



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

Neue Metaanalyse zu Vitamin D, Kalzium und Frakturen

Abrahamsen B, Masud T, Avenell A et al. DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010; 340: b5463.

Evidenzgrad 1++ SIGN

Fragestellung und Methoden: Abrahamsen et al. haben individuelle Daten von 68 517 Teilnehmern aus sieben größeren randomisierten placebokontrollierten Studien mit Vitamin D in Kombination mit Kalzium oder mit Vitamin D alleine zusammengefasst und den Einfluss von Vitamin D mit und ohne Kalzium auf inzidenten Frakturen untersucht. Auswahlkriterien für den Einschluss in die Metaanalyse war, dass Vitamin D in mindestens einem Studienarm gegeben wurde, dass Frakturen ein Endpunkt der Studie waren und dass mindestens 1000 Teilnehmer an der Studie teilgenommen hatten. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer in diesen Studien betrug 69,9 Jahre mit einer Altersspanne von 47 bis 107 Jahren. 14,7 Prozent der Studienteilnehmer waren männlich. Interaktionsterme wurden mit Hilfe logistischer Regressionsanalysen identifiziert. Die Analyse im Hinblick auf die Fraktursenkung fand mit Hilfe von Cox-Proportional-Hazard-Modellen statt, die Alter, Geschlecht,

Vorfrakturen sowie eine Hormon- und Bisphosphonattherapie eingeschlossen haben.

Ergebnisse: Die Studien mit einer Kombination aus Vitamin D und Kalzium zeigten eine Reduktion des Gesamtfrakturrisikos (Hazard Ratio 0,92, 95 % KI 0,86–0,99; $p=0,025$) und des Risikos für proximale Femurfrakturen (Hazard Ratio 0,84; 95 % KI 0,7–1,01; $p=0,07$; Studien mit 10 µg Vitamin D in Kombination mit Kalzium: Hazard Ratio 0,74; 95% KI 0,60–0,91; $p=0,005$). In den Studien mit Vitamin D alleine in täglichen Dosen von 10 µg oder 20 µg ließ sich kein signifikanter frakturhemmender Effekt nachweisen. Die Fraktursenkung war unabhängig von Vorfrakturen, Alter, Geschlecht oder einer Hormontherapie.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass es keinen Beleg für einen frakturhemmenden Effekt einer alleinigen Therapie mit Vitamin D in täglichen Dosen von 10 bis 20 µg gibt. Umgekehrt ließ sich in dieser Metaanalyse unter Verwendung der individuellen Patientendaten ein frakturhemmender Effekt von Vitamin D in Kombination mit Kalzium in Bezug auf die Inzidenz der Gesamtrfrakturen und der proximalen Femurfrakturen unabhängig von den wichtigsten Fraktur-Kovariablen nachweisen.

Kommentar

Diese neue Metaanalyse zur frakturhemmenden Wirkung von Vitamin D mit und ohne Kalziumsupplemente schließt nur große Studien ein und verwendet individuelle Patientendaten statt Gruppendaten. Nur aus einigen Studien standen den Autoren individuelle Daten zur Verfügung. Gegenüber den früheren Metaanalysen ergeben sich durch die Verwendung der individuellen Studientdaten keine wesentlichen neuen Aspekte. Es bleibt bei den üblichen Diskussionen der Stärken und Schwächen der bisher durchgeführten randomisierten Studien und bei den begrenzten Schlussfolgerungen, die sich durch arbiträre Post-hoc-Analysen aus diesen Studien ziehen lassen. Die Problematik solcher Post-hoc-Analysen wird am besten dadurch deutlich, dass die Autoren in dieser

Metaanalyse z. B. bei der Frage der Dosisabhängigkeit der Frakturreduktion durch Vitamin D in Kombination mit Kalzium eine Fraktursenkung mit 400 IE Vitamin D täglich, aber nicht mit 800 IE Vitamin D täglich zeigen konnten. Klare Aussagen zur Frage der Vitamin-D-Dosis und der Interaktion mit der Kalziumzufuhr werden erst durch neue Studien möglich sein.

Inverse Assoziation zwischen Serum-25-Hydroxy-Vitamin D₃ und Darmkrebs

Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ* 2010; 340: b5500. doi: 10.1136/bmj.b5500.

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Jenab et al. haben in einer „Nested“ Fall-Kontroll-Studie der EPIC-Studie die Assoziation zwischen der 25-Hydroxy-Vitamin D₃-Serumkonzentration, der Zufuhr von Vitamin D und Kalzium mit der Nahrung und der Inzidenz kolorektaler Karzinome untersucht. An der EPIC-Studie haben mehr als 520 000 Personen aus zehn westeuropäischen Ländern teilgenommen. Im Rahmen der Studie trat bei 1248 Teilnehmern ein kolorektales Karzinom auf. Den Probanden mit einem inzidenten kolorektalen Karzinom wurden 1248 gematchte Kontrollen gegenübergestellt. Die Nahrungszufuhr von Kalzium und Vitamin D wurde mittels eines Fragebogens erhoben. Das Risiko für kolorektale Karzinome in Abhängigkeit von der 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Serumkonzentration und der Nahrungszufuhr von Kalzium und Vitamin D wurde mit Hilfe multivariater konditionaler logistischer Regressionsmodelle berechnet, die für potenzielle diätetische und andere Störfaktoren adjustiert waren.

