



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

## Hohe Konzentration von Kadmium in der Nahrung bei Männern mit erhöhter Frakturrate assoziiert

Thomas LD, Michaëlsson K, Julin B et al. Dietary cadmium exposure and fracture incidence among men: A population-based prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2011; 26 (7): 1601–1608. doi: 10.1002/jbmr.386.

Evidenzgrad 2b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Kadmium ist ein in der Nahrung vorkommendes knochentoxisches Metall. Während schon länger bekannt ist, dass eine berufliche Exposition bei hohen Konzentrationen von Kadmium Frakturen verursachen kann, ist für eine schwache umweltbedingte Exposition bisher nur eine reduzierte Knochendichte beschrieben worden. Thomas et al. haben jetzt in einer epidemiologischen Kohorte von 22 173 schwedischen Männern untersucht, ob auch eine Exposition gegenüber Kadmiumkonzentrationen, wie sie üblicherweise in der Umwelt anzutreffen sind, die Frakturrate erhöht. Die individuelle Kadmiumexposition wurde anhand von Nahrungsmiteleinahme-Fragebogen und der Messung von Kadmium in den Nahrungsmitteln geschätzt. Im Mittel nahmen die Männer 19 µg Kadmium pro Tag mit der Nahrung zu sich. Die Hazard Ratios für alle Frakturen und für proximale Femurfrakturen wurden mittels Cox-Regressionsanalysen geschätzt.

**Ergebnisse:** Während der zehnjährigen prospektiven Untersuchung ließen sich den assoziierten Registerdaten 2183 Frakturen und 374 proximale Femurfrakturen entnehmen. Das höchste Tertil der Kadmiumzufuhr mit der Nahrung war nach multivariater Adjustierung mit einer 19 % höheren Frakturrate für alle Frakturen (HR 1,19; 95 % KI 1,06–1,34) verbunden, verglichen mit dem niedrigsten Tertil der Kadmiumnahrungszufuhr (p-Trend < 0,01). Diejenigen Männer, deren Kadmiumnahrungszufuhr im höchsten Tertil lag und deren Konsum an Gemüse und Früchten gleichzeitig im niedrigsten Tertil lag, wiesen sogar eine 41 % höhere Rate aller Frakturen auf im Vergleich zu den kontrastierenden Tertilen der Gemüse- und Kadmiumzufuhr. Die Häufigkeit von proximalen Femurfrakturen war im höchsten Tertil der Kadmiumzufuhr ebenfalls höher als im niedrigsten Tertil, aber diese Beziehung erreichte nur bei den Nichtrauchern eine Signifikanz (HR 1,7; 95 % KI 1,04–2,77).

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass auch eine alltägliche Exposition gegenüber Kadmium über die Nahrung mit einer erhöhten Frakturrate bei Männern verbunden ist.

## Kommentar

Mehrere kürzlich publizierte Studien haben eine inverse Beziehung zwischen dem Kadmiumgehalt der Nahrung und der Knochendichte nahegelegt. Diese Studie aus Schweden belegt erstmals, dass die Kadmiumzufuhr mit der Nahrung ein, wenn auch schwacher, Risikofaktor für Frakturen bei Männern ist. Kadmium ist daher einer der wenigen Nahrungsbestandteile, deren toxische Wirkung auf die Knochenfestigkeit inzwischen gut dokumentiert ist. Das Vermeiden kadmiumhaltiger Nahrungsmittel könnte einen Beitrag zur Verminderung von Frakturen leisten.

## Modellrechnungen der Frakturvorhersage in der SOF-Studie – mäßige Sensitivität und Spezifität

Donaldson MG, Cawthon PM, Schousboe JT et al.; for the Study of Osteoporotic Fractures (SOF). Novel methods to evaluate fracture risk models. *J Bone Miner Res* 2011; 26 (8): 1767–1773. doi: 10.1002/jbmr.371.

Evidenzgrad 2b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Modelle zur Vorhersage von Brüchen helfen bei der Identifizierung derjenigen Personen, die am meisten von einer Therapie profitieren. Ein gängiges Maß, um die Vorhersagekraft der verschiedenen Frakturmodelle zu vergleichen, ist z. B. die Fläche unter der Kurve (Area under the Curve, AUC) der C-Statistiken. Die AUC-Methode hat aber Limitationen und könnte klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen den Modellen übersehen. Neue Reklassifikationsmethoden quantifizieren z. B., wie akkurat ein Modell Patienten identifiziert, die von einer Behandlung profitieren und geben die Proportionen von Patienten oberhalb oder unterhalb eines Behandlungsschwellenwerts an. Donaldson et al. haben mit Hilfe der Datenbasis der „Study of Osteoporotic Fractures“ und unter Verwendung des Behandlungsschwellenwerts der amerikanischen NOF-Empfehlungen zwei unterschiedliche Reklassifikationsmethoden bei zwei Frakturvorhersagemodellen untersucht, einem „simplen“ Modell, bestehend aus Knochendichte am Femurhals und dem Lebensalter, und dem komplexeren FRAX®-Modell. Die „Pepe“-Methode klassifiziert nach Fall- oder Nichtfall-Status und untersucht die Proportion der Fälle und Nichtfälle über und unter dem Behandlungsschwellenwert. Die „Cook“-Methode untersucht die Frakturrate oberhalb oder unterhalb der Therapieschwelle.

**Ergebnisse:** In der Studie ereigneten sich 1037 Hauptfrakturen (Wirbelkörper, Femur, Oberarm, Radius) bei 6036 Teilnehmern und 389 proximale Femurfrakturen bei 6232 Teilnehmern mit einem jeweils kompletten Datenset. Beide Modelle wiesen in Bezug auf Hauptfrakturen (0,68 vs. 0,69) und proximale Femurfrakturen (0,75 vs. 0,76) ähnliche AUCs auf. Im Gegensatz dazu kam es bei der Anwendung der

Reklassifikationsmethoden zu substanziellen Unterschieden in der Klassifikation der Frauen zwischen den beiden Modellen. Mit der Pepe-Methode wären mit dem FRAX®-Modell im Vergleich zu dem einfachen Modell 70 Patienten (7%) mit Hauptfrakturen nicht therapiert worden, aber es wären 285 unnötige Therapien (6%) vermieden worden. In Bezug auf proximale Femurfrakturen wären 31 Patienten (8%) nicht therapiert worden, aber 1026 unnötige Therapien (18%) vermieden worden. Die Cook-Methode zeigte dagegen für beide Modelle ähnliche Frakturraten oberhalb und unterhalb der Behandlungsschwelle.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass Reklassifikationsmethoden im Vergleich zu AUCs detaillierte Information in Bezug auf die Klassifizierung der Patienten anhand von Therapieempfehlungen erlauben.

## Kommentar

Es ist ernüchternd, dass die zusätzliche Erfassung der Risikofaktoren in FRAX® die Frakturvorhersage gegenüber einem simplen Modell aus Alter und Knochendichte nicht ändert, auch nicht, wenn man andere Methoden, wie die Reklassifizierung anhand von Behandlungsschwellen statt der AUC-Kurve, einbezieht. Unter der Annahme von 20% Hauptfrakturen als hohes Frakturrisiko würden ca. 30–40% der Frauen in der SOF-Studie in eine Hochrisikokategorie fallen. Von diesen Frauen erleiden wiederum 50% auch tatsächlich eine Fraktur (Sensitivität 50%). Aufgrund der hohen 10-Jahres-Frakturinzidenz von 17% würden bei der 20%-Annahme etwa drei von zehn Frauen, die behandelt würden, auch tatsächlich profitieren, allerdings eingeschränkt dadurch, dass natürlich die Effektivität nicht bei 100% liegt und die therapeutische Effizienz in Abhängigkeit vom Frakturrisiko unklar ist. Die Spezifität, d. h. die richtige Erkennung von Frauen, die im Verlauf von zehn Jahren keine Fraktur erleiden, ist bei diesem Cut-off mit ca. 70% höher. Eine von zehn Frauen, die keine Therapie erhalten, würde eine Fraktur erleiden. Sowohl Sensitivität als auch Spezifität sind derzeit also als moderat zu bezeichnen und die Akkuratheit ist zumindest durch die in FRAX® erfassten Risikofaktoren

auch unter Anwendung von Reklassifizierungen statt des AUC-Modells nicht wesentlich zu verbessern. Dies mag auch daran liegen, dass es sich um ein älteres Kollektiv von Frauen handelt (mittleres Alter 71,3 ± 5,1 Jahre), bei dem das Lebensalter der dominante Faktor für das Frakturrisiko ist. Bei jüngeren Frauen und Männern mit einem geringeren absoluten Frakturrisiko mögen die klinischen Risikofaktoren, die im FRAX®-Modell und zum großen Teil identisch auch im Modell der DVO-Leitlinien verwendet werden, möglicherweise mehr Gewicht haben. Entsprechende Kollektive, in denen das untersucht werden könnte, stehen bisher jedoch nur begrenzt zur Verfügung.

## Biomechanische Vorhersage von proximalen Femurfrakturen

Dufour AB, Roberts B, Broe KE et al. The factor-of-risk biomechanical approach predicts hip fracture in men and women: the Framingham Study. *Osteoporos Int* 2011 Feb 23. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b

**Fragestellung und Methoden:** Die derzeit etablierten bildgebenden Verfahren erlauben nur eine mäßige Vorhersage von proximalen Femurfrakturen. Dufour et al. haben bei 1100 Teilnehmern der Framinghamstudie untersucht, ob ein neuer Parameter der Knochenfestigkeit, den sie „Factor of Risk“ ( $\Phi$ ) genannt haben, die Frakturvorhersage von proximalen Femurfrakturen verbessern kann.  $\Phi$  wird berechnet als der Quotient aus der Krafteinwirkung auf die Hüfte bei einem Sturz und der Femurfestigkeit. Die Autoren führten dazu Schätzungen der Spitzenkräfte und der abgeschwächten Kräfte durch, die bei einem Sturz auf die Seite aus stehender Hüfte auf den proximalen Femur einwirken und durch die Polsterung des trochantären Weichteilgewebes teilweise vermindert werden. Die Femurfestigkeit wurde aus der Knochendichte am Femurhals unter Verwendung von Ex-vivo-Femurfestigkeitsdaten geschätzt. Die Beziehung zwischen  $\Phi$  bei Spitzenbelastung und bei abgeschwächter Krafteinwirkung und dem Auftreten von proximalen Femurfrakturen wurde

mit Hilfe von geschlechts- und altersadjustierten Überlebensmodellen untersucht. Angegeben sind die Hazards Ratios und die 95%-Konfidenzintervalle.

