesamtfemur innerhalb von zwei Jahren scheint ein solcher unabhängiger Risikofaktor zu sein. Bei dieser Konstellation kommt es unabhängig von der Ausgangsknochendichte und klinischen Risikofaktoren zu einem klinisch relevanten Anstieg des Frakturrisikos um 50 Prozent, so dass ein hoher Knochenverlust zusätzlich zu den anderen Risikofaktoren in die Abschätzung des 10-Jahresfrakturrisikos einbezogen werden sollte. Unter einer medikamentösen Therapie war der Zusammenhang zwischen den Knochendichteänderungen und der Frakturrate wesentlich schwächer, was erneut belegt, dass die in der Praxis gängigen Verlaufsmessungen der Knochendichte unter Therapie am wenigsten aussagekräftig in Bezug auf die weitere Frakturvorsage sind.

Je länger PTH, desto weniger nonvertebrale Brüche

Lindsay R, Miller P, Pohl G et al. Relationship between duration of teriparatide therapy and clinical outcomes in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008 Oct 16. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1–SIGN

Fragestellung und Methoden: Lindsay et al. haben in einer Nachanalyse des „Fracture Prevention Trials“ den Zusammenhang zwischen der Zeitdauer der PTH-1–34-Anwendung und der Inzidenz nichtvertebraler Frakturen untersucht.

Ergebnisse: In Regressionsanalysen verminderte sich das relative Risiko nichtvertebraler Frakturen mit jedem zusätzlichen Monat der Anwendung von 20 µg PTH 1–34 um 7,3 Prozent (HR 0,93; 95 % KI 0,87–0,98; p=0,009) und von 40 µg PTH 1–34 um 7,6 Prozent (HR 0,92; 95 % KI 0,87–0,98, p=0,009). In der gleichen Zeitanalyse fand sich auch eine Abnahme von Rückenschmerzen im Vergleich zur Placebogruppe von 8,3 Prozent pro Monat Therapie mit 20 µg PTH 1–34 (HR 0,92; 95 % KI 0,90–0,94) und um 8,7 Prozent pro Monat Therapie mit 40 µg PTH 1–34 (HR 0,92; 95 % KI 0,90–0,93).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Effizienz der nichtvertebralen Fraktursenkung und der Schmerzreduktion mit längerer Zeitdauer der PTH-1–34-Anwendung zunimmt.

Kommentar

Diese Unteranalysen des „Fracture Prevention Trials“ legen nahe, dass die Effizienz von PTH 1–34 in Bezug auf die nichtvertebrale Fraktursenkung mit der Dauer der PTH-Anwendung progressiv zunimmt. Rechnerisch gesehen würde dies einer 80%igen Fraktursenkung nach zwei Jahren Anwendung entsprechen. Dies steht im Gegensatz zu den Bisphosphonat-Studien, bei denen die relative Frakturreffizienz über die Dauer der Anwendung von drei Jahren konstant ist. Allerdings ist zu bedenken, dass es sich um post-hoc Analysen von Studiendaten handelt, die nicht als primärer oder sekundärer Studienendpunkt definiert waren, so dass eine Zufälligkeit oder Überschätzung der Analysen

möglich ist. Es wäre interessant zu sehen, ob sich im Zeitverlauf der Frakturstudie mit PTH 1–84, bei der sich über den Gesamtzeitraum der 24-monatigen Studie hinweg keine signifikante nichtvertebrale Fraktursenkung gezeigt hatte, möglicherweise ein ähnliches Muster andeutet.

Was empfiehlt NICE zur Therapie der Osteoporose?

www.nice.org.uk

Im Oktober 2008 hat das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) für die Therapie der postmenopausalen Osteoporose in Großbritannien maßgebliche neue Empfehlungen veröffentlicht. Die Empfehlungen werden in Großbritannien sehr kontrovers diskutiert und stehen in vielen Punkten im Gegensatz zu den Empfehlungen der britischen Osteoporose-Experten, die in Bezug auf die Diagnostik eine Kombination aus FRAX und einem Case-Finding-Szenario empfehlen.

