



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

Mehr Lebensqualität durch Zoledronat

Adachi JD, Lyles KW, Colón-Emeric CS et al. Zoledronic acid results in better health-related quality of life following hip fracture: the HORIZON-Recurrent Fracture Trial. *Osteoporos Int* 2011 Jan 20. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1+ SIGN

Fragestellung und Methoden: Adachi et al. haben in einer Subanalyse der HORIZON-RFT-Studie bei 2127 Patienten in einem mittleren Alter von 75 Jahren (24% Männer, 76% Frauen), die 90 oder weniger Tage vor Studieneinschluss eine niedrigtraumatische Schenkelhalsfraktur erlitten hatten, über einen Zeitraum von drei Jahren die Lebensqualität bei einer jährlichen Infusion mit 5 mg Zoledronsäure im Vergleich zu Placebo verglichen. Die Lebensqualität wurde mit Hilfe der EQ-5D-Visuell-Analog Skala und dem Funktions-Score des EuroQol-Fragebogens nach 6, 12, 24, und 36 Monaten und bei Studienende erfasst. In das Modell der Kovarianzanalyse wurden die Ausgangswerte des EQ-5D-Scores, die Region und die Behandlung als abhängige Variablen einbezogen.

Ergebnisse: Die mittleren Ausgangs-Scores des EQ-5D waren in der Zoledronatgruppe und der Placebogruppe mit 65,82 und 65,70, respektive, vergleichbar. Bei Studienende war die mittlere Verbesserung des EQ-5D-Scores bei den mit Zoledronat behandelten Patienten ausgeprägter als bei den mit Placebo behandelten Patienten

($7,67 \pm 0,56$ vs. $5,42 \pm 0,56$). Dieser Unterschied in der Lebensqualität ließ sich vor allem bei Patienten nachweisen, die im Studienzeitraum eine klinische Wirbelkörperfraktur ($8,86 \pm 4,91$ vs. $-1,69 \pm 3,42$), eine nichtvertebrale Fraktur ($5,03 \pm 2,48$ vs. $-1,07 \pm 2,16$) oder irgendeine klinische Fraktur ($5,19 \pm 2,25$ vs. $-0,72 \pm 1,82$) erlitten hatten. Die EQ-5D-Funktions-Scores waren für Patienten mit einer Zoledronattherapie und einer Placebothherapie dagegen vergleichbar. In Bezug auf Mobilitätseinbußen (1,74% der mit Zoledronat behandelten Patienten vs. 2,13% der mit Placebo behandelten Patienten, $p=0,62$), Einbußen der Selbstständigkeit (4,92% vs. 6,69%, $p=0,10$) und Änderungen der bisherigen Aktivitäten des täglichen Lebens (10,28% vs. 12,91%, $p=0,07$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Schlussfolgerungen: Die Autoren folgern, dass eine Therapie mit Zoledronsäure im Anschluss an eine proximale Femurfraktur die Lebensqualität verbessert.

Kommentar

Studien wie diese sind wichtig, um zu belegen, dass eine Osteoporosetherapie bei den betroffenen Patienten unter Verwendung validierter Messinstrumente über eine Fraktursenkung hinaus auch tatsächlich Verbesserungen der Lebensqualität mit sich bringt. Wichtig ist, dass sich diese Unterschiede schon innerhalb einer Behandlungsdauer von zwei Jahren nachweisen lassen. Therapieempfehlungen auf der Grundlage einer 10-Jahresfrakturrate, die auch die Mortalitätsrate über zehn Jahre einbeziehen, wie dies zum Teil bei FRAX-basierten Leitlinien der Fall ist, sind deshalb nicht unproblematisch, da sie den therapeutischen Möglichkeiten einer kurzfristigen Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit einer hohen 10-Jahres-Mortalität nicht ausreichend gerecht werden.

