



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

Mehr proximale Femurfrakturen bei Einnahme von dopaminergen Medikamenten

Arbouw ME, Movig KL, van Staa TP et al. Dopaminergic drugs and the risk of hip or femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int* 2010 Oct 22. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Dopaminerge Medikamente werden oft zur Behandlung eines Morbus Parkinson eingesetzt. Arbouw et al. haben unter Verwendung des niederländischen PHARMO-Registers eine Fall-Kontrollstudie durchgeführt, um zu prüfen, ob die Verwendung von dopaminergen Substanzen das Risiko für proximale Femurfrakturen erhöht, und ob dieses Risiko durch die gleichzeitige Verwendung von psychotropen Medikamenten modifiziert wird. Dazu wurde jede Person im Register mit einer ersten proximalen Femurfraktur mit vier Kontrollpersonen verglichen, die in Bezug auf Alter, Geschlecht und geografische Region übereinstimmten.

Ergebnisse: Verglichen wurden 6763 im Register befindliche Personen mit einer proximalen Femurfraktur mit 26 341 Kontrollpersonen. Der aktuelle Gebrauch dopaminergener Medikamente bis zu 30 Tagen vor der Fraktur war mit einem 1,76-fachen (95% KI 1,39–2,22) erhöhten Risiko für Männer und Frauen für proximale Femurfrakturen verbunden im Vergleich

zu Personen, die nie dopaminerge Medikamente eingenommen haben. Bei Patienten, die die dopaminerge Medikation mehr als ein Jahr abgesetzt hatten, ließ sich kein erhöhtes Risiko mehr nachweisen. Die gleichzeitige Einnahme von Antidepressiva und dopaminergen Medikamenten war mit einem 3,51-fach (95% KI 2,1–5,9) höheren Risiko für proximale Femurfrakturen verbunden. Andere Psychopharmaka erhöhten das Frakturrisiko bei Einnahme von dopaminergen Substanzen nicht.

Schlussfolgerung: Die Einnahme von dopaminergen Medikamenten ist mit einem erhöhten Risiko für proximale Femurfrakturen verbunden. Die Autoren konzipieren, dass die Beziehung möglicherweise nicht oder nur teilweise kausal ist, schlagen aber aufgrund der erhöhten Frakturrate eine Abklärung des Frakturrisikos bei allen älteren Personen vor, die dopaminerge Präparate einnehmen.

Kommentar

Die Studie zeigt, dass die aktuelle Einnahme dopaminergener Substanzen ein mäßiges Risiko für proximale Femurfrakturen darstellt. Interessant in Bezug auf die oft noch unklaren Interaktionen verschiedener Frakturrisiken ist, dass die gleichzeitige Gabe von Antidepressiva das Risiko weiter erhöht. Es bleibt allerdings unklar, ob das erhöhte Risiko dopaminergener Medikamente durch die Medikation oder die Grunderkrankung bedingt ist und – wenn Letzteres der Fall ist – ab welchem Schweregrad der Erkrankung dies der Fall ist. Ein Morbus Parkinson kann in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung mit vermehrten Stürzen, einer niedrigen Knochendichte, einem niedrigen Körpergewicht und einer Immobilisation einhergehen. Diese Faktoren werden in der PHARMO-Datenbank leider nicht erfasst. Auch der Schweregrad der Erkrankung ist nicht erfasst, so dass nicht geklärt werden kann, ob das Frakturrisiko bereits bei denjenigen Parkinsonpatienten erhöht ist, die keine der oben genannten Risiken aufweisen. Somit bleibt die Einnahme dopaminergener Substanzen als zusätzlicher von den oben genannten gut etablierten Risikofaktoren unabhängiger und klinisch relevanter Risikofaktor fraglich.

Bleibende Zunahme der Knochenmasse durch körperliches Training im Kindesalter?

Scerpella TA, Dowthwaite JN, Rosenbaum PF. Sustained skeletal benefit from childhood mechanical loading. *Osteoporos Int* 2010 Sep 14. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2+ SIGN

Fragestellung und Methoden: Eine mechanische Beanspruchung des Skeletts im Kindesalter führt zu einer Zunahme der Knochenmasse. Es ist aber unklar, ob und wie lange diese Zunahme über die unmittelbare mechanische Beanspruchung hinaus persistiert. Scerpella et al. haben bei weiblichen Turnerinnen und Kontrollpersonen zweimal jährlich Messungen von Größe und Gewicht durchgeführt und in einem Fragebogen die Kalziumzufuhr, die physikalische Aktivität und die körperliche Entwicklung erfasst. Jährlich wurde mit Hilfe einer DXA-Messung (Hologic QDR 4500W) die fettfreie Körpermasse, die Knochendichte und der Knochenmineralgehalt am Schädel sowie die Knochendichte, die Fläche und der Knochenmineralgehalt am distalen Radiusdrittel und am ultradistalen Radius gemessen. Analysiert wurden Mädchen, deren Menarche mehr als vier Jahre zurücklag und Turnerinnen, die vor der Menarche für mehr als zwei Jahre mehr als sechs Stunden pro Woche trainiert hatten und in einem Zeitraum zwischen sechs Monaten vor der Menarche und zwölf Monaten nach der Menarche ihr Training beendet hatten.

Ergebnisse: Zur Verfügung standen prospektive Daten von 14 Kontrollpersonen und sechs Turnerinnen über einen Zeitraum von vier Jahren vor der Menarche bis zu neun Jahren nach der Menarche. Alle Knochenparameter am distalen Radius waren bei den Exturrierinnen nach Adjustierung höher als bei den Kontrollpersonen ($p < 0,02$). Am ultradistalen Radius kam es nach der Beendigung des Trainings zu einem Abfall des Knochenmineralgehalts und am distalen Radius zu einem Abfall des Knochenmineralgehalts und der Knochendichte ($p < 0,04$). Die Fläche am ultradistalen Radius und die Fläche und der Knochenmineralgehalt am distalen Radius änderten sich nicht. Die Messungen am Schädel zeigten keine Unterschiede zwi-

schen den Exturrierinnen und den Kontrollpersonen und änderten sich auch nach der Beendigung des Trainings nicht.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass Turnen während der Kindheit und der frühen Pubertät auch postpubertär mit einer höheren Knochenmasse, -größe und Knochendichte am Radius verbunden ist. Trotz einer Abnahme der Knochendichte und -masse an einigen Messorten scheinen signifikante Zunahmen der Knochenmasse während des Wachstums und über mehr als vier Jahre nach Beendigung des Trainings bis in das junge Erwachsenenalter hinein zu persistieren.