Die NICE-Empfehlungen unterscheiden zwischen zwei unterschiedlichen Szenarien: Das eine Szenario ist eine Therapie nach einer typischen osteoporotischen Fraktur (Sekundärprävention von Frakturen). Was eine typische osteoporotische Fraktur ist wird nicht explizit benannt, umfasst aber vermutlich proximale Femurfrakturen, Wirbelkörperfrakturen, Unter- und Oberarmfrakturen und auch andere als osteoporotisch geltende Brüche. Das andere Szenario umfasst die Therapie einer Osteoporose bei einem hohen Risiko für Frakturen vor Eintritt einer Fraktur (Primärprävention von Frakturen).

Für die medikamentöse Sekundärprävention von Frakturen wird bei Frauen jünger als 75 Jahre ein DXA-T-Wert von –2,5 und geringer gefordert. Bei den Frauen in einem Alter von 75 und mehr Jahren wird aber eine Therapie auch unabhängig von einer DXA-Messung empfohlen, wenn eine DXA-Messung nicht durchführbar ist. Die Rationale für die Rangfolge der empfohlenen Therapieoptionen ist der Kosten-Nutzeneffekt auf der Basis der in den Einzelstudien und Metaanalysen beobachteten relativen Risikosenkungen für die verschiedenen Frakturarten und den damit verbundenen Kosten und Zusatzwirkungen.

gen. Auf dieser Grundlage wird Alendronsäure als Primärtherapie empfohlen. Sollte die Einnahme von Alendronsäure aufgrund von Nebenwirkungen nicht möglich sein, sind Risedronat oder Etidronat als Alternativen vorgesehen, aber nur dann, wenn aufgrund der schlechter bewerteten Kosten-Nutzenrelation ein entsprechend hohes Frakturrisiko besteht, das höher angesetzt ist als ein T-Wert von $-2,5$ nach einer Fraktur. Jüngere Frauen nach einer Fraktur, die eine niedrige Knochendichte haben und Alendronat nicht vertragen, erhalten in einem Alter von 50 bis 54 Jahren bei einer Wirbelkörperfraktur erst dann eine alternative Therapie, wenn ein oder mehrere zusätzliche klinische Risikofaktoren vorliegen und ein T-Wert von weniger als $-3,0$ oder $-2,5$ respektive vorliegt. Mit steigendem Lebensalter wird die T-Wert-Schwelle dem steigenden Frakturrisiko angepasst, so dass in einem Alter von 70 Jahren und mehr ab einem T-Wert von $<-2,5$ behandelt werden kann. Die Indikation für Strontiumranelat und Raloxifen wird noch restriktiver gehandhabt. Hier müssen Kontraindikationen gegen Alendronat und Risedronat und Etidronat vorliegen und es gelten deutlich niedrigere Grenzwerte für die Knochendichte und/oder die klinischen Risikofaktoren, ab denen eine Therapie indiziert ist. Die einzigen klinischen Risiken, die NICE hier anerkennt, sind eine proximale Femurfraktur der Eltern, mehr als vier Gläser Alkohol täglich oder eine rheumatoide Arthritis. Für eine 50- bis 54-jährige Patientin ist ab einem T-Wert von $-3,5$ und weniger und mindestens einem weiteren Risikofaktor eine Therapieindikation gegeben. Die gravierendsten Einschränkungen gelten für eine Therapie mit Teriparatid. Hier muss eine Unverträglichkeit gegen alle vorgenannten Bisphosphonate und Strontiumranelat bestehen oder es muss unter einer Therapie mit diesen Substanzen eine neue Fraktur trotz adäquater Therapie eingetreten sein und gleichzeitig eine Abnahme der Knochendichte unter das Ausgangsniveau vor Therapiebeginn. Alternativ darf Teriparatid auch bei Frauen in einem Alter von 65 und mehr Jahren mit einem T-Wert von $-4,0$ und geringer oder einem T-Wert von $-3,5$ und geringer und mehr als zwei Frakturen eingesetzt werden oder in der Altersklasse der 55- bis 64-jährigen Patienten mit einem T-Wert von $-4,0$ und geringer und mehr als zwei Brüchen.