Vergleichbare Frakturvorhersage mit FRAX® in Japan mit und ohne DXA-Messung

Tamaki J, Iki M, Kadowaki E et al. Fracture risk prediction using FRAX®: a 10-year follow-up survey of the Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study. *Osteoporos Int* 2011 Jan 29. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1b Oxford

Fragestellung und Methoden: Tamaki et al. haben in einer epidemiologischen Kohorte von 815 japanischen Frauen mit einem Lebensalter von 40–74 Jahren bei Studienbeginn die aktuelle japanische Version von FRAX® validiert. Bei der 10-Jahresbefragung der Teilnehmerinnen hatten 43 Frauen eine osteoporotische Fraktur und vier Frauen eine Schenkelhalsfraktur erlitten. Die Frakturprädiktion mittels FRAX® wurde in Receiver-Operating-Kurven (ROC)-Analysen mit der Frakturprädiktion multipler logistischer Regressionsmodelle unter Einschluss von Alter, Körpergewicht und Knochendichte am Schenkelhals verglichen.

Ergebnisse: Die Zahl der beobachteten osteoporotischen Frakturen und Schenkelhalsfrakturen stimmte mit der Zahl der mittels FRAX® vorhergesagten Frakturen mit oder ohne Einbeziehung der Knochendichte mäßig bis gut überein. Der AUC-Wert für FRAX® unter Einschluss der Knochendichte für die Prädiktion „major“-osteoporotischer Frakturen war ähnlich dem Vorhersagewert eines Modells aus Alter, Körpergewicht und Knochendichte ($0,69$ vs. $0,71$, $p=0,20$). Der AUC-Wert von FRAX® unter Einschluss der Knochendichte war in Bezug auf die Vorhersage von Schenkelhalsbrüchen ähnlich wie der eines auf Alter und Knochendichte basierenden Modells ($0,88$ vs. $0,89$, $p=0,16$). Die AUCs von FRAX® ohne Einschluss der Knochendichte waren in Bezug auf die Prädiktion von „major“-osteoporotischen Frakturen und Schenkelhalsfrakturen den AUCs von FRAX® ohne Einschluss der Knochendichte vergleichbar ($0,69$ vs. $0,67$, $p=0,12$; $0,88$ vs. $0,86$, $p=0,44$).

Schlussfolgerungen: Die Autoren folgern, dass die Frakturvorhersage mit dem derzeitigen japanischen FRAX®-Modell mit und ohne Einschluss der Knochendichte vergleichbar ist.

Kommentar

In dieser japanischen Validierungsstudie war FRAX® für „major“-osteoporotische Frakturen (d. h. die Summe aus klinischen Wirbelkörperbrüchen, Unterarmbrüchen, Oberarmbrüchen und proximalen Femurfrakturen) mäßig und für proximale Femurfrakturen gut prädiktiv. Der Einschluss der Knochendichte änderte die Frakturvorhersage in der AUC-Analyse für beide Frakturtypen nicht signifikant. Die Studie ist allerdings klein und mäßige Verbesserungen der AUC-Analysen durch Einbeziehung der Knochendichte, wie sie in multivariaten Modellen in anderen Regionen beobachtet wurden, könnten möglicherweise nicht ausreichend erfasst worden sein. Die Studie lässt aber in Übereinstimmung mit anderen multivariaten Frakturvorhersagemodellen die Dominanz der klinischen Risikofaktoren gegenüber der Knochendichtemessung für die Vorhersage von osteoporotischen Frakturen und insbesondere von proximalen Femurfrakturen erkennen.

Bisphosphonate sind auch in der Dubbo-Studie mit einer geringeren Mortalität assoziiert

Center JR, Bliuc D, Nguyen ND et al. Osteoporosis Medication and Reduced Mortality Risk in Elderly Women and Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Feb 2. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Center et al. haben in der epidemiologischen Dubbo-Osteoporose-Studie den Einfluss einer Therapie mit Bisphosphonaten, einer Hormontherapie und von Kalzium mit oder ohne Vitamin D auf die Mortalität untersucht. Die Dubbo-Studie ist eine prospektive Kohortenstudie, in die 819 selbstständig wohnende Männer und 1223 Frauen der australischen Stadt Dubbo im Alter von 60 und mehr Jahren eingeschlossen wurden. **Ergebnisse:** Von den weiblichen Studienteilnehmern nahmen 106 Bisphosphonate, 77 Östrogene und 142 Kalzium und/oder Vitamin D ein. Von den männlichen Teilnehmern nahmen 15 Bisphosphonate und 22 Kalzium- und/oder Vitamin-D-Prä-