Kommentar

Die Studie hat aufgrund der geringen Fallzahl und ihres observativen Designs lediglich Pilotcharakter. Hervorzuheben ist aber die gute prospektive Erfassung der physikalischen Aktivität zweimal jährlich und auch der fettfreien Körpermasse mittels DXA einmal jährlich, die es erlauben, die wichtigen Einflussgrößen auf die Knochenmasse wie die physikalische Aktivität nach Beendigung des Turnens und die Pubertätsstadien besser zu erfassen und für diese Einflussgrößen zu adjustieren, wie dies in vielen der vorangegangenen Studien der Fall war. Bei allen Einschränkungen der Aussagekraft legt die Studie somit nahe, dass eine gute mechanische Belastung des Skeletts im Kindesalter bestimmte Parameter der Knochenfestigkeit zumindest am Radius über die Pubertät hinaus günstig beeinflussen kann und liefert damit ein Argument für eine gute körperliche Aktivität im Kindesalter als mitbestimmender Faktor einer guten Knochenfestigkeit im späteren Lebensalter.

Prävalenz von abnormalen Laborparametern bei Männern mit niedrigen T-Werten

Ryan CS, Petkov VI, Adler RA. Osteoporosis in men: the value of laboratory testing. *Osteoporos Int* 2010 Oct 9. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Ryan et al. haben bei 234 Männern, die sich einer

Osteoporosedagnostik unterzogen haben, geprüft, wie häufig bestimmte Risikofaktoren sind und wie häufig pathologische Laborparameter zu finden sind. Unter anderem wurden 25-Hydroxy-Vitamin D, Testosteron, LH, FSH, TSH und der Quotient aus Kalzium zu Kreatinin im Spontanurin untersucht. Die untersuchten Männer hatten ein Durchschnittsalter von 70,6 Jahren und wiesen ein mittleres Körpergewicht von 76,4 kg auf. Die mittleren DXA-T-Werte betragen $-2,2$ an der LWS, $-2,4$ am Femurhals und $-2,3$ am proximalen Radius.

Ergebnisse: Die Autoren beobachteten in 75% sekundäre Ursachen einer Osteoporose wie einen Hypogonadismus, einen Vitamin-D-Mangel, eine Hyperkalziurie, eine subklinische Hypothyreose oder einen Hyperparathyreoidismus. Bei denjenigen Männern, bei denen zum Zeitpunkt der DXA-Messung sekundäre Ursachen einer Osteoporose bekannt waren, fanden sich bei etwas mehr als 50% zusätzliche sekundäre Risiken. Am häufigsten war ein Vitamin-D-Mangel bzw. eine -Insuffizienz. Andere häufige Risiken umfassten ein Alter über 65 Jahre, Rauchen und eine Vorfraktur. Etwa 50% der Probanden wiesen vier oder mehr Risikofaktoren auf.

Schlussfolgerungen: Die Autoren folgern, dass sich bei 50% der Männer, die sich zur Abklärung einer Osteoporose vorstellen, sekundäre Risiken auffindbar sind. Bei den Männern mit bekannten sekundären Risiken ließen sich häufig zusätzliche laborchemische Risikofaktoren eruieren. Die Autoren folgern weiter, dass eine begrenzte laborchemische Abklärung sekundärer Risiken einer Osteoporose in vielen Fällen hilfreiche Informationen zu Risikofaktoren liefert.

Kommentar

Es handelt sich um retrospektive Daten von Männern im Alter von mehr als 70 Jahren. Laborwerte waren nicht bei allen Patienten verfügbar. Auch handelt es sich um kein Bevölkerungskollektiv, sondern um Patienten, die sich in einer endokrinen Klinik vorgestellt haben, so dass die Repräsentativität des Kollektivs eingeschränkt sein dürfte. Die Definitionen der sekundären Osteoporosekomponen-

ten und Osteoporoserisiken wirken zum Teil sehr willkürlich. Die Hauptabnormalitäten betreffen einen Hypogonadismus mit einer Prävalenz von 25% und eine Vitamin-D-Insuffizienz, die bei Messwerten kleiner 30 ng/ml 25-Hydroxy-Vitamin D angesetzt wurde, so dass in Übereinstimmung mit anderen Daten ein großer Teil der Patienten in den Mangelbereich fällt. Andere Risiken wie ein BMI < 23 kg/m² oder eine familiäre Anamnese einer Osteoporose sind als Risiko weiter gefasst als dies üblicherweise der Fall ist und erklären wiederum die hohe Prävalenz sekundärer Risiken. Zusammenfassend ist die Arbeit in Bezug auf die Fragestellung, wie viele sekundäre Ursachen einer Osteoporose vorhanden sind, somit aufgrund der fehlenden Standardisierung eher problematisch. Die Arbeit zeigt aber, dass immerhin bei zwei Prozent der untersuchten Patienten ein primärer Hyperparathyreoidismus neu gefunden wurde, sowie eine ähnlich hohe Quote an Hyperthyreosen, so dass dies schon ausreichen würde, um ein Basislabor bei der Abklärung einer Osteoporose zu rechtfertigen.

Gute Frakturvorhersage durch einen vertebrale Höhen-Score

Lillholm M, Ghosh A, Pettersen PC et al. Vertebral fracture risk (VFR) score for fracture prediction in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2010 Nov 11. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Lillholm et al. haben untersucht, ob Summenparameter der Wirbelkörperhöhen bei postmenopausalen Frauen ohne Vorfrakturen inzidente Wirbelkörperfrakturen der Lendenwirbelsäule vorhersagen können. Dazu wurden 25 Frauen, die im Verlauf einer 6,3-jährigen Verlaufsbeobachtung mindestens eine erste inzidente Lendenwirbelkörperfraktur erlitten hatten, mit 101 Kontrollpersonen verglichen, die in diesem Zeitraum keine Fraktur erlitten hatten und in Bezug auf die Knochendichte, den BMI, das Lebensalter und andere klassische Risikofaktoren vergleichbar waren. Retrospek-

tiv wurden die vorderen, mittleren und hinteren Wirbelkörperhöhen des zwölften Brustwirbels bis fünften Lendenwirbelkörpers zu Beginn der Verlaufsbeobachtung gemessen und drei unterschiedliche Summenparameter ermittelt. Für jeden dieser vertebrealen Summenparameter wurde geprüft, ob die Messwerte des am meisten deformierten Wirbelkörpers oder die durchschnittlichen Messwerte alle Wirbelkörper inzidente Lendenwirbelkörperfrakturen besser vorhersagen können.

