



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

Zöliakie als Risikofaktor für eine Osteoporose und Frakturen

Agardh D, Björck S, Agardh CD, Lidfeldt J. Coeliac disease-specific tissue transglutaminase autoantibodies are associated with osteoporosis and related fractures in middle-aged women. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 571–578.

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Agardh et al. haben an einem Studienkollektiv von 6480 Frauen, die sich zu einer Osteoporoseabklärung vorgestellt hatten, die Assoziation zwischen serologischen Markern einer Zöliakie und einer erniedrigten Knochendichte bzw. Frakturen untersucht. Die Frauen hatten ein mittleres Alter von 56 (Spanne 50–64) Jahren. Die Knochendichte wurde mittels DXA am Unterarm gemessen. Als serologischer Marker einer Zöliakie wurde ein Gewebstransglutaminase Autoantikörper-Radioliganden-Bindungs-Assay verwendet. Konzentrationen >4 U/ml wurden als positiv, Konzentrationen >17 U/l als deutlich erhöhte Konzentrationen interpretiert.

Ergebnisse: Serumkonzentrationen >4 U/l lagen sich bei 90 Frauen (1,4%) vor. Es fand sich eine inverse Assoziation mit der Knochendichte ($p=0,011$) und eine positive Assoziation mit der Frakturrate ($r=0,18$; $p=0,023$). Von den Antikörper-positiven Frauen hatten 59 Frauen eine Serumkonzentration >17 U/l. Diese Frauen wiesen eine niedrigere Knochendichte ($0,41 \pm 0,08$ g/m²

vs. $0,44 \pm 0,08$ g/cm²; $p=0,001$) und einen niedrigeren T-Wert ($-1,40 \pm 1,28$ vs. $-0,90 \pm 1,40$, $p=0,003$) auf und erfüllten in 13,4% die WHO-Kriterien einer Osteoporose im Vergleich zu 6,5% ($p=0,008$) der 6421 Frauen mit Serumkonzentrationen <17 U/ml. Die Frakturrate während der Studienbeobachtung war bei den Frauen mit Serumkonzentrationen >17 U/ml mit 32,2% höher als bei den Frauen mit Serumkonzentrationen <17 U/ml mit 18,8% ($p=0,009$).

Schlussfolgerungen: Die Autoren folgern, dass erhöhte Serumkonzentrationen von Transglutaminase-Antikörpern bei Frauen im Alter von 50 bis 64 Jahren mit einer niedrigeren Knochendichte und einer erhöhten Frakturrate assoziiert sind und schlagen eine Knochendichtemessung bei allen Frauen mit erhöhten Antikörpern vor.

Kommentar

Die Studie deutet an, dass postmenopausale Frauen mit erhöhten Transglutaminase-Antikörpern eine niedrigere Knochendichte und eine 1,5- bis 2,0-fach höhere Frakturrate aufweisen als Frauen ohne erhöhte Antikörper. Auch andere Studien hatten bei Patienten mit einer Zöliakie ein erhöhtes Frakturrisiko gefunden, das von einer mäßigen 1,3-fachen Erhöhung für alle Frakturen, bzw. 2-fachen Erhöhung für proximale Femurfrakturen (1, 3) bis hin zu einer deutlich 5-fachen Erhöhung des Frakturrisikos (2) reicht, wobei das Frakturrisiko von der Ausprägung der Krankheitsaktivität abhängig zu sein scheint (2). Bei Patienten mit einer bekannten Zöliakie sollte dieses mäßige Zusatzrisiko für Frakturen in die Überlegungen bezüglich des Zeitpunkts einer Osteoporoseabklärung und des Beginns einer medikamentösen Therapie einbezogen werden. Ein Screening von Osteoporosepatienten auf eine Zöliakie erscheint dagegen angesichts der in anderen Studien bestätigten geringen Inzidenz von 1% und weniger, mit einer vermutlich noch geringeren Inzidenz klinisch asymptomatischer Patienten, nicht gerechtfertigt.

Literatur

1. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekblom A, Montgomery SM. Coeliac disease and the risk of fractures – a general population-based cohort

study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 273–285.

2. Moreno ML, Vazquez H, Mazure R et al. Stratification of bone fracture risk in patients with celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 127–134.

3. West J, Logan RF, Card TR et al. Fracture risk in people with celiac disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2003; 125: 429–436.

Wirkung von Zoledronat auf Frakturen in Abhängigkeit von der zeitlichen Gabe nach einer proximalen Femurfraktur

Eriksen EF, Lyles KW, Colón-Emeric CS et al. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of first dose of zoledronic acid after hip fracture. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1308–1313.

Evidenzgrad 1–SIGN

Fragestellung und Methoden: Die jährliche Infusion von 5 mg Zoledronsäure im Anschluss an eine Operation einer proximalen Femurfraktur reduziert die Rate klinischer Frakturen und senkt die Mortalität. In einer post-hoc-Analyse haben Eriksen et al. den Einfluss des Zeitpunkts der ersten Infusion von Zoledronsäure nach der Operation auf die klinische Frakturrate und die Mortalität untersucht. In der Studie erhielten 2127 Patienten in einem mittleren Alter von 75 Jahren (76% Frauen und 24% Männer) innerhalb von 90 Tagen nach der Operation entweder Zoledronsäure ($n=1065$) oder Placebo ($n=1062$). Danach fanden weitere jährliche Infusionen statt. Die mittlere Studienbeobachtungszeit betrug 1,9 Jahre. Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen der Operation und der ersten Infusion betrug etwa sechs Wochen. Vordefiniert waren Analysen für ein Zeitintervall größer und kleiner als sechs Wochen zwischen der Operation und der Infusion. Weitere, nicht prädefinierte post-hoc-Analysen wurden für die Zeitintervalle von null bis zwei Wochen, zwei bis vier Wochen und vier bis sechs Wochen zwischen der ersten Infusion und der Operation durchgeführt.

Ergebnisse: Bei dem vordefinierten Zeitintervall von mehr als sechs Wochen war die Wirkung stärker ausgeprägt als in dem Zeitintervall bis zu sechs Wochen nach der Ope-

ration. Ein signifikanter Einfluss der Zoledronsäure-Infusion auf die Knochendichte am Gesamtfemur und eine konsistente Verminderung der Gesamtrakturrate und der Mortalität ließ sich für einige Parameter auch schon bei einer Zoledronsäuregabe ab zwei Wochen nach der Operation nachweisen. Allerdings fiel z. B. der Knochendichteanstieg als empfindlichster in der Studie publizierter Messparameter der biologischen Wirkung von Zoledronat auf den Knochenstoffwechsel bei einer Infusion vier bis sechs Wochen nach der Operation noch deutlich geringer aus als bei einer Infusion nach einem Intervall von sechs Wochen und war bei einem Zeitintervall zwischen 2 und 4 Wochen nach der Operation sehr gering. Auch bei den Hüftfrakturen, den nichtvertebralen Frakturen und der Mortalität schienen die Veränderungen nach 2 und 4 Wochen nicht so stark ausgeprägt zu sein als nach 6 Wochen. Die Aussagen werden hier durch die kleinen Fallzahlen der Untergruppen limitiert. Lediglich bei den Gesamtrakturen ließ sich nach zwei und nach vier Wochen kein Unterschied zu der Frakturhemmung nach sechs Wochen erkennen.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Infusion von Zoledronsäure bei Patienten, die eine proximale Femurfraktur erlitten haben, ab einem Zeitintervall von zwei Wochen nach der Operation der Femurfraktur eine signifikante Senkung der Frakturrate und der Mortalität bewirkt.