parate ein. Frauen mit einer Bisphosphonat-Einnahme wiesen mit 0,8/100 Personen-Jahren (95 % KI 0,4; 1,4) und Frauen mit einer Hormontherapie mit 1,2/100 Personen-Jahren (95 % KI 0,7; 2,1) eine geringere Mortalität auf als Frauen ohne Therapie mit 3,5/100 Personen-Jahre (95 % KI 3,1; 3,8). Bei den mit Kalzium und/oder Vitamin D behandelten Frauen zeigte sich kein Unterschied in der Mortalität (3,2/100 Personen-Jahre, 95 % KI 2,5; 4,1). Auch nach Adjustierung für Alter, Frakturen, Komorbiditäten, Quadrizeps-Stärke und Knochendichte blieb das Mortalitätsrisiko bei den mit Bisphosphonaten behandelten Frauen niedriger als bei den unbehandelten Frauen (Hazard Ratio 0,3 [95 % KI 0,2; 0,6]). Für die mit einer Hormontherapie behandelten Frauen ließ sich dagegen nach Adjustierung kein erniedrigtes Mortalitätsrisiko mehr nachweisen (Hazard Ratio 0,8 [95 % KI 0,4; 1,8]). Auch in der Subgruppe der 429 Frauen mit Frakturen war das Mortalitätsrisiko reduziert (adjustierte Hazard-Ratio 0,3 [95 % KI 0,2; 0,7]) und ließ sich nicht durch eine Reduktion inzidenter Frakturen erklären. Männer mit einer Bisphosphonattherapie wiesen ebenfalls eine geringere Mortalität auf als Männer ohne Therapie (1,0/100 Personen-Jahre (95 % KI 0,3; 3,9) versus 4,3/100 Personen-Jahre (95 % KI 3,9; 4,8)). Ähnlich wie bei den Frauen war eine Einnahme von Kalzium und/oder Vitamin D nicht mit einem geringeren Mortalitätsrisiko verbunden (3,1/100 Personen-Jahre, 95 % KI 1,5; 6,6). Die Unterschiede in der Mortalität änderten sich auch bei den Männern durch die Adjustierung nicht, waren aber nicht mehr signifikant (Hazard Ratio 0,5 [95 % KI 0,1; 2,0]).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine Therapie mit Bisphosphonaten die Mortalität bei Frauen und möglicherweise auch bei Männern senken kann.

Kommentar

Zusammen mit drei weiteren kürzlich publizierten Kohortenstudien und einer RCT belegen diese Studien insgesamt bei älteren Frauen und Männern sehr konsistent eine verringerte Mortalität unter einer Bisphosphonat-Einnahme.

Einfluss der Komorbidität auf Krankenhausaufenthalte, Frakturen und Todesfälle bei Osteoporosepatienten

Lix LM, Quail J, Teare G, Acan B. Performance of comorbidity measures for predicting outcomes in population-based osteoporosis cohorts. *Osteoporos Int* 2011 Jan 11. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Lix et al. haben in einer administrativen Datenbank aus der kanadischen Provinz Saskatchewan untersucht, inwieweit Komorbiditäten zur Prognose von Mortalität, Hospitalisationen und Frakturen bei Patienten mit einer Osteoporose beitragen. Patienten mit einer Osteoporose wurden über eine Diagnosestellung im Krankenhaus, ambulant und über die Verschreibung von Osteoporosemedikamenten identifiziert. Definiert wurden jeweils eine Kohorte mit einer hohen Spezifität und eine Kohorte mit einer hohen Sensitivität in Bezug auf die korrekte Annahme einer Osteoporose aus den analysierten Daten. Fünf diagnose- und medikamentenbasierte Komorbiditäten und fünf Einjahres-Ereignisse, u. a. Mortalität, Hospitalisation (zwei Parameter), osteoporoseassoziierte Frakturen und Hüftfrakturen wurden definiert. Die Auswirkungen der Komorbiditäten auf diese Ereignisse im Vergleich zu einem „Basismodell“ wurden mit Hilfe von C-Statistiken und dem Brier-Score in multiplen logistischen Regressionsmodellen erfasst. Untersucht wurden fünf verschiedene prädefinierte Messparameter einer Komorbidität:

1. Der Charlston-Index, der auf den ICD-Codes von 17 Krankheiten beruht, die jeweils von 1 bis 6 gewichtet werden und aus denen ein Summen-Score erstellt wird,
2. Der Elixhauser-Index, der die Anwesenheit bzw. Abwesenheit von insgesamt 31 Komorbiditäten quantifiziert,
3. der CDS, der die Medikation in Bezug auf 17 Erkrankungen erfasst, diese gewichtet und daraus einen Summen-Score errechnet,
4. die Zahl der Diagnosen,
5. die Zahl der Begleitmedikationen.

Das „Basismodell“ bestand für die Parameter Mortalität und Hospitalisation aus Alter, Geschlecht, Region und Einkommensquintil und wurde für den Endpunkt „Fraktur“ um die Variablen Kortikoidgebrauch und Vorfrakturen erweitert.

Ergebnisse: In Bezug auf die Vorhersage der Mortalität führte der Elixhauser-Index zu der größten Verbesserung (8,96%) in der C-Statistik und dem niedrigsten Brier-Score in der Kohorte mit hoher Spezifität (n=9849) im Vergleich zu dem Basismodell, gefolgt von dem Charlston-Index (6,06%). In Bezug auf die Prognose einer Hospitalisation führte die Zahl der verschiedenen Diagnose zu der größten Verbesserung (14,01%) der C-Statistik. Der Elixhauser-Index führte zu einer signifikanten Verbesserung der C-Statistik für die Vorhersage osteoporoseassoziierten Frakturen und proximaler Femurfrakturen. Ähnliche Resultate ergaben sich auch für die Kohorte mit der hohen Sensitivität (n=28068).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die optimale Einbeziehung von Komorbiditätsmaßen von dem gewählten Endpunkt abhängen. Der Elixhauser-Index erwies sich für die Abbildung der Komorbiditäten in Bezug auf alle untersuchten Endpunkte als gut brauchbar.

Kommentar

Die Einbeziehung von Komorbiditäten ist bei den meist älteren und multimorbiden Patienten mit einer Osteoporose für die Schätzung klinisch relevanter Endpunkte wie Hospitalisation oder Mortalität von großer Bedeutung. Die vorliegende Arbeit deutet an, dass verschiedene etablierte Komorbiditäts-Indizes die Prädiktion von Endpunkten wie Hospitalisation, Mortalität und Frakturrate im Vergleich zu einem Basismodell vermutlich unterschiedlich gut verbessern und insgesamt zu einer deutlichen Verbesserung der Prädiktion führen. Messparameter der Komorbidität sollten deshalb ein integraler Bestandteil der Abschätzung dieser Endpunkte bei Osteoporosepatienten sein.

Wann beginnt eine Vitamin-D-Insuffizienz?

Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between Vitamin D, Parathyroid Hormone, and Bone Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Dec 15. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Sai et al. haben bei 488 älteren kaukasischen US-amerikanischen Frauen in einem mittleren Alter von 71 Jahren die Beziehung zwischen Serum-PTH, Serum-Osteokalzin, N-Telopeptide im 24-Stundenurin und Serum-25-Hydroxy-Vitamin-D₃ untersucht.