Ergebnisse: Alle Summenparameter waren bei den Frauen, die im Verlauf eine oder mehrere inzidente Lendenwirbelkörperfrakturen erlitten hatten, signifikant verschieden von den Parametern der Frauen, die in diesem Zeitraum keine Fraktur erlitten hatten. Die beste Summenparameter-Frakturvorhersage ergab in der ROC-Analyse eine AUC von 0,82. Die Odds-Ratio für inzidente LWS-Frakturen betrug für Frauen im niedrigsten Tertil verglichen mit Frauen im höchsten Tertil 35 ($p < 0,001$). Über 90% der Frauen mit inzidenten LWS-Frakturen wiesen einen Summenparameter in der oberen Hälfte auf. **Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass auf den Wirbelkörperhöhen der LWS beruhende Summenparameter in der Lage sind, LWS-Frakturen vorherzusagen, konzipieren aber, dass die Methode derzeit noch sehr untersucherabhängig ist.

Kommentar

Dies ist eine interessante Arbeit, die in einem Unterkollektiv von nachträglich ausgewählten Patienten, die eine erste Wirbelkörperfraktur im LWS-Bereich erlitten haben, nach morphometrischen Faktoren sucht, die die Fraktur nach Abgleich von den bekannten Risikofaktoren erklären kann. Als Kontrollgruppe dienten bezüglich der bekannten Frakturrisiken gematchte Probanden aus der gleichen Studie. Die größte Deformität eines Wirbels, die aber noch nicht nach der gängigen Bewertung einer 20%igen oder größeren Deformität von Vorder- Mittel- oder Hinterkante als prävalente Fraktur zu werten ist, war ein starker Risikofaktor für das Auftreten einer inzidenten Fraktur, wobei sich eine der derzeitigen Definition entsprechende Fraktur interessanterweise nur in 32% und damit fast dem Zufall gehorchend aus dem

am meisten deformierten Wirbel heraus entwickelte. Sollte sich die Methode in prospektiven weiteren Studien bewähren, wäre dies ein wichtiger weiterer Risikofaktor für die Vorhersage vertebraler Frakturen. Weitere Studien sind hier aber abzuwarten.

Determinanten der Knochendichte bei älteren Männern – lässt sich das chronologische Alter durch klinische Risiken auflösen?

Bleicher K, Cumming RG, Naganathan V et al. Lifestyle factors, medications, and disease influence bone mineral density in older men: findings from the CHAMP study. *Osteoporos Int* 2010 Nov 26. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b, Oxford

Fragestellung und Methoden: Bleicher et al. haben im Rahmen der epidemiologischen Australischen „Concord Health and Ageing in Men“-Studie in einer Querschnittsanalyse untersucht, welche Faktoren die Knochendichte bei älteren Männern bestimmen. Dazu wurde die Knochendichte bei 1705 Männern im Alter von 70 bis 97 Jahren an der Hüfte und der Lendenwirbelsäule mittels DXA gemessen und mit klinischen Risikofaktoren, die mit Hilfe eines Fragebogens und einer Untersuchung erfasst wurden, verglichen.

Ergebnisse: In multivariaten Regressionsmodellen waren das Körpergewicht und die physikalische Aktivitäten die klinischen Risikofaktoren, die die Variabilität der Knochendichte am proximalen Femur am meisten beeinflussten. Nach Adjustierung für diese beiden Risikofaktoren ließ sich für das Lebensalter keine zusätzliche Variabilität mehr nachweisen. Der Einfluss der Freizeitaktivitäten auf die Knochendichte ließ mit zunehmendem Lebensalter nach. Unabhängige Risikofaktoren für eine niedrige Knochendichte an der Hüfte waren die Unfähigkeit, aus dem Sitzen aufzustehen, eine Nierensteinanamnese, die Einnahme von L-Thyroxin, eine asiatische Herkunft. Risikofaktoren für eine niedrige Knochendichte an der Lendenwirbelsäule waren eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung, die Anamnese von Frakturen väterlicherseits und ebenfalls

die Einnahme von L-Thyroxin. Ein höheres Körpergewicht, eine körperliche Betätigung wie Tanzen, Tennis oder Joggen, die Quadrizepsstärke, der Alkoholkonsum und die Einnahme von Statinen war mit einer höheren Knochendichte an der Hüfte verbunden. Das Lebensalter, eine Osteochondrose, eine hohes Körpergewicht und die Einnahme von Aspirin waren mit einer höheren Knochendichte an der LWS assoziiert.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass ein normales Körpergewicht und eine gute physikalische Aktivität und Muskelstärke auch bei sehr alten Männern die Knochendichte erhalten kann. Sie folgern weiter, dass unter Berücksichtigung dieser Variablen und weiterer klinischer Variablen dem Lebensalter keine eigenständige Variabilität mehr zukommt und postulieren, dass altersassoziierte Erkrankungen, Lebensstiländerungen und Medikamente die Knochendichte bei älteren Männern mehr beeinflussen als das Alter per se.

Kommentar

Die Arbeit ist insofern interessant, als die Autoren in multivariaten Modellen thematisieren, inwieweit sich der Einfluss des chronologischen Alters auf die Knochendichte durch andere Determinanten auflösen lässt. In den monovariaten Analysen war die Knochendichte am Schenkelhals (an der LWS ist sie nur eingeschränkt verwertbar) mit dem Alter hochsignifikant assoziiert. Nach Adjustierung für andere Einflussfaktoren war die Assoziation mit dem Alter aber nicht mehr signifikant. Vor allem das Körpergewicht spielt dabei die Hauptrolle, aber auch die körperliche Aktivität und bestimmte Medikamente wie Statine und L-Thyroxin. Derzeitige Frakturvorhersagemodelle werden über die Knochendichte hinaus sehr stark vom chronologischen Alter bestimmt. Dies mag die Frakturgefährdung bei biologisch jüngeren Personen deutlich überschätzen und bei biologisch älteren Personen unterschätzen. Möglicherweise lässt sich in den kommenden Jahren über die Knochendichte hinaus auch die Frakturvorhersage unabhängig vom chronologischen Alter treffen, um im individuellen Fall biologisch jüngeren oder älteren Patienten eine präzisere Abschätzung des Bruchrisikos zu geben.

Harnsäure – ein neuer unabhängiger Frakturprädiktor?

Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM et al. Serum uric acid is associated with bone health in older men: A cross-sectional, population-based study. *J Bone Miner Res* 2010 Nov 18. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Nabipour et al. haben in einer Querschnittsuntersuchung des epidemiologischen Australischen „Concord Health and Ageing in Men Projects“ (CHAMP) den Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration der Harnsäure und dem Knochenstoffwechsel untersucht. Analysiert wurden die Daten von 1705 nicht in Seniorenheimen lebenden Männern im Alter von 70 und mehr Jahren.