Kommentar

Die Wirkung von Zoledronat auf die Knochendichte, Frakturen und die Mortalität im Anschluss an eine proximale Femurfraktur scheint von dem Zeitintervall zwischen der Fraktur und der Zoledronsäure-Infusion abhängig zu sein. Bei dem für die Zeitanalysen vordefinierten Zeitintervall von mehr als sechs Wochen war die Wirkung stärker ausgeprägt als in dem Zeitintervall bis zu sechs Wochen nach der Operation. Der Grund hierfür ist nicht ganz klar, könnte aber unter anderem in einer weitgehenden Absorption der i.v.-Medikation im Frakturbereich mit einer entsprechenden Verminderung der biologischen Wirkung in den übrigen Skeletteilen liegen. Die vordefinierte 6-Wochen-Analyse stützt sich auf große Fallzahlen in beiden

Gruppen, da etwa die Hälfte der Patienten die Medikation vor bzw. nach sechs Wochen erhalten hatten. Leider werden keine Knochenumbauparameter mitgeteilt. Auch dies wäre sehr interessant gewesen. Die post hoc durchgeführten feineren Zeitintervall-Analysen sind dagegen aufgrund der kleinen Gruppengrößen und des post-hoc-Ansatzes von fraglicher Aussagekraft. Letztlich bleiben für kürzere Zeitintervalle als sechs Wochen Ungewissheiten, ob die Therapie hier bereits die maximale Effektivität erreicht hat. Ein Intervall von mindestens sechs Wochen nach einer proximalen Femurfraktur scheint daher momentan die beste Wahl zu sein.

Metaanalyse des Risikos für Vorhofflimmern bei einer Therapie mit Bisphosphonaten und die Ergebnisse zweier zusätzlicher Datenbankanalysen

Loke YK, Jeevanantham V, Singh S. Bisphosphonates and atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2009; 32: 219–228.

Fragestellung und Methoden: Loke et al. haben eine systematische Evaluation des Risikos für Vorhofflimmern in Verbindung mit einer Bisphosphonat-Therapie vorgenommen. Einbezogen in die Evaluation waren MEDLINE, die Internetseiten von Zulassungsbehörden, die Studienregister und Produktinformationen randomisierter, kontrollierter Studien (RCTs) pharmazeutischer Unternehmen und kontrollierte Observationsstudien, die in englischer Sprache im Zeitraum bis Mai 2008 publiziert wurden. Bei den RCTs wurden Studien einbezogen, die eine Mindestlaufzeit von drei Monaten aufwiesen und Angaben zu Vorhofflimmern enthielten. Bei den Observationsstudien wurden Fall-Kontrollstudien und Kohortenstudien einbezogen, die das Risiko für Vorhofflimmern in Zusammenhang mit einer Bisphosphonat-Therapie untersucht hatten. Es wurden Daten erhoben in Bezug auf Vorhofflimmern als primäres Zielkriterium und Schlaganfälle und kardiovaskuläre Mortalität als sekundäre Zielkriterien. Es wurden gepoolte Odds Ratios in Form ei-

ner Metaanalyse ermittelt und die statistische Heterogenität geschätzt.

Ergebnisse: Eine Bisphosphonat-Therapie war bei der Metaanalyse von vier Studien signifikant mit einem erhöhten Risiko für schwerwiegende Formen eines Vorhofflimmern assoziiert (OR 1,47; 95 % KI 1,01–2,14; $p=0,04$). Dagegen ergab die Metaanalyse aller Formen von Vorhofflimmern kein signifikant erhöhtes Risiko (OR 1,14; 95 % KI 0,96–1,36, $p=0,15$). Von zwei Fall-Kontrollstudien ließ sich in einer Studie ein positiver Zusammenhang zwischen einer ehemaligen oder laufenden Therapie mit Bisphosphonaten und Vorhofflimmern nachweisen (OR 1,86; 95 % KI 1,09–3,15), während sich in der anderen Studie keine Assoziation zeigte (OR 0,99; 95 % KI 0,90–1,10). Beide Studien zeigten für die Gruppe der laufenden Bisphosphonat-Anwender keinen Zusammenhang mit Vorhofflimmern. Ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle (drei Studien, OR 1,0; 95 % KI 0,82–1,22, $p=0,99$) oder für kardiovaskuläre Mortalität (drei Studien, OR 0,86; 95 % KI 0,66–1,13; $p=0,28$) fand sich nicht.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass es Daten gibt, die auf ein erhöhtes Risiko von schwerem Vorhofflimmern bei einer Anwendung von Bisphosphonaten hinweisen, betonen aber die Heterogenität der vorhandenen Evidenz und die Unsicherheiten in Bezug auf definitive Schlussfolgerungen.

Bunch TJ, Anderson JL, May HT et al. Relation of bisphosphonate therapies and risk of developing atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2009; 103: 824–828.

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Bunch et al. haben in zwei großen prospektiven US-Datenbanken (einem Koronarangiografie-Register und der „Intermountain Healthcare Health Plans“ Datenbank) den Zusammenhang zwischen einer Bisphosphonat-Medikation und Vorhofflimmern analysiert. Anhand der in den Datenbanken vorliegenden Parametern wurde die Einnahme von Bisphosphonaten auch in Bezug auf Myokardinfarkte und Todesfälle untersucht.

Ergebnisse: In der koronarangiografischen Datenbank ($n=9623$) waren die Patienten mit Bisphosphonaten älter und litten zu einem höheren Prozentsatz an einem arteriellen Hypertonus, hatten einen Herzinfarkt erlitten, wiesen eine Herzinsuffizienz auf und hatten eine Osteoporose. Über einen Beob-

achtungszeitraum von 1481 ± 1024 Tagen hinweg fand sich kein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern unter einer Bisphosphonat-Einnahme (HR 0,90, 95 % KI 0,48–1,68, $p=0,74$). In der „Intermountain Healthcare Health Plans“ Datenbank ($n=37485$) waren die mit Bisphosphonaten behandelten Patienten ebenfalls älter und wiesen vermehrt eine Hyperlipidämie und eine Osteoporose auf. Auch hier fand sich über einen Verlauf von $1667,5 \pm 557$ Tage hinweg kein erhöhtes Risiko für Vorhofflimmern (HR 0,82, 95 % KI 0,66–1,01, $p=0,63$). In beiden Datenbanken fand sich auch kein Zusammenhang zwischen einer Bisphosphonat-Einnahme und der Rate an Myokardinfarkten oder Todesfällen.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass sich in zwei großen Langzeit-Datenbanken mit mehr als 47 000 Teilnehmern keine Assoziation zwischen einer Bisphosphonat-Einnahme und Vorhofflimmern finden ließ.