**Ergebnisse:** Während einer mittleren Studienzeit von 11,3 Jahren traten bei 425 Männern und 675 Frauen in einem mittleren Alter von 76 Jahren 136 proximale Femurfrakturen auf. „Factor of risk“  $\Phi$  war altersadjustiert mit einem erhöhten Risiko für proximale Femurfrakturen verbunden. Pro Abweichung von  $\Phi$  um eine Standardabweichung nach oben waren Spitzenbelastungen mit einer Hazard ratio für Frakturen von 1,88 bei Männern und 1,23 bei den Frauen und abgeschwächte Belastungen mit einer Hazard Ratio für Frakturen von 1,78 bei Männern und 1,41 bei den Frauen verbunden. Als Einzelkomponenten trugen die Kraft beim Sturz und die Dicke des Weichteilgewebes unabhängig von der Femurfestigkeit zur Frakturinzidenz bei.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass  $\Phi$  in der Lage ist, die Vorhersage von proximalen Femurfrakturen bei Männern und Frauen zu verbessern.

## Kommentar

Die Studie legt plausiblerweise nahe, dass biomechanische Parameter unabhängig von der Knochenfestigkeit zur Vorhersage von proximalen Femurfrakturen beitragen und dass hier für die Zukunft noch ein großes Potenzial in der Verbesserung der Frakturvorhersage durch die Einbeziehung solcher Parameter besteht. Für eine routinemäßige Anwendung sind diese Parameter aber noch nicht ausreichend validiert und standardisiert.

## IGF-1 ist ein unabhängiger Risikofaktor für inzidente Frakturen bei älteren Männern

Ohlsson C, Mellström D, Carlzon D et al. Older men with low serum IGF-1 have an increased risk of incident fractures: The MrOS Sweden study. *J Bone Miner Res* 2011; 26 (4): 865–872. doi: 10.1002/jbmr.281.

### Evidenzgrad 2b

**Fragestellung und Methoden:** Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) ist ein osteoanaboler Wachstumsfaktor. Die Assoziation zwischen zirkulierendem IGF-1 und Frakturen bei Männern ist unklar. Ohlsson et al. haben bei 2902 schwedischen Männern in einem mittleren Alter von 75 Jahren, die an der epidemiologischen MrOS-Studie teilgenommen hatten, im mittleren Verlauf von 3,3 Jahren den Zusammenhang zwischen Serum-IGF-1 und inzidenten Frakturen untersucht.

**Ergebnisse:** Serum-IGF-1 war in altersadjustierten Regressionsanalysen invers mit dem Frakturrisiko assoziiert (Hazard Ratio pro Standardabweichung einer IGF-1-Abnahme 1,23; 95 % KI 1,07–1,41). Eine inverse Assoziation zwischen IGF-1 und der Frakturrate fand sich auch für proximale Femurfrakturen (HR pro Standardabweichung-Abnahme 1,45; 95 % KI 1,07–1,97) und für klinische vertebrale Frakturen (HR pro Standardabweichung Abnahme 1,40; 95 % KI 1,10–1,78). Adjustierungen für Größe, Gewicht, prävalente Frakturen, Stürze und die wichtigsten prävalenten Komorbiditäten hatten keinen Einfluss auf die Assoziation. Durch weitere Adjustierung für die Knochendichte wurden die Assoziationen zwar abgeschwächt, blieben aber immer noch signifikant. Nur eine Serum-IGF-1-Konzentration unterhalb, aber nicht oberhalb des Medians war invers mit dem Frakturrisiko assoziiert. Das attributable Frakturrisiko, das der Variabilität von Serum-IGF-1 zuzuschreiben ist, wurde mit 7,5 % für alle Frakturen und mit 22,9 % für proximale Femurfrakturen geschätzt.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass ältere Männer mit einem niedrigen Serum-IGF-1 ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen und dass diese Assoziation zum Teil über eine niedrigere Knochendichte erklärbar ist.

## Kommentar

Die Studie unterstützt andere Beobachtungen einer mäßigen prädiktiven Rolle von Serum-IGF-1 bei der Vorhersage von Frakturen. Ein Teil der erhöhten Knochenbrüchigkeit bei niedrigen Serum IGF-1-Konzentrationen scheint über eine niedrige Knochendichte vermittelt zu werden. Insgesamt ist der knochendichteunabhängige Einfluss von IGF-1 aber mäßig und die Interaktionen mit anderen Faktoren sind noch wenig untersucht, so dass eine Aufnahme von IGF-1 als Standardparameter in Frakturvorhersagemodelle außerhalb der speziellen Situation einer hypophysären Wachstumshormoninsuffizienz derzeit nicht zu empfehlen ist.

## Das Frakturrisiko einer subklinischen Hyperthyreose ist an die Entwicklung einer manifesten Hyperthyreose im Verlauf geknüpft

Vadiveloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): Morbidity in Patients with Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (5): 1344–1351. Epub 2011 Feb 23.

### Evidenzgrad 2b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Vadiveloo et al. haben die Langzeitwirkungen einer endogenen subklinischen Hyperthyreose im Hinblick auf kardiovaskuläre Erkrankungen, Frakturen, Arrhythmien, Demenz und Karzinome untersucht. Dazu wurden im Zeitraum zwischen 1993 und 2009 mit Hilfe von Datenbanken alle Einwohner von Tayside im Alter über 18 Jahren mit einer Krankenhausaufnahme erfasst, bei denen zwei Serum-TSH-Messungen im Abstand von mindestens vier Monaten bei Studienbeginn erniedrigt waren bei normalen freien oder totalen T4-Werten und normalen T3-Werten.

**Ergebnisse:** Im Vergleich zu einem Bevölkerungsreferenzkollektiv war eine subklinische Hyperthyreose mit einem erhöhten Risiko für nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse, osteoporotische Brüche, Arrhythmien und einer Demenz assoziiert

mit adjustierten Hazard Ratios von 1,39 (95 % KI 1,22–1,58), 1,25 (95 % KI 1,04–1,50), 1,65 (95 % KI 1,26–2,17) und 1,64 (95 % KI 1,20–2,25), respektive. Wenn diejenigen Patienten mit einer subklinischen Hyperthyreose ausgeschlossen wurden, die im Laufe der Beobachtung eine manifeste Hyperthyreose entwickelten, blieb die Assoziation mit einem erhöhten Risiko für eine kardiovaskuläre Morbidität (HR 1,36; 95 % KI 1,19–1,57), Arrhythmien (HR 1,39; 95 % KI 1,02–1,90) und eine Demenz (HR 1,79; 95 % KI 1,28–2,51) bestehen. Es fand sich aber kein erhöhtes Risiko mehr für Frakturen und für Karzinome.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass Patienten mit einer endogenen subklinischen Hyperthyreose ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Arrhythmien aufweisen, dass aber die Assoziation mit Frakturen nicht eindeutig ist.

## Kommentar

Vorangegangene prospektive Studien hatten ein erhöhtes Frakturrisiko bei Nachweis einer subklinischen Hyperthyreose bei Studienbeginn nahegelegt. Die Studie von Vadiveloo et al. deutet nun an, dass dies an einen Übergang einer endogenen subklinischen Hyperthyreose in eine manifeste Hyperthyreose gebunden sein könnte. Von Bedeutung ist dies vor allem für die Fragestellung der schädlichen Wirkung einer exogenen, L-Thyroxin-bedingten subklinischen Hyperthyreose. Bei dieser Konstellation ist ein Übergang in eine manifeste Hyperthyreose ja eher unwahrscheinlich, so dass das künftige Frakturrisiko hier im Vergleich zu den Patienten mit einer endogenen subklinischen Hyperthyreose überschätzt sein könnte. Hier sind weitere Studien abzuwarten. An der generellen Empfehlung der Vermeidung einer subklinischen Hyperthyreose als Risikofaktor für Frakturen sollte sich aber vorerst nichts ändern, zumal die Studie zumindest in Bezug auf endogene subklinische Hyperthyreosen den Zusammenhang mit Frakturen eher erhärtet.

## Weniger Brüche durch Sport?

Kemmler W, von Stengel S, Bebenek M et al. Exercise and fractures in postmenopausal women: 12-year results of the Erlangen Fitness and Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). *Osteoporos Int* 2011 May 28. [Epub ahead of print]

**Evidenzgrad 2+ SIGN**

**Fragestellung und Methoden:** Kemmler et al. haben den Einfluss eines kontrollierten Langzeittrainings auf die Frakturinzidenz und die Knochendichte bei 58 frühpostmenopausalen osteopenen Frauen (1–8 Jahre postmenopausal) im Bereich von Erlangen-Nürnberg untersucht, die keine knochenspezifischen oder knochenbeeinflussenden Medikamente einnahmen. In einem Zeitraum von zwölf Jahren nahmen die Frauen entweder an einem kontrollierten Training teil (Trainingsgruppe) oder wurden ohne Änderung des Lebensstils nachbeobachtet (Kontrollgruppe). Die Teilnehmerinnen der Trainingsgruppe wurden angehalten, zweimal wöchentlich ein Gruppentraining und zweimal wöchentlich ein häusliches Training durchzuführen. Die Teilnehmerinnen beider Gruppen erhielten ein Kalzium- und Vitamin-D-Supplement. Frakturen wurden mittels Fragebögen und strukturierten Interviews erfasst. Die Knochendichte wurde mittels DXA an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur gemessen.

**Ergebnisse:** Das Risiko für inzidente Frakturen betrug in der Trainingsgruppe 0,32 (95 % KI 0,08–1,05,  $p=0,074$ ) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Änderungen der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule betragen  $-0,8\%$  (95 % KI  $0,8\%$ – $-2,7\%$ ) in der Trainingsgruppe und  $-4,0\%$  (95 % KI  $-2,4\%$ – $-5,7\%$ ,  $p=0,011$ ) in der Kontrollgruppe. Die Änderungen der Knochendichte am Femurhals betragen  $-3,7\%$  (95 % KI  $-2,4\%$ – $-5,0\%$ ) in der Trainingsgruppe und  $-6,7\%$  (95 % KI  $-5,3\%$ – $-8,2\%$ ,  $p=0,003$ ) in der Kontrollgruppe.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass sich in der vorliegenden Studie eine Tendenz für eine Senkung des Frakturrisikos durch Training zeigen ließ als Hinweis für den Nutzen von Trainingsprogrammen zur Vermeidung von osteoporotischen Frakturen.

## Kommentar

Die Teilnehmerinnen waren jüngere postmenopausale Frauen mit einem mittleren Alter von 55 Jahren und einer Osteopenie bei Studienbeginn. Die Studie ist somit nicht ohne Weiteres auf ältere Frauen mit einer Osteoporose zu übertragen. Die Studie war nicht randomisiert, sondern die Frauen durften selbst wählen, ob sie in die Interventionsgruppe oder die Kontrollgruppe aufgenommen werden wollten. Das berührt die generelle Problematik von randomisierten Studien in Bereich der nichtpharmakologischen Therapie. Das Übungsprogramm bestand aus zweimal 60 Minuten Gruppentraining bestehend aus 20 Minuten Ausdauertraining, drei bis fünf Minuten Springen und 35 bis 40 Minuten Krafttraining mit einem Training aller Muskelgruppen und zwei 20-minütigen häuslichen Übungen pro Woche. Die Analyse war eine Per-Protokoll-Analyse, was bei den ungleichen 31 % Drop-outs aus der Übungsgruppe und sechs Prozent aus der Kontrollgruppe problematisch ist. Auch wenn die Studie somit einen fraktursenkenden Nutzen von Krafttraining möglich erscheinen lässt, ist für eine definitive Klärung der Frage, ob ein Training zu einer Fraktursenkung beitragen kann, wie dies auch die Autoren fordern, eine randomisierte Langzeitstudie mit einer größeren Fallzahl erforderlich.