Als Primärprophylaxe wird eine Therapie mit Alendronat bei Frauen in einem Alter von

70 und mehr Jahren empfohlen, bei denen zusätzlich eine proximale Femurfraktur der Eltern vorliegt, ein hoher Alkoholkonsum besteht oder eine rheumatoide Arthritis. Allerdings wird eine Therapie auch bei den Frauen empfohlen, die einen BMI $< 22 \text{ kg/m}^2$ haben, Krankheiten wie einen Morbus Bechterew oder einen Morbus Crohn aufweisen oder eine protrahierte Immobilität oder eine vorzeitige Menopause haben und bei denen eine niedrige DXA-Messung mit T-Werten von $-2,5$ und weniger vorliegt. Bei den jüngeren Frauen wird die Indikation entsprechend erst bei einem höheren Risiko gestellt, bei Frauen jünger als 65 Jahren zum Beispiel nur dann, wenn einer der oben genannten Frakturrisiken vorliegt und gleichzeitig einer der genannten Risiken einer niedrigen Knochendichte bei Bestätigung eines niedrigen Wertes in der DXA-Messung. Auch hier werden die Indikationen für eine alternative Therapie mit Etidronat und Risedronat entsprechend restriktiver gestellt und für Strontiumranelat noch restriktiver. Raloxifen und Teriparatid werden für eine Primärprophylaxe nicht empfohlen. Eine zeitliche Begrenzung der Therapie wird nicht genannt.

Die Empfehlungen sind unter www.nice.org.uk als pdf-Dateien einsehbar.

Kommentar

Insgesamt sind die Empfehlungen ähnlich wie die DVO-Leitlinien an dem absoluten Frakturrisiko ausgerichtet und passen die T-Wert-Schwellen für die Empfehlung einer medikamentösen Therapie dem steigenden Risiko mit zunehmendem Lebensalter an. Die Empfehlungen sind aber in vielen Bereichen aufgrund der Kosten-Nutzen-Annahmen wesentlich restriktiver als die DVO-Leitlinien.

Die medikamentöse Fraktursenkung ist bei einem klinisch hohen Frakturrisiko auch ohne Knochendichtemessung effizient

McCloskey EV, Johansson H, Oden A et al. Ten-year fracture probability identifies women who will benefit from clodronate therapy-additional results from a dou-

ble-blind, placebo-controlled randomised study. *Osteoporos Int* 2008 Nov 11. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1+ SIGN

Fragestellung und Methoden: Das Risiko für osteoporotische Frakturen wird neben einer erniedrigten Knochendichte wesentlich durch klinische Risikofaktoren bestimmt. Bisher ist aber nicht klar, ob Personen mit einem hohen Frakturrisiko auf der alleinigen Abschätzung über klinische Risikofaktoren ohne die Messung der Knochendichte ähnlich effektiv von einer Bisphosphonattherapie profitieren wie Personen, bei denen zusätzlich eine niedrige Knochendichte dokumentiert ist. McCloskey et al. haben in einer Nachanalyse einer randomisierten placebokontrollierten, doppelblinden dreijährigen Studie zur Wirkung von 800 mg Clodronat auf Frakturen die Effektivität der Fraktursenkung bei 3974 postmenopausalen Frauen im Alter von 75 und mehr Jahren mit einem mittels des FRAX-Risiko-Scores ermittelten hohen klinischen Frakturrisiko untersucht.

Ergebnisse: Frauen mit einem hohen FRAX-Risiko-Score wiesen unter Clodronat eine höhere Fraktursenkung auf als Frauen mit einem niedrigen FRAX-Risiko-Score. Zum Beispiel fand sich bei den Frauen mit einer auf der 75. Perzentilen liegenden 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit von 24 Prozent eine Fraktursenkung um 27 Prozent (HR 0,73; 95% KI 0,58–0,92), während sich bei den Frauen mit einer auf der 90. Perzentile liegenden 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit von 30 Prozent eine Reduktion aller Frakturen um 38 Prozent (HR 0,62; 95% KI 0,46–0,84) fand. Diese Interaktionen zwischen dem Frakturrisiko und der Therapieeffektivität ließen sich nach Einbeziehung der Knochendichte in das 10-Jahresfrakturrisiko aber nicht mehr nachweisen. Zwar verbesserte die Einbeziehung der Knochendichtemessung am Schenkelhals die Effizienz der Fraktursenkung nicht wesentlich, allerdings erwies sich der BMI als der kritische klinische Risikofaktor. Subanalysen zeigten, dass eine signifikante Fraktursenkung durch Clodronat erst ab einem BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ erreicht wurde und die Effizienz mit fallendem BMI zunahm. Bei einem BMI von 21 kg/m^2 (10. Perzentile) wurde eine 40%ige Fraktursenkung erreicht. Dagegen trugen alle anderen Risikofaktoren des FRAX-Modells nicht wesentlich zur Effektivität der Fraktursenkung bei.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass sich bei postmenopausalen Frauen mit einem hohen Frakturrisiko anhand der klinischen FRAX-Risiken auch ohne eine Knochendichtemessung Knochenbrüche durch Bisphosphonate ähnlich effektiv vermindern lassen wie durch eine Risikostratifizierung nach der Knochendichte.