Kommentar

Während sowohl in der Metaanalyse von Loke et al. als auch in den beiden zusätzlichen Datenbankanalysen von Bunch et al. kein signifikant erhöhtes Risiko von Vorhofflimmern bei einer Anwendung von Bisphosphonaten gefunden wurde, bleibt der Zusammenhang zwischen schweren Formen eines Vorhofflimmerns und Bisphosphonat-Anwendungen unklar. In den beiden Datenbanken waren die mit Bisphosphonaten behandelten Patienten älter und wiesen mehr kardiovaskuläre Risiken oder Ereignisse auf, so dass auch dies nach Ansicht der Autoren ein Grund für eine vermehrte Inzidenz von schwerem Vorhofflimmern unter einer Bisphosphonat-Therapie in einigen Studien gewesen sein könnte. Auch ist pathophysiologisch schwierig zu erklären, warum sich nur ein erhöhtes Risiko für schweres Vorhofflimmern und nicht für Vorhofflimmern insgesamt finden sollte. Dennoch muss die Datenlage insgesamt noch als inkonsistent bezeichnet werden und es sind weitere Analysen aus RCTs, Datenbanken, Fall-Kontroll- und Kohortenstudien nötig, um diese Fragestellung eindeutiger zu klären.

Systematischer Review der Einschränkung von Lebensqualität bei osteoporotischen Frakturen

Peasgood T, Herrmann K, Kanis JA, Brazier JE. An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions. *Osteoporos Int* 2009; 20: 853–868.

Evidenzgrad 1+ Oxford

Fragestellung und Methoden: Peasgood et al. haben einen systematischen Review der Einschränkungen der Lebensqualität nach osteoporotischen Frakturen der Hüfte, des Unterarms, des Oberarms, klinischen und morphometrischen Wirbelkörperfrakturen und bei Vorliegen mehrerer Frakturen durchgeführt.

Ergebnisse: In die Analyse wurden 27 Studien einbezogen. In den Studien fanden sich große Schwankungen der Abschätzungen der Lebensqualität, teilweise bedingt durch Unterschiede in der Evaluation im Hinblick auf Instrumente und die Art der Erfassung der Lebensqualität und durch Unterschiede in der Gruppengröße und der Studienqualität. Die prozentualen Werte sind auch stark pauschalisierend und noch nicht an Altersstufen und Schweregrad verfeinert. Häufig fehlen vergleichbare Populationen ohne Fraktur, so dass der Einfluss der Fraktur schwer zu erfassen ist. Die Analyse zeigt, dass die initialen Verluste an Lebensqualität immer am stärksten sind und im Verlauf rückläufig, aber nicht vollständig reversibel sind. Ermittelt wurde unter anderem der Multiplikator der Lebensqualität bei Vorliegen einer osteoporotischen Fraktur auf der Basis von EQ-5D-Analysen. Für eine Osteoporose ohne Frakturen wurde keine Einschränkung der Lebensqualität angenommen. Für klinische vertebrale Frakturen wurde im ersten Jahr ein Multiplikator von 0,59 (0,46–0,83) geschätzt, für die Folgejahre waren die Angaben hier nicht ausreichend. Für proximale Femurfrakturen wurde für das erste Jahr ein Multiplikator von 0,70 (0,64–0,77) geschätzt und für die Folgejahre von 0,80 (0,68–0,96). Frakturen des Unterarms waren im ersten Jahr mit einem Multiplikator von 0,956 (0,86–1,00) verbunden und in den Folgejahren nicht mit einer Einschränkung der Lebensqualität assoziiert. Für Oberarmfrakturen und morphometrische Wirbelkörperfrakturen konnten keine konsistenten Schätzwerte ermittelt werden.

Schlussfolgerungen: Die Autoren sehen in ihrer Analyse eine aktuelle Richtschnur für die Beurteilung der Einschränkung der Lebensqualität durch osteoporotische Frakturen.

Kommentar

Die Analyse bildet eine gute Übersicht der vorhandenen Daten zur Einschränkung der Lebensqualität nach Frakturen, zeigt aber auch deren Grenzen. Die größten akuten Auswirkungen auf die Lebensqualität haben klinische Wirbelkörperfrakturen und proximale Femurfrakturen. Die Einschränkungen der Lebensqualität nach proximalen Femurfrakturen persistieren auch in den Folgejahren und scheinen bleibend zu sein, während dies bei den anderen Frakturen noch nicht eindeutig geklärt ist.

Ibandronat senkt die Raten an Wirbelkörper-Frakturen nach einer Herztransplantation

Fahrleitner-Pammer A, Pischwanger-Soelkner JC, Pieber TR et al. Ibandronate prevents bone loss and reduces vertebral fracture risk in male cardiac transplant patients: A randomised double-blind, placebo controlled trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1335–1344.

Evidenzgrad 1+ SIGN

Fragestellung und Methoden: Fahrleitner-Pammer et al. haben bei 35 männlichen Patienten nach einer Herztransplantation die Wirkung von 2 mg Ibandronat i. v. alle drei Monate im Vergleich zu Placebo untersucht. Die Patienten erhielten während der ersten sechs Monate 15 mg Prednisolon. Alle Patienten erhielten 500 mg Kalziumkarbonat und 400 IE Vitamin D₃. Drei der Patienten verstarben während der Beobachtung. Die Analysen in Bezug auf die Frakturrate wurden vermutlich als Per-Protocol-Analysen und nicht als ITT-Analysen durchgeführt.

Ergebnisse: Die Zahl der Brüche war in der Kontrollgruppe mit 53 % hoch. 88 % der Patienten entwickelten die Brüche in den ersten sechs Monaten nach der Transplantation. Im Verlauf von einem Jahr erlitten von den mit Ibandronat behandelten Patienten 13 % neue

morphometrische Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zu 53 % der mit Placebo behandelten Patienten (RR 0,25, $p=0,04$). Sowohl in Bezug auf die Zahl der Frakturen, als auch in Bezug auf die Verformung der Wirbelkörper, gemessen mit dem Spine-Deformity-Index, war die Gabe von Ibandronat der Gabe von Placebo überlegen. Während der Studie kam es offensichtlich nicht zu peripheren Frakturen. Die Knochendichte blieb bei den mit Ibandronat behandelten Patienten gleich, während es bei den mit Placebo behandelten Patienten zu einem Abfall der Knochendichte um 25 % an der Lendenwirbelsäule und um 23 % am Femurhals kam ($p < 0,0001$). Die Serumresorptionsmarker CTX und TRAP 5b stiegen in der placebobehandelten Gruppe signifikant an und nahmen bei den mit Ibandronat behandelten Patienten ab.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine dreimonatliche i.v.-Therapie mit Ibandronat nach einer Herztransplantation die Knochendichte erhält und die Rate an Wirbelkörperfrakturen senkt.