Ergebnisse: Die Knochendichte war bei den Männern mit einer Serumharnsäurekonzentration oberhalb des Medians an allen Messorten signifikant höher als bei den Männern mit einer Konzentration unterhalb des Medians. Diese positive Assoziation zwischen der Serumharnsäure und der Knochendichte blieb auch in multivariaten Regressionsanalysen nach Adjustierung für potenzielle Störfaktoren erhalten ($\beta=0,12-0,14$; $p<0,001$). Adjustiert wurde für die Kreatinin-Clearance, Alter, BMI, Alkohol, Rauchen, physikalische Aktivität und Komorbiditäten und Medikamente. Signifikante Assoziationen nach Adjustierung fanden sich auch zwischen der Serumharnsäure und Serumkalzium ($\beta=0,11$; $p=0,005$), Parathormon ($\beta=0,09$; $p=0,002$) und 25-Hydroxy-Vitamin D ($\beta=0,09$; $p=0,005$). Eine negative Assoziation fand sich in Bezug auf die Urinausscheidung von aminoterminalen Cross-Link Telozeptid des Typ-I-Kollagens ($\beta=0,09$; $p=0,006$). Die Serumharnsäurekonzentration erklärte 1,0 bis 1,44 % der Variabilität der Knochendichte ($R^2=0,10-0,22$). In multiplen logistischen Regressionsanalysen war ein Serumharnsäurewert oberhalb des Medians mit einer niedrigeren Prävalenz einer Osteoporose am Schenkelhals (Odds Ratio 0,42, 95 % KI 0,22–0,81, $p=0,01$) und an der Lendenwirbelsäule (Odds Ratio 0,44; 95 % KI 0,23–0,86; $p=0,016$) verbunden. Männer

mit einer Harnsäurekonzentration oberhalb des Medians hatten auch eine niedrigere Prävalenz von vertebralem Frakturen (OR 0,62; 95 % KI 0,43–0,91, $p=0,015$) und nichtvertebralem Frakturen (OR 0,54; 95 % KI 0,31–0,95; $p=0,035$). Auch nach Adjustierung für Alter und BMI gab es eine Assoziation mit nichtvertebralem Frakturen. Nach zusätzlicher Adjustierung für Alter, GFR, BMI, Alkohol, physikalische Aktivität und Rauchen war die Beziehung allerdings nicht mehr signifikant. Für vertebralem Frakturen bleibt die Beziehung aber auch nach Adjustierung für Alter, GFR und BMI und zusätzliche Variablen konstant.

Schlussfolgerungen: Die Autoren folgern, dass hohe Konzentrationen der Harnsäure im Serum bei älteren Männern mit einer höheren Knochendichte und weniger vertebralem und nichtvertebralem Frakturen einhergehen.

Kommentar

Die Studie belegt, dass eine hohe Harnsäure auch ihre positiven Aspekte haben kann. Als möglicher Mechanismus werden knochenprotektive antioxidative Eigenschaften der Harnsäure diskutiert. Es ist aber gut vorstellbar, dass die Harnsäurekonzentration den Einfluss einer Adipositas auf den Knochenstoffwechsel widerspiegelt, der durch eine Adjustierung für den BMI nicht ausreichend erfasst wird. In dieser Studie erweist sich die Harnsäure als deutlicher Risikofaktor für Frakturen (ca. 2-fach für Werte oberhalb des Medians verglichen mit Werten unterhalb des Medians (0,36 mmol/L). Eine Unabhängigkeit von wesentlichen Risikofaktoren wie der Knochendichte und Vorfrakturen wurde aber nicht gezeigt. Auch ist die Aussage der Studie nicht prospektiv und es ist unklar, ob bei Frauen die gleiche Beziehung nachweisbar ist. Für eine Aufnahme der Harnsäure in den Kanon der klassischen Risikofaktoren oder für eine Aufnahme einer Serumharnsäurebestimmung in das Basislabor bei einer Osteoporoseabklärung ist die Datenlage derzeit noch nicht ausreichend. Eine interessante Frage, die sich aus den Daten ableitet, ist aber die Frage, ob eine Therapie mit Allopurinol, die ja sehr weit verbreitet ist, möglicherweise schädlich für den Knochen sein könnte. In der CHAMP-Studie fanden sich

zwischen den Allopurinolanwendern und den Nichtanwendern zumindest keine Unterschiede bezüglich der Knochendichte und der Frakturprävalenz. Die Analyse anderer epidemiologischer Studien und von Datenbanken bezüglich dieser Frage erscheint aber sicherlich reizvoll.

Weniger Rückenschmerzen durch Zoledronat, unabhängig von inzidenten vertebralem Frakturen?

Cauley JA, Black D, Boonen S et al.; on behalf of the HORIZON Pivotal Fracture Group. Once-yearly zoledronic acid and days of disability, bed rest and back pain: Randomised controlled HORIZON pivotal fracture trial. *J Bone Miner Res* 2010 Nov 18. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1+ SIGN

Fragestellung und Methoden: Cauley et al. haben im Rahmen der HORIZON-Studie untersucht, ob eine einmal jährliche Infusion von Zoledronsäure die Zahl der Tage mit Rückenschmerzen und die Zahl der Tage mit einer körperlichen Einschränkung oder Bettruhe aufgrund von Rückenschmerzen und Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit einer Osteoporose vermindern kann. An der HORIZON-Studie nahmen 240 klinische Zentren aus 27 Ländern mit insgesamt 7736 Probandinnen teil. Die Frauen erhielten randomisiert, doppelblind entweder eine 15-minütige Infusion von 5 mg Zoledronsäure oder Placebo zu Beginn der Studie und erneut nach zwölf und 24 Monaten. Die Schmerzen und Einschränkungen der körperlichen Aktivität wurden alle drei Monate über den Studienzeitraum von drei Jahren erfasst.

Ergebnisse: Die Inzidenz von Rückenschmerzen war in beiden Gruppen hoch. Frauen in der Zoledronat-Gruppe waren aber an 18 Tagen in Bezug auf ihre Rückenschmerzen schmerzfreier als die Frauen der Placebogruppe ($p=0,0092$). Auch war die Zahl der Tage mit einer eingeschränkten Aktivität um elf Tage geringer als in der Kontrollgruppe ($p=0,0017$). In Cox-Proportional-Hazard-Modellen hatten die mit Zoledronat behandelten Frauen eine um

sechs Prozent geringere Wahrscheinlichkeit, sieben oder mehr Tage Rückenschmerzen zu erleiden (RR 0,94; 95 % KI 0,90–0,99) oder eine eingeschränkte Aktivität aufgrund von Rückenschmerzen zu haben (RR 0,94; 95 % KI 0,87–1,00). Frauen in der Zoledronatgruppe hatten auch eine geringere Wahrscheinlichkeit einer siebentägigen oder längeren Bettruhe aufgrund einer Fraktur (RR 0,58; 95 % KI 0,47–0,72) und einer siebentägigen oder längeren Funktionseinschränkung aufgrund einer Fraktur (RR 0,67; 95 % KI 0,58–0,78). Die geringere Schmerzangabe bei den mit Zoledronat behandelten Frauen war nach Angaben der Autoren unabhängig von inzidenten Frakturen.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine einmal jährliche Infusion mit Zoledronsäure über eine Periode von drei Jahren die Zahl der Tage mit Rückenschmerzen, die Zahl der Tage mit einer verminderten Aktivität und Bettlägerigkeit aufgrund von Rückenschmerzen und aufgrund von Frakturen signifikant vermindern kann.