Kommentar

Dies ist die erste Arbeit, die zeigt, dass es möglich ist, bei Frauen im Alter von 75 und mehr Jahren alleine auf der Grundlage klinischer Risikofaktoren und des damit verbundenen 10-Jahresfrakturrisikos die Indikation für eine medikamentöse Therapie zu stellen und damit eine effiziente Fraktursenkung zu erzielen. Allerdings erwies sich der BMI als der wesentliche klinische Risikofaktor, der in diesem Studienkollektiv die Effizienz der Clodronat-Therapie bestimmte. Da der BMI wiederum eng mit der Knochendichte assoziiert ist, könnte an dieser Stelle vermutlich doch wieder die Knochendichte als Voraussetzung der Therapieeffizienz in das Modell hineinkommen. Leider werden solche jeweils für die Knochendichte und den BMI adjustierten Analysen nicht berichtet. Pragmatisch gesehen würden in der Tat bei vielen älteren Personen der BMI und das Alter zur Festlegung der Therapie reichen. Allerdings haben mehrere Studien in der Vergangenheit gezeigt, dass die Frakturvorhersage unter Einschluss der Knochendichte besser ist als ohne Knochendichte. Ob der BMI eine ähnlich akkurate Abschätzung der Therapieeffizienz erlaubt wie die Knochendichte, und ob sich diese Ergebnisse bei den Älteren auf Personen jünger als 75 Jahre übertragen lassen, bleibt weiteren Analysen vorbehalten. Solange diese post-hoc-Ergebnisse nicht reproduziert sind und die Schwellenwerte für den BMI bezüglich einer Therapieeffektivität nicht gut definiert sind, erscheint es voreilig, bei älteren Frauen auf die Knochendichte als Entscheidungskriterium einer medikamentösen Osteoporose-Therapie zu verzichten.

Routinemäßige Röntgenuntersuchungen der Wirbelsäule verbessern die 10-Jahresfrakturvorhersage

Chen P, Krege JH, Adachi JD et al.; The CaMos Research Group. Vertebral Fracture Status and the World Health Organization (WHO) Risk Factors for Predicting Osteoporotic Fracture Risk. *J Bone Miner Res.* 2008 Nov 18. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Das 10-Jahresfrakturrisiko wird wesentlich durch klinische Risikofaktoren bestimmt. Auf der anderen Seite stellen prävalente Wirbelkörperfrakturen eines der stärksten Einzelrisiken für das Frakturrisiko dar. Chen et al. haben im Rahmen der epidemiologischen kanadischen CaMos Studie bei 2761 Männern und Frauen im Alter von 50 und mehr Jahren im Verlauf von fünf Jahren untersucht, inwieweit die klinische Frakturvorhersage auf der Basis des FRAX-Modells durch die routinemäßige radiologische Erfassung von prävalenten Wirbelkörperfrakturen verbessert werden kann.

Ergebnisse: In univariaten Analysen wiesen das Lebensalter, die DXA-Knochendichte und der vertebrale Frakturstatus den höchsten Risikogradienten auf. Das Frakturrisiko konnte durch die Kombination aus Lebensalter, Knochendichte und radiologisch erfasstem vertebrale Frakturstatus genauer bestimmt werden als mit FRAX. Andere Risikofaktoren aus FRAX steuerten zu diesem Modell keine zusätzliche prognostische Relevanz bei.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Bestimmung des Frakturrisikos auf der Basis von Lebensalter, Knochendichte und vertebrale Frakturstatus akkurater ist als die Frakturvorhersage mittels FRAX.