Kommentar

Dies ist die erste randomisierte Studie, die mit einem sekundären Endpunkt eine Verminderung der Frakturrate nach einer Herztransplantation durch eine Bisphosphonat-Gabe zeigt. Es ist zu vermuten, dass die Daten auch auf weibliche Patienten zu übertragen sind. Eine Bisphosphonat-Therapie sollte daher zumindest im ersten Jahr nach der Transplantation bei allen Patienten nach einer Herztransplantation durchgeführt werden.

Inzidenz und Prävalenz des Milch-Alkali-Syndroms

Medarov BI. Milk-alkali syndrome. *Mayo Clin Proc* 2009; 84: 261–267.

Evidenzgrad 1+ Oxford

Fragestellung und Methoden: Das Milch-Alkali-Syndrom (MAS) besteht aus einer Hyperkalzämie, einer unterschiedlich aus-

geprägten Einschränkung der Nierenfunktion und einer metabolischen Alkalose und beruht auf der Einnahme großer Mengen an Kalzium und absorbierbaren Basen. Das Syndrom wurde erstmals im Rahmen der Behandlung von Magen- und Duodenalulzera mit Milch und Alkali beobachtet. Mit der Einführung von H_2 -Blockern und Protonenpumpenhemmern ist das Syndrom selten geworden. Medarov hat untersucht, wie groß die Inzidenz des Milch-Alkali-Syndroms ist und welchen klinischen Verlauf die Erkrankung hat. Dazu wurde eine MEDLINE-Suche zu den Begriffen „Milch-Alkali-Syndrom“ durchgeführt und alle relevanten englischsprachigen Artikel analysiert.

Ergebnisse: Die Inzidenz eines Milch-Alkali-Syndroms als Ursache einer Hyperkalzämie liegt mit etwa 10% an der dritten Stelle der Hyperkalzämieursachen. In der Regel hatten die davon betroffenen Patienten vier bis fünf Gramm Kalziumkarbonat täglich eingenommen. Eine Thiazideinnahme und eine Vorschädigung der Nierenfunktion scheinen aggravierende Faktoren zu sein. Hier wurden Milch-Alkali-Syndrome bereits ab einer Zufuhr von zwei Gramm Kalziumkarbonat beobachtet. Schlüsselbefunde sind eine Hyperkalzämie, die metabolische Alkalose und eine Niereninsuffizienz. Die Serumkonzentration von Parathormon und 1,25-Dihydroxy-Vitamin D_3 sind in der Regel niedrig. Der genaue Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, scheint aber auf einer sich verstärkenden Interaktion einer verminderten Kalziumausscheidung durch die Alkalose und einer verstärkten Alkalose durch die Hyperkalzämie zu beruhen.

Schlussfolgerungen: Die Autoren folgern, dass Ärzte und die Öffentlichkeit auf diese potenzielle Nebenwirkung einer Einnahme großer Mengen an Kalziumkarbonat aufmerksam gemacht werden sollten.

Kommentar

Dieser systematische Review zeigt die Gefahren einer unkritischen Übersupplementierung mit Kalziumkarbonat. Bei jeder unklaren Hyperkalzämie sollte eine Anamnese der Kalziumkarbonatzufuhr erhoben werden.

Große Unterschiede in der Prävalenz der Osteoporose in Abhängigkeit vom Messort

Emaus N, Omsland TK, Ahmed LA et al. Bone mineral density at the hip in Norwegian women and men-prevalence of osteoporosis depends on chosen references: the Tromsø Study. *Eur J Epidemiol* 2009; 24: 321–328.

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Emaus et al. haben in der norwegischen Tromsø-Studie die Prävalenz einer Osteoporose bei Frauen und Männern in einem Alter von 30 bis 89 Jahren untersucht. Alle 3094 weiblichen und 2132 männlichen Teilnehmer dieser epidemiologischen Studie erhielten eine Knochendichtemessung mittels DXA am Gesamtfemur und am Femurhals.

Ergebnisse: Die Knochendichtemesswerte nahmen bei beiden Geschlechtern progressiv mit steigendem Lebensalter ab. Auf der Basis der WHO-Definition der Osteoporose als einer T-Wert-Erniedrigung um 2,5 und mehr Standardabweichungen gegenüber einer Population junger Erwachsener, fand sich bei den über 70 Jahre alten Teilnehmern der Studie bei zu Grunde legen der T-Werte am Gesamtfemur und der Lunar-Referenzwerte eine Osteoporoseprävalenz von 6,9% bei den Männern und bei 15,3% bei den Frauen. Die Prävalenz erhöhte sich auf 7,3% bei den Männern und 19,5% bei den Frauen, wenn die T-Werte der Studienpopulation zugrunde gelegt wurden. Bei Zugrundelegen der T-Werte am Femurhals betrug die Prävalenz der Osteoporose bei den 70 Jahre und älteren Teilnehmern der Studie 13,5 bzw. 18,5% bei den Männern und 20,4% bzw. 35,2% bei den Frauen, je nachdem ob die Referenzwerte von Lunar oder der Studie selbst verwendet wurden.

Schlussfolgerung: Bei Annahme eines fixen Grenzwerts von 2,5 und mehr Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts der Knochendichte bei jungen Erwachsenen ist die Prävalenz einer Osteoporose je nach Messwert und Referenzwert sehr variabel.

Kommentar

Die Studie belegt, wie groß die Unterschiede in der Prävalenz der Osteoporose sind, wenn unterschiedliche Messorte am Femur zugrunde gelegt werden. Bei zu Grunde legen der Messung am Schenkelhals war die Prävalenz eines T-Werts von $-2,5$ und geringer etwa doppelt so hoch als bei Zugrundelegen der Messung am Gesamtfemur. Dies zeigt die Problematik der Benutzung von unterschiedlichen Knochendichte-T-Werten für die Beschreibung der Häufigkeit einer Osteoporose in der Bevölkerung und betont die Notwendigkeit, hier in Zukunft eine klarere Definition festzulegen.