Ergebnisse: Serum-PTH war invers mit Serum-25-Hydroxy-Vitamin D korreliert (r=-0,256, p<0,0005). Für die Beziehung zwischen PTH und 25-Hydroxy-Vitamin D₃ konnten die Autoren in einem 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumbereich zwischen 6 ng/ml und 60 ng/ml keinen eindeutigen Schwellenwert für PTH-Veränderungen feststellen. Im Gegensatz dazu fanden die Autoren Anstiege von Osteokalzin und Urin-N-Telopeptid unterhalb einer 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration von 18 ng/ml. Die Kalziumabsorption war nicht mit Serum-PTH und Serum-25-Hydroxy-Vitamin D assoziiert. Die Autoren führten in Ergänzung einen Literaturreview von 70 Studien durch, die generell einen Schwellenwert für Serum-PTH in Abhängigkeit von der Serum-25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration nahelegen, in Bezug auf die absolute Höhe aber nicht konsistent sind und je nach Studie zwischen 10 ng/ml und 50 ng/ml 25-Hydroxy-Vitamin D variierten.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern aufgrund der eigenen Studiendaten, dass die Definition eines Vitamin-D-Mangels in Bezug auf den Knochen bei 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumwerten kleiner als 20 ng/ml liegen sollte.

Kommentar

Die Analyse stützt in Bezug auf Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel die Definition eines Vitamin-D-Mangels bei 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentrationen geringer als 20 ng/ml.

Biphasische Assoziation zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D und Gebrechlichkeit

Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L et al.; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Dec; 95 (12): 5266–5273.

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Ensrud et al. haben in dem Kollektiv der SOF-Studie bei 6307 Frauen im Alter von 69 Jahren und älter die Beziehung zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D und der Prävalenz und Inzidenz einer Gebrechlichkeit untersucht. Die Gebrechlichkeit wurde in die Kategorien „robust“, „intermediär“, „gebrechlich“ und „tot“ eingeteilt. Die Inzidenz wurde nach einem Verlauf von durchschnittlich 4,5 Jahren ermittelt.

Ergebnisse: In der Querschnittsanalyse fand sich eine U-förmige Assoziation zwischen den 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentrationen und der Wahrscheinlichkeit einer Gebrechlichkeit. Das niedrigste Risiko einer Gebrechlichkeit wiesen Frauen mit Serumwerten zwischen 20 und 30 ng/ml auf (Referenzgruppe). Verglichen mit dieser Gruppe war die Wahrscheinlichkeit für eine Gebrechlichkeit bei den Frauen mit Serum-25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen < 15 ng/ml 1,47fach höher (95% KI 1,19–1,82), bei Frauen mit Werten zwischen 15 und 19,9 ng/ml 1,24fach höher (95% KI 0,99–1,54) und bei Frauen mit Konzentrationen von mehr als 30 ng/ml 1,32fach höher (95% KI 1,06–1,63). Unter den 4551 nichtgebrechlichen Frauen bei Studienbeginn war die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer Gebrechlichkeit oder die Wahrscheinlichkeit zu sterben im Vergleich zu einem intermediären Zustand oder keiner Gebrechlichkeit unter den Frauen mit Serumkonzentrationen zwischen 15 und 19,9 ng/ml höher (OR 1,21; 95% KI 0,99–1,49), aber das Konfidenzintervall war überlappend mit 1,0. Die Wahrscheinlichkeit eines Todes im Vergleich zu den drei anderen definierten Zuständen war bei den Frauen mit 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentrationen < 15 ng/ml (OR 1,4; 95% KI 1,04–1,88) und bei den Frauen mit Konzentrationen

zwischen 15,0 und 19,9 ng/ml (OR 1,30; 95 % KI 0,97–1,75) am höchsten.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentrationen kleiner als 20 ng/ml und größer als 30 ng/ml bei älteren Frauen moderat mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Gebrechlichkeit assoziiert sind. Bei den nichtgebrechlichen Frauen waren 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentrationen kleiner als 20 ng/ml moderat mit einem erhöhten Risiko einer Gebrechlichkeit oder Mortalität während der Verlaufsbeobachtungen verbunden.

Kommentar

Die in dieser epidemiologischen Subanalyse beobachtete biphasische Beziehung zwischen Gebrechlichkeit und der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentration sollte nicht überbewertet werden, zeigt aber, dass wir noch mehr Daten in Bezug auf die Auswirkungen hoher 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentrationen auf die Körperfunktionen benötigen. Empfehlungen für eine 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration größer als 30 ng/ml als Zielbereich sollten daher bezüglich der langfristigen Auswirkungen durch Studien näher untersucht werden.