## Kein Zusammenhang zwischen Wirbelkörperhöhe, Knochendichte und Alter

Ferrar L, Roux C, Reid DM et al. Prevalence of non-fracture short vertebral height is similar in premenopausal and postmenopausal women: the osteoporosis and ultrasound study. *Osteoporos Int* 2011 May 25. [Epub ahead of print]

**Evidenzgrad 2b Oxford**

**Fragestellung und Methoden:** Die Deutung von Höhenminderungen von Wirbelkörpern ohne nachweisbare Grund- oder Deckplattenfrakturen bei postmenopausalen Frauen als vertebrale Frakturen ist ungewiss. Ferrar et al. haben untersucht, ob sich die Prävalenz von höhengeminderten

Wirbelkörpern zwischen prä- und postmenopausalen Frauen unterscheidet. Dazu wurden DXA-basierte Wirbelkörperaufnahmen von 257 prä- und 1361 postmenopausalen Frauen analysiert, die an der epidemiologischen „Osteoporose- und Ultraschall“ (OPUS)-Studie teilnahmen. Die Wirbel wurden entweder als normal, höhengemindert oder frakturiert klassifiziert.

**Ergebnisse:** Die Prävalenz höhengeminderter Wirbelkörper betrug bei den prämenopausalen Frauen 37% und bei den postmenopausalen Frauen 33%, respektive. Verglichen mit den Frauen ohne höhengeminderte Wirbel waren die prämenopausalen Frauen mit höhengeminderten Wirbeln älter ( $p<0,001$ ) und schwerer ( $p=0,05$ ). Die postmenopausalen Frauen mit höhengeminderten Wirbeln waren größer ( $p<0,05$ ) und wiesen eine höhere Knochendichte an der Lendenwirbelsäule auf ( $p<0,01$ ). Die postmenopausalen Frauen mit Wirbelkörperfrakturen waren älter ( $p<0,001$ ) und kleiner ( $p<0,01$ ) und wiesen eine niedrigere Knochendichte im Vergleich zu den Frauen ohne Wirbelkörperfrakturen auf ( $p<0,001$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass Höhenminderungen von Wirbelkörpern ohne Endplattenfrakturen bei prä- und postmenopausalen Frauen gleich häufig auftreten und nicht mit einer erniedrigten Knochendichte assoziiert sind.

## Kommentar

Die Studie stellt die Interpretation einer reinen Höhenminderung eines Wirbels im Vergleich zu den Nachbarwirbeln ohne Deckplatteneinbruch als Fraktur in Frage. Als Short Vertebral Height wurde ein visuell geschätzter Höhenunterschied zu den umgebenden Wirbeln von mehr als 20% an Vorder-, Mittel- oder Hinterkante gesehen. In über 90% war die Vorderkante betroffen. Jede dritte prä- und postmenopausale Frau wies einen solchen Höhenunterschied auf. Fazit ist, dass die Beurteilung einer WK-Fraktur als solche problematisch bleibt. Die Studie widerspricht aber nicht unbedingt den prospektiven Studien, die zeigen, dass auch eine 20- bis 25%ige Höhenminderung mit einem etwas erhöhten Risiko für Folgebrüche

einhergeht, da sie keine Aussage zur prognostischen Bedeutung von Höhenminderungen macht und Höhenminderung auch ohne Frakturen mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen könnten.

## Nur bei sehr niedriger Kalziumzufuhr ist das Frakturrisiko erhöht

Warensjö E, Byberg L, Melhus H et al. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2011; 342: d1473. doi: 10.1136/bmj.d1473.

Evidenzgrad 2b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Warensjö et al. haben in einer Untergruppe der Schwedischen Mammographie Kohorte über einen Zeitraum von bis zu 19 Jahren den Zusammenhang zwischen der Nahrungskalziumzufuhr und der Frakturrate untersucht. Von den 61 433 Frauen der Gesamtkohorte, die 1987 etabliert wurde und aus Frauen rekrutiert wurde, die zwischen 1914 und 1948 geboren wurden, nahmen 5022 Frauen in der Subkohorte teil. In dieser Subkohorte wurde eine DXA-Messung durchgeführt und die Kalziumzufuhr mit der Nahrung wurde wiederholt mit Hilfe von Fragebögen erfasst. Die primären Endpunkte waren inzidente Frakturen und proximale Femurfrakturen, die mit Hilfe von Registerdaten erfasst wurden.

**Ergebnisse:** Während des Studienverlaufs kam es bei 24 % der Frauen zu einer ersten Fraktur und bei sechs Prozent zu einer proximalen Femurfraktur. Zwanzig Prozent der Frauen in der Untergruppe, für die eine DXA-Messung vorlag, wiesen eine Osteoporose auf. Die Beziehung der Frakturen zur Kalziumzufuhr war nicht linear. Die Frakturrate betrug in der niedrigsten Quintile der Kalziumzufuhr 17,2/1000 Personen-Jahre im Vergleich zu 14/1000 Personen-Jahre in der dritten Quintile, entsprechend einer multivariat adjustierten Hazard Ratio von 1,18 (95 % KI 1,12–1,25). Die Hazard Ratio für eine erste Hüftfraktur betrug 1,29 (95 % KI 1,17–1,43). Die Odds Ratio für eine Osteoporose betrug 1,47 (95 % KI 1,09–2,00). Bei einer niedrigen Vitamin-D-Zufuhr war die

Odds Ratio für Frakturen in der untersten Kalziumquintile gegenüber den anderen Quintilen ausgeprägter als bei einer hohen Vitamin-D-Zufuhr. In der höchsten Quintile der Kalziumzufuhr war das Frakturrisiko für alle Frakturen aber nicht niedriger als in den Quintilen 2–4. Auch war die Inzidenz der Osteoporose nicht geringer. Eine Kalziumzufuhr in der höchsten Quintile war sogar mit einer 1,19-fach erhöhten Rate an proximalen Femurfrakturen verbunden (95 % KI 1,06–1,32).

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass eine Steigerung der Kalziumzufuhr über die erste Quintile hinaus nicht zu einer weiteren Verminderung des Frakturrisikos und des Risikos für eine Osteoporose führt.

### Kommentar

Ein erhöhtes Frakturrisiko ließ sich in dieser Studie nur bei einer Kalziumzufuhr von weniger als 700 mg nachweisen, was sich gut mit den Daten aus anderen Kohortenstudien deckt. Selbst für eine noch niedrigere Kalziumzufuhr ist das relative Risiko mit 1,08 für alle Frakturen und 1,07 für Hüftfrakturen pro 100 mg Kalziumdefizit unterhalb von 700 mg eher gering. Die Beobachtung, dass eine hohe Kalziumzufuhr sogar mit einer leichten Zunahme der Inzidenz für proximale Femurfrakturen verbunden ist, stützt die Empfehlung, zu hohe Kalziumzufuhren zu vermeiden und eine Supplementierung nur dann durchzuführen, wenn die Zufuhr deutlich erniedrigt ist.

## Bisphosphonate sind mit einem erhöhten Risiko atypischer Femurfrakturen assoziiert

Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011; 364 (18): 1728–1737.

Evidenzgrad 1b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Schilcher et al. haben bei 1234 von 1271 schwedischen Frauen, die im Jahr 2008 eine subtrontäre oder Schaftfraktur des Femurs erlitten

haben, eine radiologische Nachbegutachtung durchgeführt. Es wurden 59 Patienten mit einer sogenannten atypischen Fraktur identifiziert. Die Daten entstammen einer Datenbank von 12 777 Frauen im Alter von 55 und mehr Jahren, die im Jahr 2008 in Schweden eine proximale Femurfraktur erlitten hatten. Daten zu Medikamenten und Komorbiditäten wurden mit Hilfe von nationalen Registern erfasst. Das relative und absolute Risiko für atypische Frakturen bei einer Bisphosphonateinnahme wurde anhand einer nationalen Kohortenanalyse geschätzt. Die 59 Patienten, deren Fraktur als atypisch eingestuft wurde, wurden mit 263 Patienten mit einer gewöhnlichen subtrontären oder Schaftfraktur verglichen.

**Ergebnisse:** Das altersadjustierte relative Risiko für eine atypische Fraktur betrug in der Kohortenanalyse 47,3 (95 % KI 25,6–87,3). Das absolute Frakturrisiko nahm um fünf Fälle pro 10 000 Patienten-Jahre zu (95 % KI 4–7). Insgesamt hatten 78 % der Patienten mit einer atypischen Fraktur und zehn Prozent der Kontrollen Bisphosphonate eingenommen, entsprechend einer multivariat adjustierten Odds Ratio von 33,3 (95 % KI 14,3–77,8). Das Risiko war unabhängig von Komorbiditäten und der Einnahme anderer den Knochen beeinflussender Medikamente. Die Dauer der Einnahme hatte einen Einfluss auf das Frakturrisiko (Odds Ratio pro 100 tägliche Dosen 1,3; 95 % KI 1,1–1,6). Nach einer Pausierung nahm das Risiko um 70 % pro Jahr der letzten Einnahme ab (Odds Ratio 0,28; 95 % KI 0,21–0,38).

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass Patienten mit einer atypischen Femurfraktur zwar eine hohe Prävalenz einer Bisphosphonateinnahme aufweisen, dass das absolute Risiko dieser Frakturen aber gering ist.

### Kommentar

Die Daten aus dieser Kohortenstudie erhärten den mutmaßlichen Zusammenhang zwischen einer Bisphosphonateinnahme und dem Risiko einer atypischen Femurfraktur, bestätigen aber auch, dass das absolute Risiko für das Auftreten einer solchen Fraktur unter einer Bisphosphonateinnahme gering ist.