Positive Assoziation der Quadrizepsstärke mit Serum-25-Hydroxy-Vitamin D₃ auch bei Konzentrationen > 20 ng/ml, aber keine Assoziation mit Stürzen oder Brüchen

Pramyothin P, Techarungkul S, Lin J et al. Vitamin D status and falls, frailty, and fractures among postmenopausal Japanese women living in Hawaii. *Osteoporos Int* 2009 Mar 24. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Pramyothin et al. haben im Rahmen der 8. Kohortenuntersuchung der Hawaii-Osteoporose-Studie bei 495 postmenopausalen in Hawaii lebenden Frauen japanischer Herkunft im Alter von 74 ± 5 Jahren den Vitamin-D-Status und dessen Beziehung zu Muskelkraft, Stürzen und Frakturen untersucht. Gemessen wurden u. a. acht verschiedene Parameter der physischen Leistungsfähigkeit, zwölf Aktivitäten des täglichen Lebens und die Muskelstärke an Hand, Trizeps und Quadrizeps.

Ergebnisse: Die mittlere 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Serumkonzentration betrug 32 ± 9 ng/ml. 44 % der Teilnehmerinnen hatte Serumwerte kleiner als 30 ng/ml. Kein Teilnehmer wies eine Serumkonzentration kleiner als 10–12 ng/ml auf. Nur acht Prozent der Teilnehmer wiesen eine Serumkonzentration < 20 ng/ml auf. Es gab keine wesentlichen sai-

sonalen Unterschiede in der Vitamin-D-Konzentration. Von den untersuchten Parametern war nur die Quadrizeps-Stärke signifikant positiv mit der 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Serumkonzentration assoziiert ($p = 0,0063$). Dagegen fand sich keine Assoziation zwischen der 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Serumkonzentration und der Rate an vertebraalen oder nichtvertebraalen Frakturen und der Sturzinzidenz. Von den Teilnehmerinnen wiesen 31 Wirbelkörperbrüche und 24 nonvertebraale Frakturen auf.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass sich in einem Kollektiv von postmenopausalen Frauen japanischer Herkunft aus Hawaii keine Assoziation der 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Serumkonzentration mit der Rate an Frakturen oder Stürzen feststellen ließ. Die Autoren postulieren, dass die niedrige Prävalenz eines ausgeprägten Vitamin-D-Mangels in dem Kollektiv hierfür verantwortlich ist.

Kommentar

Die Studie legt nahe, dass auch bei 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen > 20 ng/ml eine positive Assoziation der Vitamin-D-Konzentration mit Parametern der Muskelkraft vorliegt. Die Assoziation zwischen der 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Serumkonzentration und der Quadrizeps-Stärke war auch unter Berücksichtigung der multiplen Testungen noch signifikant. Allerdings erklärt die Vitamin D Serumkonzentration in diesem Konzentrationsbereich mit ca. zwei Prozent nur einen kleinen Teil der Variabilität der Muskelstärke. Ein Einfluss der Vitamin-D-Serumkonzentration auf Brüche oder Stürze fand sich in diesem Kollektiv von Frauen ohne einen ausgeprägten Vitamin-D-Mangel nicht. Ursächlich könnte die kleine Fallzahl, aber auch die geringe Effektstärke bei diesen Serumkonzentrationen sein. Zusammenfassend stützt die Studie die Annahme, dass Vitamin D₃ auch bei höheren Serumkonzentrationen noch gewissen Auswirkungen auf die Muskelkraft haben kann. Die klinische Relevanz dieser Wirkungen könnte aber gering sein und ist zumindest derzeit noch unklar.

Ein hoher Body-Mass-Index schützt vor Wirbelkörper- und proximalen Femurfrakturen, aber nicht vor distalen Frakturen der Arme und Beine

Beck TJ, Petit MA, Wu G et al. Does obesity really make the femur stronger? Bone mineral density, geometry and fracture incidence in the Women's Health Initiative-Observational Study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1369–1379.

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Beck et al. haben bei den 78 013 Teilnehmern der WHI-Observationsstudie über einen Verlauf von $8,5 \pm 2,6$ Jahren u. a. den Einfluss des Body-Mass-Index (BMI) auf die Frakturrate untersucht.

Ergebnisse: Die Frauen mit dem höchsten BMI hatten mehr Stürze in den zwölf Monaten vor dem Einschluss, mehr prävalente Brüche und eine geringere physische Leistungsfähigkeit. Die Inzidenz von proximalen Femurfrakturen und zentralen Frakturen nahm mit steigendem BMI ab. Frakturen der unteren Extremitäten distal des proximalen Femurs zeigten einen Trend zu einer Zunahme mit steigendem BMI. Frakturen der oberen Extremität waren unabhängig vom BMI.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass ein hoher BMI keinen protektiven Einfluss auf Frakturen der unteren Extremitäten unterhalb des proximalen Femurs und auf Frakturen der oberen Extremitäten hat.

Kommentar

Die Arbeit zeigt sehr schön den protektiven Einfluss des Körpergewichts auf Wirbelkörperfrakturen und proximale Femurfrakturen, aber nicht auf periphere Frakturen. Bei Letzteren könnten sich die höhere Knochendichte auf der einen Seite und der größere gewichtsbedingte Impact der Krafteinwirkung die Waage halten. Damit stellt sich auch die Frage, ob sich das Körpergewicht tatsächlich in Bezug auf das Frakturrisiko für alle Frakturen rein über die Knochendichte abbildet, wie das die Metaanalyse von De Laet et al. (1) nahelegt, oder ob es hier Unterschiede je nach Frakturlokalisation gibt. Leider kann

die Studie hierzu keine Aussage machen, da nur bei zehn Prozent der untersuchten Personen eine Knochendichtemessung vorlag und hier wohl die Gruppenunterschiede bei unterschiedlichen BMD-Werten keine Signifikanz erreicht hatten und für noch differenziertere Aussagen nicht verwendbar waren. Auch bleibt unklar, wie viele Wirbelkörperbrüche aufgetreten sind.

Literatur

1. De Laet C et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: A meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005; 16: 1330–1338.

Gute Übereinstimmung der Frakturbeurteilung mittels vertebralem DXA-Frakturassessment und Röntgen

Hospers IC, van der Laan JG, Zeebregts CJ et al. Vertebral fracture assessment in supine position: comparison by using conventional semiquantitative radiography and visual radiography. *Radiology* 2009; 251: 822–828.

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Hospers et al. haben in einer Kohorte von 250 konsekutiven Patienten in einem mittleren Alter von 62 Jahren (Spanne 25–89 Jahre), die im Rahmen einer Osteoporoseabklärung eine Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule und ein vertebrales Frakturassessment (VFA) mittels DXA erhielten, retrospektiv die Übereinstimmung in der Frakturerkennung mit beiden Verfahren überprüft. Die Kohorte bestand aus 190 Frauen (mittleres Alter 64 Jahre, Spanne 25–89 Jahre) und 60 Männern (mittlere Alter 57 Jahre, Spanne 27–83 Jahre). Veränderungen der Wirbelkörper-Form wurden bei beiden Verfahren mit Hilfe einer Sechspunkt-Methode evaluiert. Die Beurteilung der Röntgenaufnahmen wurde von einem erfahrenen Radiologen vorgenommen. Die Übereinstimmung zwischen VFA, visueller Frakturerkennung und semiquantitativer Analyse von Frakturen wurde mit Hilfe einer gewichteten Kappa-Statistik analysiert.

