



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

## Die Kombination aus prävalenten Wirbelkörperfrakturen, Alter und Knochendichte sagt Wirbelkörperfrakturen besser vorher als FRAX – Nachanalyse der FIT-Studie

Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT et al. FRAX and Risk of Vertebral Fractures: The Fracture Intervention Trial (FIT). *J Bone Miner Res* 2009 May 6. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Donaldson et al. haben untersucht, wie gut FRAX mit und ohne Einbeziehung der DXA-Messung am Schenkelhals die im Verlauf von 3,8 Jahren aufgetretenen inzidenten morphometrischen vertebraalen Frakturen in der Placebogruppe der FIT-Studie (n=3221) im Vergleich zu einer Knochendichtemessung alleine oder einer Kombination aus prävalenten vertebraalen Frakturen, einer Knochendichtemessung und klinischen Risikofaktoren vorhergesagt hätte.

**Ergebnisse:** FRAX war mit und ohne Einbeziehung einer Knochendichtemessung am Femurhals prädiktiv für die in der FIT-Studie aufgetretenen inzidenten vertebraalen Frakturen. Die Fläche unter der ROC-Kurve als Maß für die Akkuratheit der Frakturprädiktion war für die Kombination aus Knochendichte am Femurhals und FRAX mit 0,71 signifikant größer als die Fläche für die Knochendichte

am Femurhals alleine (0,68; p=0,002). Die Kombination aus prävalenten vertebraalen Frakturen, Alter und Knochendichte am Schenkelhals (Fläche unter der Kurve 0,76) war in der Vorhersage inzidenter vertebraaler Frakturen ähnlich gut wie die Kombination aus prävalenten vertebraalen Frakturen, FRAX und der Knochendichte am Schenkelhals (Fläche unter der Kurve 0,75; p=0,76), aber signifikant besser als die Kombination aus FRAX und Knochendichte ohne prävalente Wirbelkörperfrakturen (Fläche unter der Kurve 0,71; p=0,0017).

**Schlussfolgerungen:** Die Autoren folgern, dass die US-Variante des FRAX-Modells für die 10-Jahreswahrscheinlichkeit osteoporotischer Frakturen prädiktiv für inzidente vertebraale Frakturen ist. Die meisten FRAX-Risikofaktoren trugen aber nicht wesentlich zur Frakturvorhersage im FIT-Kollektiv bei. Die Kombination aus prävalenten morphometrischen Frakturen, DXA-Knochendichte am Schenkelhals und Alter war in der FIT-Studie der stärkste Prädiktor zukünftiger vertebraaler Frakturen.

### Kommentar

Die Abschätzung der 10-Jahresfrakturrate nach dem FRAX-Modell ist für proximale Femurfrakturen und osteoporotische Frakturen (Unterarmfrakturen, Oberarmfrakturen, proximale Femurfrakturen und klinische vertebraale Frakturen) modelliert. Es gibt keine standardisierten Auswertungen von FRAX für morphometrische vertebraale Frakturen. Die Autoren zeigen anhand einer Nachauswertung der Placebodaten der FIT-Studie, dass die Abschätzung des 10-Jahresfrakturrisikos für osteoporotische Frakturen mittels der US-Version von FRAX in einem Kollektiv von postmenopausalen Frauen mit einer niedrigen Knochendichte morphometrische Wirbelkörperbrüche zwar durchaus vorhergesagen kann, dass die Einbeziehung prävalenter vertebraaler Frakturen in das Modell die Vorhersage aber deutlich verbessert. In Bezug auf die Vorhersage von Wirbelkörperfrakturen kommt der Kenntnis der prävalenten vertebraalen morphometrischen Frakturen damit ein hoher Stellenwert zu. Anders sieht dies bei der Gesamtheit der osteoporoti-

tischen Frakturen aus. Hier war die Prädiktion einer Kombination aus prävalenten Wirbelkörperbrüchen, Alter und Knochendichte nicht besser als die Kombination aus FRAX und Knochendichte. In der FIT-Studie trugen von den klinischen FRAX-Risiken nur das Alter und die Frakturanamnese signifikant zur Frakturvorhersage bei. Das mag zwar teilweise an der speziellen Studienpopulation liegen. Eine ebenfalls 2009 publizierte Analyse aus der kanadischen epidemiologischen CaMOS-Studie (1) hatte aber ebenfalls gezeigt, dass eine Kombination aus prävalentem vertebraalem Frakturstatus, Lebensalter und Knochendichte akkurater ist als die Frakturvorhersage mittels FRAX und dass die in FRAX verwendeten klinischen Risikofaktoren für die Gesamtbewertung des Frakturrisikos kaum einen nennenswerten Beitrag für die Gesamtpopulation liefern, wenn die Knochendichte und der vertebraale Frakturstatus im Modell enthalten sind. Zusammen legen diese Studien nahe, dass erstens die Knochendichtemessung auch in der FIT-Studie einen von klinischen Risikofaktoren und dem Frakturstatus unabhängigen Beitrag zur Bestimmung des vertebraalen Frakturrisiko liefert und zweitens die Einbeziehung prävalenter morphometrischer vertebraaler Deformitäten gegenüber FRAX eine deutliche Verbesserung der Frakturvorhersage vertebraaler Frakturen mit sich bringt. Beide Elemente sind im DVO-Risikovorhersage-Modell 2009 enthalten und belegen die prognostische Aussagekraft des derzeitigen DVO-Modells.

### Literatur

1. Chen P, Kregge JH, Adachi JD et al.; The CaMos Research Group. Vertebral Fracture Status and the World Health Organization (WHO) Risk Factors for Predicting Osteoporotic Fracture Risk. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (3): 495–502 (Evidenzgrad 2b Oxford).

## Kristallgröße und Kollagenreifung – von der Knochendichte unabhängige Risiken für osteoporotische Frakturen?

Gourion-Arsiquaud S, Faibish D, Myers E et al. Use of FTIR Spectroscopic Imaging to Identify Parameters Associated with Fragility Fracture. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (9): 1565–1571.

**Evidenzgrad 4 Oxford**

**Fragestellung und Methoden:** Gourion-Arsiquaud et al. haben untersucht, ob Unterschiede der Knochenmatrix unabhängig von der Knochendichte zum Frakturrisiko beitragen. Dazu wurde kortikaler und spongioser Knochen aus Beckenkammbiopsien von 32 postmenopausalen Frauen mit Frakturen und 22 Frauen ohne Frakturen mittels Fourier-Transformations-Infrarotspektroskopie (FTIR) auf den Mineralgehalt, die Mineralkristallgröße und -perfektion sowie die Kollagenreifung anhand der Kollagen-Crosslink-Ratio untersucht.

**Ergebnisse:** Der Knochen der Frauen mit Frakturen wies einen höheren Kollagenreifungsgrad im kortikalen und spongiosen Knochen auf als der Knochen der Frauen ohne Frakturen. Bei den Frauen mit Frakturen fanden sich auch ein höherer Quotient aus Mineral zu Matrix in der Kortikalis und eine größere Kristallgröße in der Spongiosa. Die Knochendichte am proximalen Femur war ebenfalls mit dem Frakturrisiko assoziiert. Das mit den Matrixparametern assoziierte erhöhte Frakturrisiko blieb aber nach Adjustierung für die Knochendichte bestehen.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass Matrixparameter unabhängig von der Knochendichte einen Einfluss auf das Frakturrisiko haben, und dass diese Parameter in Hinblick auf ihre therapeutische Beeinflussbarkeit näher untersucht werden sollten.

### Kommentar

Die Studie ist eine interessante klinische „Pionierarbeit“, die andeutet, dass bei einer Osteoporose Unterschiede in der Matrixkomposition unabhängig von der Knochen-

dichte zum Frakturrisiko beitragen könnten. Neben der Ebene der Mikroarchitektur, die derzeit vor allem bildgebend sehr intensiv in Hinblick auf ihre diagnostische und therapeutische Bedeutung hin erforscht wird, ist die Matrixkomposition die zweite Ebene, die erklären könnte, warum die Frakturrate bei osteoporotischen Patienten bei gleicher Knochendichte so unterschiedlich ausfallen kann. Die Arbeit erhebt aufgrund ihres Pioniercharakters sicherlich keinen Anspruch auf eine unmittelbare Anwendbarkeit, da die Probenzahl klein ist, die Proben nicht repräsentativ sind, Art und Zahl der Frakturen unklar sind und eine Validierung der Daten aussteht. Auch ist in die Regressionsanalyse neben der Knochendichte nur das Lebensalter eingeflossen. Es ist also gut denkbar, dass bereits bekannte Risikofaktoren, wie z. B. der Knochenumbau oder klinische Risikofaktoren diese Matrixunterschiede abbilden und für die praktische Nutzung aufgrund der Invasivität der Bestimmung dieser Matrixparameter diesen vorzuziehen wären. Aus pathophysiologischer Sicht wären die Daten aber auch dann interessant, da sie helfen könnten, ein weiteres Teil aus dem Puzzle derjenigen Faktoren zu finden, die die biomechanische Stabilität des Knochens bei einer Osteoporose bestimmen.

