



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

Eldecalcitol verhindert vertebrale Frakturen wirksamer als Alfacalcidol

Matsumoto T, Ito M, Hayashi Y et al. A new active vitamin D(3) analog, eldecalcitol, prevents the risk of osteoporotic fractures – a randomized, active comparator, double-blind study. *Bone* 2011; 49 (4): 605–612. Epub 2011 Jul 19.

Evidenzgrad 1++ SIGN

Fragestellung und Methoden: Matsumoto et al. haben in einer randomisierten, doppelblinden dreijährigen Überlegenheitsstudie bei 1054 osteoporotischen Patienten im Alter von 46 bis 92 Jahren die fraktursenkende Wirkung des 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃-Analoges Eldecalcitol in einer täglichen oralen Dosis von 0,75 (n=528) mit der Wirkung von 1 µg Alfacalcidol täglich (n=526) verglichen. Die Patienten wurden nach den Studienzentren und dem 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumwert stratifiziert. Patienten mit einer 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration <50 nmol/l erhielten 400 IU Vitamin D₃ täglich als Supplement. Der primäre Studienendpunkt war die Inzidenz vertebraler Frakturen. Sekundäre Studienendpunkte waren nichtvertebrale Frakturen und Änderungen der Knochendichte und der Knochenbauparameter.

Ergebnisse: Verglichen mit der Alfacalcidol-Gruppe war die Inzidenz vertebraler Frakturen in der Eldecalcitol-Gruppe nach drei Jahren mit 13,4 vs. 17,5 % niedriger

(HR 0,74; 95 % KI 0,56–0,97). Eldecalcitol führte zu einer stärkeren Verringerung der Knochenbauparameter und zu einer stärkeren Zunahme der Knochendichte verglichen mit Alfacalcidol. Eldecalcitol führte auch zu einer verringerten Inzidenz distaler Radiusfrakturen (1,1 vs. 3,6 %, HR 0,29; 95 % KI 0,11–0,77). In Bezug auf unerwünschte Wirkungen kam es in der Eldecalcitol-Gruppe häufiger zu einer Erhöhung des Serum- oder Urinkalziums, aber ohne Auswirkungen auf die glomeruläre Filtrationsrate.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass Eldecalcitol vertebrale Frakturen und distale Radiusfrakturen wirksamer vermeidet als Alfacalcidol.

Kommentar

Eldecalcitol ist in Japan zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose zugelassen. Vergleiche der Wirksamkeit mit anderen Osteoporosetherapeutika oder in Kombination mit anderen Osteoporosetherapeutika in Bezug auf die Frakturreffizienz liegen aber bisher nicht vor.

Die Handgriffstärke ist ein unabhängiges Frakturrisiko

Cheung CL, Tan KC, Bow CH et al. Low handgrip strength is a predictor of osteoporotic fractures: cross-sectional and prospective evidence from the Hong Kong Osteoporosis Study. *Age (Dordr)* 2011 Aug 19. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Cheung et al. haben in einer Kohorte von 2793 Männern (1217) und Frauen (1576) im Alter von 50 bis 101 Jahren im Querschnitt und bei einer Untergruppe von 1702 Personen im Verlauf von 4855 Personen-Jahren die Assoziation der Handgriffstärke mit dem Frakturrisiko untersucht.

Ergebnisse: Die Abnahme der Handgriffstärke um eine Standardabweichung nach unten war mit einer 1,24-fach erhöhten Wahrscheinlichkeit für osteoporotische Frakturen verbunden. Auch in der prospektiven Kohorte fand sich pro Standardabweichung der Verminderung der Handgriffstärke ein 1,57-fach erhöhtes Risiko für

Frakturen nach Adjustierung für klinische Risikofaktoren. Die Kombination aus Handgriffstärke und der Knochendichte am Femurhals erlaubte in Kombination mit anderen klinischen Risikofaktoren eine bessere Frakturvorhersage als die Kombination aus Knochendichte und anderen klinischen Risikofaktoren oder die Kombination aus Handgriffstärke und anderen klinischen Risikofaktoren.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Handgriffstärke ein unabhängiger Risikofaktor für die Vorhersage von Frakturen ist.

Kommentar

Sirola et al. hatten in der finnischen Kuopio-Studie ebenfalls einen positiven Zusammenhang zwischen der Handgriffstärke und Frakturen bei Frauen mit einer normalen Knochendichte gezeigt (*Calcified Tissue Int* 2008, 83: 93–100). Insgesamt ist die Datenlage in Bezug auf den zusätzlichen Nutzen einer Frakturvorhersage derzeit aber noch nicht ausreichend genug, um diesen Parameter in Frakturrisikomodelle aufzunehmen.

Mehr vertebrale Deformitäten bei extremer Adipositas

Laslett LL, Just Nee Foley SJ, Quinn SJ et al. Excess body fat is associated with higher risk of vertebral deformities in older women but not in men: a cross-sectional study. *Osteoporos Int* 2011 Aug 18. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Laslett et al. haben in einer Querschnittsuntersuchung bei den 1011 männlichen und weiblichen Teilnehmern der „Tasmanian Older Adult Cohort Study“ die Assoziation zwischen Übergewicht und prävalenten Wirbelkörperdeformitäten untersucht. Vertebrale Deformitäten im Bereich von T4 bis L4 wurden mit der DXA-Morphometrie erfasst. Das mittlere Lebensalter der Studienteilnehmer betrug 63 ± 7 Jahre. Der mittlere Body-Mass-Index (BMI) war 28 ± 5 kg/m².

Ergebnisse: Es fand sich eine positive Assoziation zwischen der Prävalenz thorakaler vertebraler Deformitäten und der Größe

($p=0,003$), dem BMI ($p=0,001$), der Rumpffettmasse ($p=0,03$), dem Taillenumfang ($p=0,03$) und der Fettmasse ($p=0,03$). Bei den Frauen fand sich keine Assoziation zwischen dem Taillen-Hüft-Quotienten. Bei den Männern waren die thorakalen Deformitäten invers mit der Gesamtfettmasse assoziiert. Die Zahl der vertebraalen Deformitäten nahm bei den Frauen mit dem Gewicht, dem BMI und der Fettmasse zu ($p < 0,05$ für alle Parameter), war aber bei den Männern invers zur Gesamtfettmasse assoziiert. Die beobachteten Assoziationen waren überwiegend linear, bei den Frauen ließ sich aber ein Schwellenwert der Beziehung zwischen Deformitäten und Adipositas bei einem BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$ erkennen.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Prävalenz von Wirbelkörperdeformitäten bei Frauen, nicht aber bei Männern mit zunehmender Fettmasse zunimmt und postulieren, dass die höhere Belastung der Wirbelsäule dafür verantwortlich ist.