Ergebnisse: Radiologisch ließ sich bei 92 (36,8 %) der Patienten mindestens eine vertebrale Fraktur erkennen (mittlere Frakturzahl pro Patient: 1,8). Die meisten Frakturen

fanden sich bei T7, T12 und L1. Es fand sich eine sehr gute Übereinstimmung zwischen VFA und der visuellen radiologischen Frakturerkennung mit einer Konkordanz von 97,5 % und einem Kappa von 0,82. Für die VFA im Vergleich zu einer semiquantitativen radiologischen Frakturbestimmung betrug die Konkordanz 97,4 % mit einem Kappa von 0,83. Die Übereinstimmung von visueller und semiquantitativer Frakturbeurteilung war in 98,1 % gegeben mit einem Kappa von 0,87. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert für die Frakturerkennung einzelner Wirbel mittels VFA im Vergleich zur visuellen radiologischen Beurteilung waren 83,6 %, 99,1 %, 84,1 % und 99,1 %.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die VFA-Methode ein akkurates Erkennen von vertebralem Frakturen ermöglicht.

Kommentar

Die Arbeit reiht sich ein in die Zahl der Studien, die belegen, dass eine vertebrale Frakturermittlung mittels VFA für klinischen Aussagen zum Frakturstatus gut brauchbar ist. Der Standard der Frakturbeurteilung bleibt aber nach wie vor die Röntgenmethode.

Positive Assoziation zwischen einer Kalzium-Supplementierung und einer koronaren Herzerkrankung in der OSTPRE-Studie

Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R et al. Use of calcium supplements and the risk of coronary heart disease in 52–62-year-old women: The Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas* 2009; 63: 73–78.

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Pentti et al. haben bei den 10 555 weiblichen Teilnehmern der epidemiologischen Kuopio Osteoporose Risiko Faktor und Präventions Studie (OSTPRE), die keine koronare Herzerkrankung zu Beginn der Studie aufwiesen, im Verlauf von etwa sieben Jahren den Zusammenhang zwischen einer reinen Kalzium- oder einer Kalzium- plus Vitamin-D-Supplementierung und

einer koronaren Herzerkrankung untersucht. Die Frauen waren 52–62 Jahre alt. Informationen über den Gebrauch von Kalziumsupplementen und Krankheitsereignissen wurde in zwei wiederholten Befragungen 1989 und 1994 erhoben. Es lagen auch Informationen über Todesursachen während der Beobachtungszeit vor. Informationen über eine koronare Herzerkrankung und andere Erkrankungen vor und während des Follow-Ups wurden über ein Register der Finnischen Sozialversicherung eingeholt. Das Risiko einer koronaren Herzerkrankung in Abhängigkeit von dem Gebrauch von Kalzium-Supplementen wurde mit Hilfe von Cox Proportional-Hazard-Modellen geschätzt.

Ergebnisse: Zu Beginn der Studie nahmen 2723 Frauen ein Kalzium- oder Kalzium- und Vitamin-D-Supplement ein. Während des Studienverlaufs wurde bei 513 Frauen eine koronare Herzerkrankung diagnostiziert. Verglichen mit den Studienteilnehmern ohne eine Kalzium-/Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung betrug die multivariat adjustierte Hazard Ratio für eine koronare Herzerkrankung bei einer Supplementierung 1,24 (95 % KI 1,02–1,52).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine Supplementierung mit Kalzium oder Kalzium und Vitamin D das Risiko einer koronaren Herzerkrankung bei Frauen im frühen Postmenopausenalter zu erhöhen scheint.

Kommentar

Die Ergebnisse der Studie scheinen die Daten einer vorangehenden Studie (1) zu stützen, die eine höhere Rate kardiovaskulärer Ereignisse bei einer Kalziumsupplementierung gezeigt hatte. Allerdings ist die Studienqualität schlechter, die Signifikanz ist marginal und es bleibt unklar, ob die erhöhte Inzidenz einer koronaren Herzerkrankung bei den Frauen mit einer Kalzium-Supplementierung kausal bedingt ist.

Literatur

1. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN et al. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262–266.

Zeitpunkt der Wiederholung einer DXA-Messung in Abhängigkeit vom Ausgangsrisiko

Frost SA, Nguyen ND, Center JR et al. Timing of repeat bone mineral density measurements: Development of an absolute risk-based prognostic model. *J Bone Miner Res* 2009 May 6. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Frost et al. haben mit Hilfe der Daten der australischen epidemiologischen Dubbo-Osteoporose-Studie die Frage untersucht, nach welcher Zeitspanne bei einem initial unauffälligen Knochendichtemessbefund eine Kontrollmessung der Knochendichte in Abhängigkeit vom Lebensalter und der initialen Knochendichte erfolgen sollte. Als Endpunkte wurde das Erreichen eines T-Werts von $-2,5$ und geringer oder eine inzidente Fragilitätsfraktur definiert. An der Dubbo-Studie nehmen 1008 Frauen und 750 Männer im Alter von 60 und mehr Jahren zu Beginn der Studie teil.

Ergebnisse: Im Verlauf von sieben Jahren entwickelten 346 Frauen (34%) und 160 Männer (21%) eine Osteoporose oder erlitten eine niedrigtraumatische Fraktur. Das Risiko für eine Osteoporose oder eine Fraktur nahm mit dem Lebensalter zu (Relatives Risiko pro zehn Jahre: 1,3; 95% KI 1,1–1,6 für Frauen und 2,3; 95% KI 1,7–2,9 für Männer). Eine Zunahme erfolgte auch bei niedrigen Knochendichte-Messwerten (Relatives Risiko pro Verminderung um $0,12 \text{ g/cm}^2$: 3,2; 95% KI 2,6–4,1 für Frauen und 2,3; 95% KI 2,0–3,3 für Männer). Bei einer Sensitivität von 90% für eine Osteoporose oder eine Fraktur als Schwellenwert für eine Wiederholung einer Knochendichtemessung, variierte die geschätzte Zeit bis zum Erreichen des Schwellenwerts von 1,5 Jahren für eine 80-jährige Frau mit einem T-Wert von $-2,2$ bis 10,6 Jahre für einen 60-jährigen Mann mit einem T-Wert von 0.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass es auf der Grundlage von Alter, Geschlecht und T-Wert möglich ist, den optimalen Zeitpunkt einer Wiederholungsmessung der Knochendichte abzuschätzen.