## Bei älteren Männern sind biochemische Knochenumbaumarker ein mit der Knochendichte assoziierter Prädiktor nichtvertebraler Frakturen

Bauer DC, Garnero P, Harrison S et al. for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Biochemical Markers of Bone Turnover, Hip Bone Loss and Fracture in Older Men: The MrOS Study. *J Bone Miner Res* 2009 May 19. [Epub ahead of print]

**Evidenzgrad 2b Oxford**

**Fragestellung und Methoden:** Bauer et al. haben in der „Osteoporotic Fractures in Men“-Studie (MrOS) den Einfluss eines hohen Knochenumbaus auf die Änderung der Knochendichte am proximalen Femur und auf das Risiko nichtvertebraler Frakturen im

Verlauf von fünf Jahren untersucht. In die Studie waren 5995 Männer im Alter von mehr als 65 Jahren eingeschlossen. Knochenumbaumarker (Typ-I-Kollagen-N-Propeptid [PINP], Beta-C-Terminales-Crosslink-Telopeptid von Typ-I-Kollagen [BetaCTX], Tartrat-resistente saure Phosphatase Isoenzym 5b [TRACP5b]) wurden aus den zu Studienbeginn nüchtern entnommenen und bei  $-190^{\circ}\text{C}$  eingefrorenen Blutproben bei 384 Männern mit nichtvertebralen Frakturen (inklusive 72 proximalen Femurfrakturen) und bei 947 randomisiert ausgewählten Männern ohne Frakturen gemessen.

**Ergebnisse:** Die Probanden, deren PINP-Messwerte im höchsten Quartil lagen ( $>44,3\text{ ng/ml}$ ) verloren mit 0,5 Prozent pro Jahr signifikant mehr Knochen am proximalen Gesamtfemur als die Probanden, deren Messwerte in den PINP-Quartilen 2–4 lagen (0,3% Knochendichteverlust pro Jahr,  $p=0,01$ ). Auch war das Frakturrisiko bei einer PINP-Konzentration im obersten Quartil gegenüber einer Konzentration in den drei niedrigeren PINP-Quartilen in Bezug auf proximale Femurfrakturen (HR 2,13; 95% KI 1,23–3,68) und nichtvertebrale Frakturen (HR 1,57; 95% KI 1,21–2,05) signifikant erhöht. Ein erhöhtes Frakturrisiko im Vergleich zu den Personen mit niedrigeren Messwerten wiesen auch die Probanden auf, deren Beta-CTX-Messwerte im obersten Quartil lagen (HR für proximale Femurfrakturen 1,76; 95% KI 1,04–2,98, HR für nichtvertebrale Frakturen 1,29; 95% KI 0,99–1,69). Für TRACP5 fand sich keine Assoziation mit dem Frakturrisiko. Allerdings waren alle Assoziationen der biochemischen Umbaumarker mit dem Frakturrisiko nach Adjustierung für die Ausgangsknochendichte nicht mehr signifikant.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass ein hoher biochemisch gemessener Knochenumbau bei Männern mit einem größeren Knochendichteverlust am proximalen Femur und einer erhöhten nichtvertebralen Frakturrate einhergeht. Der hohe Knochenumbau war aber kein von der Knochendichte unabhängiger Risikofaktor für Frakturen.

## Kommentar

Die Inzidenz nichtvertebraler Frakturen ist bei den älteren Männern der MrOS-Studie bei hohen Konzentrationen von PINP und Beta-CTX erhöht. Es fand sich aber keine additive prognostische Aussage über die Ausgangsknochendichte und die klinischen Risiken hinaus. Meier et al. (1) hatten in der Dubbo-Studie im Verlauf von sechs Jahren in einer ähnlichen Fall-Kontrollstudie für Serum-CTX und PINP auch ohne Adjustierung für die Knochendichte keine Assoziationen dieser Umbaumarker mit osteoporotischen Frakturen beobachtet. Dagegen waren in dieser Studie wiederum höhere Serum-ICTP-Werte auch unabhängig von der Knochendichte prädiktiv für Frakturen gewesen. Getrennte Analysen für die Prädiktion von Wirbelkörperfrakturen liegen aus beiden Studien nicht vor. Letztlich muss konstatiert werden, dass auf der Grundlage dieser noch sehr heterogenen Daten eine routinemäßige Anwendung von Knochenumbauparametern zur Verbesserung der Frakturrisikovorhersage bei Männern derzeit nicht zu empfehlen ist.

## Literatur

1. Meier C, Nguyen TV, Center JR et al. Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men: the dubbo osteoporosis epidemiology study. *J Bone Miner Res* 2005; 20 (4): 579–587 (Evidenzgrad 2b nach den Oxford-Kriterien).

## Interaktion des Frakturrisikos einer Aromatase-Inhibitor-Therapie mit anderen Frakturrisiken

Rabaglio M, Sun Z, Price KN et al. for the BIG 1–98 Collaborative and International Breast Cancer Study Groups. Bone fractures among postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer treated with 5 years of letrozole or tamoxifen in the BIG 1–98 trial. *Ann Oncol* 2009; 20 (9): 1489–1498. Epub 2009 May 27.

Evidenzgrad 2b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Rabaglio et al. haben in der „Breast International Group (BIG) 1–98“-Studie die Inzidenz und das zeitliche Auftreten von Knochenfrakturen bei postmenopausalen Frauen mit einem hor-

monresponsiven frühen Mamma-Karzinom unter einer fünfjährigen adjuvanten Therapie mit Tamoxifen oder Letrozol untersucht. In die Studie eingeschlossen waren 4895 Patienten. Die Verlaufszeit betrug 60,3 Monate. Informationen zu Knochenbrüchen (Ausmaß, Ursache, Lokalisation) wurde alle sechs Monate abgefragt.

**Ergebnisse:** Die Inzidenz von Knochenfrakturen war bei den Frauen mit einer Letrozoltherapie höher (228 von 2448 Frauen, entsprechend 9,3%) als bei den Frauen mit einer Tamoxifentherapie (160 von 2447 Frauen, entsprechend 6,5%). In beiden Studiengruppen traten am häufigsten Unterarmfrakturen auf. Erwartungsgemäß waren auch in dieser Population in multivariaten Analysen die wichtigsten bekannten Frakturprädiktoren wie Lebensalter (Alter > 55 Jahre HR 1,48; 95% KI 1,1–2,0) und prävalente Frakturen (HR 1,9; 95% KI 1,16–2,57) prädiktiv für das Auftreten von klinischen Frakturen. Aber auch nach Adjustierung für diese Faktoren war eine Therapie mit Letrozol mit einem mäßigen unabhängigen Risiko für Frakturen von 1,4 (95% KI 1,14–1,71) im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen verbunden.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass eine Therapie mit Letrozol konsistent zu anderen Studien mit Aromataseinhibitoren mit einem höheren Frakturrisiko verbunden ist als eine Therapie mit Tamoxifen, und dass eine individuelle Nutzen-Risikobewertung in Hinblick auf den Einsatz dieser Medikamente erfolgen sollte.

## Kommentar

Dass eine Therapie mit Aromatasehemmern ein Risikofaktor für Frakturen ist, ist gut belegt (1). Bisher gab es aber keine Analysen zur Interaktion dieses Risikos mit anderen klinischen und messtechnischen etablierten Frakturrisiken. Eine solche Analyse wird in dieser Studie zumindest teilweise präsentiert. Die Studie bestätigt, dass bei Frauen mit einer Aromatasehemmertherapie das Frakturrisiko wesentlich durch die übrigen klinischen Risiken mitbestimmt wird. In der aktualisierten Version der DVO-Leitlinie 2009 wird dies bereits berücksichtigt. Aber auch nach Adjustierung für andere klinische Risikofaktoren war eine Therapie mit Letro-

zol mit einem mäßigen unabhängigen Risiko für Frakturen von 1,4 (95% KI 1,1–1,7) im Vergleich zu einer Therapie mit Tamoxifen verbunden. Das Ausmaß des unabhängigen Risikos für Frakturen gegenüber nicht mit Tamoxifen behandelten Frauen dürfte allerdings aufgrund der partiellen knochenprotektiven Wirkung von Tamoxifen vermutlich niedriger ausfallen. Auch die Frage des Ausmaßes der Unabhängigkeit des Frakturrisikos von der Knochendichte bleibt in dieser Studie ungeklärt. Der BMI als bester klinischer „Surrogatparameter“ für die Knochendichte war in dieser Studie kein unabhängiges Frakturrisiko. Allerdings ist die für die Analyse gewählte Dichotomisierung der BMI von kleiner und größer 30 kg/m<sup>2</sup> in Bezug auf die Frakturrisikoanalyse ungewöhnlich hoch.

## Literatur

1. Saad F, Adachi JD, Brown JP et al. Cancer Treatment-Induced Bone Loss in Breast and Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2008 Oct 27. *J Clin Oncol* 2008; 26 (33): 5465–5476. Epub 2008 Oct 27 (Evidenzgrad SIGN 1+).

## Nutzen eines DXA-Monitoring unter einer Bisphosphonat-Therapie

Bell KJ, Hayen A, Macaskill P et al. Value of routine monitoring of bone mineral density after starting bisphosphonate treatment: secondary analysis of trial data. *BMJ* 2009; 338:b2266. doi: 10.1136/bmj.b2266.

Evidenzgrad 2b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Bell et al. haben in einer Nachanalyse der FIT-Studie den Nutzen einer Knochendichtemessung zum Monitoring einer Bisphosphonattherapie untersucht. Die Daten wurden mit Hilfe einer „Mixed Model“-Analyse analysiert. In der FIT-Studie (Fracture Intervention Trial) waren 6459 postmenopausale Frauen mit einer erniedrigten Knochendichte im Zeitraum von Mai 1992 bis Mai 1993 randomisiert einer Therapie mit Alendronat oder Placebo zugeteilt worden. Knochendichtemessungen wurden am proximalen Femur und an der Lendenwirbelsäule zu Beginn und jährlich nach Studienbeginn durchgeführt. Die primären Zielparame- ter der Nachanalyse von

Bell et al. waren die (behandlungsbezogene) interindividuelle Variabilität und die (messwertbezogene) intraindividuelle Variabilität der Veränderungen der Knochendichte im Studienverlauf.