Ergebnisse: Die Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D zeigte eine starke inverse lineare Dosis-Wirkungsbeziehung mit dem Risiko für ein kolorektales Karzinom (p für Trend $<0,001$). Verglichen mit

einer prädefinierten mittleren 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Konzentration von 50–75 nmol/l (20–30 ng/ml) war das Risiko für kolorektale Karzinome bei 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen < 25 nmol/l (< 10 ng/ml) 1,32-fach erhöht (95% KI 0,87–2,01). Auch bei einer Serumkonzentration zwischen 25,0 und 49,9 nmol/l (10–20 ng/ml) war das Risiko 1,28-fach erhöht (95% KI 1,05–1,56). Dagegen zeigte sich bei einer 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Serumkonzentration zwischen 75 und 99,9 nmol/l (30–40 ng/ml) ein erniedrigtes Risiko (0,88; 95% KI 0,68–1,13). Bei einer Serumkonzentration ≥ 100 nmol/l (> 40 ng/ml) betrug das Risiko 0,77 (95% KI 0,56–1,06). Teilnehmer, deren 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Serumkonzentration in der höchsten Quintile lag, hatten ein 40% niedrigeres Risiko für kolorektale Karzinome verglichen mit Teilnehmern, deren 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Serumkonzentration in der niedrigsten Quintile lag (p < 0,001). Subgruppenanalysen zeigten eine starke Assoziation von 25-Hydroxy-Vitamin D mit Kolonkarzinomen, aber nicht mit rektalen Karzinomen (p für Heterogenität = 0,048). Eine höhere Kalziumzufuhr war mit einem geringeren Risiko für kolorektale Karzinome verbunden. Die Nahrungsaufnahme von Vitamin D zeigte keine Assoziation mit der Inzidenz kolorektaler Karzinome. Das Geschlecht oder Jahreszeiten hatten keinen Einfluss auf die Beziehung.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass in westeuropäischen Ländern die 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Serumkonzentration invers mit der Inzidenz kolorektaler Karzinome assoziiert ist und dass randomisierte Studien notwendig sind, um zu prüfen, ob eine Anhebung der 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Serumkonzentration die Inzidenz dieser Tumoren vermindern kann.

Kommentar

Die Studie erhärtet die Belege für eine inverse Assoziation zwischen der Inzidenz von Kolonkarzinomen und der Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ und zeigt lineare verminderte Inzidenzen auch noch über Serumkonzentrationen von 30 ng/ml hinaus. Die Frage der Kausalität bleibt offen.

Positive Assoziation zwischen der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration und der Gehgeschwindigkeit in der EPIDOS-Studie

Annweiler C, Schott AM, Montero-Odasso M et al. Cross-sectional association between serum vitamin D concentration and walking speed measured at usual and fast pace among older women: The EPIDOS study. *J Bone Miner Res* 2010 Mar 4. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Annweiler et al. haben bei 739 älteren Frauen der französischen EPIDOS-Studie den Zusammenhang zwischen der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration und der Gehgeschwindigkeit untersucht. Die Frauen waren im Mittel 80,2 ± 3,5 Jahre alt. Die Gehgeschwindigkeit wurde bei normalem und schnellem Gehen erfasst. Prädefinierte 25-Hydroxy-Vitamin-D-Schwellenwerte waren 10, 20 und 30 ng/ml. Prädefiniert war auch eine Dichotomisierung der Gehgeschwindigkeit nach der schlechtesten Quintile und den anderen vier Quintilen. Alter, Body-Mass-Index, die Zahl chronischer Erkrankungen, die körperliche Aktivität, die Quadrizepsstärke, intellektuelle Fähigkeiten, der Gebrauch von Psychopharmaka und die Serumkonzentration von Parathormon dienten als potenzielle Confounder.

Ergebnisse: Neunzig Prozent der Teilnehmer wiesen einen Vitamin-D-Mangel auf. Schnelles Gehen war zwischen den verschiedenen Vitamin-D-Gruppen signifikant unterschiedlich (p = 0,021). Die Einschränkung nahm kontinuierlich von einer normalen Vitamin-D-Konzentration bis zu einem schweren Mangel zu (p für Trend = 0,007). Sowohl bei normaler Gehgeschwindigkeit als auch bei schnellem Gehen fand sich unadjustiert eine lineare Regression mit der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration (Beta = 0,16, p = 0,027; Beta = 0,23, p = 0,009, respektive). Nach Adjustierung blieb die Assoziation für schnelles Gehen signifikant (adjustiertes Beta = 0,18; p = 0,033). Gegenüber einer Serumkonzentration von größer als 30 ng/ml betrug das adjustierte Risiko einer verminderten schnellen Gehgeschwindigkeit 6,01 (p = 0,003) bei einer 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration zwischen 20

und 30 ng/ml, 4,10 (p = 0,014), bei einer 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration zwischen 10 und 20 ng/ml, 4,10 (p = 0,014), und bei einer 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration < 10 ng/ml 6,95 (p = 0,001). Beim normalen Gehen betragen die adjustierten Risiken für eine verminderte Gehgeschwindigkeit 3,79 (p = 0,022), 3,76 (0,016), und 5,44 (p = 0,003) für die Vitamin-D-Konzentrationsbereiche, respektive.

Schlussfolgerungen: Die Autoren folgern, dass eine 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration kleiner als 30 ng/ml mit einem erhöhten Risiko für eine eingeschränkte Gehgeschwindigkeit verbunden ist. Diese Assoziation zeigt sich bei schnellem Gehen deutlicher als bei normalem Gehen.