Kommentar

Die Studie ist von einiger praktischer Relevanz, da sie Schätzungen liefert, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass ein Patient mit einem bestimmten Risikoprofil (Alter, Geschlecht und Knochendichte) innerhalb eines gewissen Zeitraums einen T-Wert $<-2,5$ entwickelt und/oder eine Fraktur erleidet. Je nachdem, welche Wahrscheinlichkeit klinisch akzeptabel ist, kann man daraus dann den optimalen Wiederholungszeitpunkt einer neuen Risikoabklärung definieren. Auf Grund des höheren Frakturrisikos im Alter ist der Zeitraum bis zu einer erneuten Messung auf der Basis einer 90%-igen Sensitivität bei einem 60-jährigen Mann oder einer 60-jährigen Frau mit einem T-Wert von $-1,5$ mit acht Jahren bzw. 3,5 Jahren erheblich länger als bei einem 75-jährigen Mann oder einer 75-jährigen Frau mit den gleichen T-Werten. Hier wird das „Schwellenrisiko“ bei beiden Geschlechtern schon nach 2,5 Jahren erreicht. In die Modellrechnung sind andere klinische Risiken nicht eingerechnet. Das Modell ist aber ein erster Schritt in ein bisheriges Neuland der risikoadaptierten Festlegung der Zeitspanne einer Wiederholungsmessung.

Physikalische Aktivität, Stürze und Brüche – systematischer Review

de Kam D, Smulders E, Weerdesteyn V, Smits-Engelman BC. Exercise interventions to reduce fall-related fractures and their risk factors in individuals with low bone density: a systematic review of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2009 May 7. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1++ SIGN

Fragestellung und Methoden: De Kam et al. haben in einem systematischen Review untersucht, welche physikalischen Aktivitäten bei Patienten mit einer niedrigen Knochendichte (Osteopenie und Osteoporose) dazu beitragen, Stürze und Brüche oder Risikofaktoren für Stürze und Brüche zu reduzieren. Dazu wurde eine Datenbankanalyse aller relevanten Studien zwischen 1996 und Juni 2008 vorgenommen. Die methodische Qualität der

Studien wurde mit Hilfe des Jadad Scores und der PEDro-Skala beurteilt.

Ergebnisse: Von den 1369 gefundenen Publikationen erfüllten 23 die Einschlusskriterien. Fünf zusätzliche Artikel wurden durch die Überprüfung der Publikationslisten und der Autoren und verwandter Artikel eingeschlossen. Interventionen, die Gleichgewichtsübungen enthielten, verringerten die Sturzrate oder sturzbezogene Frakturen und verbesserten das Gleichgewicht in der Mehrzahl der Studien. Muskelkräftigende Übungen bewirkten eine Verbesserung der Muskelkraft der unteren Extremitäten und der Rückenstreckmuskulatur. Nicht alle randomisierten, kontrollierten Studien zeigten aber positive Auswirkungen. Die Knochenfestigkeit wurde durch gewichtstragende aerobe Übungen mit oder ohne muskelkräftigende Übungen über einen Zeitraum der Intervention von mindestens einem Jahr verbessert.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass Übungen die Rate an Stürzen und sturzassoziierten Brüchen und verschiedene Risikofaktoren für Stürze bei Personen mit einer niedrigen Knochendichte reduzieren können. Übungen für Patienten mit einer Osteoporose sollten ein Gewichtstraining, Gleichgewichtsübungen und muskelkräftigende Übungen beinhalten, um das Sturz- und Frakturrisiko zu verringern.

Kommentar

Die Analyse enthält nur eine einzige Studie, bei der die Zahl der Sturzbedingten Brüche als Endpunkt definiert war, und auch in dieser Studie waren Stürze und Brüche nur sekundäre Endpunkte (Koreplainen et al. *Osteoporosis International* 2006; 17: 109–118). In dieser Studie kam es in der Interventionsgruppe bei kleiner Frakturzahl (6 vs. 16) zu signifikant weniger Brüchen ohne Adjustierung nach Bonferoni, aber nicht zu weniger Stürzen (88 vs. 101). Die Frage, ob die in Studien belegten Verbesserungen der Muskelkraft, Koordination und Knochendichte tatsächlich auch die Inzidenz von Brüchen vermindern, oder ob dies zum Teil durch nachteilige Wirkungen neutralisiert wird oder sich sogar ins Gegenteil umkehren könnte, bleibt daher zum jetzigen Zeitpunkt noch weitgehend unbeantwortet.

Strontiumranelat vermindert vertebrale Frakturen unabhängig vom Ausmaß des Knochenbaus

Collette J, Bruyère O, Kaufman JM et al. Vertebral anti-fracture efficacy of strontium ranelate according to pre-treatment bone turnover. *Osteoporos Int* 2009 May 13. [Epub ahead of print]

Fragestellung und Methoden: Collette et al. haben in einer post-hoc-Analyse der SOTI- und TROPOS-Studie analysiert, ob das Ausmaß des Knochenbaus bei Studienbeginn einen Einfluss auf die Effektivität von Strontiumranelat in Bezug auf die Reduktion vertebraler Frakturen hat. Dazu wurden die Teilnehmerinnen der Studien in Tertile stratifiziert in Abhängigkeit von den Ausgangskonzentrationen der Konzentration der spezifischen alkalischen Phosphatase (b-ALP, n=4995) und der Serum C-Telopeptid-Cross-Link-Konzentration (sCTX, n=4891). Die Inzidenz vertebraler Frakturen wurde über einen Zeitraum von drei Jahren erfasst. **Ergebnisse:** In der Placebogruppe nahm das relative Risiko für Wirbelkörperfrakturen um 32 % bzw. 24 % bei den Teilnehmerinnen im höchsten Tertil für b-ALP bzw CTX zu, verglichen mit dem Risiko der Teilnehmerinnen im niedrigsten Tertil. Bei den mit Strontiumranelat behandelten Patientinnen waren die Frakturinzidenzen für alle drei Tertile ähnlich. Signifikante Verringerungen der Rate an Wirbelkörperfrakturen wurden unter einer Therapie mit Strontiumranelat in allen drei Tertilen der Knochenbaumarker beobachtet, mit einer relativen Risikoreduktion von 31 % bis 47 % im Vergleich zu Placebo. Die Risikoreduktion war zwischen den Tertilen nicht unterschiedlich (b-ALP: p=0,513; sCTX: p=0,290).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Effizienz von Strontiumranelat in Bezug auf die Senkung der Rate vertebraler Frakturen vom Ausmaß des Knochenbaus bei Beginn der Therapie unabhängig ist.

Kommentar

Die Beobachtungen für Strontiumranelat stimmen mit denen anderer Osteoporosemedikamente überein und lassen vermuten,

dass ein niedriger Knochenumbau vor Therapiebeginn zwar das absolute Frakturrisiko verringert, die relative Effizienz der Fraktursenkung aber nicht beeinflusst.