Der 2011-Bericht des „Institute of Medicine“ in Bezug auf Kalzium- und Vitamin-D-Empfehlungen

Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (1): 53–58. Epub 2010 Nov 29.

Evidenzgrad 1a Oxford

Ross et al. haben in diesem Artikel den 2011-Bericht des „Institute of Medicine“ (IOM) zu den diätetischen Empfehlungen für Kalzium und Vitamin D zusammengefasst. Ein IOM-Komitee, das mit der Frage der optimalen Versorgung der Bevölkerung mit Kalzium und Vitamin D in Nordamerika beauftragt wurde, führte einen umfassenden Review der Evidenzen für Kalzium und Vitamin D sowohl in Bezug auf skelettale als

auch nichtskelettale Endpunkte durch. Das Komitee folgerte, dass die vorhandene wissenschaftliche Evidenz die Annahme einer Schlüsselrolle von Kalzium und Vitamin D in Bezug auf die Knochengesundheit stützt, und dass diese Evidenz mit der Annahme einer kausalen Beziehung vereinbar ist. In Bezug auf extraskelettale Endpunkte, u. a. Karzinome, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes und Autoimmunerkrankungen, wurde die Evidenz als inkonsistent und als bezüglich einer Kausalität nicht belegt beurteilt. Die Evidenz aus randomisierten klinischen Studien wurde in Bezug auf extraskelettale Endpunkte als begrenzt und nicht aussagekräftig genug beurteilt.

Basierend auf den Befunden zur Knochengesundheit wurden die Empfehlungen für die tägliche Zufuhr für Kalzium auf 700 bis 1300 mg/Tag festgelegt und für Vitamin D wurden tägliche Dosen von 600 U für die Altersgruppen 1–70 Jahre und 800 U/Tag für die Altersgruppe 71 Jahre und älter empfohlen, korrespondierend zu Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentrationen von mindestens 20 ng/ml. Die Empfehlungen für Vitamin D wurden festgelegt unter Berücksichtigung einer minimalen Sonnenexposition in Anbetracht der großen Variabilität der Vitamin-D-Synthese durch die UV-Strahlung und das Risiko von Hautkrebs. Das Komitee kam zu der Schlussfolgerung, dass höhere Vitamin-D-Konzentrationen keinen konsistent belegten größeren Nutzen haben und in Bezug auf einige Endpunkte biphasische Beziehungen nahelegen, mit einem erhöhten Risiko sowohl bei niedrigen als auch bei hohen Werten. Das Komitee kam zu der Schlussfolgerung, dass die Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels in den USA überschätzt worden sei.

Kommentar

Die Empfehlungen des IOM in Bezug auf die Zufuhr von Kalzium und die anzustrebenden 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentrationen decken sich sehr gut mit dem Empfehlungen der DVO-Leitlinie 2009. Um eine Serumkonzentration von 20 ng/ml 25-Hydroxy-Vitamin D zu erreichen, dürfte die Supplementierung mit Vitamin D₃ in Deutschland allerdings höher ausfallen als in den USA, wo z. B. die Milchprodukte mit Vitamin D versehen sind.

Assoziation zwischen einem Vitamin-D-Mangel und einem Progress der Aortenverkalkung

Naves-Díaz M, Cabezas-Rodríguez I, Barrio-Vázquez S et al. Low calcidiol levels and risk of progression of aortic calcification. *Osteoporos Int* 2011 Feb 10. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Naves-Díaz et al. haben in einer Observationsstudie den Zusammenhang zwischen der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration und dem Risiko der Progression einer Aortenverkalkung untersucht. In die Analyse einbezogen wurden 302 Männer und Frauen im Alter von 50 und mehr Jahren, die radiologisch zu Studienbeginn und nach vier Jahren untersucht wurden. Abdominelle aortale Kalzifizierungen wurden als nicht vorhanden, mild bis moderat oder schwer klassifiziert. An biochemischen Parametern wurden Serumkalzium, Phosphat, PTH, die alkalische Phosphatase, die Tartrat-resistente saure Phosphatase, Kreatinin, 25-Hydroxy- und 1,25-Hydroxy-Vitamin D und Osteokalzin bestimmt. Patienten mit einer Osteoporosemedikation waren aus der Analyse ausgeschlossen.