Kommentar

Die Arbeit zeigt, dass eine Kombination aus prävalentem vertebrale Frakturstatus und klinischen Risikofaktoren in Bezug auf eine Frakturprädiktion präziser ist als die Erhebung der klinischen Risikofaktoren alleine. Interessant ist, dass in CaMos die klinischen Risikofaktoren für die Gesamtbewertung des Frakturrisikos kaum einen nennenswerten

Beitrag für die Gesamtpopulation liefern, wenn die Knochendichte und der vertebrale Frakturstatus im Modell enthalten sind. Eine Modellrechnung für BMI anstelle von BMD fehlt aber. Das wäre interessant gewesen, da der BMI wesentlich des Frakturrisiko bei FRAX anstelle von BMD mitbestimmt.

Insgesamt ist die Arbeit ein weiterer Beleg für den klinischen Nutzen des DVO-Algorithmus, der diese Elemente alle enthält. Das gilt auch für den Umgang mit den Zusatzrisiken, da sie den Algorithmus aus Alter, BMD, Geschlecht und vertebrale Frakturstatus nur im Einzelfall verändern und für diesen Fall adäquat abgebildet sind. In den kommenden Jahren wird es sicherlich noch viele Vergleiche zwischen den verschiedenen Frakturprädiktionsmodellen geben und wir werden mehr Klarheit darüber haben, welches Modell Frakturen bei den verschiedenen Populationen am besten vorhersagen kann.

Eine Intensivierung von Alltagsaktivitäten verbessert die Funktionalität, Sturzhäufigkeit und Lebensqualität von Altenheimbewohnern nicht wesentlich

Kerse N, Peri K, Robinson E et al. Does a functional activity programme improve function, quality of life, and falls for residents in long term care? Cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 337: a1445.

Evidenzgrad 1+ SIGN

Fragestellung und Methoden: Ältere Menschen, die ihre Alltagsaktivitäten gut bewältigen können, stürzen seltener als ältere Menschen, bei denen dies nicht der Fall ist. Kerse et al. haben im Rahmen einer Cluster-randomisierten, einjährigen kontrollierten Studie aus Neuseeland bei 682 Altenheimbewohnern im Alter von 65 und mehr Jahren untersucht, ob umgekehrt ein Training von Alltagsaktivitäten eine positive Auswirkung auf die Funktionalität, Stürze und die Lebensqualität hat. Dazu führte die Hälfte der Patienten ein Programm durch, bei dem mit Hilfe von gerontologisch geschulten Pflegekräften individualisiert Alltagsaktivitäten trainiert wurden, während die Patienten der Kontrollgruppe nur soziale Visiten erhielten. Ermittelt wur-

den das Ausmaß an funktioneller Beeinträchtigung, die Mobilität, die Balance, die Lebensqualität und die Zeit bis zum ersten Sturz. Sekundäre Prüfparameter waren depressive Symptome und Krankenhauseinweisungen.

Ergebnisse: Siebzig Prozent der Probanden beendeten planmäßig die Studie. Die Intensivierung der Alltagsaktivitäten hatte insgesamt keinen wesentlichen Nutzen auf die untersuchten Parameter. Stürze wurden nicht vermindert. Personen mit einer normalen Kognition wiesen eine geringe Verbesserung der Funktionalität der unteren Extremitäten und eine etwas geringe Einschränkung der gesamten Funktionalität auf. Bei den Personen mit einer kognitiven Einschränkung kam es dagegen durch die intensivierten Maßnahmen zu einer Zunahme depressiver Symptome.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlussfolgern, dass eine funktionelle Verbesserung von Alltagsaktivitäten bei Altenheimbewohnern mit einer normalen Kognition nur minimale Auswirkungen auf die Gesamtfunktionalität hat und bei Personen mit einer verminderten Kognition nachteilig ist.

Kommentar

Eine bloße Intensivierung von Alltagsaktivitäten scheint bei Altenheimbewohnern nicht ausreichend zu sein, um die Funktionalität deutlich zu stärken und Stürze zu vermeiden. Bei Demenzen scheint dies sogar nachteilig zu sein und kann Depressionen verstärken. Eine gute Alltagsfunktionalität ist zwar im Alter mit weniger Stürzen verbunden, die Arbeit zeigt aber, dass der Umkehrschluss, dass durch eine Steigerung der Alltagsfunktionalität Stürze vermindert werden können, nicht unbedingt zutreffend ist. Dies unterstreicht die Notwendigkeit gut standardisierter und evaluierter Übungsprogrammen für Altenheimbewohner, die sich tatsächlich als sturzsenkend erwiesen haben.