Interaktionen zwischen einer Sturzanamnese und geringfügigen Mobilitätseinschränkungen bei der Vorhersage von Stürzen

Mänty M, Heinonen A, Viljanen A et al. Self-reported preclinical mobility limitation and fall history as predictors of future falls in older women: prospective cohort study. *Osteoporos Int* 2009 May 5. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Mänty et al. haben untersucht, ob Eigenangaben zu geringfügigen Mobilitätseinschränkungen das Sturzrisiko bei älteren Frauen mit oder ohne vorangegangene Stürze besser vorhersagen können. Die Studienpopulation bestand aus 428 selbstständig lebenden 63- bis 76-jährigen Frauen. Zu Beginn der Untersuchung wurden Frauen, die keine Schwierigkeiten hatten zwei Kilometer zu laufen, aber angaben, dass es länger als früher dauere oder dass sie weniger oft mehr als zwei Kilometerlaufen, in die Gruppe der Frauen mit einer präklinischen Mobilitätsstörung eingruppiert. Diejenigen Frauen, die angaben, Schwierigkeiten zu haben, zwei Kilometer zu laufen, wurden in die Gruppe der Frauen mit einer manifesten Mobilitätsstörung eingruppiert. Stürze wurden im Verlauf der vorangegangenen zwölf Monate erhoben und dichotomisiert. Die Inzidenz von Stürzen nach Ablauf von zwölf Monaten wurde mit Hilfe eines Sturzkalenders erfasst.

Ergebnisse: Während der Verlaufsbeobachtung kam es zu 440 Stürzen bei 201 Studienteilnehmern. Bei den Frauen mit vorangegangenen Stürzen hatten Frauen mit einer präklinischen Mobilitätseinschränkung ein fast 4-fach höheres adjustiertes Risiko für Stürze (RR 3,77; 95 % KI 1,02–13,92) und Frauen mit einer manifesten Mobilitätsstörung ein fast 15-fach erhöhtes adjustiertes Risiko für Stürze (RR 14,66; 95 % KI 2,72–79,00) verglichen mit den Frauen ohne eine Mobilitätseinschränkung und ohne vorhergehende

Stürze. Bei den Frauen ohne Stürze in der Vorgeschichte waren präklinische oder manifeste Einschränkungen der Mobilität ohne Aussagekraft in der Vorhersage von zukünftigen Stürzen.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass frühe Zeichen einer Mobilitätseinschränkung bei Frauen mit einer Sturzanamnese das Risiko für zukünftige Stürze erhöhen und Anlass für eine Sturzprävention sein sollten.

Kommentar

Die Studie zeigt eine interessante und klinisch relevante Interaktion zwischen einer Sturzanamnese und geringfügigen Mobilitätseinschränkungen in Bezug auf die Vorhersage zukünftiger Stürze. Die Interaktion muss aber noch in weiteren, unabhängigen Studien validiert werden.

Verbesserte Frakturvorhersage durch eine Kombination aus Knochendichte, Ultraschall und klinische Risikofaktoren

Moayyeri A, Kaptoge S, Dalzell N et al. The effect of including quantitative heel ultrasound in models for estimation of 10-year absolute risk of fracture. *Bone* 2009; 45: 180–184.

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Moayyeri et al. haben in der EPIC-Norfolk-Studie untersucht, ob eine Kombination aus einer DXA-Messung am proximalen Femur und einer quantitativen Ultraschallmessung an der Ferse die Vorhersagen von Frakturen verbessert. An der Studie nahmen 1455 Männer (n=703) und Frauen in einem Alter von 65–76 Jahren bei Studienbeginn teil.

Ergebnisse: Von den Studienteilnehmern erlitten 79 im Verlauf von $10,3 \pm 1,4$ Jahren eine Fraktur. Der Einschluss der Ultraschallmessung zusätzlich zur DXA-Messung führte in ROC-Analysen und verschiedenen anderen statistischen Analysen zu einer verbesserten Akkuratheit der Frakturerkennung. Auf der Grundlage der verschiedenen Modelle wurde

das absolute 10-Jahres-Frakturrisiko kalkuliert und in Gruppen von < 5 %, 5–15 %, und \geq 15 % kategorisiert. Ein Vergleich der Gruppierungen ergab eine Reklassifikation von 16,6 % der Teilnehmer nach Einschluss der Ultraschallmessung. Die höchste Rate an Reklassifikationen fand sich mit 30,7 % in der Gruppe mit einem mittleren 10-Jahresfrakturrisiko von 5–15 %.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass ein Fraktur-Vorhersagemodell, bei dem klinischen Risikofaktoren und eine DXA-Messung am proximalen Femur durch eine quantitative Messung des Ultraschalls an der Ferse ergänzt werden, die Vorhersagekraft erhöht.

Kommentar

Die Mehrzahl der bisher zu dieser Fragestellung analysierten Studien haben bei postmenopausalen Frauen eine verbesserte Frakturvorhersage für die Kombination aus DXA und Ultraschallmessung gezeigt (Kuopio OST-PRE-Studie: [5]; EPIDOS-Studie: [4]; SOF-Studie: [1]; [6; 9, 10]. Nur in zwei Studien (3, 8) fand sich keine signifikant bessere Frakturvorhersage. Bei den Männern ließ sich eine verbesserte Frakturvorhersage in der Studie von Meszaros et al. (7), aber nicht in der SOF-Studie (2) nachweisen. Insgesamt legen die Daten nahe, dass die Kombination aus einer Ultraschallmessung an der Ferse und einer DXA-Messung bei postmenopausalen Frauen zu einer mäßigen Verbesserung der Frakturvorhersage führt. Bei Männern sind die Daten inkonsistent.

Literatur

1. Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997; 157: 629–634.
2. Bauer DC, Ewing SK, Cauley JA et al. Quantitative ultrasound predicts hip and non-spine fracture in men: the MrOS study. *Osteoporos Int* 2007; 18: 771–777.
3. Frediani B, Acciai C, Falsetti P et al. Calcaneus ultrasonometry and dual-energy X-ray absorptiometry for the evaluation of vertebral fracture risk. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 223–229.
4. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348: 511–514.
5. Huopio J, Kroger H, Honkanen R et al. Calcaneal ultrasound predicts early postmenopausal fractures as well as axial BMD. A prospective study of 422 women. *Osteoporos Int* 2004 15: 190–195.
6. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Bone mineral density-independent association of quantitative ultrasound measurements and fracture risk in women. *Osteoporos Int* 2004; 15: 942–947.
7. Meszaros S, Toth E, Ferencz V et al. Calcaneus quantitative ultrasound measurements predicts vertebral fractures in idiopathic male osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2006 Dec 8.
8. Pinheiro MM, Castro CH, Frisoli A Jr, Szejnfeld VL. Discriminatory ability of quantitative ultrasound measurements is similar to dual-energy X-ray absorptiometry in a Brazilian women population with osteoporotic fracture. *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 555–564.
9. Schneider J, Bundschuh B, Spath C et al. Discrimination of patients with and without vertebral fractures as measured by ultrasound and DXA osteodensitometry. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 246–254.
10. Stewart A, Kumar V, Reid DM. Long-term fracture prediction by DXA and QUS: a 10-year prospective study. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 413–418.