## Knöchelfrakturen sind bei postmenopausalen Frauen kein Risikofaktor für osteoporotische Folgefrakturen

Pritchard JM, Giangregorio LM, Ioannidis G et al. Ankle fractures do not predict osteoporotic fractures in women with or without diabetes. *Osteoporos Int* 2011 May 12. [Epub ahead of print]

**Evidenzgrad 3b Oxford**

**Fragestellung und Methoden:** Pritchard et al. haben untersucht, ob eine Knöchelfraktur bei älteren Frauen mit einem erhöhten Risiko für weitere osteoporotische Hauptfrakturen (Wirbelkörper, Femur, Oberarm und Radius) einhergeht, ob dieses Risiko bei Diabetikern höher ist als bei Nichtdiabetikern und welche Risikofaktoren einer Knöchelfraktur zugrundeliegen. Dazu wurden aus der Manitoba-Knochendichte-Datenbasis 3054 Frauen im Alter von 50 und mehr Jahre mit einem Diabetes mellitus und 9151 Frauen ohne einen Diabetes mellitus identifiziert. Mit Hilfe von multivariaten Analysen wurden die Risikofaktoren analysiert, die mit einer Knöchelfraktur verbunden sind. Im Verlauf von im Mittel 4,8 Jahren wurde überprüft, wie häufig es im Anschluss an eine Knöchelfraktur zu Hauptfrakturen gekommen ist.

**Ergebnisse:** Eine Knöchelfraktur war nicht mit einem erhöhten Folgerisiko für osteoporotische Hauptfrakturen verbunden. Bei Frauen mit einem Diabetes mellitus betrug die Hazard Ratio 1,13 (95 % KI 0,68–1,83;  $p=0,623$ ). Für Frauen ohne einen Diabetes mellitus betrug die Hazard Ratio 1,16 (95 % KI 0,79–1,71;  $p=0,460$ ). Es fand sich diesbezüglich auch keine Interaktion zwischen einem Diabetes mellitus und Knöchelfrakturen ( $p=0,971$ ). Ein Diabetes mellitus war auch nicht unabhängig mit einer Knöchelfraktur assoziiert (adjustierte Odds Ratio 1,14; 95 % KI 0,93–1,38;  $p=0,200$ ). Dagegen war ein höherer Body-Mass-Index mit einem erhöhten Risiko für Knöchelfrakturen verbunden (adjustierte Odds Ratio 1,04 pro Standardabweichung Zunahme, 95 % KI 1,03–1,06;  $p<0,001$ ). Auch prävalente osteoporotische Hauptfrakturen (adjustierte Odds Ratio 1,40; 95 % KI 1,13–1,75,  $p=0,002$ ) und multiple Komorbiditäten (adjustierte Odds Ratio 1,81; 95 % KI

1,40–2,36) waren mit Knöchelfrakturen assoziiert.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass Knöchelfrakturen wenig zur Prädiktion von osteoporotischen Hauptfrakturen beitragen und dass die Diagnose eines Diabetes mellitus diese Beziehung nicht beeinflusst.

### Kommentar

Die Studie ist konkordant mit den Daten der Dubbo-Studie, in der Knöchelfrakturen ebenfalls kein Risikofaktor für Folgefrakturen waren (Center et al. *JAMA* 2007; 297 [4]: 387–394). Interessanterweise scheint das Risiko für Knöchelfrakturen bei Patienten mit einer Osteoporose aber durch Bisphosphonate in ähnlichem Umfang wie das Risiko für andere periphere Frakturen vermindert zu werden, so dass hier ein gutes Beispiel für eine Dissoziation der prognostischen Bedeutung und der Therapierbarkeit von Frakturen vorliegen könnte.

## Eine Niereninsuffizienz ist ein Risikofaktor für nicht-vertebrale Frakturen

Ensrud KE, Barbour K, Canales MT et al. Renal function and nonvertebral fracture risk in multiethnic women: the Women's Health Initiative (WHI). *Osteoporos Int* 2011 May 28. [Epub ahead of print]

**Evidenzgrad 2b Oxford**

**Fragestellung und Methoden:** Ensrud et al. haben im Rahmen der „Women's Health Initiative“ bei postmenopausalen Frauen mittels einer eingebetteten Fall-Kontrollstudie den Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und dem nichtvertebralen Frakturrisiko unter der besonderen Berücksichtigung ethnischer Gesichtspunkte untersucht. Unter den 93673 postmenopausalen Frauen der Studie wurden inzidente nichtvertebrale Frakturen bei 362 schwarzen, 183 hispanischen, 110 asiatischen und 45 Frauen indianischer Abstammung identifiziert. Für weiße Frauen wurde eine Stichprobe von 395 Frauen mit inzidenten nichtvertebralen Frakturen gezogen. Für jeden Fall einer nichtvertebralen

Fraktur wurde eine in Bezug auf Alter, ethnische Zugehörigkeit und Labordaten ähnliche Kontrolle ohne nichtvertebrale Fraktur zugeordnet. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde mit Hilfe der Serum-Cystatin-C-Konzentration geschätzt.

**Ergebnisse:** Ein Anstieg von Cystatin C um eine Standardabweichung war bei Frauen weißer Abstammung mit einem 1,2-fach höheren Frakturrisiko verbunden (adjustierte Odds Ratio 1,23; 95 % KI 1,04–1,46). Die OR für Frakturen betrug 1,16 (95 % KI 0,85–1,58) bei den Frauen mit einer geschätzten Clearance zwischen 60 und 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und 2,46 (95 % KI 1,16–5,21) bei den Frauen mit einer Filtrationsrate von <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> verglichen mit einer Referenzgruppe mit einer geschätzten Clearance von mehr als 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ( $p$  für Trend 0,05). Die Assoziation wurde durch eine Adjustierung für den TNF- $\alpha$ -löslichen-Rezeptor abgeschwächt (OR 1,62; 95 % KI 0,59–4,46 für eine geschätzte Clearance <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Auch für Frauen schwarzer Abstammung zeigte sich eine Assoziation zwischen Cystatin C und dem Frakturrisiko (OR pro Standardabweichung Anstieg 1,15; 95 % KI 1,00–1,32). Nach Adjustierung war diese Assoziation nur moderat abgeschwächt, aber nicht mehr statistisch signifikant. Für Frauen hispanischer, asiatischer oder Indianischer Herkunft zeigte sich keine signifikante Assoziation.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass postmenopausale weiße Frauen bereits bei einer Nierenfunktionsstörung im Stadium II ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen. Dies könnte z. T. durch eine chronische Entzündung mediiert sein. Ähnliche Assoziationen wurden für schwarze Frauen, nicht aber für andere ethnische Gruppen beobachtet.

### Kommentar

Die Beziehung zwischen einem erhöhten Frakturrisiko und einer eingeschränkten Nierenfunktion bleibt auch nach Adjustierung für Vorfrakturen konstant und ist altersunabhängig. Knochendichtemessungen wurden nicht durchgeführt. Auch sind nicht alle Risikofaktoren erhoben worden, die darüber

Auskunft geben könnten, wie groß der unabhängige Effekt von anderen klinischen Risikofaktoren ist. Für eine Einbeziehung der Nierenfunktion als eigenständiger Risikofaktor in bestehende Risikomodelle der Frakturvorhersage sind die Daten dieser Studie noch nicht ausreichend genug.

## Bessere Frakturvorhersage in Hongkong mit ethnisch spezifischen Risikofaktoren im Vergleich zu FRAX®

Cheung EY, Bow CH, Cheung CL et al. Discriminative value of FRAX for fracture prediction in a cohort of Chinese postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2011 May 12. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Cheung et al. haben im Rahmen der prospektiven Hong Kong Osteoporose Studie bei 2266 postmenopausalen chinesischen Frauen über einen Zeitraum von 4,5 Jahren den Zusammenhang zwischen klinischen Risikofaktoren, Knochendichte und Frakturen untersucht. Es wurden Frakturvorhersagemodelle konstruiert und mittels ROC-Kurven verglichen. Zusätzlich wurde in den einzelnen Modellen für jedes Risikoquartil der Prozentsatz der Frauen, die inzidente Frakturen erlitten hatten, untersucht.

**Ergebnisse:** Das mittlere Lebensalter der Frauen bei Studienbeginn betrug  $62,1 \pm 8,5$  Jahre. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug  $4,5 \pm 2,8$  Jahre. Es wurden 106 inzidente osteoporotische Hauptfrakturen beobachtet, inklusive 21 proximale Femurfrakturen. Die Kombination aus ethnisch-spezifischen Risikofaktoren und dem T-Wert der Knochendichte war in den ROC-Analysen der Kombination aus FRAX® und dem T-Wert in Bezug auf die Vorhersage von Hauptfrakturen überlegen. Für proximale Femurfrakturen war die Aussagekraft ähnlich. Das Modell mit den ethnisch spezifischen Risikofaktoren wies eine zehn Prozent höhere Sensitivität der Frakturerkennung auf als FRAX® bei einer Spezifität von mehr als 80%.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass klinische Risikofaktoren, die mit Gebrechlichkeit und Unterschieden im Lebensstil assoziiert sind, einen Beitrag zur Frakturvorhersage leisten können.

## Kommentar

Klinische Risikofaktoren, die in das Modell eingegangen sind, waren ein Alter über 65 Jahre, Vorfrakturen, Body-Mass-Index  $\leq 19 \text{ kg/cm}^2$ , Gebrauch einer Gehhilfe, Stürze im letzten Jahr, Immobilität, Gehen außerhalb des Hauses  $< 30$  Minuten täglich und eine Kalziumzufuhr von  $< 400 \text{ mg}$  täglich. Die Modellanalysen zeigen, dass die AUC in den C-Statistiken bei Einbeziehung der Knochendichte am Schenkelhals etwas an Akkuratheit gewinnt. Alleine sind die klinischen Risiken prädiktiver als die Knochendichte alleine. FRAX® mit und ohne Knochendichte ist in der Frakturvorhersage etwas weniger akkurat als die Kombination aus den oben genannten Risiken und der Knochendichte. Aber auch einfache Modelle wie Alter, Body-Mass-Index und Vorfrakturen schneiden gegenüber den komplexeren Modellen nicht wesentlich schlechter ab.

## Ein klinisches Frakturvorhersagemodell bei Männern

Lafleur J, Nelson RE, Yao Y et al. Validated risk rule using computerized data to identify males at high risk for fracture. *Osteoporos Int* 2011 May 12. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Lafleur et al. stellen in dieser Studie ein Frakturvorhersagemodell für proximale Femurfrakturen und Hauptfrakturen vor, das anhand von Routinedaten aus den administrativen und klinischen Datenbanken von männlichen Veteranen im Alter von 50 und mehr Jahren entwickelt wurde, die im Zeitraum zwischen 2005 und 2006 in Behandlung waren. Variablen, die als bekannte oder potenzielle Frakturrisikofaktoren gelten, wurden in die Modellentwicklung einbezogen. Die Modelle wurden mit Hilfe von C-Statistiken im Hinblick auf den prognostischen Nutzen untersucht. Auf der Grundlage von Hazard Ratios wurden Risiko-Scores entwickelt, um Frakturen mit Hilfe von logistischen Regressionen vorherzusagen.