Kommentar

Der Zusammenhang zwischen den vertebraalen Deformitäten und einer Adipositas ist bei den Frauen erst bei einem Body-Mass-Index (BMI) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ deutlich zu sehen. Ausgewertet wurden auch nur vertebraale Deformitäten mit einer Verminderung der WK-Vorderkante $> 20\%$. Es wurde auch nicht nach dem Schweregrad der Deformität differenziert. Auch zeigte sich kein Zusammenhang mit der Knochendichte. Die Deformitäten könnten daher zwar durchaus einer inadäquaten Belastung entsprechen, dürften mit einer Osteoporose im herkömmlichen Sinn wenig zu tun haben, es sei denn man kreiert eine neue relative Osteoporose-Definition der Knochendichte, die den BMI und die damit verbunden mechanische Belastung mit einbezieht. Auch dann bliebe aber unklar, ob man diese Deformitäten durch eine Therapie mit Antiresorptiva oder osteoanabolen Medikamenten verhindern könnte. Fazit der Studie ist jedenfalls, dass ein extremes Körpergewicht zumindest bei Frauen auch für die Knochenstabilität nachteilig ist. Es sollte aber betont werden, dass dies nur für ein extremes Übergewicht gilt und Wirbelkörperfrakturen bei einem leichten oder mäßigen Übergewicht anders zu werten sind.

Hat Adipositas im Kindesalter eine bleibende Wirkung auf die Knochenstruktur im Erwachsenenalter?

Uusi-Rasi K, Laaksonen M, Mikkilä V et al. Overweight in childhood and bone density and size in adulthood. *Osteoporos Int* 2011 Aug 18. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Uusi-Rasi et al. haben im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie (Cardiovascular Risks in Young Finns Study) bei 832 Frauen und Männern den Zusammenhang zwischen einem Übergewicht im Kindesalter und der Knochenstruktur im Erwachsenenalter untersucht. In der Kindheit waren 31 Frauen und 34 Männer adipös. Die Knochenstruktur wurde mittels pQCT in einem mittleren Lebensalter von $36,1 \pm 2,7$ Jahren untersucht. Gemessen wurden die Gesamtquerschnittsfläche und die kortikale Fläche im Bereich der distalen und mittleren Tibia und des Radius sowie die kortikale und trabekuläre Knochendichte im Bereich des Radius und der Tibia.

Ergebnisse: Bei beiden Geschlechtern war die Gesamtquerschnittsfläche der untersuchten Knochen bei den Studienteilnehmern mit einer Adipositas in der Kindheit um fünf bis zehn Prozent größer als bei den Studienteilnehmern ohne eine Adipositas im Kindesalter. Für die kortikale Fläche zeigte sich keine konsistente Assoziation. Frauen mit einem Übergewicht in der Kindheit hatten eine um etwa fünf Prozent höhere trabekuläre Knochendichte, aber keine höhere kortikale Knochendichte. Bei den Männern mit einem Übergewicht in der Kindheit ließ sich keine Beziehung zur trabekulären Knochendichte finden, dagegen war die kortikale Knochendichte bei diesen Männern um ca. ein Prozent vermindert.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass ein Übergewicht in der Kindheit bei beiden Geschlechtern mit einem größeren Querdurchmesser der langen Röhrenknochen einhergeht. Bei Frauen scheint auch die trabekuläre Knochenmasse höher zu sein.

Kommentar

Was die Autoren im Abstrakt nicht betonen, ist, dass fast alle der Jugendlichen mit einem Übergewicht auch im Erwachsenenalter noch übergewichtig waren, so dass unklar bleibt und sich auch in Bezug auf die Studienpopulation nicht klären lässt, ob der Einfluss der Adipositas auf die Knochenparameter dem Jugendalter oder der aktuellen Adipositas im Erwachsenenalter zuzuordnen ist. Das wäre nur möglich durch den Vergleich zweier Gruppen von Erwachsenen mit ähnlichen BMI-Werten im Erwachsenenalter, aber unterschiedlichen BMI-Werten in der Jugend.

Höhere Inzidenz bisphosphonatassoziierter Kiefernekrosen bei einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose?

Malden N, Lopes V. An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. *J Bone Miner Metab* 2011 Aug 20. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 4b Oxford

Fragestellung und Methoden: Malden und Lopes haben eine Datenbankanalyse zum Zusammenhang zwischen einer Antiresorptiva-Therapie und der Inzidenz von Kiefernekrosen in einer Population von 900 000 Männern und Frauen aus Südost-Schottland durchgeführt. Für die Erfassung der Kiefernekrosen wurden sieben hierarchisch strukturierte Kategorien verwendet, die von der Task Force der American Society for Bone and Mineral Research vorgeschlagen worden waren. Von den Autoren wurden sieben weitere Kategorien ergänzt und soweit möglich in die Analysen einbezogen. Mittels zusätzlicher Datenbankanalysen wurde die Verschreibung von wöchentlicher Alendronsäure erfasst und daraus wurden Patientenjahre der Behandlung abgeleitet.

Ergebnisse: Die Autoren beobachteten eine Inzidenz einer Kiefernekrose von $< 0,004\%$ pro Behandlungsjahr mit Alen-

dronat. Allerdings nahm die Inzidenz auf über 0,1% zu, wenn Alendronat als Prophylaxe oder Therapie einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose verordnet wurde.

Kommentar

Diese Datenbankanalyse bestätigt die niedrige Inzidenz einer bisphosphonatassoziierten Kiefernekrose bei der Behandlung einer Osteoporose. Die hohe Inzidenz bei einer gleichzeitigen Glukokortikoidtherapie ist aber alarmierend und sollte in weiteren Studien unbedingt überprüft werden, um gerade bei dieser Hochrisikogruppe eine bessere Nutzen-Risiko-Abwägung zu ermöglichen.

Einfluss der Zeitdauer der Risedronateinnahme vor Beendigung der Therapie auf die Normalisierung des Knochenbaus

Eastell R, Hannon RA, Wenderoth D et al. Effect of Stopping Risedronate after Long-Term Treatment on Bone Turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Aug 24. [Epub ahead of print]

Fragestellung und Methoden: Eastell et al. haben in dieser Studie untersucht, ob sich eine zweijährige oder siebenjährige Vortherapie mit Risedronat in Bezug auf die Normalisierung des Knochenbaus nach Beendigung der Risedronateinnahme unterscheidet. Untersucht wurden postmenopausale Frauen des Therapiearms der multinationalen VERT-MN-Studie, die eine zweijährige Extensionsbehandlung und eine weitere zweijährige nichtverblindete Extensionsbehandlung durchgeführt hatten. Zielparameter der Studie waren die Veränderungen der NTX-Kreatinin-Ratio, der Knochendichte und die Inzidenz von Frakturen und der unerwünschten Wirkungen.

Ergebnisse: Ein Jahr nach Beendigung der Bisphosphonattherapie hatten sich sowohl die NTX/Kreatinin-Werte der sieben Jahre behandelten und der zwei Jahre behandelten Probanden wieder den Ausgangswerten vor Beginn der Therapie an-

genähert. In beiden Behandlungsgruppen nahm die Knochendichte am proximalen Gesamtfemur und am Trochanter ab, während die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und am Femurhals gleich blieb oder sogar leicht zunahm. Die Nebenwirkungsprofile beider Gruppen waren ähnlich.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine siebenjährige und zweijährige Vortherapie mit Risedronat keinen Unterschied bezüglich der Beschleunigung des Knochenbaus oder des Abfalls der Knochendichte nach dem Therapieende bedingt.