**Ergebnisse:** Unter einer Alendronattherapie kam es im Verlauf von drei Jahren zu einer mittleren Zunahme der Knochendichte am proximalen Femur von 0,03 g/cm<sup>2</sup>. Bei 97,5 Prozent der Probandinnen nahm die Knochendichte am proximalen Femur innerhalb von drei Jahren um 0,019 g/cm<sup>2</sup> oder mehr zu. Die interindividuelle Variabilität der Alendronatwirkung in Bezug auf die Knochendichteänderung war klein im Vergleich zu der intraindividuellen Variabilität.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass ein Monitoring der Knochendichte in den ersten drei Jahren einer Therapie mit Bisphosphonaten unnötig ist und zu falschen Schlussfolgerungen führen könnte.

## Kommentar

Ein erniedrigter DXA-Knochendichtemesswert ist die Grundlage der klinischen Diagnose einer Osteoporose und einer effizienten medikamentösen Osteoporose-Therapie. Die Knochendichtemessung liefert auch einen von den klinischen Risikofaktoren unabhängigen wertvollen Beitrag zur individuellen Abschätzung des 10-Jahresfrakturrisikos. Wiederholungsuntersuchungen der Knochendichtemessung erlauben sowohl über die Beurteilung des absoluten Knochendichtemesswertes als auch den Verlust der Knochendichte im Verlauf im Kontext mit den klinischen Risiken eine gezielte, an das absolute Frakturrisiko angepasste Einleitung einer medikamentösen Therapie bei Risikopatienten. Viele Studien in den letzten Jahren haben dagegen nahegelegt, dass eine Knochendichtemessung nur sehr eingeschränkt zum individuellen Monitoring der Wirkung von Bisphosphonaten geeignet ist. Denn die fraktursenkende Wirkung der Bisphosphonate bildet sich nur zum kleinen Teil über eine Zunahme der Knochendichte ab. Auch wenn viele Ärzte und Patienten immer noch fälschlicherweise den Erfolg einer Bisphosphonattherapie an der Zunahme der Knochendichte messen, weisen die

Leitlinienempfehlungen des DVO bereits seit dem Jahr 2003 darauf hin, dass Änderungen der Knochendichte unter einer Bisphosphonattherapie nur sehr eingeschränkt zum Monitoring des Frakturrisikos verwendet werden können, und dass Patienten, deren Knochendichte unter einer Bisphosphonattherapie nicht ansteigt, keinesfalls Therapieversager sind. Dennoch ist es nicht korrekt, daraus die Schlussfolgerung zu ziehen, dass ein Monitoring der Knochendichte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden, gar keine prognostischen Aussagen erlaubt. Denn es gibt einige Patienten, bei denen die Knochendichte auch unter einer Therapie mit Bisphosphonaten im Verlauf von zwei Jahren signifikant um fünf Prozent oder mehr abfällt. Diese Patienten haben ein höheres Frakturrisiko als die Patienten, bei denen die Knochendichte sich nicht ändert oder ansteigt. Diese Patienten sind aber vermutlich kaum in der Analyse von Bell et al. enthalten, weil die Studienkriterien der FIT-Studie vorsehen, dass Patienten mit einem Knochendichteverlust von > 8 % über ein Jahr, > 10 % über zwei Jahre und > 12 % über drei Jahre aus der Studie ausgeschlossen wurden. Nelson Watts und Kollegen weisen in einer Stellungnahme zu der Studie (1) darauf hin, dass in anderen gut dokumentierten und kontrollierten Studien wie z. B. der FACT-Studie immerhin drei Prozent aller Patienten unter einer Alendronattherapie und sieben Prozent der Patienten unter einer Risedronattherapie im Therapieverlauf eine signifikante Abnahme der Knochendichte am proximalen Gesamtfemur gezeigt hatten. Eine Abnahme der Knochendichte unter Therapie ist also nicht selten. Die Gründe für einen Abfall der Knochendichte im Verlauf sind vermutlich divers. Sie schließen neben möglichen Zufälligkeiten zusätzliche sekundäre Ursachen mit einer ungünstigen Dynamik auf den Knochenstoffwechsel, eine Non-compliance und eine Malabsorption mit ein. Möglicherweise besteht in einigen Fällen auch eine tatsächliche Resistenz gegenüber einer Bisphosphonattherapie. Zusammenfassend bestätigen die Analysen von Bell und Kollegen, dass ein individuelles Monitoring einer Bisphosphonattherapie mit Hilfe der Knochendichtemessung nicht sinnvoll ist. Die Schlussfolgerung, dass eine wiederholte Knochendichtemessung während der

ersten drei Jahre einer Bisphosphonattherapie gar nicht sinnvoll ist, lässt sich aus den präsentierten Daten aber nicht ableiten, da signifikante Abnahmen der Knochendichte unter einer Therapie beobachtet werden, die mit einem prognostisch schlechteren Verlauf verbunden sind und entsprechende Handlungskonsequenzen wie eine Überprüfung von Compliance und möglicher Ursache und ggf. eine Umstellung der Therapie nach sich ziehen können. Allerdings ist die Evidenz der Effektivität dieser Handlungsempfehlungen derzeit nur schwach und es sind weitere Studien erforderlich, die zeigen, ob sich das erhöhte Frakturrisiko einer Knochendichtedehnahme unter Therapie durch eine Umsetzung dieser Handlungsempfehlungen auch tatsächlich senken lässt.

## Literatur

1. Watts NB, Lewiecki EM, Bonnick SL et al. Clinical value of monitoring BMD in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (10): 1643–1646.

## Reproduzierbarkeit von biochemischen Messungen des Knochenumbaus in der klinischen Praxis

Schafer AL, Vittinghoff E, Ramachandran R et al. Laboratory reproducibility of biochemical markers of bone turnover in clinical practice. *Osteoporos Int* 2009 Jun 9. [Epub ahead of print]

### Evidenzgrad 2b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Schafer et al. haben die Inter- und Intraassay-Variabilität von Messungen der Knochenumbaumarker N-Telopeptid im Urin (NTX) und der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase (BAP) im Serum unter Alltagsbedingungen untersucht. Dazu wurden Serum- und Urinproben von fünf postmenopausalen Frauen gepoolt, aliquotiert und identische Untersuchungsproben über einen Zeitraum von acht Monaten an fünf verschiedenen Untersuchungszeitpunkten an sechs kommerzielle Laboratorien in den USA verschickt. Beim fünften Probenversand wurden fünf identische Proben zur Analyse versandt, um die Intraassay-Variabilität zu prüfen. Die Laboratorien wussten von der Überprüfung nichts.

**Ergebnisse:** Die longitudinalen Variationskoeffizienten (CVs) lagen zwischen 5,4% und 37,6% für NTX und 3,1% und 23,6% für BAP, respektive. Die Intraassay-CVs lagen zwischen 1,5% und 17,2% für NTX. Im Vergleich zu dem Osteomark NTX Assay wies der Vitros ECi NTX-Assay eine signifikant bessere longitudinale Reproduzierbarkeit (mittlere CV 7,2% versus 30,3%,  $p < 0,0005$ ) und eine bessere Intraassay-CV auf (mittlere CV 3,5% versus 12,7%,  $p < 0,0005$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass die Reproduzierbarkeit von NTX im Urin und von BAP im Serum zwischen verschiedenen Laboranbietern in den USA erheblich variiert.

## Kommentar

Die Studie zeigt, dass es in der Praxis derzeit noch eine erhebliche Variabilität der Messergebnisse von biochemischen Knochenumbaumarkern gibt, die den klinischen Nutzen dieser Messungen außerhalb von Studien einschränkt. Der unter Studienbedingungen am besten belegte Nutzen der biochemischen Umbaumarker ist der eines unabhängigen Risikofaktors für Frakturen bei Frauen, deren Messwerte im ersten Quartil des jeweiligen Messparameters liegen. Leider wurde in der Studie nur jeweils eine Konzentration der Umbaumarker im mittleren Messbereich untersucht. Es lässt sich deshalb nicht eindeutig ableiten, mit welcher Akkuratheit die Messmethoden in der Lage gewesen wären, Probenkonzentrationen im ersten Quartil des Referenzbereichs von Probenkonzentration in den übrigen drei Quartilen zu unterscheiden. Die publizierten CVs lassen aber vermuten, dass die Akkuratheit nicht sehr gut gewesen wäre, so dass man bis zu einer besseren Standardisierung mit routinemäßigen Bestimmungen biochemischer Knochenumbaumarker zur Bestimmung des Frakturrisikos zurückhaltend sein sollte.

## Determinanten der Effizienz der Verminderung von Frakturen durch Zoledronsäure

Eastell R, Black DM, Boonen S et al. for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Effect of once-yearly zoledronic acid 5 mg on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Jun 30. [Epub ahead of print]

### Evidenzgrad 1– SIGN

**Fragestellung und Methoden:** Eastell et al. haben in einer Nachanalyse der HORIZON-PFT-Studie (Helth Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly – Pivotal Fracture Trial) untersucht, welche Faktoren die fraktursenkende Wirkung von Zoledronat beeinflussen. An der dreijährigen HORIZON-PFT-Studie nahmen 7765 Frauen mit einer postmenopausalen Osteoporose teil. Untersucht wurde der Einfluss von Lebensalter, DXA-T-Wert, vertebralem Frakturstatus, ethnischer Zugehörigkeit, Gewicht, geografischer Region, Rauchen, Höhenverlust, Sturzanamnese, physikalischer Aktivität, Vormedikation mit Bisphosphonaten, Kreatinin-Clearance, Body-Mass-Index und der Einnahme gleichzeitiger anderer Osteoporosemedikamente.