**Ergebnisse:** Die entwickelten Modelle wiesen eine C-Statistik von 0,81 für proximale Femurfrakturen und 0,74 für Hauptfrakturen auf. Bei den proximalen Femurfrakturen wurden bei optimaler Akkuratheit 165 der 227 proximalen Femurfrakturen korrekt vorhergesagt (73%) und 62 Femurfrakturen nicht vorhergesagt (27%). Bei der Untergruppe der Patienten mit prävalenten Frakturen wurden alle proximalen Femurfrakturen richtig vorhergesagt. Bei den Hauptfrakturen wurde bei optimaler Akkuratheit eine Sensitivität von 62% erreicht und 38% der Frakturen nicht erkannt. Alle 134 Frakturen bei den Patienten mit Vorfrakturen wurden richtig erkannt.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass einfache Routineparameter ausreichend sind, um bei älteren Männern das Frakturrisiko ähnlich oder besser vorherzusagen, als dies in den bisherigen oft komplexeren Modellen der Fall ist.

## Kommentar

Um zu vermeiden, dass Vorfrakturen das Modell dominieren, wurde in dem Modell für Vorfrakturen stratifiziert und es wurden Risikofaktoren ohne Vorfrakturen in das Modell einbezogen. Die Beobachtungsdauer betrug im Mittel 33,3 Monate. Eine Kortikosteroid-Exposition wurde nicht erfasst. Das Modell für Hauptfrakturen enthält neben den Vorfrakturen die Risikofaktoren Alter  $\geq 80$  Jahre, normales oder Untergewicht gegenüber Übergewicht, Depressionen, Sturzrisiken, und zusätzlich malnutritive Erkrankungen, Opioidaufnahme, Gebrauch von Protonenpumpeninhibitoren, Schlaganfall, Epilepsien, Alkoholmissbrauch, und sechs bis zwölf Klinikbesuche im letzten Jahr versus fünf und weniger und 13 Klinikbesuche versus fünf oder weniger. Damit ist ein weiteres, mit routinemäßig zur Verfügung stehenden Parametern zu erhebendes Modell verfügbar, das bei Männern in der Frakturvorhersage möglicherweise sogar etwas akkurater als das FRAX®-Modell ist.

## Risiko von KV-Ereignissen bei Einnahme von Kalzium- bzw. Kalzium- und Vitamin-D-Supplementen erhöht: Reanalyse der WHI-Studie

Bolland MJ, Grey A, Avenell A et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342: d2040. doi: 10.1136/bmj.d2040.

**Evidenzklasse 1++ SIGN**

**Fragestellung und Methoden:** Bolland et al. haben in einer Reanalyse der Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierungsstudie der „Women's Health Initiative“ (WHI CaD-Studie) den Zusammenhang zwischen der Supplementierung und dem kardiovaskulären Risiko untersucht. Im Rahmen der WHI-CaD-Studie erhielten 36 282 postmenopausale Frauen über sieben Jahre hinweg randomisiert und placebokontrolliert ein Gramm Kalzium und 400 IE Vitamin D täglich. Die untersuchten Endpunkte sind vier kardiovaskuläre (KV) Ereignisse und ihre Kombinationen (Myokardinfarkt, Revaskularisation, Tod infolge einer koronaren Herzerkrankung und Schlaganfälle). Diese Daten wurden ferner in eine Metaanalyse einbezogen, die zusammen mit acht weiteren Studien den Zusammenhang zwischen einer Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung und kardiovaskulären Ereignissen analysiert.

**Ergebnisse:** In der WHI-CaD-Studie zeigte sich eine Interaktion zwischen der studienunabhängigen persönlichen Einnahme von Kalziumsupplementen und der zugewiesenen Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse. Bei den 16 718 Frauen (46%), die keine eigenen Kalziumsupplemente bei der Randomisierung einnahmen, fanden sich für die Einnahme von Kalzium und Vitamin D im Vergleich zu Placebo Hazard Ratios für kardiovaskuläre Ereignisse von 1,13 bis 1,22 ( $p=0,05$  für Myokardinfarkt oder Schlaganfälle,  $p=0,04$  für Myokardinfarkte oder eine Revaskularisation). Bei den Frauen, die zu Studienbeginn bereits eigene Kalziumsupplemente einnahmen, änderte sich das kardiovaskuläre Risiko durch die Allokation zu Kalzium- und Vitamin-D-Supplementen oder Placebo dage-

gen nicht. In einer Metaanalyse aus drei placebokontrollierten Studien zur Kalzium- und Vitamin-D-Einnahme fand sich ein 1,21-fach erhöhtes relatives Risiko für Myokardinfarkte (95% KI 1,01–1,44), ein 1,2-fach erhöhtes relatives Risiko für Schlaganfälle (95% KI 1,00–1,43,  $p=0,05$ ), und ein 1,16-fach erhöhtes relatives Risiko für die Kombination aus Myokardinfarkten und Schlaganfällen (95% KI 1,02–1,32,  $p=0,02$ ). In einer kombinierten Metaanalyse der placebokontrollierten Studien zu Kalzium- oder Kalzium- und Vitamin-D-Supplementen wurden acht Studien mit 28 072 Teilnehmern auf Studienebene eingeschlossen. Mit eingeschlossen wurden die Gruppe der WHI-CaD-Teilnehmer ohne zusätzliche eigene Kalziumsupplementierung. Bei 1384 Teilnehmern kam es zu inzidenten Herzinfarkten oder Schlaganfällen. Eine Kalziumsupplementierung oder die Supplementierung mit einer Kombination aus Kalzium und Vitamin D war mit einem 1,24-fach erhöhten relativen Risiko für Herzinfarkte verbunden (95% KI 1,07–1,45;  $p=0,004$ ) und mit einem 1,15-fach erhöhten relativen Risiko für die Kombination aus Herzinfarkten und Schlaganfällen (95% KI 1,03–1,27,  $p=0,004$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass die Einnahme von Kalzium-Supplementen mit oder ohne zusätzliche Einnahme von Vitamin D mit einer geringen Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse und besonders für Herzinfarkte einhergeht. Die Autoren gehen ferner davon aus, dass diese Assoziation bei der WHI-CaD-Studie durch die zusätzliche Einnahme von Kalziumsupplementen durch die Teilnehmer abgeschwächt wurde.

### Kommentar

Mark Bollands Reanalyse der WHI-Studie zu kardiovaskulären Ereignissen bei Patientinnen ohne vorherige Kalziumsupplementierung und die begleitende Metaanalyse der bisherigen Studien zur Kalziumsupplementierung erhärten den Verdacht, dass eine Kalziumsupplementierung hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos schädlich sein kann. Die Analysen werfen aber mehr Fragen auf als sie klären. Denn in der WHI-Studie war für

das erhöhte kardiovaskuläre Risiko nicht die Höhe der Gesamtkalziumzufuhr, sondern die Tatsache einer neu begonnenen Supplementierung mit Kalzium per se der entscheidende Faktor. Für die 46% der Patientinnen, die keine Kalzium- und Vitamin-D-Supplemente vor Randomisierung eingenommen hatten, erhöhte sich das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, wohingegen die Kalzium- und Vitamin-D-vorsupplementierten Patientinnen auch bei einer zusätzlichen Kalziumgabe von 1000 mg täglich keine Veränderung ihres kardiovaskulären Risikos erfuhren. Das ist schwierig zu verstehen. Erhöht sich mein kardiovaskuläres Risiko auch dadurch, dass ich morgens eine Flasche kalziumreichen Mineralwassers trinke? Ohne weitere Studien wird sich die Frage nicht klären lassen, ob eine hohe Gesamtaufuhr von Kalzium oder eine bestimmte Art und Weise der Kalziumzufuhr ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bedingen, und ob sich die bisherigen Post-hoc-Beobachtungen in einer Studie mit kardiovaskulärem Risiko als primärem Endpunkt bestätigen lassen. Solche Studien sind angesichts der vorliegenden Daten wichtig und notwendig.

## Verbesserung der Rückenmuskulatur und der Lebensqualität durch eine Aufrichtungsorthese

Pfeifer M, Kohlwey L, Begerow B, Minne HW. Effects of Two Newly Developed Spinal Orthoses on Trunk Muscle Strength, Posture, and Quality-of-Life in Women with Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2011 Jun 15. [Epub ahead of print]

**Evidenzgrad 2+ SIGN**

**Fragestellung und Methoden:** Pfeifer et al. haben eine prospektive randomisierte Überkreuz-Studie zum Vergleich der Wirkung von zwei spinalen Orthesen bei Patienten mit Wirbelkörperfrakturen durchgeführt. Gemessen wurde die Rumpfmuskelkraft, der Kyphosewinkel, die Körpergröße, die Körperschwankung und Parameter der Lebensqualität wie Schmerzen, Wohlbefinden und funktionelle Einschränkungen im täglichen Leben.

**Ergebnisse:** Das Tragen einer Spinomed®- oder Spinomed active®-Orthese über einen Zeitraum von sechs Monaten führte zu einer 72%igen bzw. 64%igen Zunahme der Rückenextensorenkraft ( $p < 0,01$ ), einer 44%igen bzw. 56%igen Zunahme der abdominalen Beugekraft ( $p < 0,01$ ), einer jeweils elfprozentigen Abnahme des Kyphosewinkels ( $p < 0,01$ ), einer 23%igen bzw. 20%igen Abnahme der Körperschwankung ( $p = 0,03$  und  $p = 0,02$ ), einer 19%igen bzw. 18%igen Zunahme der Vitalkapazität ( $p < 0,01$  und  $p = 0,03$ ), einer 41%igen bzw. 47%igen Abnahme der durchschnittlichen Schmerzen ( $p < 0,01$ ), einer 18%igen Zunahme des Wohlbefindens ( $p < 0,01$ ) und einer 49%igen bzw. 54%igen Verminderung der Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens. Die Akzeptanz der Orthesen war gut. Die Abbruchrate war mit sieben Prozent relativ gering.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass der Gebrauch einer Orthese eine effiziente nichtpharmakologische Therapiemaßnahme bei einer Osteoporose mit Wirbelkörperfrakturen darstellt.

## Kommentar

Die Randomisierung betrifft nur den Vergleich der beiden Orthesen, nicht den der Orthesen gegen eine Kontrollgruppe. Insofern lässt sich der Nutzen im Verlauf nur unkontrolliert gegenüber einem Verlauf ohne Orthese beurteilen. Wichtig wären gerade hier im Hinblick auf die Repräsentativität der Daten ergänzende Studien aus Anwendungsbeobachtungen außerhalb einer umschriebenen selektiven Studiensituation.

## Systematischer Review und Metaanalyse zur Langzeittherapie mit Bisphosphonaten ohne klare Empfehlung

Fraser LA, Vogt KN, Adachi JD, Thabane L. Fracture risk associated with continuation versus discontinuation of bisphosphonates after 5 years of therapy in patients with primary osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2011; 7: 157–166. Epub 2011 May 9.