Kommentar

Die Studie legt nahe, dass sich der Knochenstoffwechsel auch bei einer Langzeittherapie mit Risedronat nach dem Absetzen rasch wieder dem Ausgangsniveau vor Therapiebeginn angleicht. Eine lange residuale Wirkung ist nach Beendigung einer Langzeittherapie mit Risedronat also nicht anzunehmen.

Hohe Spezifität für prävalente Frakturen bei einem Wand-Hinterkopf-Abstand von mehr als 4 cm

Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee KC. The accuracy of clinical kyphosis examination for detection of thoracic vertebral fractures: comparison of direct and indirect kyphosis measures. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2011; 11 (3): 249–256.

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Siminoski et al. haben untersucht, mit welcher Akkuratheit sich prävalente radiologisch nachweisbare Frakturen thorakaler Wirbel mittels einer Messung des Kyphosewinkels oder eine indirekten Messung des Wand-Hinterkopf-Abstands erkennen lassen. Untersucht wurden 280 Frauen in einem mittleren Alter von 54,5 Jahren (Spektrum 18–92 Jahre), die sich zu einer Osteoporoseabklärung vorgestellt hatten. Der Kyphosewinkel wurde von T4 bis T12 mit Hilfe eines digitalen Inklinometers gemessen. Ver-

tebrale Frakturen wurden mittels einer semiquantitativen Morphometrie erfasst.

Ergebnisse: Kyphosewinkel und Wand-Hinterkopf-Abstand zeigten eine moderate Korrelation $r=0,72$, $p<10^{-11}$. Pro vertebraler Fraktur nahm der Kyphosewinkel um $3,7^\circ$ zu (95% KI 2,6–4,8°) und der Wand-Hinterkopf-Abstand vergrößerte sich um 1,3 cm (95% KI 0,8–1,7 cm). Die Fläche unter der ROC betrug 0,72 (95% KI 0,65–0,79) für den Kyphosewinkel und 0,76 (95% KI 0,69–0,82) für den Wand-Hinterkopf-Abstand ($p=0,13$ für den Vergleich beider Flächen).

Schlussfolgerungen: Die Autoren folgern, dass die Messung einer thorakalen Kyphose und die indirekte Messung des Hinterkopf-Wand-Abstands eine ähnliche Akkuratheit in der Erkennung von prävalenten thorakalen Frakturen haben. Sie schlagen vor, dass in der Praxis bei einem Hinterkopf-Wand-Abstand von mehr als vier Zentimetern eine radiologische Abklärung in Betracht gezogen werden sollte. Für diesen Schwellenwert betrug die Sensitivität 41% (95% KI 31–52%) und die Spezifität 92% (95% KI 87–95%).

Kommentar

Die Patienten in dieser Studie waren im Mittel 54 Jahre alt, so dass die Aussage nur für ein recht junges Kollektiv von manifesten Osteoporosepatienten gilt. Als Fazit zeigt sich ein mäßige Sensitivität und Spezifität der Frakturerkennung, die aber als Vorscreening für eine Bildgebung im Vergleich zu anderen diagnostischen Standards durchaus vertretbar erscheint. In einer vorhergehenden Studie fanden Abe et al. (*BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 157) in einer Untergruppe von Teilnehmern aus einem epidemiologischen Kollektiv mit einem mittleren Lebensalter von 70 Jahren für einen Wand-Hinterkopf-Abstand von mehr als 5 mm eine Sensitivität von 70% und eine Spezifität von 67% für die Erkennung von Wirbelkörperfrakturen. Prince et al. (*Osteoporos Int* 2007, 18: 621) beobachteten in einem epidemiologischen Kollektiv von 434 Frauen im Alter von 70 Jahren und älter bei einem Kyphosewinkel im dritten Tertil eine Sensitivität von 63% und Spezifität von 72% für thorakale Deformitäten. Insgesamt

legen diese Studien nahe, dass die Erkennung von thorakalen Frakturen auf der Grundlage der Messung des Kyphosewinkel oder des Hinterkopf-Wand-Abstands moderat möglich ist. Der Schwellenwert für eine Frakturerkennung ist in den Studien aber unterschiedlich, so dass hier noch weiteren Untersuchungen erforderlich sind.

Verbesserung der Frakturvorhersage mit dem „Trabecular Bone Score“

Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The Manitoba study. *J Bone Miner Res* 2011 Sep 1. doi: 10.1002/jbmr.499. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Hans et al. haben in dieser Studie untersucht, ob eine Graustufen-Messung der Knochentextur von DXA-Messungen (Trabecular Bone Score [TBS]) zur Vorhersage von Frakturen beitragen kann. Verwendet wurden die DXA-Messungen von 29 407 Frauen im Alter von 50 Jahren und älter aus der Provinz Manitoba in Kanada. Nichttraumatische Frakturen wurden aus Datenbanken erfasst. Die mittlere Studiendauer von der Messung des TBS bis zum Studienende betrug 4,7 Jahre.

Ergebnisse: Bei 5,7% der Frauen (n=1668) kam es während der Beobachtungsphase zu neuen Frakturen, darunter zu 1,5% (439) Wirbelkörperfrakturen und 1,0% (293) proximalen Femurfrakturen. Die Frauen mit einer osteoporotischen Fraktur wiesen eine niedrigere Knochendichte an der Lendenwirbelsäule und einen niedrigen TBS-Wert auf ($p < 0,0001$). Die Frakturvorhersage durch beide Parameter war ähnlich gut. Die Kombination beider Messungen verbesserte die Frakturvorhersage ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Kombination einer DXA-Messung mit einer TBS-Messung die Frakturvorhersage bei postmenopausalen Frauen verbessern kann.

Kommentar

Die technisch einfache Messung der Graustufentextur vertebraler DXA-Messungen scheint ein geeignetes Verfahren zu sein, zusätzlich zur herkömmlichen DXA-Messung Aussagen zur Knochenstabilität und damit zur Frakturvorhersage zu machen. Die Methode könnte damit zukünftig eine attraktive Bereicherung der bisherigen DXA-Messungen sein, ist aber derzeit für eine routinemäßige Anwendung in der Praxis noch nicht ausreichend standardisiert und validiert.

Vitamin D: Vergleich einer täglichen Dosis von 6500 IU vs. 800 IU in Bezug auf Knochenumbau und Knochendichte

Grimnes G, Joakimsen R, Figenschau Y et al. The effect of high-dose vitamin D on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass – a randomized controlled 1-year trial. *Osteoporos Int* 2011 Sep 10. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1+

Fragestellung und Methoden: Grimnes et al. haben in dieser Studie bei 297 Frauen im Alter von 50 bis 80 Jahren mit einer DXA-Knochendichte von $< -2,0$ an der Lendenwirbelsäule (LWS) oder am proximalen Femur über ein Jahr randomisiert und doppelblind den Einfluss einer Therapie mit 6500 Einheiten Vitamin D täglich auf die Knochendichte am proximalen Femur und der LWA mit dem einer täglichen Dosis von 800 Einheiten verglichen. Die Probanden beider Gruppen erhielten 1000 mg Kalzium täglich. Primärer Endpunkt war die Änderung der Knochendichte am proximalen Femur und an der LWS.