**Ergebnisse:** Die Effizienz der Vermeidung vertebraler Frakturen war größer bei jüngeren Frauen ( $p = 0,05$ ), Frauen mit einer normalen Kreatinin-Clearance ( $p = 0,04$ ) und Frauen mit einem Body-Mass-Index (BMI) von  $25 \text{ kg/m}^2$  oder höher ( $p = 0,02$ ). In die Studie eingeschlossen waren Patienten, die über eine unbekannte Zeitdauer vor der Anwendung von Zoledronat Bisphosphonate eingenommen haben. Einschlusskriterium in die Studie war eine Pause von mindestens zwei Jahren bei einer Vortherapie länger als 48 Wochen. Bei den vortherapierten Personen fand sich für nichtvertebrale Frakturen und Hüftfrakturen eine sehr große Variabilität der Fraktursenkung, so dass hier eine Interaktion mit der Vortherapie durchaus möglich erscheint. Eine Vortherapie hatte dagegen keinen Einfluss auf die Effizienz der Senkung von Wirbelkörperfrakturen. Die Effektivität der Therapie war nicht von der Knochendichte abhängig. Einschlusskriterium war ein DXA-T-Wert von  $< -2,5$  am Femurhals oder  $< -1,5$  in Kombination mit mindestens zwei milden oder einer moderaten WK-Fraktur. Es

gab einige Patienten, die auch ohne Wirbelkörperfraktur mit einem T-Wert  $< -1,5$  eingeschlossen wurden, aber dies waren Einzelfälle. In Bezug auf das Lebensalter legen die Subanalysen nahe, dass die Effektivität der vertebraalen Fraktursenkung und der Senkung von proximalen Femurfrakturen im höheren Lebensalter abzunehmen scheint. Die verminderte relative Effektivität wird durch die absolute Zunahme der Inzidenz von Frakturen im höheren Lebensalter aber ausgeglichen, so dass die absolute Fraktursenkung sich nicht sonderlich von der bei jüngeren Patienten unterscheidet. Es fand sich eine bessere relative Effektivität der vertebraalen Fraktursenkung bei Patienten mit einem höheren BMI. Auch hier wird dies durch die höhere absolute Frakturinzidenz bei den schlanken Patienten wieder ausgeglichen. Es zeigte sich eine schlechtere Frakturreffizienz bei einer Kreatinin-Clearance  $< 60 \text{ ml/min}$  für Wirbelkörperfrakturen, aber tendenzweise auch für die nichtvertebralen Frakturen. Dies wird durch die absoluten Unterschiede in der Frakturrate nicht ausgeglichen. Die Tatsache, ob Stürze angegeben wurden oder nicht, hatte keinen Einfluss auf die Effizienz der Fraktursenkung. Andere Risiken wie Rauchen und die physikalische Aktivität hatten keinen Einfluss auf die Frakturreffizienz. Alle untersuchten Parameter mit Ausnahme des Lebensalters hatten keinen Einfluss auf die Effizienz der Fraktursenkung am proximalen Femur, auf die Effizienz der Senkung nichtvertebraler Frakturen oder auf das Ausmaß der Veränderungen der Knochendichte.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass Zoledronat bei jüngeren Frauen, Übergewichtigen Frauen und Frauen mit einer normalen Nierenfunktion vertebraale Frakturen effektiver zu hemmen scheint als bei anderen Frauen.

## Kommentar

Die Arbeit trägt wesentlich dazu bei, die Determinanten der relativen und absoluten Frakturreffizienz einer Bisphosphonattherapie zu definieren. Da es sich um Subanalysen oft ohne die nötige Power handelt, sind Einschränkungen der Aussage allerdings immer zu bedenken. Die Auswertungen sind also als „deskriptiv“ zu verstehen. Bei den Patienten

mit einer Wirbelkörperfraktur und einer Osteopenie dürfte es sicherlich einige Patienten gegeben haben, die niedrigere T-Werte als  $-1,5$  an der LWS gehabt haben, so dass die Studie, wie viele andere therapeutischen Studien in der Vergangenheit auch, keine klare Aussage dazu erlaubt, ob die therapeutische Effizienz bei einem T-Wert von  $-1,5$  am Schenkelhals generell ähnlich gut ist wie bei niedrigeren T-Werten. Die Daten bestärken aber die Annahme, dass bei Patienten mit typischen osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen auch bei einer Osteopenie eine ähnliche relative therapeutische Effizienz anzunehmen ist als bei Patienten mit niedrigeren Knochendichtemesswerten. Die Kenntnis der Determinanten der Therapieeffizienz in Kombination mit der Kenntnis des absoluten Frakturrisikos wird es zunehmend ermöglichen, zukünftig die absolute Therapieeffizienz eines Medikaments zur rationalen Grundlage einer individuellen medikamentösen Therapieentscheidung zu machen.

## Patienten mit einer Osteoporose haben eine höhere Thromboembolie-Rate

Breart G, Cooper C, Meyer O et al. Osteoporosis and venous thromboembolism: a retrospective cohort study in the UK General Practice Research Database. *Osteoporos Int* 2009 Oct 6. [Epub ahead of print]

### Evidenzgrad 3b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Breart et al. haben in der britischen „General Practice Research Database“ (GPRD) untersucht, ob Frauen mit einer Osteoporose eine höhere Rate an Thromboembolien aufweisen als Frauen ohne eine Osteoporose. Analysiert wurde die Rate an Thromboembolien bei unbehandelten osteoporotischen Frauen ( $n = 11\,546$ ), bei osteoporotischen Frauen mit einer Alendronattherapie ( $n = 20\,084$ ), bei osteoporotischen Frauen mit einer Strontiumranelat-Therapie ( $n = 2\,408$ ) und in einer Stichprobe nichtosteoporotischer Frauen ( $n = 115\,009$ ). Die Kohorten wurden mittels einer Cox Proportional Hazard Regressionsanalyse verglichen.

**Ergebnisse:** Das relative Risiko für eine venöse Thromboembolie war bei den unbehan-

delten osteoporotischen Frauen signifikant höher als bei den nichtosteoporotischen Frauen (jährliche Inzidenz 5,6 bzw. 3,2 pro 1000 Patienten-Jahre, respektive; relatives Risiko 1,75, 95 % KI 1,09–1,84). Die jährliche Inzidenz für thromboembolische Ereignisse war bei den Frauen mit einer Strontiumranelat-Behandlung oder einer Alendronat-Behandlung mit 7,0 bzw. 7,2 pro 1000 Patienten-Jahre ähnlich hoch wie bei den osteoporotischen Frauen ohne eine medikamentöse Behandlung. Die adjustierten Hazard Ratios für medikamentös therapierte versus nicht therapierte Frauen betragen für Strontiumranelat 1,09 (95 % KI 0,60–2,01) und für Alendronat 0,92 (95 % KI 0,63–1,33).

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass osteoporotische Frauen eine höhere venöse Thromboembolie-Rate aufweisen als Frauen ohne eine Osteoporose, und dass sich die Thromboembolie-Rate von mit Strontiumranelat oder Alendronat behandelten Frauen nicht von der Thromboembolie-Rate osteoporotischer Frauen ohne eine medikamentöse Therapie unterscheidet.

Vestergaard P, Schwartz K, Pinholt EM et al. Use of bisphosphonates and raloxifene and risk of deep venous thromboembolism and pulmonary embolism. *Osteoporos Int* 2009 October 27 (Epub ahead of print)

### Evidenzgrad 3b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Vestergaard et al. haben mit Hilfe verschiedener nationaler Register den Zusammenhang zwischen einer Osteoporose-Medikation und dem Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose und von Lungenembolien untersucht. In die Analyse eingeschlossen waren alle Anwender von Bisphosphonaten und anderen Osteoporose-Medikamenten im Zeitraum zwischen 1996 und 2006 ( $n = 103\,562$ ). Diese wurden mit alters- und geschlechtsadjustierten Kontrollpersonen aus den Registern ( $n = 310\,683$ ) verglichen.

**Ergebnisse:** Anwender von Alendronat, Etidronat und Risedronat hatten bereits vor Beginn der Anwendung ein erhöhtes Thromboembolierisiko, während Anwender von Raloxifen vor Beginn einer Therapie ein niedrigeres Thromboembolierisiko im Vergleich zu den Frauen gleichen Alters ohne Therapie aufwiesen (OR 0,53; 95 % KI 0,39–0,71). Personen, die Alendronat (HR 1,2; 95 % KI 1–1,43), Clodronat (HR 4,0; 95 % KI 1,47–11,2) und Etidronat (HR 1,37; 95 % KI

1,23–1,51) anwendeten, hatten ein erhöhtes Thromboembolierisiko verglichen mit den Nichtanwendern. Auch unter einer Raloxifentherapie fand sich tendenziell ein erhöhtes Thromboembolierisiko (HR 1,64; 95 % KI 0,97–2,77). Es fand sich keine Dosis-Wirkungsbeziehung mit Ausnahme von Alendronat, wo sich sogar eine inverse Beziehung zwischen der Alendronatdosis und dem Thromboembolierisiko ergab. Das Thromboembolierisiko war bei einer Therapie mit Clodronat und Etidronat höher als bei einer Therapie mit Alendronat.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass die Tatsache einer Bisphosphonattherapie mit einem erhöhten Thromboembolierisiko verbunden ist. Die Autoren sehen hierin aber keine kausale Beziehung.