**Evidenzgrad 1++ SIGN**

**Fragestellung und Methoden:** Fraser et al. haben die verfügbaren Evidenzen zur Langzeittherapie mit Bisphosphonaten über einen Zeitraum von mehr als fünf Jahren bei einer Osteoporose in einem systematischen Review und einer Metaanalyse analysiert. Die Autoren führten dazu eine Analyse in MedLine, EMBase, CENTRAL, CINHAHL und AgeLine bis zum Februar 2010 durch. Analysiert wurden randomisierte kontrollierte Studien und nicht-randomisierte kontrollierte Studien mit postmenopausalen Frauen oder Männern im Alter von 50 und mehr Jahren mit einer Osteoporose, die nach einer mindestens fünfjährigen Therapie mit Bisphosphonaten die Therapie pausierten oder fortsetzten. Von 1188 identifizierten Artikeln, erfüllten nur drei Studien mit 1443 Probanden die Einschlusskriterien.

**Ergebnisse:** Es fand sich keine signifikante Beziehung zwischen der Frakturinzidenz und der Beendigung einer Therapie über fünf Jahre hinaus. Bei den klinischen nicht-vertebralen Frakturen betrug das relative Risiko 0,97 (95% KI 0,77–1,23). Bei den klinischen vertebraalen Frakturen betrug das relative Risiko 0,61 (95% KI 0,32–1,19). Bei den morphometrischen vertebraalen Frakturen betrug das relative Risiko 0,90 (95% KI 0,5–1,64). Es fanden sich keine Unterschiede in der Inzidenz unerwünschter Wirkungen.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass sie keine Unterschiede im Frakturrisiko oder für das Risiko unerwünschter Wirkungen in Bezug auf eine Fortsetzung oder Pausierung der Bisphosphonate finden konnten. Sie betonen aber, dass die kleine Probandenzahl und die limitierte Qualität

der verfügbaren Studien derzeit keine sicheren Rückschlüsse zulässt.

## Kommentar

Die Frage der besseren Frakturreffizienz einer fortgesetzten versus einer intermittierenden Therapie mit Bisphosphonaten ist ungeklärt. Das gilt erst recht für den Nutzen einer Umstellung auf andere Osteoporosetherapeutika. In diesem Jahr beginnt in Deutschland eine durch das Bundesministerium für Forschung und Entwicklung unterstützte Studie, die bei einer mehr als vierjährigen Vortherapie mit Bisphosphonaten bei 7000 Personen randomisiert und verblindet überprüft, wie hoch die Frakturrate bei einer Weitertherapie oder einer Therapiepause (Placebo) ist (BILANZ-Studie). Die Studie soll zur Klärung der Modalität einer Langzeittherapie beitragen.

## Mehr Stressfrakturen bei geringen Vitamin-D-Konzentrationen

Burgi AA, Gorham ED, Garland CF et al. High serum 25-hydroxyvitamin D is associated with low incidence of stress fractures. *J Bone Miner Res* 2011 Jun 22. doi: 10.1002/jbmr.451. [Epub ahead of print]

**Evidenzgrad 3b Oxford**

**Fragestellung und Methoden:** Burgi et al. haben untersucht, ob eine Assoziation zwischen der 25-Hydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub>-Serumkonzentration und der Inzidenz von Stressfrakturen besteht. Untersucht wurde dies im Rahmen einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie in einer Kohorte von weiblichen Marinerekruten. Die Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> wurde mit Hilfe des DiaSorin Radioimmunoassays retrospektiv in den Proben von 600 Frauen bestimmt, die nach der Probenentnahme eine Stressfraktur erlitten und verglichen mit der Serumkonzentration in den Proben von 600 Frauen, die keine Stressfraktur erlitten hatten.

**Ergebnisse:** Frauen, deren 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumwert in der höchsten Quintile lag, wiesen nur etwa halb so viele

Stressfrakturen auf wie Frauen, deren 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumwert in der untersten Quintile lag (Odds Ratio 0,51; 95% KI 0,34–0,76;  $p < 0,01$ ). Der Bereich der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen in der untersten Quintile betrug 1,5 bis 19,7 ng/ml mit einem Mittelwert von 13,9 ng/dl. Der Bereich der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen in der höchsten Quintile betrug 39,9 bis 112 ng/ml mit einem Mittelwert von 49,7 ng/ml.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass eine inverse Assoziation zwischen der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration im Serum und der Rate an Stressfrakturen besteht. Die Autoren empfehlen eine Anhebung der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration auf über 40 ng/dl entsprechend einer täglichen Supplementierung mit 4000 IE Vitamin D täglich.

## Kommentar

Es handelt sich um assoziative Daten mit den entsprechenden Einschränkungen der Aussagekraft. Bis zum Vorliegen randomisierter verblindeter Studien erscheint es aber aufgrund dieser Daten gerechtfertigt, bei Stressfrakturen einen Vitamin-D-Mangel konsequent zu therapieren. Die Höhe der Vitamin-D-Dosierung bleibt dagegen ungewiss. Zumindest lässt die Studie bei Annahme einer linearen Beziehung zur Frakturrate auch für sehr hohe 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen keine negativen Folgen für den Knochenstoffwechsel erkennen.

## Die Berücksichtigung von LWS- und Femur-DXA verbessert die Frakturvorhersage von FRAX®

Leslie WD, Kovacs CS, Olszynski WP et al.; CaMos Research Group. Spine-Hip T-Score Difference Predicts Major Osteoporotic Fracture Risk Independent of FRAX®: A Population-Based Report From CAMOS. *J Clin Densitom* 2011; 14 (3): 286–293. Epub 2011 Jul 1.

**Evidenzgrad 1b Oxford**

**Fragestellung und Methoden:** Das WHO Fraktur-Assessment Instrument (FRAX®) ist geeignet, das 10-Jahresrisiko für osteopo-

rotische Hauptfrakturen und proximale Femurfrakturen mit und ohne Einbeziehung der Knochendichte am Femurhals abzuschätzen. Leslie et al. haben versucht, die Abschätzung des Frakturrisikos mit FRAX® zu verfeinern, indem neben der Knochendichte am Femurhals auch die Differenz der T-Werte zwischen der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und am Schenkelhals Berücksichtigung findet. In der vorliegenden Studie wird dieser Algorithmus an einer epidemiologischen Kohorte von 4575 Frauen und 1813 Männern im Alter von 50 und mehr Jahren der Kanadischen Multizenter-Osteoporosestudie reevaluiert.

**Ergebnisse:** Für Frauen und Männer zusammen führte die Berücksichtigung der T-Wert-Differenzen zwischen LWS und Femurhals zu einer 15%igen (95% KI 7–24%) Zunahme des Risikos für osteoporotische Hauptfrakturen pro Differenz um einen T-Wert. Die Auswirkungen waren bei den Frauen stärker als bei den Männern. Innerhalb der Kohorte kam es durch die Adjustierung zu einer 5,5%igen Reklassifizierung der Risikokategorie. Geschlechts- und altersabhängige Adjustierungen, äquivalent zu den auf den Z-Werten der Knochendichte beruhenden Unterschieden, führten zu einer verbesserten Risikoklassifikation von Individuen mit einem im konventionellen FRAX®-Instrument moderat geschätzten Risiko.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass die T-Wert-Differenz zwischen der Lendenwirbelsäule und dem Schenkelhals ein von dem konventionellen FRAX®-Instrument unabhängiger Risikofaktor für osteoporotische Hauptfrakturen ist.

## Kommentar

Die Studie validiert die Einbeziehung der Diskrepanz zwischen Knochendichtemesswerten zwischen Schenkelhals und LWS als unabhängigen Risikofaktor in den FRAX®-Algorithmus und zeigt, dass die Berücksichtigung der LWS-Knochendichte zu einer Verbesserung des FRAX®-Modells führt. Neben den vorbeschriebenen Adjustierungen des FRAX®-Modells für Glukokortikoide ist dies ein weiterer Schritt, der das FRAX®-Modell an das DVO-Modell annähert.

## Getrocknete Pflaumen verbessern die Knochendichte

Hooshmand S, Chai SC, Saadat RL et al. Comparative effects of dried plum and dried apple on bone in postmenopausal women. *Br J Nutr* 2011 May 31: 1–8. [Epub ahead of print]

**Evidenzgrad 1++ SIGN**

**Fragestellung und Methoden:** Voruntersuchungen haben Hinweise für eine knochenprotektive Wirkung von getrockneten Pflaumen gezeigt. Hooshmand et al. haben deshalb 160 Frauen in den ersten zehn Jahren nach der Menopause und ohne eine Hormontherapie randomisiert entweder einer Einnahme von 100 Gramm getrockneten Pflaumen oder 100 Gramm getrockneten Äpfeln zugeteilt. Alle Teilnehmerinnen erhielten 500 mg Kalzium und 400 IE Vitamin D täglich. Die Knochendichte wurde mittels DXA an der LWS, am Radius, der Hüfte und für den Ganzkörperbereich bei Studienbeginn und bei Studienende gemessen. Zu Beginn und nach drei, sechs und zwölf Monaten wurden biochemische Umbaumarker bestimmt. Die physikalische Aktivität und die Ernährung wurden zu Beginn der Studien und nach drei, sechs und zwölf Monaten evaluiert.

**Ergebnisse:** Der Konsum getrockneter Pflaumen führte zu einer signifikanten Zunahme der Knochendichte an der Ulna und an der Wirbelsäule im Vergleich zu dem Verzehr von getrockneten Äpfeln. Nur bei dem Konsum getrockneter Pflaumen kam es im Vergleich zu den Ausgangswerten zu einer Abnahme der Knochenumbaumarker inklusive der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase und der Tartratresistenten sauren Phosphatase-5b.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass der Konsum getrockneter Pflaumen bei postmenopausalen Frauen eine anti-resorptive Wirkung hat und die Knochendichte verbessert.

## Kommentar

Auf der Suche nach Naturprodukten mit knochenfestigender Wirkung scheinen getrocknete Pflaumen vielversprechend zu sein. Ob und in welchem Ausmaß sich durch den Verzehr von getrockneten Pflaumen tatsächlich auch Frakturen verhindern lassen und ob es umgekehrt auch unerwünschte Wirkungen gibt, müssen weitere Studien zeigen.

## Wirkung von Antiresorptiva auf nichtvertebrale Frakturen

Mackey DC, Black DM, Bauer DC et al. Effects of anti-resorptive treatment on non-vertebral fracture outcomes. *J Bone Miner Res* 2011 Jun 27. doi: 10.1002/jbmr.446. [Epub ahead of print]

### Evidenzgrad 1++ SIGN

**Fragestellung und Methoden:** Makey et al. haben in dieser Analyse untersucht, wie effektiv Antiresorptiva nichtvertebrale Frakturen vermeiden können, ob die Risikoreduktion für nichtvertebrale Frakturen, die in Assoziation mit einer niedrigen Knochendichte auftreten, größer ist als für Frakturen, die weniger konsistent mit einer niedrigen Knochendichte assoziiert sind, und welche Fallzahlen in klinischen Studien erforderlich sind, um eine nichtvertebrale Fraktursenkung mit einem Antiresorptivum nachzuweisen. Für die Analyse wurden die Daten aus fünf randomisierten Frakturpräventionsstudien auf Studienebene kombiniert. Einbezogen wurden Studien mit Alendronat, Clodronat, Denosumab, Lasofosifen und Zoledronsäure. Die fünf Studien hatten zusammen 30 118 weibliche Teilnehmer. Von den Teilnehmern erlitten 2997 Frauen mindestens eine nichtvertebrale Fraktur.