Ergebnisse: Nach einem Jahr war die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration von $71 (\pm 23)$ auf $185 (\pm 34)$ nmol/l in der Hochdosisgruppe und von $71 (\pm 22)$ auf $89 (\pm 17)$ nmol/l in der Gruppe mit 800 IE angestiegen. Die Knochendichte änderte sich in beiden Gruppen wenig und wies keinen Unterschied zwischen den Gruppen auf. In beiden Gruppen kam es zu

einer Reduktion des Knochenumbaus, die in der Gruppe mit 800 IE Vitamin D für P1NP deutlicher ausfiel als in der Hochdosisgruppe. Unterschiede in den unerwünschten Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine Therapie mit 6500 IE Vitamin D₃ täglich ähnliche Wirkung auf die Knochendichte hat wie eine Therapie mit 800 Einheiten und den Knochenumbau möglicherweise sogar etwas weniger hemmt.

Kommentar

Die Studie legt auf Surrogatpatameterenebene nahe, dass bezüglich der Einnahme von 800 und 6500 IE Vitamin D₃ täglich kein wesentlicher Unterschied in Bezug auf die Veränderung des Knochenstoffwechsels besteht bei einer allerdings recht hohen Ausgangskonzentration von im Mittel 28 ng/ml. Die Studie legt damit auch nahe, dass eine 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration von mehr als 30 ng/ml keinen zusätzlichen Benefit in Bezug auf die Knochendichte und den Knochenumbau bietet. Zur Frage der Frakturrate kann die Studie aufgrund der kleinen Fallzahl keine Aussage machen.

Die Einnahme von SSRI erhöht das Frakturrisiko unabhängig von der Knochendichte – eine Metaanalyse aus 13 Studien

Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, Crowell MD. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int* 2011 Sep 9. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2+ SIGN

Fragestellung und Methoden: Wu et al. haben in einer Metaanalyse den Zusammenhang zwischen selektiven Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) und dem Frakturrisiko untersucht. Eingeschlossen wurden 13 Kohorten und Fall-Kontrollstudien, die bis Februar 2011 über Literaturrecherchen in Medline, EMBASE und PsycINFO sowie eine manuelle Suche von

Referenzlisten gefunden wurden und die den Zusammenhang zwischen SSRIs und dem Frakturrisiko sowie Knochendichteveränderungen untersucht haben. Die Daten wurden unabhängig von zwei Untersuchern anhand eines standardisierten Protokolls bewertet. Unterschiedliche Bewertungen wurden im Konsens geklärt. Aufgrund der Heterogenität der Studien wurden „Random Effects“-Modelle für die gepoolte Datenanalyse benutzt.

Ergebnisse: Die Anwendung von SSRIs war mit einer signifikanten Zunahme des Frakturrisikos assoziiert (relatives Risiko [RR] 1,72; 95 % KI 1,51–1,95; $p < 0,001$). Ein erhöhtes Frakturrisiko mit SSRIs zeigte sich auch in den drei Studien, bei denen für die Knochendichte adjustiert werden konnte (RR 1,70; 95 % KI 1,28–2,25; $p < 0,001$) und in den vier Studien, in denen für eine Depression adjustiert wurde (RR 1,74; 95 % KI 1,28–2,36; $p < 0,001$). In zwei Kohortenstudien war der Gebrauch von SSRI bei Frauen nicht mit einem Knochendichteverlust verbunden ($p = 0,29$). Nach Adjustierung für einen Publikationsbias war der Zusammenhang zwischen der SSRI-Einnahme und dem Frakturrisiko schwächer (RR 1,40; 95 % KI 1,22–1,61), blieb aber signifikant ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Einnahme von SSRI mit einem erhöhten Risiko für Frakturen verbunden ist. Diese Assoziation scheint unabhängig von der Knochendichte und dem Vorliegen einer Depression zu sein.

Kommentar

Diese Metanalyse erhärtet die Einbeziehung von SSRI als unabhängiger Risikofaktor in die Frakturvorhersage.

Fehlende Assoziation zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D und der Muskelmasse und -kraft

Marantes I, Achenbach SJ, Atkinson EJ et al. Is vitamin D a determinant of muscle mass and strength? *J Bone Miner Res* 2011 Sep 13. doi: 10.1002/jbmr.510. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Marantes et al. haben die Assoziation zwischen der 25-Hydroxy- und 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration und der Muskelmasse und -kraft untersucht. Untersucht wurde ein altersstratifiziertes, epidemiologisches Kollektiv von 311 Männern (mittleres Alter 56 Jahre, Altersspanne 23–91 Jahre) und 356 Frauen (mittleres Alter 57 Jahre, Altersspanne 21–97 Jahre). Mittels linearer Regressionsmodelle wurde die Assoziation zwischen der skelettalen Muskelmasse (mittels Ganzkörper-DXA-Absorptiometrie) und der Muskelkraft (Handgriffstärke und isometrische Knie-Extensionskraft) für jedes Quartil der Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D und PTH untersucht. Es wurde für das Alter, die physikalische Aktivität, die Fettmasse und die Jahreszeit adjustiert.

Ergebnisse: Weder bei den Männern noch bei den Frauen wurden konsistente Assoziationen zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D oder PTH für alle untersuchten Parameter der Muskelmasse oder -kraft gefunden. Allerdings fand sich nach Adjustierung bei Männern und Frauen in einem Alter von weniger als 65 Jahren eine statistisch signifikante Assoziation zwischen niedrigen 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen und einer niedrigen Knochendichte und bei Frauen mit einem niedrigen isometrischen Knie-Extensions-Moment.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass moderat erniedrigte 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentrationen oder hohe PTH-Konzentrationen keinen eindeutigen Zusammenhang mit einer Sarkopenie oder Muskelschwäche bei Erwachsenen aufweisen. Die beobachtete Zunahme von Stürzen bei einer niedrigen 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration könnte über

andere Faktoren mediiert sein, die die neuromuskuläre Funktion beeinflussen.

Kommentar

Die Studie widerlegt zwar keinesfalls den Zusammenhang zwischen einer erhöhten Sturzrate und einer niedrigen 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration, stellt aber den Zusammenhang mit einer verminderten Muskelkraft oder -masse in Frage.

Eine Abnahme der Fettmasse verschlechtert die Knochendichte bei älteren Männern

Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V et al. The role of fat and lean mass in bone loss in older men: Findings from the CHAMP study. *Bone* 2011 Sep 8. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2+ Oxford

Fragestellung und Methoden: Bleicher et al. haben im Rahmen der bevölkerungsbasierten australischen CHAMP-Studie (Concord Health and Aging in Men Project) bei älteren Männern longitudinal den Zusammenhang zwischen der Knochendichte am proximalen Femur, dem Knochenmineralgehalt am proximalen Femur, dem Ganzkörperknochenmineralgehalt und den Veränderungen der Fett- und Muskelmasse untersucht. In die Studie eingeschlossen waren 1705 Männer aus Sydney im Alter von 70 bis 97 Jahren. Die Knochendichte, der Knochenmineralgehalt und die Ganzkörperknochendichte sowie Fett- und Muskelmasse wurden mittels DXA gemessen. Die Zusammenhänge wurden mittels linearer Regressionsmodelle analysiert.