## Kommentar

Eine Frau mit einer Osteoporose hat nach den Analysen aus der britischen GPRD ein 1,4-fach höheres relatives Risiko, eine Thromboembolie zu erleiden als eine Frau gleichen Alters ohne eine Osteoporose. In dem Kollektiv der Osteoporosepatientinnen gab es zwar mit 3,4 % doppelt so viele Patientinnen mit einer tiefen Venenthrombose in der Vorgeschichte als in der Nichtosteoporosegruppe. Nach Adjustierung für dieses Risiko betrug die Hazard Ratio aber immer noch 1,38 (1,03–1,86). Ein ähnlich erhöhtes relatives Risiko fand sich sowohl bei den unbehandelten als auch den medikamentös behandelten Osteoporosepatienten. Die Daten der dänischen Registerstudie legen ebenfalls ein erhöhtes Thromboembolierisiko bei einer Osteoporose nahe. Eine mögliche Erklärung der Autoren für das erhöhte Thromboembolierisiko sind die mit osteoporotischen Frakturen verbundenen Immobilitätseinschränkungen. Wenn dies so wäre, sollte es über die Vermeidung von Frakturen theoretisch sogar zu einer Abnahme von Thromboembolien bei den medikamentös behandelten Patienten kommen, was in beiden Studien nicht der Fall war. Allerdings gibt es aus beiden Analysen wenig Informationen darüber, wie lange und mit welcher Compliance die Patienten ihre medikamentöse Therapie durchgeführt haben. Eine Metaanalyse der Phase-III-Studien zu Strontiumranelat

der EMEA hatte ein relatives Risiko von 1,4 (1,0–2,0) für eine VTE gezeigt. Die dänische Registerstudie hatte zu wenige Daten, um eine getrennte Analyse für Strontiumranelat durchzuführen. Die Analyse der GPRD fand kein erhöhtes Thromboembolierisiko für Strontiumranelat, schließt aber bei einem sehr weiten Konfidenzintervall von 0,63–2,10 aufgrund der kleinen Fallzahl ein relevantes Thromboembolierisiko auch nicht aus, so dass hier weitere Daten erforderlich sind.

## Denosumab senkt die Rate an Wirbelkörper-, Schenkelhals- und anderen peripheren Frakturen

Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al.; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 20; 361 (8): 756–765. Epub 2009 Aug 11.

**Evidenzgrad 1++ SIGN in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen, Evidenzgrad 1+ in Bezug auf proximale Femurfrakturen und nichtvertebrale Frakturen**

**Fragestellung und Methoden:** Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper gegen den Rezeptor Activator von Nuclear-Factor-kappaB-Ligand (RANKL), der die Bindung von RANKL und RANK blockiert und dadurch die Bildung und Aktivität von Osteoklasten inhibiert. Vorangegangene Studien hatten gezeigt, dass Denosumab in der Lage ist, die Knochenresorption zu vermindern und die Knochendichte zu erhöhen. Cummings et al. haben in dieser Studie bei 7868 Frauen im Alter von 60 bis 90 Jahren mit einem DXA-T-Wert zwischen –2,5 und –4,0 an der Lendenwirbelsäule oder am proximalen Gesamtfemur die Wirkung von Denosumab auf die Frakturrate untersucht. Dazu wurden die Frauen für eine Zeitdauer von 36 Monaten einer Therapie mit 60 mg Denosumab oder Placebo subkutan alle sechs Monate randomisiert zugeteilt. Primärer Endpunkt war die Rate inzidenter morphometrischer Wirbelkörperfrakturen. Sekundäre Endpunkte waren nichtvertebrale Frakturen und proximale Femurfrakturen.

**Ergebnisse:** Verglichen mit Placebo reduzierte Denosumab das relative Risiko neuer morphometrisch ermittelter vertebraler Frakturen um 68%. Die kumulative Inzidenz vertebraler Frakturen betrug 2,3% in der Denosumab-Gruppe und 7,2% in der Placebo-Gruppe (relatives Risiko 0,32; 95% KI 0,26–0,41,  $p < 0,001$ ). Verglichen mit Placebo reduzierte Denosumab das Risiko von proximalen Femurfrakturen um 40%. Die kumulative Inzidenz proximaler Femurfrakturen betrug 0,7% in der Denosumab-Gruppe und 1,2% in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio 0,60; 95% KI 0,37–0,97;  $p = 0,04$ ). Denosumab reduzierte das Risiko aller nonvertebralen Frakturen um 20%. Die kumulative Inzidenz nichtvertebraler Frakturen betrug 6,5% in der Denosumab-Gruppe und 8% in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio 0,8; 95% KI 0,67–0,95;  $p = 0,01$ ). Verglichen mit Placebo fand sich unter einer Denosumab-Therapie kein erhöhtes Risiko für Karzinome, Infektionen, kardiovaskuläre Erkrankungen, eine verzögerte Frakturheilung oder eine Hypokalzämie. Osteonekrosen des Kiefers oder Nebenwirkungen der Injektionen wurden ebenfalls nicht beobachtet. Allerdings fand sich eine mit drei Prozent höhere Rate an Ekzemen im Vergleich zu 1,7% in der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Die Gesamtinzidenz einer Zellulitis war in beiden Gruppen ähnlich hoch, aber zwölf mit Denosumab behandelte Patienten (0,3%) erlitten eine schwere Form einer Zellulitis, während dies nur bei einem Patienten der Kontrollgruppe (<0,1%) der Fall war ( $p = 0,002$ ). Auch wiesen die mit Denosumab behandelten Patienten häufiger eine Flatulenz auf als die Patienten der Kontrollgruppe (2,2% vs. 1,4%,  $p = 0,008$ ). Umgekehrt kamen Stürze, die nicht zu einer Fraktur geführt hatten, bei den mit Denosumab behandelten Patienten mit 4,5% weniger häufig vor als bei den mit Placebo behandelten Patienten (5,7%).

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass eine sechsmonatliche subkutane Therapie mit Denosumab über einen Zeitraum von drei Jahren bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose zu einer Reduktion der Rate an Wirbelkörperfrakturen, proximalen Femurfrakturen und nichtvertebralen Frakturen führt.

## Kommentar

Die Studie zeigt für Denosumab eine klinisch relevante Senkung der Rate an vertebralen und nichtvertebralen Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose. Direkte Vergleichsstudien mit Bisphosphonaten liegen nicht vor. Die fraktursenkende Wirkung scheint aber für Frauen mit vergleichbaren klinischen Risiken in einem ähnlichen Effektivitätsbereich zu liegen, so dass mit Denosumab demnächst ein weiteres in Bezug auf eine Fraktursenkung gut belegtes Antiresorptivum für die Therapie postmenopausaler Frauen mit einer Osteoporose zur Verfügung stehen wird. Da Denosumab nicht über die Niere metabolisiert wird und die Zahl der osteoporotischen Patienten, die aufgrund einer eingeschränkten Nierenfunktion Kontraindikationen gegen eine Bisphosphonattherapie aufweisen, groß ist, wäre dies theoretisch eine der Patientenpopulationen, die besonders von einer Therapie mit Denosumab profitieren könnten. Das setzt allerdings entsprechende Studiendaten für eine solche Subpopulation voraus. RANKL wird auch auf Immunzellen exprimiert. In der FREEDOM-Studie fand sich keine erhöhte Infektionsrate. Allerdings war die Rate an Ekzemen und von Krankenhaus-einweisungen aufgrund einer Zellulitis in der Denosumabgruppe gegenüber der Placebo-Gruppe signifikant erhöht. Hier müssen weitere Langzeitdaten abgewartet werden, um den Stellenwert dieser möglichen Nebenwirkungen besser einschätzen zu können.

## Validierung der in FRAX verwendeten alterspezifischen Quotienten aus proximalen Femurfrakturen und anderen osteoporotischen Frakturen für Kanada – gute Übereinstimmung der beobachteten mit den erwarteten Quotienten

Leslie WD, Lix LM for the Manitoba Bone Density Program. Imputation of Ten Year Osteoporotic Fracture Rates from Hip Fractures: A Clinical Validation Study. *J Bone Miner Res* 2009 Aug 4. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** In vielen Ländern, in denen es noch keine verlässlichen Daten zur Inzidenz von klinischen osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen gibt, beruht die Schätzung der 10-Jahresrate für osteoporotische Frakturen im FRAX-Modell wesentlich auf der Annahme einer länderübergreifenden konstanten Beziehung zwischen der Rate an proximalen Femurfrakturen und anderen Frakturen für bestimmte Altersklassen. Leslie et al. haben anhand von Datenbanken überprüft, wie gut diese Annahmen mit dem tatsächlichen 10-Jahresfrakturrisiko bei postmenopausalen Frauen in Kanada übereinstimmen. Benutzt wurde eine Datenbank mit Femurhals-DXA-Messungen von 38 784 Frauen aus der Provinz Manitoba. Außerdem wurde in Datenbanken die Zahl der osteoporotischen Frakturen bei Frauen mit einer Knochendichtemessung ermittelt (431 proximale Femurfrakturen, 787 distale Radiusfrakturen, 336 klinische vertebrale Frakturen, 431 Humerusfrakturen). Die 10-Jahresfrakturrate für den proximalen Femur und osteoporotische Frakturen wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Die Gesamtpopulation wurde nach 5-Jahresintervallen und nach 0,5-er-Schritten in den T-Werten stratifiziert. Für jedes dieser Stratum wurde das Verhältnis von Hüft- zu osteoporotischen Frakturen kalkuliert und mit dem Verhältnis verglichen, das in dem FRAX-Modell anhand von Daten aus Schweden zugrundegelegt wird.