Kommentar

Die Studie erhärtet die Ergebnisse früherer Studien, die eine Assoziation zwischen funktionellen Parametern der Muskelkraft wie der Gehgeschwindigkeit und der 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Serumkonzentration bei älteren postmenopausalen Frauen gefunden haben. In der EPIDOS-Studie findet sich diese Assoziation über eine 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration von 30 ng/ml hinaus.

Differenzielle Determinanten der kortikalen und trabekulären Knochendichte

Barbour KE, Zmuda JM, Strotmeyer ES et al.; for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Correlates of trabecular and cortical volumetric bone mineral density of the radius and tibia in older men: The osteoporotic fractures in men study. *J Bone Miner Res* 2010 Jan 8. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Mit der quantitative Computertomografie lassen sich die volumetrische Knochendichte des trabekulären Kompartments und des kortikalen Kompartments getrennt erfassen. Barbour et al. haben bei 1172 Männern der MrOS-Studie im Alter von 69 bis 97 Jahren untersucht, welche demografischen, anthropometrischen, Lebensstil-, und krank-

heitsassoziierten Determinanten die volumetrische Knochendichte des trabekulären und des kortikalen Knochens bestimmen. Die Untersuchungen fanden am Radius und an der Tibia statt.

Ergebnisse: Die multivariablen linearen Regressionsmodelle erklärten bis zu zehn Prozent der Variabilität der trabekulären Knochendichte und bis zu neun Prozent der Variabilität der kortikalen Knochendichte. Das Lebensalter war am Radius nicht mit der trabekulären volumetrischen Knochendichte assoziiert. Determinanten sowohl der kortikalen als auch der trabekulären volumetrischen Knochendichte waren das Lebensalter, der Konsum von Kaffee, die Kalziumzufuhr, niedrigtraumatische Frakturen und ein arterieller Hypertonus. Ein höheres Körpergewicht war mit einer vermehrten trabekulären Knochendichte, aber einer verminderten kortikalen Knochendichte verbunden. Die Körpergröße, Bildung, ein Diabetes mellitus, der mit Thiazolidindionpräparaten behandelt wird, eine rheumatoide Arthritis, der Gebrauch der Arme beim Aufstehen aus einem Stuhl und eine antiandrogene Therapie waren nur mit der trabekulären Knochendichte verbunden. Der Gebrauch von Androgenen, die Griffstärke, ein ehemaliger Nikotinkonsum und die Zeit, die benötigt wird, um fünfmal aus einem Stuhl aufzustehen, waren dagegen ausschließlich mit der kortikalen Knochendichte, aber nicht mit der trabekulären Knochendichte assoziiert.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass bei älteren Männern die kortikale und die trabekuläre Knochendichte durch teilweise unterschiedliche Determinanten bestimmt werden.

Kommentar

Die Studie legt nahe, dass die kortikale und trabekuläre Knochendichte teilweise unterschiedlichen Einflussfaktoren unterliegen. Dies könnte wiederum zu einer differenziellen Auswirkung auf die Knochenfestigkeit und die Frakturgefahr führen, die für unterschiedliche Knochen je nach der Zusammensetzung von Kortikalis und Spongiosa unterschiedlich ausfällt. Momentan existieren aber noch keine prospektiven Frakturmodelle, die einem derartigen Differenzierungsgrad der klinischen Risiken für einzelne Skelettareale im Hinblick auf das Frakturrisiko gerecht werden.

Höhere 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentrationen bei einer Einnahme von Vitamin D mit der Hauptmahlzeit

Mulligan GB, Licata A. Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 2010 Feb 8. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3 Oxford

Fragestellung und Methoden: Mulligan und Licata haben im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie untersucht, ob eine Einnahme von Vitamin-D-Supplementen zu der Hauptmahlzeit zu einer höheren Absorption von Vitamin D und einer höheren 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration führt als eine Einnahme zu anderen Zeitpunkten.

Ergebnisse: Siebzehn Patienten wurden untersucht. Das mittlere Lebensalter betrug $64,5 \pm 11$ Jahre. Untersucht wurden 13 Frauen und 4 Männer. Die Ausgangskonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D betrug $30,5 \pm 4,7$ ng/ml (Spanne 21,6–38,8 ng/ml). Die Vitamin-D-Supplementierung variierte zwischen 1000 und 50000 IE täglich. Die Patienten hatten das Vitamin-D-Supplement bis zum Studienbeginn nüchtern oder mit kleineren Mahlzeiten eingenommen. Durch die Umstellung der Vitamin-D-Einnahme auf die Hauptmahlzeit kam es zu einem Anstieg der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration auf $47,2 \pm 10,9$ ng/ml (Spanne 34,7–74,0 ng/ml) ($p < 0,01$). Der durchschnittliche Anstieg der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration betrug $56,7 \pm 36,7\%$.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Einnahme von Vitamin D zu der Hauptmahlzeit zu einer verbesserten Absorption und zu einem 50%igen Anstieg der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration führt.

Kommentar

Die Studie legt nahe, dass die Aufnahme eines Vitamin-D-Supplements vermutlich aufgrund der Fettlöslichkeit von Vitamin D mit der Hauptmahlzeit am effektivsten ist. Die dadurch bedingten Unterschiede der Absorption sind beachtlich. Die Studie hat allerdings Pilotcharakter und sollte durch eine randomisierte Studie bestätigt werden.