Kommentar

Die Angabe im Abstrakt, dass die Verminderung der Schmerzen unabhängig von inzidenten Frakturen sei, muss mit Vorsicht interpretiert werden. Richtig ist, dass sich auch nach Adjustierungen für inzidente Frakturen für einige der untersuchten Parameter noch eine Signifikanz der Schmerzlinderung nachweisen ließ, was aber z. T. ein Problem der Modellannahmen sein könnte. Im Text wird erwähnt, dass Frauen in der Placebogruppe und der Zoledronatgruppe ohne inzidente klinische oder morphometrische Wirbelkörperfrakturen sich in keinem der untersuchten Parameter der Schmerzen und der dadurch verursachten funktionellen Limitationen voneinander unterschieden, so dass eine Assoziation der Schmerzlinderung mit inzidenten Frakturen naheliegt und eine davon unabhängige Auswirkung auf Schmerzen nicht zu erkennen ist. Letztlich belegt die Studie aber recht gut, dass sich über eine Verbesserung der Knochenstabilität und der dadurch vermiedenen Frakturen auch die Lebensqualität der Patienten signifikant verbessern lässt.

Randomisierte Studie zur Vertebroplastie – weniger Schmerzen auch nach einem Jahr

Klazen CA, Lohle PN, de Vries J et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 376 (9746): 1085–1092. Epub 2010 Aug 9.

Evidenzgrad 1–SIGN

Fragestellung und Methoden: Klazen et al. haben in einer randomisierten, prospektiven, nichtverblindeten Studie die Auswirkungen einer perkutanen Vertebroplastie über ein konservatives Schmerzmanagement hinaus auf die Schmerzen nach frischen Wirbelkörperfrakturen untersucht. Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 50 Jahren und älter aus sechs Krankenhäusern in den Niederlanden und Belgien, die eine vertebrale Kompressionsfraktur mit einem Höhenverlust von mindestens 15 % auf der Ebene von Th5 und tiefer aufwiesen, und die im Bereich der Fraktur im MRT ein Knochenmarködem zeigten. Weitere zusätzliche Einschlusskriterien waren Rückenschmerzen über sechs oder weniger Wochen in einer Stärke von 5 oder mehr auf der VAS-Skala von 1–10. Die Patienten wurden mit Hilfe computergenerierter Codes randomisiert. Der primäre Studienendpunkt war die Schmerzreduktion einen Monat und ein Jahr nach dem Eingriff auf der Basis der VAS-Skala. Es wurde eine Intention-to-Treat-Analyse durchgeführt. Zwischen dem 1. Oktober 2005 und dem 30. Juni 2008 wurden 431 Patienten identifiziert, die für eine Randomisierung in Frage kamen.

Ergebnisse: Dreiundfünfzig Prozent der Patienten wiesen während der Evaluation bereits eine spontane Schmerzreduktion auf, so dass nur die verbliebenen 202 Patienten mit bleibenden Schmerzen randomisiert entweder der Vertebroplastie (n=101) oder einer konservativen Therapie (n=101) zugeteilt wurden. Die Vertebroplastie resultierte in einer größeren Schmerzerleichterung als die konservative Therapie. Die Differenz im VAS-Score zwischen dem Studienbeginn und dem ersten Monat betrug –5,2 (95 % KI –5,88 bis –4,72) nach einer Vertebroplastie und –2,7

(–3,22 bis –1,98) nach einer konservativen Therapie. Ein Jahr nach der Vertebroplastie betrug die Differenz zu Studienbeginn –5,7 (–6,22 bis –4,98) und ein Jahr nach der konservativen Therapie –3,7 (–4,35 bis –3,05). Die Differenz zwischen den beiden Gruppen für die Reduktion des mittleren VAS-Scores im Vergleich zum Studienbeginn betrug 2,6 (95 % KI 1,74–3,37, p<0,0001) nach einem Monat und 2,0 (1,13–2,80, p<0,0001) nach einem Jahr. Schwere Nebenwirkungen wurden nicht berichtet.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine perkutane Vertebroplastie bei einer Subgruppe von Patienten mit einer akuten Wirbelkörperkompressionsfraktur und persistenten Schmerzen eine effektive und sichere Methode ist. Die Schmerzlinderung tritt unmittelbar nach der Vertebroplastie auf und hält für mindestens ein Jahr an. Die Schmerzlinderung ist größer als die einer konservativen Therapie und ist nach der Meinung der Autoren kosteneffektiv.

Kommentar

Die Studie ist qualitativ gut. Auch die Rate der inzidenten Frakturen nach einem Jahr war nicht unterschiedlich. Der Placeboeffekt lässt sich in seiner Höhe schwer quantifizieren, dürfte aber sicherlich einen Einfluss auf die Effektstärke gehabt haben. In der Summe von Placeboeffekt und Wirkung führt die Vertebroplastie zu einer größeren schmerzreduzierenden Wirkung, vor allem in der Anfangsphase. Es kam zu einer hohen Rate nicht klinisch relevanter KM-Austritte. Die Vertebroplastie zeigt sich somit den Ergebnissen der FREE-Studie der Kyphoplastie vergleichbar in Hinblick auf Schmerzreduktion und Lebensqualität. Interessant ist, dass sich immerhin ca. die Hälfte der Patienten wegen spontaner Schmerzlinderung nicht für die Studie qualifizierte. Interessant ist auch der anhaltende Effekt über ein Jahr, der auch in der FREE-Studie zu finden war.

Weniger Stürze durch Sturzpräventionstraining

Smulders E, Weerdesteyn V, Groen BE et al. Efficacy of a short multidisciplinary falls prevention program for elderly persons with osteoporosis and a fall history: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91 (11): 1705–1711.

Evidenzgrad 1+ SIGN

Fragestellung und Methoden: Smulders et al. haben untersucht, ob ein Sturzpräventionstraining (Nijmegen Sturzpräventionsprogramm, NFPP) bei Patienten mit einer Osteoporose und Stürzen in der Vorgeschichte geeignet ist, um Stürze zu vermeiden. Dazu wurden 90 Frauen und sechs Männer in einem Alter von $71 \pm 4,7$ Jahren randomisiert entweder der Interventionsgruppe (n=50) oder der Kontrollgruppe (n=46) zugeführt. Der primäre Studienendpunkt war die Sturzrate, die mit Hilfe eines Sturzkalenders monatlich erfasst wurde. Die sekundären Studienendpunkte waren die Balance-Sicherheit, die Lebensqualität und das Aktivitätsausmaß, die mit Hilfe von validierten Fragebögen direkt nach der Intervention und ein Jahr später erfasst wurden. Das Programm besteht aus Übungseinheiten zweimal wöchentlich für fünf Wochen. Geübt werden Gleichgewicht und Koordination. Ein Hindernisvermeidungs-Parcour ist einbezogen. In einer Woche werden Gehübungen durchgeführt, die Gehen in einer Menschenansammlung mit Änderungen der Gehgeschwindigkeit und der Gehrichtung üben. Auch Sturztechniken werden vermittelt.