**Ergebnisse:** Die antiresorptive Therapie hatte eine ähnliche Effizienz der Fraktursenkung in Bezug auf alle Frakturen (Hazard Ratio 0,76; 95 % KI 0,7–0,81), traumatische Frakturen (0,74; 95 % KI 0,57–0,96), nichttraumatische Frakturen (0,77; 95 % KI 0,71–0,83), die Gruppe der Femur-, Becken-, Bein-, Radius-, Humerus- und Schlüsselbeinfrakturen (0,73; 95 % KI 0,71–0,83), die Gruppe sonstiger nichtver-

tebraler Frakturen (0,78; 95 % KI 0,70–0,87) sowie die Gruppe aller Frakturen mit Ausnahme von Finger, Gesicht und Zehen (0,75; 95 % KI 0,70–0,81). Die Risikoreduktion war für Frakturen mit einer starken Assoziation mit einer niedrigen Knochendichte nicht größer als bei Frakturen mit einer inkonsistenten Assoziation mit der Knochendichte ( $p=0,77$ ). Eine Studie, die alle nichtvertebralen Frakturen als Endpunkt erfasst, würde zum Nachweis einer signifikanten fraktursenkenden Wirkung weniger Teilnehmer benötigen ( $n=2641$  pro Studienarm) als eine Studie, die nur die Gruppe der oben genannten sechs nichtvertebralen Frakturen als Endpunkt erfasst ( $n=3289$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass eine antiresorptive Therapie in der Lage ist, das Frakturrisiko für nichtvertebrale Frakturen unabhängig von dem Ausmaß des Traumas oder der Assoziation mit der Knochendichte zu senken. Die Ergebnisse stützen die Überlegungen, die Gesamtheit aller nichtvertebralen Frakturen als Studienendpunkt in Osteoporosestudien und in Bezug auf den Nutzen und die Kosteneffektivität von Therapie zu wählen.

## Kommentar

Die Studie bestätigt, dass es problematisch ist, nichtvertebrale Frakturen in Bezug auf die Therapie in hoch- und niedrigtraumatische Frakturen einzuordnen. Interessanterweise werden durch die Therapie auch Frakturen, wie z. B. Knöchelfrakturen gehemmt, deren prognostische Bedeutung für die Vorhersage anderer osteoporotischer Frakturen offenbar gering ist. Einschränkend ist zu sagen, dass die Aussagen der Studie nur für Personen mit einer niedrigen Knochendichte zutreffen, da dies ein Auswahlkriterium der meisten Studien war.

## Unterschiedlich langer Nachweis von Alendronsäure und Risedronsäure im Urin nach Therapieende

Peris P, Torra M, Olivares V et al. Prolonged bisphosphonate release after treatment in women with osteoporosis. Relationship with bone turnover. *Bone* 2011 Jun 30. [Epub ahead of print]

### Evidenzgrad 3b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Peris et al. haben in dieser Studie mittels HPLC die 24-Stunden-Urinausscheidung von Alendronat und Risedronat bei Patienten mit einer Osteoporose in Abhängigkeit vom Knochenumbau, der Zeitdauer der Exposition und der Zeitdauer des Absetzens untersucht. Analysiert wurden die Daten von 43 Frauen (Alter  $65 \pm 9,4$  Jahre), die zuvor mit Alendronat ( $n=36$ ) oder Risedronat ( $n=7$ ) für eine mittlere Dauer von  $51 \pm 3$  bzw.  $53 \pm 3$  Monate behandelt wurden und die die Medikation im Mittel 13,5 bzw. 14 Monaten pausiert hatten. Als Knochenumbaumarker wurden PINP und NTx gemessen. Die Urinausscheidung beider Bisphosphonate wurde zusätzlich in einer Gruppe von Frauen während einer laufenden Behandlung mit Bisphosphonaten bestimmt.

**Ergebnisse:** Alendronat ließ sich bei 41 % der zuvor mit Alendronat behandelten Frauen nachweisen. Im Gegensatz dazu ließ sich Risedronat bei keiner der zuvor mit Risedronat behandelten Frauen im Urin nachweisen. Bei den Patienten, bei denen Alendronat im Urin nachweisbar war, war die Zeitspanne der Pausierung geringer als bei den Patienten mit nichtmessbaren Urinkonzentrationen (12 [6–19] versus 21 [7–72] Monate,  $p < 0,001$ ). Nach einer mehr als 19-monatigen Pause ließ sich bei keinem Patienten Alendronat mehr im Urin nachweisen. Es fand sich eine inverse Assoziation zwischen der Dauer der Therapiepause und der Alendronatkonzentration ( $r = -0,403$ ;  $p = 0,01$ ). Diese war wiederum mit der NTx-Konzentration assoziiert ( $r = 0,39$ ;  $p = 0,02$ ). Die Urinkonzentration von Alendronat war dagegen nicht mit dem Alter, der Dauer der Bisphosphonattherapie, der Nierenfunktion oder dem Gewicht assoziiert.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass sich Alendronat im Gegensatz zu Risedronat bei vielen Patienten noch bis zu 19 Monaten nach Therapieende im Urin nachweisen lässt. Die Autoren folgern weiter, dass die Beziehung zwischen der Alendronatkonzentration im Urin, dem Knochenumbau und der Zeitdauer des Absetzens eine residuale Wirkung von Alendronat auch nach Beendigung der Therapie annehmen lässt.

## Kommentar

Die Studie spiegelt die unterschiedliche Halbwertszeit von Alendronat und Risedronat im Knochen wider. Interessant sind vor allem die Beobachtungen, dass die Dauer der Einnahme keinen Einfluss auf die Urinkonzentration hat, was für ein Steady State der Konzentration sprechen würde, und dass nach mehr als 19 Monaten kein Alendronat mehr im Urin nachweisbar war, so dass die biologische Wirkung nach dieser Zeit vermutlich nur noch gering sein dürfte.

## Validierung des „QFractureScores“ in GB – gute Übereinstimmung der erwarteten mit der tatsächlichen Frakturrate

Collins GS, Mallett S, Altman DG. Predicting risk of osteoporotic and hip fracture in the United Kingdom: prospective independent and external validation of QFractureScores. *BMJ* 2011; 342: d3651. doi: 10.1136/bmj.d3651.

### Evidenzgrad 1b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Collins et al. haben die 10-Jahres-Frakturvorhersage für osteoporotische Frakturen und proximale Femurfrakturen mit dem „QFractureScore“ anhand der Datenbasis einer prospektiven Kohorte von Patienten aus 364 Allgemeinmedizin-Praxen („The Health Improvement Network“ [THIN]) validiert. Zur Verfügung standen die Daten von 2,2 Millionen Personen im Alter von 30 bis 85 Jahren im Zeitraum von Juni 1994 bis Juni 2008 (13 Millionen Personenjahr) mit 25 208 osteoporotischen Frakturen und

12 188 proximalen Femurfrakturen. Analysiert wurde die Akkuratheit der Vorhersage von inzidenten ersten osteoporotischen Frakturen, definiert als Wirbelkörperfrakturen, distale Radiusfrakturen und proximale Femurfrakturen, und die Akkuratheit der Vorhersage von proximalen Femurfrakturen.

**Ergebnisse:** Die Diskriminierung und Kalibrierung war ähnlich gut wie die der zuvor erfolgten internen Validierung des QFractureScores. Die Akkuratheit der Vorhersage proximaler Femurfrakturen war sowohl bei den Frauen als auch den Männern besser als die Vorhersage der anderen osteoporotischen Frakturen. Bei den Frauen wurde jeweils 63 % und bei den Männern jeweils 60 % der Variabilität erklärt mit AUC-C-Werten von 0,89 bzw. 0,86. Der Risikoscore für osteoporotische Frakturen erklärte 49 % der Variabilität bei den Frauen und 38 % der Variabilität bei den Männern mit AUC-C-Werten von 0,82 bzw. 0,74. Der QFractureScore war für alle Zentilen des Risikoprofils und alle untersuchten Altersklassen gut kalibriert in Bezug auf die Übereinstimmung der erwarteten zu den beobachteten Frakturen.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass der QFractureScore ein nützliches Instrument ist, um das 10-Jahresfrakturrisiko für osteoporotische Frakturen und für proximale Femurfrakturen in Großbritannien abzuschätzen.

## Kommentar

Der QFractureScore ist konstruiert und validiert für die erste inzidente Fraktur, d. h. für eine Risikosituation ohne Vorfraktur. Insgesamt sind die C-Werte dieses rein klinischen Risiko-Scores bemerkenswert gut und den C-Werten anderer Frakturvorhersagemodelle mindestens ebenbürtig oder sogar überlegen. In der Diskussion wird erwähnt, dass man sich um einen Vergleich mit FRAX<sup>®</sup> bemüht hat, dies aber von den FRAX<sup>®</sup>-Entwicklern nicht aufgegriffen wurde. Es wird dabei von den Autoren nachdrücklich darauf hingewiesen, dass die Details der FRAX<sup>®</sup>-Analysen nicht publiziert sind und ein direkter Vergleich der Modelle somit nicht möglich ist.

## Ein Diabetes mellitus Typ 2 ist ein unabhängiges Frakturrisiko

Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC et al.; Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Group. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011; 305 (21): 2184–2192.

### Evidenzgrad 1b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Schwartz et al. haben bei älteren Erwachsenen mit einem Typ-2-Diabetes die Vorhersage von proximalen Femurfrakturen und nichtvertebralen Frakturen mit Hilfe von FRAX<sup>®</sup> und der Knochendichte am proximalen Femur untersucht. Für die Analyse wurden die Daten aus drei prospektiven Studien mit Fraktarendpunkten verwendet: der „Study of Osteoporotic Fractures (1998–2008)“, der „Osteoporotic Fractures in Men Study“ (2000–2009) und der „Health, Aging, and Body Composition“-Studie (1997–2007). Zusammen wurden die Daten von 9449 Frauen und 7436 Männern aus den USA analysiert. Primärer Endpunkt war die Inzidenz von selbstberichteten Frakturen, die durch Einsicht der radiologischen Aufzeichnungen überprüft wurden.