Das Risiko einer erneuten Fraktur ist abhängig von der Art und Zeitdauer einer Vorfraktur

Giangregorio L, Leslie W; for the Manitoba Bone Density Program. Time since prior fracture is a risk modifier for ten year osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2010 Jan 29. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Giangregorio et al. haben mit Hilfe von Krankenkassendaten überprüft, inwieweit die Zeit, seitdem eine Fraktur aufgetreten ist, das Risiko für zukünftige osteoporotische Frakturen bestimmt. Untersucht wurden die Daten von 39991 Frauen in einem Alter von über 45 Jahren, die sich im Zeitraum zwischen 1990 und 2007 einer Knochendichtemessung unterzogen hatten. Mit Hilfe der Krankenkassendaten wurden Frakturen erfasst, die vor der Knochendichtemessung aufgetreten waren. Diese wurden als „Major Fractures“ ($n = 5178$; Hüfte, Wirbelsäule, Unterarm und Humerus) und „Minor Fractures“ ($n = 3479$; Rippen, Sternum, Becken, Klavikula, Skapula, Patella, Tibia/Fibula und Knöchel) kategorisiert. Als prädefinierte Zeitkategorien des Auftretens dieser Frakturen vor der Knochendichtemessung wurde eine Einteilung < 1 Jahr, 1–5 Jahre, 5–10 Jahre und mehr als zehn Jahre vorgenommen. Dann wurden über einen mittleren Zeitraum von 4,2 Jahren bis zu einem Maximum von zehn Jahren inzidente Frakturen von Hüfte, Wirbelsäule, Unterarm und Humerus im Anschluss an die Knochendichtemessung erfasst und die Abhängigkeit von der Zeit der ersten Fraktur in Cox-Proportional-Hazard-Mo-

dellen nach Adjustierung für Alter, Knochendichte-T-Wert und andere Kovariablen untersucht.

Ergebnisse: In dem Zeitraum nach der Knochendichtemessung erlitten 1749 (4,4%) Frauen eine inzidente Fraktur. Eine „Major Fracture“ war ein starker Risikofaktor für eine inzidente Fraktur. Die höchste Hazard Ratio mit 1,90 (95% KI 1,6–2,25) bestand in einem Zeitraum von bis zu einem Jahr nach der Vorfraktur. Die Hazard Ratio nahm auf 1,62 (95% KI 1,25–2,10) ab, wenn die Vorfraktur älter als zehn Jahre war. Eine „Minor Fracture“ war ein schwächerer Risikofaktor, der nur in einer Zeitspanne bis zu einem Jahr nach der Fraktur nachweisbar war (Hazard Ratio 1,45; 95% KI 1,13–1,87), nicht aber bei einer Zeitspanne von mehr als einem Jahr. Sowohl bei den „Major Fractures“ als auch den „Minor Fractures“ nahm die Höhe des Folgerisikos für Frakturen mit der Zeit ab.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass Vorfrakturen ein Risikofaktor für Frakturen sind, dessen Stärke mit der Zeit nach der Vorfraktur abnimmt. Bei den „Major Fractures“ bleibt dieses Risiko aber auch noch nach mehr als zehn Jahren erhalten.

Kommentar

Die Studie legt in Übereinstimmung mit früheren Studienergebnissen eine differenzielle Risikobewertung von Vorfrakturen als Frakturrisiko nahe: Frakturen von Hüfte, Unterarm, Humerus und von Wirbelkörpern sind unabhängig von der Zeit zwischen Ermittlung des Frakturrisikos und Auftreten der Vorfraktur ein unabhängiger Risikofaktor. Bei anderen osteoporotischen Frakturen scheint dieses Risiko auf das erste Jahr nach der Vorfraktur limitiert zu sein. Für die Abschätzung des 10-Jahresfrakturrisikos sollten daher nur „Major Fractures“ und frische andere Frakturen als Zusatzrisiko gewertet werden. Wie es zu dieser zeitlichen Abhängigkeit des Risikos kommt, ist unklar.

FLEX-Studie – weniger nichtvertebrale Frakturen unter einer Alendronat-Langzeittherapie bei einer niedrigen Knochendichte und prävalenten vertebra- len Frakturen

Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR et al.; for the FLEX Research Group. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: The FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010 Jan 8. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1–SIGN

Fragestellung und Methoden: In der Langzeit-Extensionsstudie der FIT-Studie (FLEX) ließ sich die Inzidenz nichtvertebraler Frakturen bei einer Fortsetzung der Alendronattherapie über eine fünfjährige Therapie hinaus für weitere fünf Jahre gegenüber einer Therapiepause nach fünf Jahren nicht signifikant vermindern. Schwartz et al. haben jetzt in einer Post-hoc-Analyse der FLEX-Studie untersucht, ob die Inzidenz nichtvertebraler Frakturen von der Knochendichte am Femur und dem Frakturstatus abhängig ist. Analysiert wurden die Daten von 1099 postmenopausalen Frauen, die nach einer fünfjährigen Vortherapie im Rahmen der FLEX-Studie zu einer fünfjährigen Weitertherapie mit Alendronat oder Placebo randomisiert wurden.