Eine medikamentöse Osteoporosetherapie für alle Älteren?

Donaldson M, Cawthon P, Lui L et al.; for the Study of Osteoporotic Fractures. Estimates of the Proportion of Older White Women Who Would be Recommended for Pharmacologic Treatment by the New US National Osteoporosis Foundation Guidelines. *J Bone Miner Res* 2008 Dec 2. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1b Oxford

Fragestellung und Methoden: Die neuen US-Leitlinien der „National Osteoporosis Foundation“ empfehlen eine pharmakologische Osteoporosetherapie

1. bei proximalen Femurfrakturen,
2. bei radiologischen vertebraalen Frakturen,
3. bei einer Verminderung der Knochendichte am Femurhals oder an der LWS auf T-Werte $\leq -2,5$, und
4. bei einem T-Wert der Knochendichte zwischen $-1,0$ und $-2,5$ am Femurhals oder an der LWS, wenn das mittels FRAX ermittelte 10-Jahresfrakturrisiko für proximale Femurfrakturen oder die wichtigsten osteoporotischen Frakturen drei Prozent bzw. 20 Prozent übersteigt. Donaldson et al. haben anhand von Nachanalysen der Study of Osteoporotic Fractures (SOF) und des National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES III) untersucht, auf wie viele Frauen in einem Alter von 65 und mehr Jahren diese Kriterien zutreffen.

Ergebnisse: In NHANES III hatten 55,4 Prozent der Probandinnen eine Osteopenie und 29,5 Prozent eine Osteoporose auf der Grundlage der bisherigen WHO-Kriterien der Osteoporose. In SOF hatten 60,8 Prozent der Probandinnen eine Osteopenie und 20,5 Prozent eine Osteoporose. Die Anwendung der NOF-Kriterien würde dazu führen, dass mindestens 72 Prozent aller Frauen in der SOF-Studie in einem Alter von 65 und mehr Jahren und 93 Prozent in einem Alter von 75 und mehr Jahren eine Indikation für eine medikamentöse Therapie hätten. Ähnliche Ergebnisse fanden sich für NHANES III. **Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass die Anwendung der neuen NOF-Kriterien bei einem sehr großen Prozentsatz der älteren amerikanischen Frauen zu der Empfehlung einer medikamentösen Osteoporosetherapie führen würde.

Kommentar

Die weltweite Diskussion um das FRAX-Risikomodell hat auch viele Leitlinienüberarbeitungen mit sich gebracht. Die Arbeit zeigt, was passiert, wenn man dabei den alten Prinzipien des T-Werts treu bleiben will, den neuen Prinzipien des absoluten Frakturrisikos aber ebenfalls gerecht werden will, wie das bei der neuen NOF-Leitlinie in den USA der Fall ist. Die Konsequenz ist eine medikamentöse Therapieempfehlung für fast alle älteren Frauen. Dabei handelt es sich hier noch um konservative Schätzungen, da morphometrische vertebraale Frakturen nicht in die Beurteilung mit einbezogen wurden und bekannt ist, dass etwa 20 Prozent der osteopenen Frauen eine morphometrische Wirbelkörperfraktur aufweisen. Dies ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass bei der Hälfte der so identifizierten Risikopersonen mit einer Osteopenie evidenzmäßig gar kein harter Beleg für einen Nutzen vorliegt, was auch die Autoren kritisch diskutieren. Der Forderung der Autoren, dass eine Studie notwendig ist, die belegt, dass ein hohes Gesamtrakturrisiko bei einer Osteopenie genau effektiv mit Osteoporose-Medikamenten behandelt werden kann wie eine hohes Frakturrisiko bei osteoporotischen T-Werten, bevor man 50 Prozent der älteren Bevölkerung mit einer Osteopenie behandelt, kann man nur beipflichten.

Mehr Femurschaftfrakturen durch eine Langzeit-bisphosphonatgabe?

Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2008 Dec 9. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Lenart et al. haben die Häufigkeit einer Bisphosphonat-einnahme in einem Register von Femurfrakturen für die verschiedenen Subtypen niedrigtraumatischer Frakturen im Zeitraum von 2000 bis 2007 untersucht. In diesem Zeitraum traten 41 subtrochantäre Frakturen und Femurschaftfrakturen auf, denen für die Analyse in Bezug auf Alter, Ethnik und BMI je

zwei intertrochantären Frakturen und Femurhalsfrakturen zugeordnet wurden.

Ergebnisse: In der Gruppe der Patienten mit den subtrochantären Frakturen bzw. Femurschaftfrakturen nahmen 15 der 41 Patienten Bisphosphonate ein. In der Gruppe der Patienten mit den intertrochantären Frakturen und Femurhalsfrakturen waren es dagegen nur neun von 82 Patienten (Mantel-Haenzel OR 4,44; 94% KI 1,77–11,35; $p=0,002$). Die Autoren fanden bei zehn der 15 Bisphosphonat-Anwender in der Gruppe der Patienten mit den subtrochantären bzw. Femurschaftfrakturen eine charakteristische Kortikalisverdickung.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass ein größerer Prozentsatz von Patienten mit subtrochantären bzw. Femurschaft-Frakturen Bisphosphonaten einnimmt und eine längere Einnahmezeit von Bisphosphonaten aufweist als Patienten mit einer intertrochantären Fraktur bzw. Femurhalsfraktur und dass die Langzeiteinnahme von Bisphosphonaten mit einem charakteristischen Röntgenbefund einer Kortikalisverdickung verbunden ist.

Kommentar

Es gibt eine Reihe von Fallbeobachtungen, die mögliche Erhöhungen der Frakturrate in ungewöhnlichen Lokalisationen durch eine Langzeiteinnahme von Bisphosphonaten berichtet haben. Bisher waren dies aber eher anekdotische Fälle. In dieser Studie wird nun das Verteilungsmuster von Femurfrakturen nach einem Sturz aus dem Stand mit der Einnahme von Bisphosphonaten korreliert. Dabei zeigt sich, dass eine Bisphosphonatangabe präferentiell je nach Sichtweise mit weniger Femurhals- und intertrochantären Frakturen verbunden ist und vermehrt mit subtrochantären bzw. Schaftfrakturen. Die Gesamtzahl der subtrochantären bzw. Schaftfrakturen wird nicht genannt, scheint aber im Vergleich zu den anderen Femurfrakturen selten zu sein. Nun könnte es sein, dass Bisphosphonate die Zahl der proximalen Frakturen präferentiell vermindert oder die Zahl der mehr distalen Frakturen präferentiell erhöht. Beide Deutungen sind möglich. Bei einer derartigen Fall-Kontrollstudie sind auch anderen potentielle Störfaktoren häufig. Letztlich sind durch die publizierten Fallberichte Zunahmen der Frakturrate unter ei-

ner Langzeit-Bisphosphonattherapie bei bestimmten Patientensubgruppen durchaus denkbar. Es gibt aber bisher keine Vorstellungen, wie hoch die Inzidenz solcher Frakturen sein könnte und wie das Verhältnis zu den Frakturen ist, die man mit einer Langzeit-Bisphosphonatangabe verhindern kann. Solche Langzeitstudien auf Kohortenbasis sind aber dringend erforderlich, gerade weil sich zunehmend die Erkenntnis durchsetzt, dass die Osteoporose als chronische Erkrankung in der Regel eine medikamentöse Langzeittherapie erfordert, das Frakturrisiko in der Regel mit zunehmender Krankheitsdauer eher ansteigen wird und erste Datenbankanalysen eine erneute Zunahme des Frakturrisikos nach Beendigung einer Bisphosphonat-Therapie andeuten. Momentan wird aus dieser Unsicherheit heraus bei Personen mit einem hohen Frakturrisiko nach drei bis fünf Jahren einer Bisphosphonat-Therapie alternativ auch häufig ein Umsetzen auf ein anderes Therapeutikum empfohlen. Aber es gibt auch hier keine besseren Daten, die ein solches Vorgehen stützen würden. Die Frage der optimalen medikamentösen Langzeittherapie ist sicherlich eine der fundamentalen zu klärenden Fragen bei der Osteoporose.