**Ergebnisse:** Mit zunehmendem Alter nahm das Verhältnis von proximalen Femurfrakturen

zu osteoporotischen Frakturen zu. In dem jüngsten Stratum betrug das Verhältnis 0,04 und in dem ältesten Stratum 0,71. Für das FRAX-Modell wurde für diese Strata ein ähnliches Verhältnis von 0,07 und 0,41 angenommen. Niedrige T-Werte waren sowohl in der kanadischen Analyse als auch im FRAX-Modell mit einem größeren Quotienten aus proximalen Femurfrakturen zu osteoporotischen Frakturen verbunden. Für 14 der 18 analysierten Strata stimmte das beobachtete Verhältnis aus proximalen Femurfrakturen und osteoporotischen Frakturen gut mit dem von FRAX angenommenen Verhältnis überein.

**Schlussfolgerungen:** Die Autoren sehen in den Studienergebnissen eine Bestätigung der Hypothese einer guten länderübergreifenden Abschätzbarkeit der Zahl der osteoporotischen Frakturen anhand der Inzidenz von proximalen Femurfrakturen und der im FRAX-Modell zugrundegelegten altersspezifischen Quotienten aus Femur- und osteoporotischen Frakturen.

### Kommentar

Die Studie validiert den aus schwedischen Daten modellierten altersspezifischen Quotienten aus proximalen Femurfrakturen und osteoporotischen Frakturen für Kanada. Eine länderübergreifende Übertragbarkeit dieses Quotienten ist wiederum eine wesentliche Voraussetzung für die Übertragbarkeit der Kalkulation von FRAX-10-Jahresfrakturdaten für osteoporotische Frakturen in den Ländern, in denen derzeit nur die Inzidenz proximaler Femurfrakturen ausreichend erfasst ist.

## Ein 18-wöchiges Training der Oberschenkelmuskulatur vermindert Stürze

Teixeira LE, Silva KN, Imoto AM et al. Progressive load training for the quadriceps muscle associated with proprioception exercises for the prevention of falls in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2009 Jun 27. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1+ SIGN

**Fragestellung und Methoden:** Teixeira et al. haben bei postmenopausalen osteoporotischen Frauen den Einfluss eines 18-wöchigen progressiven Muskelkraft- und Propriozeptions-Trainings auf die Quadrizeps-Muskelkraft und die Inzidenz von Stürzen untersucht. Dazu wurden 100 untrainierte postmenopausale Frauen im Alter von 55 bis 75 Jahren randomisiert einer Interventionsgruppe oder einer Kontrollgruppe zugeteilt. Die Teilnehmer der Interventionsgruppe unterzogen sich einem 18-wöchigen progressiven Gewichtstraining der Quadrizepsmuskulatur und einem Propriozeptionstraining und erhielten eine medikamentöse Osteoporosetherapie. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe erhielten nur eine medikamentöse Osteoporosetherapie ohne ein Training. Gemessen wurden die Muskelstärke, die Koordination, die funktionelle Mobilität und die Lebensqualität zu Beginn und am Ende des Trainings. Die Zahl der Stürze wurde 24 Wochen nach Beendigung des Trainings evaluiert.

**Ergebnisse:** 85 der 100 Frauen beendeten die Studie. Es fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen in acht der Subskalen des SF-36 ( $p=0,0018$ ), im Timed Up & Go Test ( $p<0,0001$ ), im 1-RM Test ( $p<0,0001$ ), auf der Berg Balance Skala ( $p<0,0001$ ) und in der Zahl der Stürze (relatives Risiko 0,23; 95% KI 0,10–0,68,  $p=0,0064$ ).

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass ein progressives Muskelkrafttraining der Quadrizepsmuskulatur und der Propriozeption mit einer Reduktion von Stürzen und einer Verbesserung der Muskelkraft- und Koordination einhergeht.

### Kommentar

Die Studie zeigt den Nutzen eines Trainings der Quadrizepsmuskulatur zur Vermeidung von Stürzen. Die in der Studie untersuchten Frauen waren allerdings noch recht jung. Das Ergebnis der Studie ist somit nicht ohne Weiteres auf geriatrische Patienten übertragbar. Aber auch bei diesen jüngeren Frauen erlitten in der Kontrollgruppe über einen Zeitraum von 18 Monaten hinweg immerhin 38% der Frauen einen Sturz, so dass ein Training auch in dieser Altersklasse sinnvoll ist. Die verringerte Zahl der Stürze war als End-

punkt offensichtlich nicht prädefiniert. Zumindest ist dies der Publikation nicht zu entnehmen. Dennoch ist diese Studie eine der wenigen RCTs, die bisher zur Frage der Reduktion der Sturzinzidenz durch Muskelkraft- und Koordinationstraining durchgeführt worden sind. Swanenburg et al. (1) haben 2007 eine randomisierte Studie mit allerdings nur 24 Teilnehmern im Alter von  $71 \pm 7$  Jahren publiziert, die an einem dreimal wöchentlichen 70-minütigen Resistenz-, Koordinations- und Balance-Training über drei Monate hinweg teilnahmen. Ergänzend erhielten die Teilnehmer der Studie auch Proteinsupplemente. Über eine Beobachtungsdauer von zwölf Monaten kam es zu weniger Stürzen. Bei den geringen Fallzahlen war die Studienpower für robuste Aussagen aber zu gering. Madureira et al. (2) haben 2007 eine Studie ebenfalls aus Sao Paulo, aber einer anderen Institution publiziert, bei der 66 postmenopausale Frauen im Alter von  $74 \pm 4$  Jahren über zwölf Monate hinweg randomisiert einem Balance-Training oder keiner Intervention zugeteilt wurden. In dieser Studie kam es neben einer Verbesserung der Balance auch zu einer Verminderung der Zahl von Stürzen pro Patient. Die Studie von Teixeira ist somit ein wichtiger weiterer Beleg dafür, dass sich mit einem geeigneten Balance- und Quadrizeps-Krafttraining, wenn auch personal- und kostenintensiv, tatsächlich Stürze und damit mutmaßlich auch sturzbedingte Frakturen verhindern lassen. Ein Caveat ist, dass alle bisher erfolgreichen Trainingsprogramme als Gemeinschaftstraining durchgeführt wurden und bisher für eine Anwendung zu Hause nicht validiert sind. Auch dürfte die Compliance bei häuslichen Programmen geringer sein.

### Literatur

- Swanenburg J, de Bruin ED, Stauffacher M et al. Effects of exercise and nutrition on postural balance and risk of falling in elderly people with decreased bone mineral density: randomized controlled trial pilot study. *Clin Rehabil* 2007; 21 (6): 523–534 (Evidenzgrad 1–SIGN).
- Madureira MM, Takayama L, Gallinaro AL et al. Balance training program is highly effective in improving functional status and reducing the risk of falls in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *Osteoporos Int* 2007; 18 (4): 419–425. Epub 2006 Nov 7. (Evidenzgrad 1–SIGN).

## Rauchen verdoppelt das Frakturrisiko bei jungen Männern

Taes Y, Lapauw B, Vanbillemont G et al. Early Smoking is Associated with Peak Bone Mass and Prevalent Fractures in Young Healthy Men. *J Bone Miner Res* 2009 Aug 4. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Rauchen ist ein bekannter Risikofaktoren für eine Osteoporose und Frakturen, aber die Mehrzahl der Studien ist bisher bei älteren Personen durchgeführt worden. Taes et al. haben den Zusammenhang zwischen Rauchen und Flächen- und volumetrischen Knochenparametern und der Frakturprävalenz jetzt auch bei jungen, gesunden Männern untersucht. Untersucht wurden auf Bevölkerungsebene 677 Geschwister im Alter von 25 bis 45 Jahren. Mit Hilfe einer peripheren quantitativen QCT-Messung wurden trabekuläre und kortikale Knochenparameter am Radius und zusätzlich kortikale Parameter an der Tibia erfasst. Die Flächen-Knochendichte wurde mittels DXA bestimmt. Prävalente Frakturen und die Rauchgewohnheiten wurden mittels eines Fragebogens erfasst.

**Ergebnisse:** Die Zahl der selbstberichteten Brüche war in der Gruppe der Raucher höher als in der Gruppe der Nichtraucher mit einer Odds-Ratio von 1,96 (95% KI 1,18–3,24) nach Adjustierung für das Alter, das Gewicht, die Ausbildung, den Alkoholkonsum und unter Ausschluss von Frakturen im Kindesalter. Rauchen war mit einem größeren endostalen Umfang ( $p=0,016$ ), einer verminderten Kortikalisdicke ( $p=0,02$ ), einer verminderten kortikalen Knochenfläche der Tibia und einer verminderten trabekulären und kortikalen Knochendichte am Radius verbunden. Bei den zusätzlichen Analysen fand sich eine Interaktion zwischen der Konzentration an freiem Östradiol und Rauchen in Bezug auf die kortikale Knochenfläche und -dicke.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass Rauchen bereits in einem jungen Alter mit ungünstigen Knochenparametern und einer erhöhten Frakturprävalenz einhergeht.

## Kommentar

Diese Querschnitts-Studie legt nahe, dass Rauchen schon bei jungen Männern ein mächtiger Risikofaktor für Frakturen ist und erweitert somit die Evidenz der bisherigen Studien für Männer auch auf jüngere Altersklassen. Unklar bleibt die Höhe des für die Knochendichte adjustierten relativen Frakturrisikos.

## Große Unterschiede in der FRAX-basierten Schätzung des 10-Jahresfrakturrisikos bei Männern mit einer antiandrogenen Therapie mit und ohne Einbeziehung der Knochendichte

Adler RA, Hastings FW, Petkov VI. Treatment thresholds for osteoporosis in men on androgen deprivation therapy: T-score versus FRAX. *Osteoporos Int* 2009 Jun 17. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

**Fragestellung und Methoden:** Adler et al. haben bei einer ethnisch heterogenen Population von 115 amerikanischen Männern mit einer antiandrogenen Therapie nach einem Prostatakarzinom verglichen, wie sich die Empfehlungen zu einer medikamentösen Osteoporosetherapie auf der Grundlage des „traditionellen“ Entscheidungskriteriums eines DXA-Knochendichte-T-Werts von  $< -2,5$  an der Lendenwirbelsäule, dem proximalen Femur oder dem distalen Radius von den Empfehlungen eines 10-Jahreshüftfrakturrisikos  $\geq 3\%$  oder eines 10-Jahrefrakturrisikos von  $\geq 20\%$  für osteoporotische Frakturen nach FRAX unter Einschluss der Messung am Schenkelhals und ohne Einschluss der Messung am Schenkelhals voneinander unterscheiden.