Ergebnisse: Bei den Frauen ohne eine vertebrale Fraktur zu Beginn von FLEX (n=720) wiesen die Frauen mit einem DXA-T-Wert von $\leq -2,5$ am Femurhals ein relatives Frakturrisiko von 0,50 für nichtvertebrale Frakturen auf (95% KI 0,26–0,96). Bei den Frauen mit einem T-Wert zwischen $-2,0$ und $-2,5$ betrug das relative Risiko 0,79 (95% KI 0,37–1,66), bei den Frauen mit einem T-Wert $> -2,0$ betrug das relative Risiko 1,41 (95% KI 0,75–2,66) (p für Interaktion=0,019). Die Änderungen der Knochendichte während der ersten fünf Jahre der Alendronattherapie hatten keinen Einfluss auf die spätere Frakturrate oder die Frakturverminderung durch eine fortgesetzte Alendronattherapie.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine Fortsetzung einer Alendronattherapie über fünf Jahre hinaus für weitere

fünf Jahre die Inzidenz von peripheren Frakturen bei Frauen ohne Wirbelkörperfrakturen mit einem Knochendichte-T-Wert am Femurhals von $\leq -2,5$ signifikant senken kann, nicht aber bei den Frauen mit einer höheren Knochendichte.

Kommentar

Die Studie legt nahe, dass eine Langzeittherapie mit Alendronat auch noch im fünften bis zehnten Jahr bei Frauen mit einer niedrigen Knochendichte und einem entsprechend hohen Frakturrisiko die Inzidenz peripherer Frakturen verringert. In vielen der großen Therapiestudien hat sich eine Senkung der Inzidenz peripherer Frakturen nur in Untergruppen von Patienten mit einer deutlich erniedrigten Knochendichte und einem ausreichend hohen Frakturrisiko gezeigt, so dass die Ergebnisse dieser Untergruppenanalyse durchaus plausibel sind. Dies steht in Einklang mit den DVO-Leitlinienempfehlungen, die eine Langzeittherapie bei einem hohen 10-Jahresfrakturrisiko empfehlen. Allerdings ist die Aussagekraft der Daten aufgrund der geringen Fallzahl und der Post-hoc-Auswertung begrenzt. Angesichts der Bedeutung der Fragestellung sollte die Frage der Effizienz einer Alendronatlangzeittherapie in einer neuen Studie mit einer entsprechenden Power geprüft werden. Erwähnenswert ist, dass die Änderungen der Knochendichte unter der Alendronattherapie keinen Einfluss auf die Therapieeffektivität hatten, was die Zweifel an einem Nutzen eines DXA-Monitorings unter Therapie bestärkt.

FRAX und die Knochendichte sagen das kollektive Frakturrisiko frühpostmenopausaler Frauen nur schlecht voraus

Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N et al. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women. Sensitivity of the who FRAX tool. *J Bone Miner Res* 2010 Jan 8. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1b Oxford

Fragestellung und Methoden: Trémollières et al. haben im Rahmen einer prospekti-

ven Studie untersucht, welche Risikofaktoren osteoporotische Frakturen bei peri- und frühpostmenopausalen Frauen vorhersagen. Dazu wurde explizit auch untersucht, wie gut das FRAX-Tool und die Knochendichtemessung in der Vorhersage von Frakturen in dieser Altersklasse sind. Die Studienpopulation bestand aus 2651 peri- und frühpostmenopausalen Frauen in einem mittleren Lebensalter von 54 ± 4 Jahren. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug $13,4 \pm 1,4$ Jahre. Bei allen Frauen wurden bei Studienbeginn klinische Risikofaktoren erfasst und die Knochendichte gemessen. Frauen mit einer spezifischen Osteoporosemedikation über mehr als drei Monate wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Ergebnisse: Im Verlauf der Studie erlitten 415 Frauen eine niedrigenergetische Fraktur. Von diesen Frakturen waren 145 „Major“-Frakturen (108 Unterarmfrakturen, 44 Wirbelkörperfrakturen, 20 proximale Humerusfrakturen und 13 proximale Femurfrakturen). Nur drei klinische Risikofaktoren erwiesen sich in den multivariaten Cox-Regressionsmodellen als signifikante Prädiktoren von „Major“-osteoporotischen Frakturen unabhängig vom Lebensalter und der Knochendichte. Dies waren Vorfrakturen, drei oder mehr Schwangerschaften und eine laufende postmenopausale Hormontherapie. In der Untergruppe der Frauen, bei denen eine Messung der Knochendichte am Schenkelhals zur Verfügung stand, betrug der mittlere FRAX-Score 3,8% ($\pm 2,4\%$). Die Diskriminierung von Frakturen in der Fläche unter der ROC-Kurve betrug 0,63 (95% KI 0,56–0,69) für FRAX und 0,66 (95% KI 0,60–0,73) für die Knochendichtemessung an der Hüfte. Die Sensitivität der Frakturvorhersage von „Major Fractures“ war somit sowohl für FRAX und die Knochendichtemessung gering. Auch die ermittelten Risikofaktoren erlaubten keine bessere Frakturvorhersage als die Knochendichtemessung alleine.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass in einem Kollektiv peri- und frühpostmenopausaler Frauen die Sensitivität der Frakturvorhersage gering ist und dass FRAX und andere klinische Risiken alleine oder in Kombination mit der Knochendichte keine über die Knochendichte hinausgehende Verbesserung der Frakturvorhersage erlauben.