Ergebnisse: Über einen Zeitraum von 2,2 Jahren verloren 368 (33 %) der Männer mindestens zwei Prozent ihres Körpergewichts, entsprechend einem mittleren Verlust von 0,8 kg/Jahr an Muskelmasse und 0,9 kg/Jahr an Fettmasse. Der Verlust der Fettmasse war eng mit dem Verlust an Knochenmasse assoziiert. Bei Männern, die Gewicht abnahmen, nahm die Knochendichte am proximalen Femur jährlich um ein Prozent ab, verglichen mit einem

Verlust von 0,2 % bei den Männern, die Gewicht zunahmen. Jedes Kilogramm Verlust an Fettmasse war mit einer Abnahme von 0,6 % Knochendichte jährlich am proximalen Femur verbunden ($p < 0,0001$). Im Gegensatz dazu war die Muskelmasse bei den Männern, die Gewicht abnahmen, nicht mit einem Verlust von Knochenmasse verbunden. Dagegen war die Muskelmasse bei den Männern die Gewicht zunahmen positiv mit der Knochenmasse assoziiert (0,3 % Zunahme der Knochendichte am proximalen Femur pro Kilogramm Zunahme an Muskelmasse $p < 0,01$).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass der Erhalt des Körpergewichts für die Knochenmasse älterer Männer wichtig ist und dass die Fettmasse hier eine wichtige Rolle spielt.

Kommentar

Die Beziehungen zwischen der Fettmasse und der Knochendichte sind kontrovers. Während viele Studien der vergangenen Jahre einen eher negativen Einfluss der Fettmasse auf die Knochendichte nahegelegt haben, kommt diese Studie zumindest bei älteren Männern zu einem anderen Ergebnis. Viele der in linearen Regressionsanalysen untersuchten Zusammenhänge zwischen Fettmasse, Muskelmasse und Knochendichte bleiben aber methodisch schwierig, so dass insgesamt die Frage des Einflusses vor allem der Fettmasse auf die Knochendichte und die Frakturrate weiter kontrovers bleibt.

Eine Größenabnahme von mehr als 2 cm erhöht die kardiovaskuläre und durch respiratorische Erkrankungen bedingte Mortalität

Masunari N, Fujiwara S, Kasagi F et al. Height loss starting in middle age predicts increased mortality in elderly. *J Bone Miner Res* 2011 Sep 19. doi: 10.1002/jbmr.513. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Masunari et al. haben bei 2498 japanischen Männern

(755) und Frauen (1743) im Alter von 47 bis 91 Jahren, die im Zeitraum von 1994/1995 eine körperliche Untersuchung erhielten, den Zusammenhang mit der Mortalität bis zum Jahr 2003 untersucht. Das Mortalitätsrisiko wurde mittels altersstratifizierter Cox-Proportional-Hazard-Modelle geschätzt. Die Analysen wurden für das Geschlecht, die Strahlendosis, Lebensstilparameter, Rauchen, Alkoholkonsum, Cholesterin, den Blutdruck und Erkrankungen adjustiert.

Ergebnisse: Im Beobachtungszeitraum traten 302 Todesfälle auf, davon 46 aufgrund einer koronaren Herzerkrankung und von Schlaganfällen, 58 aufgrund respiratorischer Erkrankungen mit u.a. 45 Todesfällen aufgrund von Pneumonien, und 132 Todesfälle aufgrund von Krebserkrankungen. Insgesamt wurden die Studienteilnehmer über 20787 Personenjahre hinweg nachuntersucht. Die Vorgeschichte einer vertebrealen Deformität oder einer proximalen Femurfraktur war nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Dagegen fand sich für eine Größenabnahme von mehr als 2 cm an Körpergröße seit dem mittleren Lebensalter ein signifikanter Zusammenhang mit dem Mortalitätsrisiko (HR 1,76; 95 % KI 1,31–2,38, $p = 0,0002$) nach Adjustierung. Ein Höhenverlust war signifikant mit einer erhöhten Mortalität aufgrund einer koronaren Herzerkrankung oder eines Schlaganfalls (HR 3,35; 95 % KI 1,63–6,86; $p = 0,001$) und einer erhöhten Mortalität aufgrund einer respiratorischen Erkrankung (HR 2,52; 95 % KI 1,25–5,22; $p = 0,013$) verbunden, aber nicht mit einer erhöhten Mortalität bei Tumorerkrankungen. Ein kontinuierlicher Höhenverlust war ebenfalls mit einer erhöhten Gesamtmortalität sowie einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität verbunden. Die Assoziation zwischen dem Größenverlust und der Mortalität blieb auch nach Ausschluss von Personen mit einer vertebrealen Deformität signifikant.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass ein Größenverlust von mehr als zwei Zentimetern auch nach Adjustierung für potenzielle Risikofaktoren ein unabhängiger Risikofaktor für eine kardiovaskuläre und durch respiratorische Erkrankungen bedingte Mortalität bei älteren Personen ist.

Kommentar

Interessant ist die Beobachtung, dass offensichtlich jeder Größenverlust auch unabhängig von der Genese einer vertebrealen Deformität mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergeht. Ungeachtet der Frage der Kausalität zeigt dies, dass man bei der Interpretation der Beziehung zwischen Mortalität und Höhenverlust vorsichtig sein muss und diese Beziehung nicht alleine durch vertebrale Deformitäten erklärbar ist.

Bisphosphonate und Vorhofflimmern

Erichsen R, Christiansen CF, Frølev T et al. Intravenous bisphosphonate therapy and atrial fibrillation/flutter risk in cancer patients: a nationwide cohort study. *Br J Cancer* 2011; 105 (7): 881–883. doi: 10.1038/bjc.2011.338. Epub 2011 Aug 30.

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Erichsen et al. haben mit Hilfe einer dänischen Datenbasis alle Tumorpatienten, die im Zeitraum von 2000 bis 2008 intravenöse Bisphosphonate erhielten, mit jeweils zwei Tumorpatienten verglichen, die keine Bisphosphonate erhalten hatten und bezüglich der Tumorentität, der Präsenz von Metastasen bei der Diagnosestellung, dem Alter und dem Geschlecht ähnlich waren. Mit Hilfe einer Cox Proportional Hazard Regressionsanalyse wurde die Hazard Ratio (HR) für Vorhofflimmern/Vorhofflattern geschätzt nach Adjustierung für die wichtigsten Confounder.

Ergebnisse: Von den 3981 Tumorpatienten, die intravenöse Bisphosphonate erhielten, bekamen 128 (3,2 %) Vorhofflimmern/-flattern. Bei den 7906 Tumorpatienten, die keine Bisphosphonate erhielten, war dies bei 192 (2,4 %) der Fall, korrespondierend zu einer adjustierten HR von 1,7 (95 % KI 1,2–2,4).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass intravenöse Bisphosphonate das Risiko für Vorhofflimmern/-flattern bei Tumorpatienten erhöhen können.

Kommentar

Diese Fall-Kontroll-Studie zeigt, dass die Diskussion um einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Bisphosphonattherapie und Vorhofflimmern/-flattern noch nicht beendet ist. Letztlich bleibt die Studienlage inkonsistent und es bleibt abzuwarten, was weitere Auswertungen von Datenbankanalysen und wünschenswerterweise Auswertungen aus noch laufenden RCTs ergeben.