Ergebnisse: Die Sturzrate war in der Interventionsgruppe um 39% niedriger als in der Kontrollgruppe (0,72 vs. 1,18 Stürze/Person-Jahr, RR 0,61; 95% KI, 0,4–0,94). Die Balance-Sicherheit nahm in der Interventionsgruppe um 13,9% zu ($p=0,001$). Bezüglich der Lebensqualität und des Aktivitätsgrades fanden sich keine Gruppenunterschiede.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass das Nijmegen Sturzpräventionsprogramm bei Patienten mit einer Osteoporose in der Lage ist, die Sturzrate und die Balance-Sicherheit zu verbessern.

Kommentar

Die Arbeit zeigt, dass sich die Sturzrate in einem Kollektiv von älteren Patienten mit einer Osteoporose durch ein strukturiertes Sturztraining deutlich senken lässt. Dies ist auch noch bis zu einem Jahr nach Trainingsende der Fall, so dass eine nachhaltige Wirkung gegeben ist. Die Arbeit ist daher eine der wenigen Arbeiten, die einen positiven Effekt über die eigentliche Intervention hinaus belegt.

Validierung des Australischen Dubbo Nomogramms der Frakturvorhersage in Kanada

Langsetmo L, Nguyen TV, Nguyen ND et al. Independent external validation of nomograms for predicting risk of low-trauma fracture and hip fracture. *CMAJ* 2010 Dec 20. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1a, Oxford

Fragestellung und Methoden: Langsetmo et al. haben die Akkuratheit der Frakturvorhersage mit dem Nomogramm der Australischen Dubbo Osteoporose Studie bei den Teilnehmern der kanadischen epidemiologischen CaMOS-Studie validiert. Das Dubbo Nomogramm schätzt das 5- und 10-Jahresfrakturrisiko anhand des Alters, der Knochendichte, einer Sturzanamnese und Vorfrakturen. Eingeschlossen waren 55–95 Jahre alte Teilnehmer, bei denen Knochendichtemessdaten und Verlaufsdaten über mindestens ein Jahr zur Verfügung standen. Inzidente Frakturen wurde mittels eines jährlichen Fragebogens oder eines Interviews in den Jahren 3, 5 und 10 nach Studienbeginn erfasst. Gezählt wurden alle Frakturen mit Ausnahme von Schädel, Gesicht, Händen, Füßen und Knöchel. Die Daten wurden mit Hilfe eines Cox-Proportional-Hazard-Modells analysiert.

Ergebnisse: Von den 4152 teilnehmenden Frauen erlitten 583 Frauen Frakturen in einem mittleren Zeitraum von 8,3 Jahren. Von 1606 teilnehmenden Männern erlitten 116 Frakturen während eines mittleren Verlaufszeitraums von ebenfalls 8,3 Jahren. Ein zunehmendes Lebensalter, eine niedri-

ge Knochendichte, eine Vorfraktur und Stürze waren mit einem erhöhten Risiko für inzidente Frakturen verbunden. Für die Gesamtheit aller niedrigtraumatischen Frakturen war die Konkordanz zwischen dem geschätzten Frakturrisiko und den tatsächlichen Frakturen mit 0,69 bei den Frauen und 0,70 bei den Männern (Harrell C) mäßig bis gut. In Bezug auf die Vorhersage von proximalen Femurfrakturen betrug die Konkordanz 0,80 für Frauen und 0,85 für Männer. Das Frakturrisiko war in allen fünf Risikoquintilen konkordant zu dem geschätzten Frakturrisiko mit Ausnahme des höchsten Quartils bei den Frauen, bei denen die Inzidenz der Frakturen geringer als vorhergesagt war. Der Reklassifikations-Index (19,2% 95% KI 6,3–32,2%) war bei den Männern geringer als der Index nach den derzeitigen Leitlinienempfehlungen in Kanada.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass das Dubbo Nomogramm auch in Kanada eine gute Vorhersage des Frakturrisikos erlaubt.

Kommentar

In der Arbeit wird das Dubbo Nomogramm in der Kanadischen CaMOS-Kohorte validiert. Bis auf eine Überschätzung des absoluten Risikos bei Männern und Frauen in der fünften Quintile des geschätzten Risikos findet sich eine gute absolute und für alle Quintilen relative Übereinstimmung des geschätzten mit dem tatsächlichen 10-Jahresfrakturrisiko. Das Dubbo Nomogramm wurde auf der Grundlage der Frakturdaten der epidemiologischen Dubbo Osteoporose Studie entwickelt und stützt seine 5- und 10-Jahresfrakturanalysen von Hüftfrakturen und der Gesamtzahl der Frakturen auf die Determinanten Geschlecht, Alter, Knochendichte am Schenkelhals, Zahl der vorausgegangenen Frakturen nach dem 50. Lebensjahr und Zahl der Stürze im Vorjahr (<http://fractureriskcalculator.com>). Die Vorhersage ist ähnlich gut wie mit dem FRAX® Kanada Modell und scheint auch für Männer besser reproduzierbar zu sein als die momentane FRAX®-Version. Die Diskriminierung in Bezug auf Ereignisse ist ähnlich akkurat wie z. B. die Vorhersage kardiovaskulärer Ereignisse mit dem Framingham-Risiko-Score. Einschränkung

sollte gesagt werden, dass die Unterschiede in anderen Ländern größer ausfallen könnten als der Vergleich zwischen Kanada und Australien. Leider gibt es nur in wenigen Ländern ausreichend große Kohorten, um eine Validierung durchführen zu können. Auch für Deutschland wird man sich mangels ähnlicher Kohortendaten auch in naher Zukunft auf Modellannahmen stützen müssen.