**Ergebnisse:** Das mittlere Lebensalter betrug 77 Jahre. 58% der Teilnehmer waren Afro-Amerikaner. 14,8% waren aktive Raucher. Der mittlere T-Wert am Schenkelhals betrug  $-1,4$ . Auf der Basis einer reinen DXA-Entscheidung eines T-Werts  $< -2,5$  wäre bei 38 (33%) der Männer eine Therapie eingeleitet worden. Auf der Basis eines hohen Frakturrisikos

sikos nach FRAX unter Berücksichtigung des Knochendichtemesswerts am Schenkelhals wäre bei 20 (17%) Männern eine Therapie begonnen worden. Bei einer Kalkulation des 10-Jahresfrakturrisikos nach FRAX ohne Einschluss der Knochendichte hätten dagegen 68 (54%) der Männer die Kriterien einer Therapie erfüllt. Die Überschneidung der drei durch die oben definierten Kriterien für eine Therapie ausgewählten Subpopulationen war eher gering.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass die DXA-Messung und FRAX bei Männern mit einer antiandrogenen Therapie weitgehend verschiedene Subpopulationen von Patienten erfassen.

## Kommentar

In der Studie zeigen sich sehr heterogene Interpretationen eines hohen Frakturrisikos, je nachdem ob die Knochendichtemessung alleine, FRAX ohne Knochendichtemessung oder FRAX in Kombination mit der Knochendichte am Schenkelhals zugrundegelegt wird. Zum einen ist die Konkordanz eines hohen FRAX-Risikos mit einer messtechnischen Osteoporose mäßig, was angesichts des Mangels an Daten zur therapeutischen Effizienz bei nicht erniedrigten Knochendichtemesswerten Fragen zu einer reinen Therapiestratifizierung nach FRAX aufwirft. Interessant ist aber vor allem, dass sich die derzeitigen Schätzungen des 10-Jahresfrakturrisikos nach FRAX mit und ohne Einschluss der Knochendichte erheblich unterscheiden, was unter anderem an den unterschiedlichen Modellannahmen von FRAX für unterschiedliche ethnische Populationen mit und ohne Einschluss der Knochendichte liegt. Die Studie demonstriert, dass es noch einigen Handlungsbedarf in der Standardisierung der 10-Jahresfrakturdaten mittels FRAX in speziellen Populationen mit einem erhöhten Frakturrisiko gibt.

## Thorakale Kyphose als Risikofaktor für Frakturen

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

**Evidenzgrad 2b Oxford für eine Kyphose als Risikofaktor für Frakturen, 1– SIGN für die Verminderung der Kyphoseprogredienz mit Strontiumranelat**

**Fragestellung und Methoden:** Roux et al. haben im Rahmen der SOTI- und TROPOS-Studien den Einfluss einer thorakalen Kyphose auf die Inzidenz vertebraler Frakturen und die Lebensqualität bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose untersucht. Vertebrale Frakturen wurden anhand von lateralen Thorax-Röntgenaufnahmen bei Studienbeginn und nach drei Jahren nach einem standardisierten Vorgehen erfasst. Der Kyphoseindex (KI %) war definiert als der Quotient aus dem maximalen Tiefendurchmesser der Kyphose und des Abstands zwischen den Wirbelkörpern T4 und T12 in Prozent. In den SOTI- und TROPOS-Studien wurden postmenopausale Frauen randomisiert einer Therapie mit Strontiumranelat oder Placebo zugeteilt. Eingeschlossen in die Studie waren 3218 Patienten (1594 Strontiumranelat, 1624 Placebo). Das mittlere Lebensalter der Teilnehmer betrug 73,3 Jahre. Der mittlere DXA-T-Wert betrug an der Wirbelsäule (T2–T4) –3,1 und am Schenkelhals –3,0. Die Autoren haben im Rahmen einer post-hoc-Analyse in dieser Studie auch den Einfluss einer Therapie mit Strontiumranelat auf die Progredienz einer thorakalen Kyphose untersucht.

**Ergebnisse:** In den Placebogruppen beider Studien erlitten die Studienteilnehmerinnen mit einem hohen Kyphoseindex zu Studienbeginn signifikant häufiger vertebrale Frakturen als die Frauen mit einem mäßigen Kyphoseindex (RR 1,53; 95 % KI 1,19–1,96;  $p < 0,001$ ) oder einem niedrigen Kyphoseindex (RR 1,70; 95 % KI 1,32–2,21;  $p < 0,001$ ). Ein signifikant erhöhtes Risiko fand sich auch nach Adjustierung für prävalente Frakturen, Alter, BMI und die Knochendichte (RR 1,42; 95 % KI 1,08–1,86 für einen hohen versus einen niedrigen Kyphoseindex). Es zeigte sich keine Abhängigkeit der Inzidenz nichtvertebraler inzidenter Frakturen vom Kyphoseindex. Die Veränderungen der physikalischen Domäne der Lebensqualität-Scores über drei

Jahre hinweg waren bei Frauen mit einem niedrigen Kyphoseindex günstiger als bei den Frauen mit einem hohen Kyphoseindex. Im Verlauf der drei Jahre nahm der Kyphoseindex bei allen Studienteilnehmern unabhängig vom Auftreten inzidenter vertebraler Frakturen zu. Die Zunahme des Kyphoseindex fiel aber bei den mit Strontiumranelat behandelten Patienten signifikant geringer aus als bei den mit Placebo behandelten Patienten.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass eine thorakale Kyphose bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose ein Risikofaktor für vertebrale Frakturen ist und die Lebensqualität negativ beeinflussen kann. Die Autoren folgern auch, dass die Progredienz einer thorakalen Kyphose unter einer Therapie mit Strontiumranelat geringer ist als bei einer Placebobehandlung.

## Kommentar

Die Studie zeigt, dass eine vertebrale Kyphose ein mäßiger unabhängiger Risikofaktor für vertebrale Frakturen ist. Die Ergebnisse ergänzen damit die Analysen der Rancho Bernardo Studie, bei der sich für eine thorakale Kyphose ein von Vorfrakturen, Alter und Knochendichte unabhängiges Risiko für alle inzidenten Frakturen gezeigt hatte (1). Interessanterweise fand sich auch eine verminderte Progredienz einer Kyphose unter einer Therapie mit Strontiumranelat. Die Autoren betonen, dass dies nicht an einer Abnahme der Höhe der Wirbelkörper Vorderkanten gelegen hat und auch für Frauen beobachtet wurde, bei denen im Verlauf keine inzidenten Wirbelkörperfrakturen aufgetreten sind, so dass der Mechanismus der verminderten Kyphoseprogredienz letztlich unklar bleibt. Zwar handelt es sich nur um eine post-hoc Analyse, die entsprechend vorsichtig zu werten ist. Die Beobachtung sollte aber Anlass für weitere prädefinierte Analysen des Einflusses einer antiosteoporotischen Therapie auf die Verformung der Wirbelsäule sein.

## Literatur

1. Huang MH, Barrett-Connor E, Greendale GA, Kado DM. Hyperkyphotic posture and risk of future osteoporotic fractures: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (3): 419–423. Epub 2005 Dec 5.

## Ist ein Osteoporose-Screening bei frühpostmenopausalen Frauen sinnvoll, um Frakturen zu vermeiden?

Barr RJ, Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Population screening for osteoporosis risk: a randomised control trial of medication use and fracture risk. *Osteoporos Int* 2009 Jun 30. [Epub ahead of print]

### Evidenzgrad 1– SIGN

**Fragestellung und Methoden:** Barr et al. haben 4800 Frauen in einem Alter von 45 bis 54 Jahren randomisiert im Verhältnis 1 : 1 einem Osteoporose-Screening oder keinem Screening zugeteilt. Den Frauen, deren Knochendichtmessung im untersten Quartil lag, wurde eine Hormontherapie empfohlen. Neun Jahre später wurden die Auswirkungen des Screenings auf die Durchführung einer medikamentösen Therapie und auf die Inzidenz von Frakturen postalisch mit Hilfe eines Fragebogens erfragt. Unterschiede wurden mittels des Chi<sup>2</sup>-Tests ermittelt. Cox-Regressionsanalysen wurden zur Ermittlung der Hazards Ratios durchgeführt.

**Ergebnisse:** Bei den gescreenten Frauen kam es zu einer 7,9%igen Zunahme einer Hormontherapie (von 44,5 % auf 52,4 %,  $p < 0,001$ ), einer 15%igen Zunahme einer anderen Therapie der Osteoporose (Vitamin D, Kalzium, Alendronat, Etidronat oder Raloxifen, von 21,6 % auf 36,6 %  $p < 0,001$ ) und einer 25,9%igen Reduktion aller Frakturen im Vergleich zu den nicht-gescreenten Frauen (HR 0,74; 95 % KI 0,55–0,99 adjustiert für Alter, Gewicht und Größe).

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass ein Osteoporose-Screening eine Osteoporosetherapie begünstigt und die Frakturinzidenz senkt.