Krafttraining und eine multidisziplinäre Intervention senkt die Mortalität und verbessert das Outcome nach proximalen Femurfrakturen

Singh NA, Quine S, Clemson LM et al. Effects of High-Intensity Progressive Resistance Training and Targeted Multidisciplinary Treatment of Frailty on Mortality and Nursing Home Admissions after Hip Fracture: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc* 2011 Sep 21. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1+

Fragestellung und Methoden: Singh et al. haben im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Überlegenheitsstudie untersucht, welchen Einfluss ein zwölfmonatliches kontrolliertes Hochintensitäts-Gewichtsheben und gezielte multidisziplinäre Interventionen nach einer proximalen Femurfraktur auf die Mortalität, die Einweisung in eine Pflegeeinrichtung und Behinderungen im Vergleich zu einer üblichen Versorgung haben. Eingeschlossen wurden 124 Patienten mit einer Operation einer proximalen Femurfraktur im Zeitraum zwischen 2003 und 2007. Zu den gezielten Maßnahmen gehörten eine Therapie des Gleichgewichts, einer Osteoporose, sowie eine Optimierung der Ernährung, der Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung, einer antidepressiven Therapie, der mentalen Situation, des Visus, der häuslichen Umgebung, der übrigen medikamentösen Therapie, der sozialen Versorgung und Hüftprotektoren. Die Endpunkte waren Mortalität, Einweisung in eine Pflegeein-

richtung, die Aktivitäten des täglichen Lebens und die Notwendigkeit der Nutzung von Hilfsmitteln.

Ergebnisse: Die Mortalität wurde in der Interventionsgruppe um 81 % gesenkt (acht versus vier Todesfälle, altersadjustierte OR 0,19; 95 % KI 0,04–0,91, $p=0,04$). Die Einweisung in eine Pflegeeinrichtung wurde um 84 % gesenkt (zwölf versus fünf, altersadjustierte OR 0,16; 95 % KI 0,04–0,64; $p < 0,01$). Auch die Abnahme der Aktivitäten des täglichen Lebens war geringer ($p < 0,0001$) und es wurden nach zwölf Monaten signifikant weniger Hilfsmittel benötigt ($p=0,02$). Gezielte Verbesserung der Muskelkraft der oberen Körperhälfte, der Ernährung, der Therapie einer Depression, des Visus, der Balance, des Denkvermögens und der körperlichen Aktivität waren alle mit einer Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens verbunden ($p < 0,0001–0,02$). Verbesserungen der täglichen Aktivitäten des Lebens, des Visus und der Gehstrecke waren mit einer verminderten Einweisung in eine Pflegeeinrichtung verbunden ($p < 0,001–0,05$).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine optimale postoperative Versorgung von Patienten mit einer proximalen Femurfraktur zu einer verminderten Mortalität, einer verringerten Einweisung in eine Pflegeeinrichtung und eine Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens führt.

Kommentar

Die Studie bestätigt, wenn auch bei einer kleinen Fallzahl, den Nutzen einer multifunktionellen Intervention bei Patienten mit einer proximalen Femurfraktur.

Monitoring einer Bisphosphonattherapie mit biochemischen Umbau-markern durch große Variabilität problematisch

Bell KJ, Hayen A, Irwig L et al. The potential value of monitoring bone turnover markers among women on alendronate. *J Bone Miner Res* 2011 Sep 28. doi: 10.1002/jbmr.525. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Bell et al. haben bei den Teilnehmerinnen des Fracture Intervention Trial die Variation der biochemischen Knochenumbauparameter (Knochenspezifische Alkalische Phosphatase [BAP]) und Cross-Link N-Telopeptid des Typ-I-Kollagens (NTX) bei den Frauen mit Alendronat und mit Placebo untersucht, um zu sehen, welcher Anteil dieser Variation durch die Behandlung und welcher Anteil durch zufällige Fluktuationen erklärbar ist.

Ergebnisse: Die mittlere Auswirkung der Behandlung auf die beiden Marker war je nach dem Ausgangswert der Marker unterschiedlich. Die Autoren beobachteten einen behandlungsbedingten Unterschied für beide Marker mit einem Variationskoeffizienten von 25,1 % für NTX und 21,2 % für BAP. Die zufälligen Messwertfluktuationen waren aber noch größer mit einem Variationskoeffizienten von 42,5 % für NTX und 25,8 % für BAP. Obwohl wiederholte Messungen dazu beitragen, die zufällige Variabilität zu reduzieren, ließ sich auch bei drei Messungen nur ein mittlerer Messwert erzielen, der mit einer 95 %-Wahrscheinlichkeit den wahren Messwert ± 31 % vorhersagt.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die praktische Anwendbarkeit von biochemischen Umbau-markern in der Praxis derzeit durch die großen zufälligen Messschwankungen limitiert ist.

Kommentar

Die Studie zeigt, dass eine individuelle Bestimmung biochemischer Umbauparameter als Therapiekontrolle einer antiresorptiven Therapie durch die große Variabilität der Messungen problematisch ist.

Kein Benefit von 150 000 IU Vitamin D dreimonatlich auf Stürze oder Muskelkraft

Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C et al. Effects of three monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility and muscle strength in older postmenopausal women: a randomised controlled trial. *J Bone Miner Res* 2011 Sep 28. doi: 10.1002/jbmr.524. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1++ SIGN

Fragestellung und Methoden: Glendenning et al. haben im Rahmen einer neunmonatigen randomisierten doppelblinden Studie bei 686 selbstständig lebenden Frauen im Alter von mehr als 70 Jahren den Einfluss einer dreimonatlichen oralen Gabe von 150 000 IU Vitamin D (n = 353) oder von Placebo (n = 333) im Verlauf von neun Monaten auf Stürze, Muskelkraft und Mobilität untersucht. Alle Studienteilnehmer wurden aufgefordert die Kalziumzufuhr zu steigern. Zu Beginn der Studien und nach drei, sechs und neun Monaten wurden die Muskelkraft mit Hilfe eines Hand-Dynamometer und die Mobilität mit Hilfe des „Timed Up and Go“-Tests überprüft. In einer Untergruppe von 40 Teilnehmern wurde auch 25-Hydroxy-Vitamin D im Serum bestimmt. Das mittlere Lebensalter betrug $76,7 \pm 4,1$ Jahre. Die durchschnittliche Serum-,5-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration bei Studienbeginn betrug $65,8 \pm 22,7$ nmol/l.

Ergebnisse: Nach zwei, sechs und neun Monaten Supplementierung stieg die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration um ca. 15 nmol/l an. Die Kalziumzufuhr änderte sich zwischen Studienbeginn (864 ± 412 mg/Tag) und Studienende nach neun Monaten (855 ± 357 mg/Tag) nicht signifikant. Die Sturzrate war zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich: In der Vitamin-D-Gruppe stürzten 102 von 353 Teilnehmern (29%), in der Placebogruppe waren es 89 von 333 Personen (27%). Auch die Muskelstärke und die Mobilität waren durch die Vitamin-D-Zufuhr nicht verändert.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Zufuhr von 150 000 IE Cholecalciferol als Tablette keinen positiven oder negativen Einfluss auf Stürze oder Muskelkraft hatte. Die Autoren raten von einer intermittierenden Hochdosis-Vitamin-D-Therapie als Strategie der Sturz- und Bruchreduktion ab.