Kommentar

Die 10-Jahres-Inzidenz von osteoporotischen Frakturen ist in den Jahren unmittelbar nach der Menopause gering. In dieser Studie betrug die Inzidenz von „Major Fractures“ 3,8 Prozent, entsprechend etwa einem achtprozentigen 10-Jahresfrakturrisiko nach den DVO-Leitlinien. Die Mehrzahl dieser Frakturen lässt sich auch durch eine Kombination aus DXA-Knochendichte und klinischen Risikofaktoren nicht vorhersagen. Das bestärkt die Empfehlung, in dieser Altersklasse kein generelles Fraktur-Assessment durchzuführen, sondern eine Abklärung auf die Personen zu fokussieren, bei denen klinisch ein hohes Frakturrisiko zu erwarten ist und bei denen eine Abklärung eher in der Lage ist, die Höhe des individuellen Frakturrisikos zu erfassen.

Frakturdaten zu Lasofoxifen

Cummings SR, Ensrud K, Delmas PD et al.; PEARL Study Investigators. Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2010; 362 (8): 686–696.

Evidenzgrad 1++ SIGN

Fragestellung und Methoden: Cummings et al. haben im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden Studie die Wirkungen des SERMs Lasofoxifen auf Frakturen, Brustkrebs und kardiovaskuläre Ereignisse untersucht. Eingeschlossen in die Studie waren 8556 Frauen im Alter von 59 bis 80 Jahren mit einer Knochendichte von weniger als $-2,5$ am Schenkelhals oder an der Lendenwirbelsäule. Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert entweder einmal täglich 0,25 oder 0,5 mg Lasofoxifen oder Placebo über einen Zeitraum von fünf Jahren. Primäre Endpunkte waren vertebrale Frakturen, Östrogenrezeptor-positiver Brustkrebs und nichtvertebrale Frakturen. Sekundäre Endpunkte waren kardiovaskuläre Ereignisse und Schlaganfälle.

Ergebnisse: Lasofoxifen in einer Dosis von 0,5 mg täglich reduzierte die Inzidenz vertebraler Frakturen (13,1 Fälle vs. 22,4 Fälle pro 1000 Personen-Jahre, Hazard Ratio 0,58; 95% KI 0,47–0,70), nichtvertebraler Frakturen (18,7 Fälle vs. 24,5 Fälle pro 1000 Personenjahre, Hazard Ratio 0,76; 95% KI

0,64–0,01), von Östrogenrezeptor-positivem Brustkrebs (0,3 vs. 1,7 Fälle pro 1000 Personen-Jahre, Hazard Ratio 0,19; 95% KI 0,07–0,56), koronarer Herzkrankheit-Ereignisse (5,1 vs. 7,5 Fälle pro 1000 Personen-Jahr, Hazard Ratio 0,68; 95% KI 0,50–0,93) und von Schlaganfällen (2,5 vs. 3,9 Fällen pro 1000 Personen-Jahre, Hazard Ratio 0,64; 95% KI 0,41–0,99). In einer Dosis von 0,25 mg täglich reduzierte Lasofoxifen gegenüber Placebo das Risiko vertebraler Frakturen (16,0 vs. 22,4 Fälle pro 1000 Personen-Jahre, Hazard Ratio 0,69; 95% KI 0,57–0,83) und von Schlaganfällen (2,4 vs. 3,9 Fälle pro 1000 Personen-Jahren, Hazard Ratio 0,61; 95% KI 0,39–0,96). Sowohl die niedrigere, als auch die höhere Dosierung war gegenüber Placebo mit einer Zunahme thromboembolischer Ereignisse verbunden (3,8 und 2,9 Fälle vs. 1,4 Fälle pro 1000 Personen-Jahre, Hazard Ratios 2,67 [95% KI 1,55–4,58] und 2,06 [95% KI 1,17–3,60], respektive). Ein Endometriumkarzinom trat bei drei Frauen der Placebogruppe und bei zwei Frauen der niedriger dosierten Lasofoxifengruppe sowie bei zwei Frauen der höher dosierten Lasofoxifengruppe auf. Die Mortalität pro 1000 Personen-Jahre betrug 5,1 in der Placebo-Gruppe, 7,0 in der niedrigeren Lasofoxifengruppe und 5,7 in der höher dosierten Lasofoxifengruppe.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass Lasofoxifen in einer Dosis von 0,5 mg täglich bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose das Risiko für nichtvertebrale und vertebrale Frakturen, das Risiko für Östrogenrezeptor-positiver Mammakarzinome, für kardiale Ereignisse und für Schlaganfälle senkt, aber das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse erhöht.

Kommentar

Lasofoxifen weist in dieser Studie Wirkungen auf, die über das von anderen SERMs bisher beschriebene Wirkungsprofil hinausgehen, nämlich die Senkung von peripheren Frakturen und die Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse und von Schlaganfällen. Ähnlich wie bei den anderen SERMs bleibt das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse bestehen. Auch fand sich in der niedrigeren Dosierung eine Zunahme der Todesfälle, deren Kausalität allerdings unklar bleibt.

Neue Metaanalyse zu Depression und Frakturen

Wu Q, Liu J, Gallegos-Orozco JF, Hentz JG. Depression, fracture risk, and bone loss: a meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int* 2010 Mar 4. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1a Oxford

Fragestellung und Methoden: Wu et al. haben eine Metaanalyse aller prospektiven Studien durchgeführt, die den Zusammenhang zwischen einer Depression und Knochen-dichteveränderungen oder Frakturen untersucht haben. Es wurden 14 Studien identifiziert, deren Daten nach einem Zufallseffekt-Modell zusammengeführt wurden.