### Kommentar

Es handelt sich um eine der selten randomisierten Studien, bei denen Daten einer mit einem Screening verbundenen Fraktursenkung vorliegen. Da hierzu lange Zeiträume nötig sind (in diesem Fall neun Jahre Nachbeobachtung), ist die übliche Behandlungspraxis damals auch etwas anders gewesen

als heute, d. h. es wurde damals primär eine Hormontherapie empfohlen. Aus der Studie lässt sich gut ableiten, dass ein Screening mit einer höheren Rate einer Osteoporosemedikation verbunden ist. Dies wurde sowohl in Bezug auf Vitamin-D- und Kalzium-Supplementierungen als auch in Hinblick auf eine spezifische medikamentöse Therapie beobachtet. Aus den veröffentlichten Daten geht aber nicht hervor, wie lange diese Medikation erfolgt ist, d. h. ob diese Unterschiede über den gesamten Zeitraum von neun Jahren fortbestanden oder nur initial vorhanden waren. Unterschiede in Bezug auf die Zahl der Frauen mit Stürzen oder der Zahl der Stürze fanden sich bei den Frauen mit Screening trotz der deutlich höheren Einnahme von Vitamin-D-Präparaten nicht. Da die Frauen bei Beginn der Untersuchung 45–54 Jahre alt waren, war die Frakturrate entsprechend niedrig, nämlich im Verlauf von neun Jahre etwa neun Prozent in beiden Gruppen und etwa vier Prozent für die häufigsten osteoporotischen Frakturen, entsprechend einem 10-Jahresfrakturrisiko für osteoporotische Frakturen von weniger als fünf Prozent und vermutlich einem 10-Jahresfrakturrisiko auf der Basis der DVO-Empfehlungen von weniger als zehn Prozent. Von den Autoren wurden einige Berechnungen durchgeführt, die für bestimmte nicht prädefinierte Unteranalysen nach Adjustierungen eine Signifikanz in Bezug auf die Rate von Frakturen bei den gescreenten Frauen versus den nicht-gescreenten Frauen erreichen. Der absolute Unterschied in der Frakturrate ist aber gering (0,6 % über neun Jahre). Sieht man sich die Tabelle mit den Frakturen genauer an, lässt sich in der ITT-Analyse auch kein Unterschied der Rate der häufigsten osteoporotischen Frakturen (Oberarm, Unterarm, Wirbel klinisch und Hüfte) zwischen der Kontrollgruppe und der gescreenten Gruppe erkennen (beide liegen bei etwa vier Prozent). Lediglich bei den Knöchelfrakturen, deren Genese nur fraglich osteoporotisch bedingt ist, lässt sich eine verminderte Frakturzahl bei den gescreenten Frauen erkennen, was nur sehr fraglich der medikamentösen Osteoporosetherapie zuzuschreiben ist. Auch in einer PP-Analyse fand sich für die häufigsten osteoporotischen Frakturen allenfalls eine Tendenz zu einer Fraktursenkung in der Gruppe der gescreenten Frauen ( $p = 0,15$ ). Fazit ist

also eher, dass ein Screening in dieser Altersgruppe in Bezug auf eine Fraktursenkung wenig effektiv ist. Die Studie zeigt auch sehr gut, wie groß der Aufwand sein muss, um Aussagen der Wirkung eines Screenings auf die Frakturreffizienz treffen zu können.

## Variabilität von 25-Hydroxy-Vitamin-D-Messungen

Cavalier E, Rozet E, Gadsisseur R et al. Measurement uncertainty of 25-OH vitamin D determination with different commercially available kits: impact on the clinical cut offs. *Osteoporos Int* 2009 Sep 9. [Epub ahead of print]

**Fragestellung und Methoden:** Cavalier et al. haben die Variabilität der Messungen von drei unterschiedlichen 25-Hydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub>-Konzentrationen mit kommerziellen Messmethoden untersucht. Dazu wurden Aliquots aus drei gepoolten Serumproben mittels Dreifachmessungen an fünf verschiedenen Tagen mittels DiaSorin RIA, Liaison, Elecsys und einer Chromsystems-HPLC-Bestimmung untersucht.

**Ergebnisse:** Für alle vier Assayverfahren fand sich eine relativ hohe Variabilität der 25-Hydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub>-Messung. Die mittlere Variabilität für Pool 1 (35,3 nmol/l) betrug 19,4 %, für Pool 2 (79,5 nmol/l) 16 % und für Pool 3 (126,1 nmol/l) 11,3 %.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren empfehlen, dass aufgrund der derzeitigen Variabilität diejenige Serumkonzentration von 25-Hydroxy Vitamin D<sub>3</sub> angestrebt werden sollte, die dem gewünschten Zielwert plus der möglichen Mess-Variabilität entspricht.

### Kommentar

Die in den DVO-Leitlinien 2009 empfohlene minimale 25-Hydroxy-Vitamin-D<sub>3</sub>-Konzentration beträgt 20 ng/ml (50 nmol/l). Unter Berücksichtigung der Assayvariabilität ist es deshalb außerhalb von Studien sinnvoll, erst ab einer Serumkonzentration von ca. 25 ng/ml eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D anzunehmen.

## Eine niedrige Knochen- dichte ist ein starker Risiko- faktor für trochantäre Femurfrakturen, aber nicht für Schenkelhalsfrakturen

Pulkkinen P, Partanen J, Jalovaara P, Jämsä T. BMD T-score discriminates trochanteric fractures from unfractured controls, whereas geometry discriminates cervical fracture cases from unfractured controls of similar BMD. *Osteoporos Int* 2009 Sep 26. [Epub ahead of print]

**Evidenzgrad 3b Oxford**

**Fragestellung und Methoden:** Pulkinen et al. haben untersucht, wie gut die DXA-Knochen-dichte in der Lage ist, Schenkelhalsfrakturen von trochantären Hüftfrakturen zu diskriminieren, und ob geometrische Messungen zusätzliche Informationen zum Frakturrisiko bei den Patienten beitragen, deren Knochen-dichte nicht im osteoporotischen Bereich liegt. Untersucht wurden 39 postmenopausale Frauen mit einer Schenkelhalsfraktur und 18 Frauen mit einer trochantären Hüftfraktur im mittleren Alter von 74,2 Jahren. Als Vergleich diente eine Gruppe von 40 altersgleichen Frauen ohne Fraktur. Bestimmt wurden die Knochen-dichte am Schenkelhals, die Femurhalslänge, die Dicke von Femurhals und Femurschaft und der Femurhals- zu Femurschaftwinkel.

**Ergebnisse:** Die Frauen mit einer trochantären Fraktur wiesen in der DXA-Messung am Schenkelhals häufiger einen T-Wert von  $< -2,5$  auf als die Frauen der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ). Siebzehn der 18 Frauen hatten einen T-Wert  $< -2,5$ . Der T-Wert diskriminierte aber nicht die Frauen mit einer Schenkelhalsfraktur von den Frauen der Kontrollgruppe. Zwanzig der Schenkelhalsfrakturen (51,3%) fanden sich bei Frauen mit einem T-Wert  $< -2,5$  und 48,7% bei Frauen mit einem T-Wert  $> -2,5$ . In der Gruppe der Frauen mit einer Schenkelhalsfraktur und einem T-Wert  $> -2,5$  ließen sich 83,3% gegenüber den nichtosteoporotischen Kontrollen durch eine Messung des Schenkelhals-Schaftwinkels und der Femurhalsdicke korrekt identifizieren ( $p < 0,001$ ). In ROC-Analysen fand sich eine Fläche unter der Kurve von 0,85 unter Einschluss dieser beiden Parameter, während die Fläche nur 0,56 für die Knochen-dichte alleine war.

**Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass sich trochantäre Femurfrakturen gut durch eine erniedrigte Knochen-dichte diskriminieren lassen, während für die Diskriminierung von Schenkelhalsfrakturen geometrische Eigenschaften wie die Dicke des Schenkelhalses und der Hals-Schaftwinkel eine größere Bedeutung zu scheinen haben.

## Kommentar

Proximale Femurfrakturen können in Schenkelhalsfrakturen und trochantäre Frakturen eingeteilt werden. Trochantäre Frakturen sind mit einer bis zu zweifachen Akutmortalität im Vergleich zu Schenkelhalsfrakturen verbunden. Der Zusammenhang einer trochantären Fraktur mit einer Osteoporose ist aber offensichtlich deutlich größer als bei einer Schenkelhalsfraktur. Die Ergebnisse der Studie von Pulkkinen et al. stimmen hier gut mit denen von Schott et al. aus der EPIDOS-Studie überein (1). In der EPIDOS-Studie erlitten im Verlauf von vier Jahren 192 Frauen eine proximale Femurfraktur, davon waren 108 Schenkelhalsbrüche und 84 Frakturen trochantäre Brüche. Die DXA-Knochen-dichtemessung am Femurhals, am Trochanter und die Ganzkörperknochen-dichte war auch in dieser Studie mehr prädiktiv für trochantäre Frakturen (RR und 95%KI, respektive 3,2 (2,4–4,2); 4,8 (3,5–6,6), und 2,8 (2,2–3,6) als für Schenkelhalsfrakturen (respektive 2,1 (1,7–2,7), 2,3 (1,8–3,0), 1,2 (1,0–1,6)). Eine getrennte Auswertung der beiden Frakturarten wäre daher sicherlich auch im Zusammenhang mit der zu erwartenden Fraktursenkung durch eine medikamentöse Therapie von großem Interesse.

## Literatur

1. Schott AM, Hans D, Duboeuf F et al. Quantitative ultrasound parameters as well as bone mineral density are better predictors of trochanteric than cervical hip fractures in elderly women. Results from the EPIDOS study. *Bone* 2005 Oct 13; [Epub ahead of print] (Evidenzgrad 2b Oxford).