Kommentar

Die Studie zeigt, dass eine intermittierende hochdosierte Vitamin-D-Gabe bei einer bereits guten Ausgangsversorgung mit Vitamin D keinen weiteren Einfluss auf Stürze und die Muskelkraft hat.

Abhängigkeit der Akute-Phase-Reaktion bei Applikation intravenöser Bisphosphonate von der T-Zellsubpopulation

Rossini M, Adami S, Viapiana O et al. Circulating $\gamma\delta$ -T cells and the risk of acute-phase response after zoledronic acid administration. *J Bone Miner Res* 2011 Sep 28. doi: 10.1002/jbmr.521. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Rossini et al. haben bei 40 Patienten mit einer Osteoporose im Alter von 53 bis 91 Jahren, die vorher nicht mit einem intravenösen Bisphosphonat behandelt worden waren, den Einfluss der T-Zellen auf die Akute-Phase-Reaktion einer Therapie mit 5 mg Zoledronsäure untersucht. Die Blutzellen wurden mit Hilfe eines automatisierten Analysegerätes (ADVIA 2120i Siemens) und einer Durchflusszytometrie (BD FACSCanto, Becton Dickinson) analysiert. Das Auftreten einer Akute-Phase-Reaktion wurde als Auftreten von Temperaturen $> 37,0$ °C während der folgenden zwei Tage definiert. Von den 40 Patienten erlitten 17 (42%) eine Akute-Phase-Reaktion. Verglichen mit den anderen Patienten handelte es sich um jüngere Patienten (69 ± 7 Jahre versus 74 ± 8 Jahre, $p = 0,06$). Sowohl die relative als auch die absolute Zahl der $\gamma\delta$ -T-Zellen war signifikant größer ($p = 0,02$, und $p = 0,013$, respektive). In Bezug auf die Leukozyten oder andere zirkulierende Lymphozytensubpopulationen fanden sich keine signifikanten Unterschiede. Das Lebensalter war invers mit der Zahl der zirkulierenden $\gamma\delta$ -T-Zellen korreliert ($p = 0,003$), aber die Differenz zwischen den zwei Gruppen in Bezug auf die Zahl der $\gamma\delta$ -T-Zellen persistierte nach Adjustierung für das Alter und umgekehrt.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Zahl der zirkulierenden $\gamma\delta$ -T-Zellen und das Lebensalter wichtige Determinanten der Akute-Phase-Reaktion nach einer Infusion von Zoledronsäure und möglicherweise auch anderen Aminobisphosphonaten sind.

Kommentar

Die Studie bietet eine gute Erklärung für das Auftreten einer Akute-Phase-Reaktion nach einer Applikation von intravenösen Aminobisphosphonaten. Sie erklärt auch, warum die Reaktionen im höheren Lebensalter geringer sind als bei jüngeren Patienten. Welche gesundheitlichen Auswirkungen die Stimulation dieser Lymphozytenpopulation unabhängig von der Akute-Phase-Reaktion hat, bleibt zu klären.

Hohe Prävalenz von unerkannten vertebrealen Frakturen bei koreanischen postmenopausalen Frauen mit Diabetes mellitus

Choi YJ, Yang SO, Shin CS, Chung YS. The importance of morphometric radiographic vertebral assessment for the detection of patients who need pharmacological treatment of osteoporosis among postmenopausal diabetic Korean women. *Osteoporos Int* 2011 Oct 6. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Choi et al. haben untersucht, wie viele postmenopausale diabetische koreanische Frauen mit bisher unbekanntem Wirbelkörperfrakturen nach den Empfehlungen der National Osteoporosis Foundation (NOF) eine Osteoporosetherapie erhalten würden, wenn zusätzlich eine seitliche radiologische Untersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule durchgeführt würde. In die Untersuchung wurden 873 Frauen eingeschlossen. Die Knochendichte wurde am proximalen Gesamtfemur gemessen. Mit Hilfe des FRAX®-Tools wurde die Frakturwahrscheinlichkeit für die koreanische Version von FRAX® errechnet. Die Patienten mit und ohne Wirbelkörperfrakturen wurden nach den Empfehlungen der NOF-Leitlinie als medikamentös behandlungsbedürftig oder nicht eingestuft.

Ergebnisse: Morphometrische Wirbelkörperfrakturen ließen sich bei 46% der postmenopausalen diabetischen Frauen nachweisen. Nur bei zwei Prozent dieser Frauen war die Diagnose bereits vor der Unter-

suchung gestellt worden. Bei 73,6% der Patienten mit einer Wirbelkörperfraktur wäre ohne die Diagnose einer Wirbelkörperfraktur keine Behandlung empfohlen worden. **Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass eine radiologische Erfassung von Wirbelkörperfrakturen bei postmenopausalen diabetischen Frauen eine sinnvolle Maßnahme ist, das Frakturrisiko besser abzuschätzen.

Kommentar

Die Studie zeigt erneut, wie hoch die Prävalenz von unerkannten Wirbelkörperdeformitäten bei postmenopausalen Frauen ist und spricht dafür, bei allen Personen mit einem erhöhten 10-Jahresfrakturrisiko zur genaueren Abschätzung auch eine bildgebende Untersuchung zur Fragestellung einer Wirbelkörperdeformität durchzuführen.

Bei einer Langzeittherapie mit Bisphosphonaten werden bei guter Compliance mehr Frakturen vermieden

Sampalis JS, Adachi JD, Rampakakis E et al. Long-term impact of adherence to oral bisphosphonates on osteoporotic fracture incidence. *J Bone Miner Res* 2011 Oct 4. doi: 10.1002/jbmr.533. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Sampalis et al. haben in einer retrospektiven Studie einer Krankenkassen-Datenbank in Ontario, Kanada, mittels einer multivariaten logistischen Regression den Zusammenhang zwischen der Adhärenz der Einnahme oraler Bisphosphonate und der Inzidenz osteoporotischer Frakturen im Zeitraum zwischen April 1996 und Dezember 2009 untersucht. Die Compliance wurde aus der Medikamenten-Ingebrauchnahme definiert, die Persistenz als Dauer einer kontinuierlichen Therapie ohne Inanspruchnahme einer Medikation für mehr als 30 Tage. In die Studie wurden 636 114 Patienten eingeschlossen, von denen 36,1% Bisphosphonate über einen Zeitraum von 0–2 Jahren eingenommen hatten, 19,7% für 2–4 Jahre, 15,1% für 4–6 Jahre, 12% für 6–8 Jahre,

9,1% für 8–10 Jahre, 6,1% für 10–12 Jahre und 1,9% für 12–14 Jahre.