**Ergebnisse:** In den drei Studien waren 770 Frauen mit einem Diabetes mellitus eingeschlossen, von denen 84 eine proximale Femurfraktur und 262 eine nichtvertebrale Fraktur im Verlauf von im Mittel  $12,6 \pm 5,3$  Jahren erlitten. Bei den männlichen Studienteilnehmern hatten 1199 einen Diabetes mellitus. Davon erlitten 32 eine proximale Femurfraktur und 133 eine nichtvertebrale Fraktur im Verlauf von  $7,5 \pm 2,0$  Jahren. Die altersadjustierten Hazard Ratios pro Abfall der Femurhals-Knochendichte-T-Werte um eine Standardabweichung betragen bei den Frauen mit einem Diabetes mellitus 1,88 (95 % KI 1,4–2,5) für proximale Femurfrakturen und 1,52 (95 % KI 1,3–1,7) für nichtvertebrale Frakturen. Bei den Männern mit einem Diabetes mellitus waren die Hazard Ratios 5,7 (95 % KI 3,4–9,5) für proximale Femurfrakturen und 2,2 (95 % KI 1,7–2,7) für nichtvertebrale Frakturen. Der FRAX<sup>®</sup>-Score war bei den Teilnehmern mit einem

Diabetes mellitus ebenfalls mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden mit einer Hazard Ratio pro Zunahme des FRAX®-Scores um eine Einheit von 1,05 (95 % KI 1,03–1,07) für proximale Femurfrakturen für Frauen und 1,16 (95 % KI 1,07–1,27) für Männer mit einem Diabetes mellitus. Für die Vorhersagen von osteoporotischen Frakturen fand sich für Frauen eine Hazard Ratio von 1,04 (95 % KI 1,02–1,05) pro Zunahme des FRAX®-Scores um eine Einheit und für Männer von 1,09 (95 % KI 1,04–1,14). Bei gleichen T-Werten und gleichem Alter wiesen die Studienteilnehmer mit einem Diabetes mellitus ein höheres Frakturrisiko auf wie die Teilnehmer ohne einen Diabetes mellitus. Für proximale Femurfrakturen entsprach dies im Risiko einem T-Wert-Unterschied von 0,59 (95 % KI 0,31–0,87) bei den Frauen und 0,38 (95 % KI 0,09–0,66) bei den Männern. **Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass die Knochendichte und FRAX® bei älteren Erwachsenen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 eine Vorhersage des Risikos für proximale Femurfrakturen und nicht-vertebrale Frakturen erlaubt. Die Diabetiker haben aber bei gleichen anderen Risiken ein höheres Frakturrisiko.

## Kommentar

Die Studie belegt, dass auch ein Diabetes mellitus Typ 2 ein mäßiggradiges Frakturrisiko darstellt. In einigen Frakturvorhersagemodellen, wie zum Beispiel dem QFracture-Score, findet dies bereits Berücksichtigung.

## Metanalyse der verblindeten RCTs zur Vertebroplastie

Staples MP, Kallmes DF, Comstock BA et al. Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomised placebo controlled trials: meta-analysis. *BMJ* 2011; 343: d3952. doi: 10.1136/bmj.d3952.

Evidenzgrad 1++ SIGN

**Fragestellung und Methoden:** Staples et al. haben die individuellen Patientendaten der beiden randomisierten multizentrischen

kontrollierten Studien zur Vertebroplastie aus den USA und aus Australien in einer Metaanalyse zusammengeführt, um mit der damit erzielbaren größeren Fallzahl besser beurteilen zu können, ob Patienten mit einer Schmerzdauer von weniger als sechs Wochen oder mit einem Schmerzausmaß von 8 und mehr Punkten auf einer Skala von 0 bis 10 von einer Vertebroplastie besser profitieren als von Placebo. Insgesamt konnten in die kombinierte Analyse 209 Studienteilnehmer eingeschlossen werden, davon 78 aus Australien und 113 aus den USA. Von den Teilnehmern wiesen 57 (27 %) eine Schmerzdauer von weniger als sechs Wochen auf (Vertebroplastie, n=25; Placebo, n=32). Zu Studienbeginn hatten 99 Studienteilnehmer (47 %) starke Schmerzen (Vertebroplastie, n=50; Placebo, n=49). Als primärer Endpunkt wurde das Schmerzausmaß auf einer Skala von 0 bis 10 und die Funktion nach einem Monat anhand eines modifizierten Roland-Morris-Fragebogens definiert.

**Ergebnisse:** Bei den Studienteilnehmern mit kürzlich aufgetretenen Schmerzen betrugen die Gruppendifferenzen der Veränderungen der Scores für Schmerzen und Funktionsbeeinträchtigungen 0,1 (95 % KI –1,4 bis 1,6) und 0,2 (95 % KI –3,0 bis 3,4), respektive. Bei den Patienten mit starken Schmerzen zu Studienbeginn betrugen die Gruppendifferenzen der Scores für Schmerzen und Funktionsbeeinträchtigungen nach einem Monat 0,3 (95 % KI –0,8 bis 1,5) und 1,4 (–1,2 bis 3,9), respektive. Nach einem Monat war die Wahrscheinlichkeit einer Opiateinnahme in der Vertebroplastiegruppe höher als in der Placebogruppe.

**Schlussfolgerung:** Die Zusammenführung der individuellen Teilnehmerdaten der beiden verblindeten Studien zur Vertebroplastie mit der dadurch gegebenen verbesserten Power für Subgruppen-Analysen zeigte auch für Patienten mit erst kürzlich aufgetretenen Schmerzen oder starken Schmerzen keinen Vorteil gegenüber einer Placebothherapie.

## Kommentar

Ein Kritikpunkt nach der Publikation der beiden Einzelstudien war, dass das Schmerzausmaß und die Dauer der Fraktur nicht ausreichend in den Analysen berücksichtigt wurden. Aber auch in den durch die größere Fallzahl ermöglichten Untergruppenanalysen für das Schmerzausmaß und die Dauer seit Beginn des Schmerzes lässt sich kein Unterschied zwischen einer Vertebroplastie oder einem Placebo-Eingriff in Abhängigkeit von diesen Parametern feststellen. Im Editorial diskutiert David Wilson, dass eventuell doch die Lokalanästhesie in der Paraspinalregion in der Placebogruppe eine Rolle gespielt haben könnte, da hier eine neue Studie eine deutliche Schmerzlinderung bei immerhin einem Drittel der Patienten gezeigt hatte, die über zwei Monate anhält und die spekulieren lässt, dass die Schmerzen bei einer akuten Wirbelkörperfraktur möglicherweise unterschiedliche Ursachen haben könnten, die sowohl die Umgebung des Wirbels als auch den Wirbelkörper selbst betreffen\*.

\* Wilson DJ, Owen S, Corkill RA. Facet joint injections as a means of reducing the need for vertebroplasty in insufficiency fractures of the spine. *Eur Radiol* 2011; 21 (8): 1772–1778. Epub 2011 Apr 13.

## Größere Akzeptanz einer medikamentösen Osteoporosetherapie bei Präsentation von absoluten Frakturrisiken

Hudson B, Toop L, Mangin D, Pearson J. Risk communication methods in hip fracture prevention: a randomised trial in primary care. *Br J Gen Pract* 2011; 61 (589): 469–476.

Evidenzgrad 1++ SIGN

**Fragestellung und Methoden:** Hudson et al. haben die Akzeptanz einer Osteoporosetherapie in Abhängigkeit von der Darstellung des Risikos für proximale Femurfrakturen untersucht. Das individuelle 10-Jahresfrakturrisiko wurde Teilnehmern aus zehn Allgemeinarztpraxen in Neuseeland randomisiert entweder als relatives Risiko

oder als absolutes Risiko dargestellt. Danach wurde auch das Risiko für unerwünschte Wirkungen entweder relativ oder absolut dargestellt und die Therapieentscheidung erneut überprüft. Teilnehmer waren Frauen im Alter von 50 Jahren und älter.

**Ergebnisse:** Von den 1140 eingeladenen Frauen nahmen 393 (34%) teil. Die Akzeptanz der Behandlung war bei einer Darstellung des Nutzens einer Therapie in Bezug auf das absolute Frakturrisiko größer als bei einer Darstellung des relativen Risikos nach Adjustierung für Bildung, vorher-

gehende Osteoporosediagnose und das selbstgeschätzte Risiko (Odds Ratio 1,73; 95% KI 1,1–2,73,  $p=0,018$ ). Die Darstellung der unerwünschten Wirkungen als relatives Risiko führte zu einer häufigeren Ablehnung einer Therapie als die Darstellung als absolutes Risiko (Odds Ratio 4,89; 95% KI 2,3 bis 11,0;  $p<0,001$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass die Präsentation von Nutzen und Risiken einer Osteoporosemedikation als absolutes Risiko zu einer besseren Therapieakzeptanz führt als die Präsentation als relatives Risiko.

## Kommentar

Das Ergebnis belegt, dass die Darstellung von absoluten Risiken offensichtlich für die Therapieakzeptanz zumindest bei neuseeländischen Frauen zielführender ist als die Darstellung von relativen Risiken. Man sollte sich also nicht scheuen, mit den Patienten „Numbers needed to treat“ und „Numbers needed to harm“ zu diskutieren.



Geleitwort von Wildor Hollmann

2008. 408 Seiten, 44 Abb., 45 Tab., geb.  
€ 69,- (D) / € 71,- (A)  
ISBN 978-3-7945-2455-6

www.schattauer.de

## Bewegung ist der erste Schritt in die richtige Richtung

Martin Halle, Arno Schmidt-Trucksäss,  
Rainer Hambrecht, Aloys Berg (Hrsg.)

### Sporttherapie in der Medizin

#### Evidenzbasierte Prävention und Therapie

- **Prävention und sportmedizinische Therapie** bei den häufigsten Krankheitsbildern aus der internistischen, onkologischen, neurologisch-psychiatrischen und orthopädischen Praxis
- **Alle wichtigen Informationen** zur effektiven Überweisung der Patienten
- **Besondere Berücksichtigung** der Kontraindikationen und Komplikationen
- **Auf den Punkt gebracht:** Fazit für die Praxis am Kapitelende

#### Gesund durch Sport

Die individuell abgestimmte Sporttherapie kann sowohl eine effiziente Präventivmaßnahme als auch eine sinnvolle Ergänzung oder Alternative zur Standardtherapie bei vielen internistischen, kardiologischen, onkologischen, neurologisch-psychiatrischen und orthopädischen Krankheitsbildern sein.

In diesem interdisziplinären Werk stellen erfahrene Sportmediziner zusammen mit Fachärzten aus anderen Bereichen evidenzbasierte Behandlungsansätze der häufigsten Krankheitsbilder vor.

**Zentrale Themen:** Was bedeutet Inaktivität für das Krankheitsbild? Welche Sportarten sind geeignet? Was ist bei der Trainingsplanung zu berücksichtigen? Welche Komplikationen und Kontraindikationen sind zu beachten?

**Relevantes Hintergrundwissen:** Sporttherapeutische Grundlagen (Vorsorgeuntersuchungen, Leistungstests, Trainingssteuerung), krankheitsspezifische Infos (Epidemiologie, Diagnostik, Standardtherapie)

 **Schattauer**