Ergebnisse: In den sechs Studien mit insgesamt 108 157 Teilnehmern, die Frakturen als Hazard Ratios berichteten, fand sich eine 17%ige Erhöhung des Frakturrisikos bei Vorliegen einer Depression (HR 1,17; 95% KI 1,00–1,36; $p=0,05$). In den vier Studien mit 33428 Teilnehmern, die Frakturen als relatives Risiko berichteten, fand sich eine 52%ige Erhöhung des Frakturrisikos bei Vorliegen einer Depression (RR 1,52; 95% KI 1,26–1,85; $p<0,001$). In den fünf Studien mit 8931 Teilnehmern, in denen auch die Veränderung der Knochendichte gemessen wurde, fand sich eine Zunahme des jährlichen Knochenverlusts um 0,25% (0,05–0,45, $p=0,02$) im Hüftbereich und von 0,29% (–0,07–0,64%, $p=0,11$) im Bereich der Wirbelsäule. Die Hazard Ratio der drei Studien ($n=14777$), in denen nicht für eine antidepressive Therapie adjustiert wurde, betrug 1,30 (95% KI 1,11–1,52; $p=0,01$), die Hazard Ratio der drei Studien ($n=93380$), in denen für eine antidepressive Therapie adjustiert wurde, betrug 1,05 (95% KI 0,86–1,29; $p=0,6$).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine Depression mit einem höheren Frakturrisiko und einem vermehrten Knochenverlust verbunden ist und dass das erhöhte Risiko möglicherweise durch Antidepressiva vermittelt wird.

Kommentar

Die Metaanalyse bestätigt, dass eine Depression ein mäßiger unabhängiger Risikofaktor für Frakturen ist. Die Frage, ob dies durch die Depression selbst oder durch die Therapie mit Antidepressiva bedingt ist, kann die Studie aber auch nicht eindeutig klären.

Mikroindentation – eine neue Methode der Frakturvorhersage

Diez-Perez A, Güerri R, Nogues X et al. Microindentation for in vivo measurement of bone tissue mechanical properties in humans. *J Bone Miner Res* 2010 Feb 23. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b, Oxford

Fragestellung und Methoden: Diez-Perez et al. haben eine neue Methode der Mikroindentation evaluiert, mit der es möglich ist, Knochenmaterialeigenschaften in vivo zu testen. Dazu wird Knochen im Bereich der Tibia freigelegt und es werden 20 Indentationszyklen mit einer maximalen Kraftereinwirkung von 11 N durchgeführt. In der vorliegenden Studie wurden 27 Frauen mit einer osteoporoseassoziierten Fraktur und acht altersgleiche Kontrollpersonen mit dieser Methoden untersucht.

Ergebnisse: Gemessen wurden u. a. die Indentations-Distanz als Maß der größten Eindringtiefe der Sonde in den Knochen während der 20 Zyklen und die Zunahme der Indentations-Distanz zwischen dem ersten und dem letzten Zyklus. Die Indentations-Distanz ($46,0\pm 14$ vs. $31,7\pm 3,3$ μm , $p=0,008$) und die Zunahme der Indentations-Distanz ($18,1\pm 5,6$ vs. $12,3\pm 2,9$ μm , $p=0,008$) waren bei den Frakturpatienten signifikant größer als bei den Kontrollen. Die Flächen unter den ROC-Kurven für die beiden Messungen betragen 93,1% (95% KI 83,1–100) und 90,3% (95% KI 73,2–100), respektive. Die Interbeobachter CV betrug von 8,7% bis 15,5%. In einer getrennten Studie an fünf Knochenproben von Leichen zeigte sich eine inverse Korrelation ($r=-0,9036$; $p=0,018$) zwischen der Indentations-Distanz und der Festigkeit des Knochens gegenüber Mikrobrüchen. Histologisch ähneln sich Mikrofrakturen, die durch Indentation und durch experimentelle Frakturen hervorgerufen werden.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass sich mit Hilfe der Methode der Mikroindentation mechanische Knocheneigenschaften über die Erzeugung von Mikrofrakturen direkt messen lassen. Die Autoren folgern weiter, dass die Methode in der Lage ist, Personen mit Fragilitätsfrakturen unmittelbar von solchen ohne Fragilitätsfrakturen zu unterscheiden.

Kommentar

Die Methode der Mikroindentation zur Messung der mechanischen Qualität des Knochens erscheint vielversprechend und klinisch einfach anwendbar. Weitere Studien müssen zeigen, ob sich die guten Ergebnisse dieser Pilotstudie auch in größeren Studien reproduzieren lassen und ob Personen mit einem schlechten Messergebnis und einem erhöhten Frakturrisiko ähnlich gut von einer Osteoporosetherapie profitieren wie Personen mit einer erniedrigten Knochendichte.

Bisphosphonate und atypische Femurfrakturen

Black DM, Kelly MP, Genant HK et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Engl J Med* 2010 Mar 24. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1– SIGN

Fragestellung und Methoden: Black et al. haben Unteranalysen von drei großen Bisphosphonat-RCTs zur Frage der Inzidenz von atypischen Frakturen des Femurschafts unter einer Bisphosphonattherapie durchgeführt. Untersucht wurden die FIT-Studie, die FIT-Langzeitextensionsstudie (FLEX) und die HORIZON-Studie. Die Autoren untersuchten alle Aufzeichnungen und Röntgenbefunde der in diesen Studien berichteten Frakturen im Femurbereich. Als atypische Femurfrakturen wurden Frakturen distal des Trochanter minor und proximal der distalen Femurdiaphyse getrennt erfasst und das jeweilige relative Risiko für das Auftreten dieser Frakturen berechnet.