Ergebnisse: Insgesamt war die mittlere Compliance für die Kohorte 72% (30%). Eine Compliance größer als 80% wiesen 53,5% der Patienten auf. Die Persistenz für die gesamte Einnahmedauer lag bei 24,6%. Über den gesamten Studienzeitraum von 14 Jahren zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen einer hohen Adhärenz und einem reduzierten Frakturrisiko. Die Odds Ratio für eine Compliance von mehr als 80%, eine kontinuierliche Compliance und für eine Persistenz betrug 0,909 (95% KI 0,893–0,925), 0,918 (95% KI 0,893–0,944) und 0,804 (95% KI 0,787–0,821), respektive.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Adhärenz einer Bisphosphonattherapie unter den Bedingungen der normalen Patientenversorgung suboptimal ist. Die Autoren finden eine positive Assoziation zwischen einer schlechten Adhärenz und einem erhöhten Risiko für osteoporotische Frakturen, die mit zunehmender Dauer der Therapie ausgeprägter wird.

Kommentar

Vor dem Hintergrund der zunehmenden Diskussion um die Risiken einer Langzeittherapie mit Bisphosphonaten zeigt diese Studie eine zunehmende Fraktursenkung bei den Patienten, die über die ganze Einnahmezeit eine gute Adhärenz hatten im Vergleich zu den Patienten mit einer schlechteren Adhärenz. Zwar ist es gut denkbar, dass Personen mit einer guten Adhärenz über andere Eigenschaften unabhängig von der tatsächlichen medikamentösen Therapie weniger Frakturen erleiden als Personen mit einer schlechten Adhärenz. In den Subanalysen von randomisierten Studien hat sich dies aber in Bezug auf die Frakturrate bisher nicht gezeigt. Die Studie deutet somit im Kontext anderer neuerer Studien eher einen Vorteil einer Dauertherapie mit Bisphosphonaten gegenüber einer Nichtdauertherapie an. Eine genauere Klärung dieser Fragestellung wird erst durch randomisierte Langzeitstudien möglich sein, wie die vom BMBF geförderte BILANZ-Studie, die 2012 beginnt und die Frakturhäufigkeit einer Fortsetzung einer Alendronsäuretherapie im Anschluss an eine mindestens vierjährige Vortherapie gegenüber einer Placebotherapie in Hinblick auf die Frakturrate untersucht.

Abhängigkeit der peripheren Fraktursenkung von Denosumab von der Knochendichte am Femur

McClung M, Boonen S, Törring O et al. Effect of denosumab treatment on the risk of fractures in subgroups of women with postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011 Oct 4. doi: 10.1002/jbmr.536. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2+ SIGN

Fragestellung und Methoden: McClung et al. haben im Rahmen der FREEDOM-Studie in Subgruppenanalysen, die prospektiv vor Beginn der Studie geplant waren, den Einfluss von Denosumab auf inzidente vertebrale und nichtvertebrale Frakturen in Abhängigkeit von klinischen und messtechnischen Parametern untersucht. In die FREEDOM-Studie waren 7808 Frauen im Alter von 60 bis 90 Jahren eingeschlossen worden, die randomisiert einer Therapie mit 60 mg Denosumab alle sechs Monate oder Placebo alle sechs Monate als subkutane Injektion über drei Jahre zugeordnet wurden. Die inzidenten Frakturen wurden radiologisch bestätigt.

Ergebnisse: Eine Therapie mit Denosumab verringerte das Risiko neuer Wirbelkörperfrakturen. Für alle neun analysierten Untergruppen fand sich kein Unterschied bezüglich der Effizienz der vertebralen Fraktursenkung ($p > 0,09$). Denosumab reduzierte das Risiko für nichtvertebrale Frakturen um 20%. Dies ließ sich bei einem Ausgangs T-Wert von $< -2,5$ am Femurhals nachweisen, aber nicht bei T-Werten von größer als $-2,5$. Eine fraktursenkende Wirkung auf periphere Frakturen ließ sich auch bei Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) $< 25 \text{ kg/m}^2$ nachweisen, aber nicht bei Patienten mit einem BMI von mehr als 25 kg/m^2 . Der Nachweis gelang auch nicht bei den Patienten mit einer prävalenten Wirbelkörperfraktur. Die unterschiedliche Therapieeffizienz ließ sich durch Knochendichteveränderungen unter Denosumab nicht erklären.

Schlussfolgerung: Die fraktursenkende Wirkung von 60 mg Denosumab ist in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen konsistent über alle klinischen und messtechnischen Ausgangsparameter. Die Therapieeffizienz bei peripheren Frakturen scheint dagegen

von der Knochendichte, dem BMI und prävalenten vertebraalen Frakturen zu Studienbeginn abhängig zu sein.

Kommentar

Die Studie ist ein weiterer Beleg dafür, dass der DXA-Knochendichtemessung eine wichtige Funktion in der Stratifizierung derjenigen Patienten zukommt, die bei einem hohen Frakturrisiko auch tatsächlich von einer Osteoporosetherapie profitieren. Es sollte betont werden, dass in die FREEDOM-Studie nur Frauen mit einer niedrigen Knochendichte entweder an der Lendenwirbelsäule (LWS) oder am Femur eingeschlossen wurden, so dass die Frage, ob die vertebrale Fraktursenkung auch bei T-Werten größer als $-2,5$ sowohl an LWS und Femur unbeantwortet bleibt.

Mögliche Vorhersage einer drohenden atypischen Femurfraktur mittels DXA

Ahlman MA, Rissing MS, Gordon L. Case review: Evolution of bisphosphonate related atypical fracture retrospectively observed with DXA scanning. *J Bone Miner Res* 2011 Oct 17. doi: 10.1002/jbmr.543. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 4b Oxford

Fallbericht: Ahlman et al. präsentieren den Fall einer 61 Jahre alten Frau, die nach einer vierjährigen Therapie mit Bisphosphonaten Schmerzen in der linken Hüfte verspürte. Die Röntgenaufnahme wurde als normal interpretiert und die Frau nahm weiter Bisphosphonate ein. Zwei Monate später erlitt sie eine transverse subtrochantäre Fraktur des linken Femur nach einem minimalen Trauma, die operativ versorgt wurde. Die nachträgliche Analyse der Röntgenaufnahme zeigte eine typische schnabelartige Verdickung der Kortikalis an der Frakturstelle, die dem Typ einer atypischen Femurfraktur mit hoher Spezifität entspricht. Zusätzlich zeigte auch der rechte Femur eine

schnabelartige Verdickung mit einer horizontalen linearen Aufhellung an der identischen Lokalisation als Hinweise auf eine drohende Fraktur. Die retrospektiven Analysen der Röntgenaufnahmen und der vorliegenden DXA-Analysen am Femur zeigten eine schrittweise Entwicklung dieser subtrochantären Veränderungen im Bereich beider Femora. Die Autoren postulieren, dass die DXA-Analyse am Femur geeignet sein könnte, frühzeitig die Entwicklung solcher bisphosphonatassoziierter Veränderungen erkennen zu können.

Kommentar

Dieser Fallbericht legt nahe, dass bisphosphonatassozierte Veränderungen am Femur, die zu atypischen Frakturen führen können, mit Hilfe von DXA-Kontrollen erkannt und möglicherweise frühzeitig verhindert werden könnten. Weitere Analysen müssen allerdings erst zeigen, wie sensitiv und spezifisch die DXA-Methode für diese Art der Früherkennung ist.