Weniger Mortalität durch orale Bisphosphonate

Beaupre LA, Morrish DW, Hanley DA et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture. *Osteoporos Int* 2010 Nov 4. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3 SIGN

Fragestellung und Methoden: Beaupre et al. haben im Rahmen einer prospektiven Studie zur Verbesserung der Qualität der Sekundärprävention von Frakturen bei 209 Patienten mit einer proximalen Femurfraktur über einen Zeitraum von drei Jahren untersucht, ob die Aufnahme einer oralen Bisphosphonatmedikation mit einer Reduktion der Mortalität oder dem gemeinsamen Endpunkt aus neuen Frakturen und Mortalität verbunden ist. Die Studienkohorte bestand aus 65 % Frauen. Fünfzig Prozent der Teilnehmer waren älter als 75 Jahre, 43 % hatten einen schlechten Gesundheitszustand und 18 % waren untergewichtig. Sechsendreißig Prozent hatten eine weitere Fraktur vor der proximalen Femurfraktur erlitten und 81 % wiesen eine niedrige Knochendichte auf. Die Studienpatienten wurden randomisiert entweder durch einen Fallmanager betreut oder erhielten eine Standardversorgung. Während der Beobachtungszeit wurden Medikation, Adhärenz, Persistenz, Mortalität und inzidente Frakturen erfasst.

Ergebnisse: Sechsendvierzig Prozent der Patienten erhielten neu eine orale Bisphosphonattherapie. Vierundsechzig Prozent dieser Patienten nahmen diese Medikation während der gesamten Beobachtungszeit ein. Elf Prozent der Patienten verstarben, neun Prozent erlitten erneute Frakturen, und 20 % erreichten den gemeinsamen Endpunkt aus Frakturen oder Tod. Die Einnah-

me oraler Bisphosphonate war auch nach Adjustierungen gegenüber einer Nichteinnahme von Bisphosphonaten mit einer geringeren Mortalität (7 % versus 16 %, adjustierte HR 0,92 pro Behandlungsmonat, 95 % KI 0,88–0,97) und mit einem geringen Endpunkt aus Mortalität und einer neuen Fraktur (15 % vs. 26 %, adjustierte HR 0,94 pro Monat, 95 % KI 0,91–0,97) verbunden. **Schlussfolgerung:** Die Autoren folgern, dass die Einnahme oraler Bisphosphonate mit einer verringerten Mortalität assoziiert ist.

Kommentar

Bolland et al. hatten vor Kurzem in einer Metaanalyse eine verminderte Mortalität unter einer Bisphosphonattherapie postuliert, allerdings bei einer sehr eingeschränkten Qualität der in die Analyse eingeschlossenen Daten (Bolland et al. Effect of osteoporosis treatment on mortality: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 [3]: 1174–1181.) Die Arbeit von Beaupre ist jetzt die dritte Arbeit in Folge, die auch bei gut charakterisierten Kohortenstudien nahelegt, dass auch orale Bisphosphonate mit einer verringerten Mortalität verbunden sind. Die genaue Betrachtung der Daten zeigt, dass die Patienten der Kontrollgruppe eher gesünder waren als die mit Bisphosphonaten behandelten Patienten. Ein Bias zugunsten der mit Bisphosphonaten behandelten Patienten lässt sich aufgrund des Studiendesigns grundsätzlich aber natürlich nicht ausschließen. Auch in dieser Arbeit bleibt unklar, ob die Verringerung der Mortalität an die skeletalen Wirkungen der Bisphosphonate geknüpft ist oder zumindest zum Teil auch auf extraskeletalen Wirkungen beruhen könnte.

Mehr Frakturen bei erhöhtem PTH

Rejnmark L, Vestergaard P, Brot C, Mosekilde L. Increased Fracture Risk in Normocalcemic Postmenopausal Women with High Parathyroid Hormone Levels: A 16-Year Follow-Up Study. *Calcif Tissue Int* 2010 Dec 23. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b, Oxford

Fragestellung und Methoden: Rejnmark et al. haben im Rahmen der Dänischen Osteoporose Präventionsstudie (DOPS)

bei 2016 Frauen prospektiv über einen Verlauf von 16 Jahren das Frakturrisiko in Abhängigkeit von der Parathormon-Konzentration und der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration untersucht. Hohe PTH-Konzentrationen wurden als Werte im ersten Tertil definiert ($\geq 4,5$ pmol/L). Inzidente Frakturen wurden mit Hilfe des nationalen Krankenhausentlassregisters erfasst. Nach einer zehnjährigen Nachbeobachtung wurden auch eine Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule und eine DXA-Messung durchgeführt.

Ergebnisse: Hohe PTH-Konzentrationen waren mit einem niedrigen BMI, einer niedrigen Knochendichte und einem erhöhten Risiko für alle Frakturen (HR 1,41; 95 % KI 1,11–1,79) und osteoporotische Frakturen (HR 1,59; 95 % KI 1,2–2,1) verbunden. Es fand sich keine generelle Assoziation von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ mit dem Frakturrisiko, aber eine Interaktion mit PTH. Hohe PTH-Konzentrationen waren nur bei 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Konzentrationen < 50 nmol/l und 50–80 nmol/L mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden. Bei Konzentrationen > 80 nmol/L war das Frakturrisiko auch bei hohen PTH-Konzentrationen nicht erhöht.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass hohe PTH-Konzentrationen bei niedrigen 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Serumkonzentrationen mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen.

Kommentar

Die Autoren haben in dieser Arbeit nur die Daten der Frauen ohne andere Ursachen eines sekundären HPT (d. h. intestinale Malabsorption, Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) und ohne einen primären HPT analysiert. Es zeigt sich, dass ein hohes PTH ein Risikofaktor für Frakturen ist, allerdings bleibt unklar, ob sich dieses Risiko ganz oder teilweise über andere klassische Risikofaktoren abbildet oder unabhängig ist. Interessant ist die Interaktion mit Vitamin D₃ in Bezug auf die Frakturen. Hier legen die Daten nahe, dass eine Konzentration von Vitamin D > 80 nmol/l zumindest bei Personen mit einem hohen PTH Vorteile in Bezug auf die Vermeidung von Frakturen haben könnte.

Frakturvorhersage bei chinesischen Männern – mit Knochendichte besser als ohne

Bow CH, Tsang SW, Loong CH et al. Bone mineral density enhances use of clinical risk factors in predicting ten-year risk of osteoporotic fractures in Chinese men: the Hong Kong Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2011 Jan 14. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Bow et al. haben im Rahmen der Hong Kong Osteoporose Studie bei 1810 nicht in Seniorenheimen lebenden älteren südchinesischen Männern über 50 Jahre prospektiv über einen mittleren Zeitraum von $3,5 \pm 2,9$ Jahren (Spanne 1 bis 14 Jahre) den Einfluss klinischer Risikofaktoren und der Knochendichte auf das 10-Jahresfrakturrisiko untersucht. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer betrug $68 \pm 10,3$ Jahre.