Ergebnisse: Bei 284 von 14 195 Frauen traten Frakturen im Femurbereich auf. Es wurden zwölf Frakturen bei zehn Frauen als atypisch klassifiziert. Dies entsprach einer Inzidenz von 2,3 pro 10 000 Patienten-Jahre. Verglichen mit Placebo betrug die Hazard Ratio einer atypischen Femurfraktur unter einer Bisphosphonattherapie 1,03 (95% KI 0,06–16,46) für Alendronat in der FIT-Studie, 1,50 (95% KI 0,25–9,00) für Zoledronsäure in der HORIZON-PFT-Studie, und 1,33 (95% KI 0,12–14,67) für eine kontinuierliche Alendronsäuretherapie in der FLEX-Studie.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Inzidenz subtrochantärer und diaphysärer Femurfrakturen selten ist, auch bei Frauen unter einer mehrjährigen Bisphosphonattherapie.

Kommentar

Mit Ausnahme der FLEX-Studie war die Dauer der untersuchten Studien zu kurz, um Aussagen über das Langzeitrisiko atypischer Frakturen unter einer mehrjährigen Bisphosphonatgabe zu machen. Die Studie ist daher zur Klärung dieser Frage nicht ausreichend.

Zwei weitere Studien zum Risiko von Vorhofflimmern unter einer Therapie mit Bisphosphonaten

Vestergaard P, Schwartz K, Pinholt EM et al. Risk of atrial fibrillation associated with use of bisphosphonates and other drugs against osteoporosis: A cohort study. *Calcif Tissue Int* 2010 Mar 23. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Vestergaard et al. haben die Assoziation von Vorhofflimmern und einer Bisphosphonattherapie in dem nationalen Dänischen Register retrospektiv untersucht. Dazu wurden alle Anwender von Bisphosphonaten und anderen Osteoporosemedikamenten zwischen 1996 und 2006 (n=103 562) einer Gruppe von alters- und geschlechtsglei-

chen Personen aus der normalen Bevölkerung (n=310 683) gegenübergestellt. Untersucht wurde in beiden Gruppen die Inzidenz von Vorhofflimmern und -flattern.

Ergebnisse: Vor der Aufnahme einer Osteoporosetherapie wurde in der Gruppe der Patienten mit einer späteren Osteoporosetherapie kein Zusatzrisiko für Vorhofflimmern oder -flattern beobachtet mit Ausnahme der Gruppe, die später mit Etidronat behandelt wurde (OR 1,22; 95 % KI 1,15–1,29). Nach Therapiebeginn blieb das Risiko für Raloxifen unverändert (OR 0,98; 95 % KI 0,72–1,33). Eine Therapie mit Etidronat (HR 1,08; 95 % KI 1,02–1,14) und Alendronat (HR 1,09; 95 % KI 1,00–1,20) war aber mit einer leichten Zunahme des Risikos für Vorhofflimmern verbunden nach Adjustierung für kardiovaskuläre Erkrankungen. Ein erhöhtes Risiko ließ sich nicht mehr nachweisen, wenn zusätzlich für eine chronisch obstruktive Atemwegserkrankung adjustiert wurde (Etidronat HR 1,04; 95 % KI 0,98–1,10; Alendronat HR 1,05; 95 % KI 0,96–1,15). Die Prävalenz von Patienten mit einer COPD zu Beginn der Therapie war bei den Patienten mit einer Etidronattherapie (12,5 % vs. 3,8 %) und einer Alendronattherapie (11,4 % vs. 4,6 %) wesentlich höher als bei den Kontrollpersonen.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Assoziation zwischen einer Bisphosphonattherapie und Vorhofflimmern, die in früheren Studien beobachtet wurde, möglicherweise über eine erhöhte Prävalenz von COPD-Patienten bei den mit Bisphosphonaten therapierten Patienten zu erklären ist.

Lewiecki EM, Cooper C, Thompson E et al. Ibandronate does not increase risk of atrial fibrillation in analysis of pivotal clinical trials. *Int J Clin Pract* 2010 Mar 11. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1–SIGN

Fragestellung und Methoden: Lewiecki et al. haben die Assoziation zwischen Vorhofflimmern und der Einnahme von Ibandronat und die Fragen einer Dosis- oder Zeitabhängigkeit dieser Beziehung in den zusammengefassten Daten aus vier Ibandronatstudien untersucht. Analysiert wurden die Daten von 6830 Patienten und 1924 mit Placebo behandelten Personen.

Ergebnisse: Die Inzidenz von Vorhofflimmern war in der Ibandronatgruppe und der Placebogruppe ähnlich (0,8 % vs. 0,9 %). Auch die Inzidenz von Vorhofflimmern als schwere unerwünschte Wirkung war in beiden Gruppen ähnlich (0,4 % vs. 0,4 %). Es zeigte sich auch keine Abhängigkeit der Inzidenz von der Ibandronat-Dosis oder der Expositionszeit.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass sich in den publizierten Studien zu Ibandronat keine erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern nachweisen lässt.

Kommentar

Beide Studien relativieren die Beziehung zwischen einer Bisphosphonattherapie und der Inzidenz bzw. dem klinischen Schweregrad von Vorhofflimmern, sind aber qualitativ und im Kontext der Gesamtdaten nicht ausreichend, um einen Schlusstrich unter dieses Thema zu setzen.