Ergebnisse: Im Studienverlauf traten 37 inzidente niedrigtraumatische Frakturen auf. Die Inzidenz aller osteoporotischen Frakturen und von proximalen Femurfrakturen wurde mit 635/100 000 und 123/100 000 Personen-Jahre respektive geschätzt. Die wichtigsten Frakturprädioren waren Stürze in der Vorgeschichte (RR 14,5), eine Knochendichtemessung am Femurhals mit einem T-Wert $< -2,5$ (RR 13,8) und Vorfrakturen (RR 4,4). Eine Verringerung der Knochendichte um eine Standardabweichung war mit einem 1,8- bis 2,6-fachen Risiko für Frakturen verbunden. Studienteilnehmer mit sieben klinischen Risikofaktoren hatten z. B. bei einem T-Wert von $-1,0$ ein 10-Jahresfrakturrisiko von 8,9%, aber bei einem T-Wert von $-2,5$ ein Risiko von 22,7%. In ROC-Analysen betrug die AUC für die geschätzte 10-Jahreswahrscheinlichkeit ohne eine Knochendichtemessung 0,74 und mit einer Knochendichtemessung 0,82. Während die Männer in dieser Studie mit sieben klinischen Risiken ein extrapoliertes 10-Jahresfrakturrisiko von 17,6% aufwiesen, lagen die Vorhersagewerte für FRAX® nur bei 11%. Umgekehrt hatten die Männer ohne ein klinisches Risiko in dieser Studie ein extrapoliertes 10-Jahresfrakturrisiko von nur 0,7%, während das vorhergesagte Risiko nach FRAX® bei 2,3% lag. Die Frak-

turvorsage mit FRAX® unter Einschluss der Knochendichte führte in den ROC-Analysen zu einer AUC von 0,72.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass es große Unterschiede bei der männlichen Bevölkerung in Bezug auf das 10-Jahresfrakturrisiko gibt und dass die Messung der Knochendichte die Frakturvorhersage durch klinische Risikofaktoren bei chinesischen Männern verbessern kann.

Kommentar

Ähnlich wie mehrere andere Studien zuvor zeigt auch diese Studie, dass die Knochendichtemessung in Ergänzung zu den klinischen Risikofaktoren eine, wenn auch nur moderate, Steigerung der Vorhersage von Frakturen erlaubt und damit neben der Erfassung der klinischen Risiken ein Bestandteil des Frakturrisiko-Assessments sein sollte. Auch in dieser Studie zeigen sich deutlich Abweichungen der Frakturvorhersagen von den mit FRAX® Hong Kong geschätzten Daten, so dass die Validität von FRAX® bei Männern derzeit allenfalls als mäßig zu bezeichnen ist. Die Studie ist in ihrer Aussage durch die geringe Frakturzah und Laufzeit eingeschränkt.

Adjustierung von FRAX® für die Glukokortikoid-Dosis

Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX® according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011 Jan 13. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad: nicht bewertbar

Fragestellung und Methoden: FRAX® ist ein Datenbank-Instrument, das auf dem Boden klinischer Risikofaktoren und optional der Knochendichte am Femurhals die 10-Jahresvorhersage von Frakturen erlaubt und für verschiedene Länder entwickelt wurde. In der Datenbank ist die Einnahme von Glukokortikoiden lediglich als dichotomer Risikofaktor (ja/nein) berücksichtigt ohne eine Graduierung des Risikos für die Höhe der Glukokortikoiddosis. Kanis et al. stellen jetzt eine Adjustie-

rung der britischen FRAX® 10-Jahresfrakturvorhersage in Bezug auf die Glukokortikoiddosis vor. Verwendet wurden dazu die relativen dosisabhängigen Frakturrisiken der General Practice Research Database für eine Glukokortikoideinnahme. In das Modell eingearbeitet wurden Annahmen einer dosisabhängigen Steigerung der Mortalität durch eine Glukokortikoideinnahme.

Ergebnisse: Unter Einarbeitung der genannten Modellrechnungen war eine niedrigdosierte Glukokortikoidgabe ($< 2,5$ mg Prednisolon oder Äquivalent täglich) mit einem 20% geringeren Risiko für „Major Fractures“ verbunden in Abhängigkeit vom Lebensalter. Für eine Glukokortikoid-Dosis zwischen 2,5 und 7,5 mg täglich änderten sich die Annahmen des britischen FRAX®-Modells kaum. Bei hohen Glukokortikoid-Dosen von mehr als 7,5 mg Prednisolon oder Äquivalent täglich wird das 10-Jahresfrakturrisiko in dem britischen Modell um 15% unterschätzt.

Schlussfolgerung: Die Autoren schlagen eine einfache Adjustierung der mit FRAX® ermittelten 10-Jahresfrakturdaten vor, um das Frakturrisiko besser in Abhängigkeit von der jeweiligen Glukokortikoiddosis abbilden zu können.

Kommentar

Mit der proportionalen Einbeziehung von Risikofaktoren in ein Grundmodell der Frakturvorhersage nähert sich FRAX® der Vorgehensweise der DVO-Risikoanalyse an, die auf ähnlichen Modellannahmen beruht. Da es auch in den kommenden Jahren kaum epidemiologische Datenbanken geben wird, die groß genug sind, um den Einfluss aller bekannten Risikofaktoren für Frakturen interaktiv zu erfassen, ist dies vermutlich auch der einzig gangbare Weg, um wichtige, aber seltene spezifische Risiken in einem Grundmodell der Frakturvorhersage abzubilden. Die Arbeit zeigt sehr schön, dass die Einbeziehung der Glukokortikoiddosis zu beträchtlichen Abweichungen der bisherigen Schätzungen des 10-Jahresfrakturrisikos von bis zu 40% kommt, so dass die gegenwärtigen Abschätzungen von 10-Jahresfrakturrisiken gerade bei speziellen Risiken noch mit

einem großen Konfidenzintervall bezüglich des wahren Risikos belegt werden sollten. Die Grundannahmen von FRAX[®] sind auch recht unterschiedlich von denen des DVO, da die 10-Jahresmortalität bei der Berechnung der FRAX[®]-Daten eine große Rolle spielt und die Anpassungsfrakturen deshalb deutlich anders ausfallen als die in epidemiologischen Studien gezeigten unabhängigen rela-

tiven Risiken. Gerade bei einem klinischen Risiko wie den Glukortikoiden hat dies große Auswirkungen auf das berechnete Risiko. Ob dies gerechtfertigt ist, ist fraglich, da der Nutzen einer Osteoporosetherapie auf die Lebensqualität und selbst auf die Mortalität bereits bei einer Zeitdauer von weniger als drei Jahren gut nachweisbar ist und durch die Betrachtung eines 10-Jahreszeitraums

viele Patienten unbehandelt bleiben würden, die über einen Zeitraum von wenigen Jahren noch sehr gut von einer Therapie profitierten. Aufgrund dieser Annahmen ist das hier vorgestellte Modell letztlich in diesem Kontext auch nur für Großbritannien anwendbar, da die Mortalität in anderen Ländern durchaus anders ausfallen könnte.