Ergebnisse: Die Teilnehmer mit einer Progression der Aortenverkalkung wiesen signifikant niedrigere Serum-25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen auf als die Teilnehmer ohne Progression. In der multivariaten Analyse hatten die Teilnehmer mit einer 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration zwischen 10 und 20 ng/ml ein höheres Risiko einer Progression der Aortenverkalkung als Teilnehmer mit 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen > 30 ng/ml (OR 3,95; 95% KI 1,16–13,40). Das Risiko einer Progression war bei 25-Hydroxy-Vitamin-D-Konzentrationen kleiner als 10 ng/ml am größten (OR 4,10; 95% KI 1,12–14,99). Die Zunahme der Osteokalzin-Konzentration um 1 ng/ml war mit einer 17%igen Reduktion des Risikos einer Progression der Aortenkalzifizierung verbunden.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine Zunahme der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumkonzentration um 10 ng/ml mit einer Reduktion des Risikos einer Pro-

gression einer Aortenverkalkung um 44 % verbunden ist. Die Autoren folgern, dass Serumkonzentrationen größer als 30 ng/ml anzustreben sind, um die Progression einer Aortenverkalkung zu vermindern.

Kommentar

Die Arbeit weist die üblichen Limitationen einer Observationsstudie auf. Die Personen mit einer Progredienz der Aortensklerose wiesen eine höhere Waist/Hip-Ratio auf und waren häufiger Raucher und männlich. Leider gibt es keine Tabelle, die diese Risikofaktoren auch in Bezug zu hohen und niedrigen 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Konzentrationen zeigt, aber ein Bias ist hier trotz der fortbestehenden Signifikanz der Beziehung zwischen Aortensklerose und Vitamin D nach Adjustierung für mögliche Confounder nicht auszuschließen, zumal es plausible Assoziationen mit hohen Vitamin-D-Konzentrationen wie z. B. eine hohe sportlichen Aktivität im Freien gibt, deren günstige Wirkung auf eine Arteriosklerose sich vermutlich nicht alleine über die Waist/Hip-Ratio abbilden lässt. Der einzige Weg, hier mehr Klarheit zu schaffen, sind randomisierte, kontrollierte Studien mit einer ausreichenden Fallzahl.

Finite-Elemente-Analyse mittels QCT als Frakturprädiktor

Amin S, Kopperdhal DL, Melton LJ 3rd et al. Association of hip strength estimates by finite element analysis with fractures in women and men. *J Bone Miner Res* 2011 Feb 8. doi: 10.1002/jbmr.347. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Amin et al. haben untersucht, welche Rolle der Finite-Elemente (FE)-Analyse mittels quantitativer Computertomografie bei der Vorhersage des Risikos für osteoporotische Frakturen zukommt. Dazu haben die Autoren in einem Kollektiv von 314 Frauen in einem mittleren Alter von 61 ± 15 Jahren und bei 266 Männern in einem Alter von 62 ± 16 Jahren eine FE-Analyse der QCT-Scans am proximalen Femur durchgeführt, um die Hüftbelastbarkeit bei einem simulierten

Fall auf die Seite zu bestimmen, und Messungen der proximalen Knochendichte am Femur und der volumetrischen Knochendichte auf der Basis der QCT-Messungen durchgeführt. Prävalente Frakturen lagen bei 139 Frauen und bei 104 Männern vor. **Ergebnisse:** Die Odds-Ratios für prävalente Frakturen waren in logistischen Regressionsanalysen für die FE-Hüftbelastbarkeit und die Knochendichtemessparameter ähnlich. Auch die C-Statistiken waren mit einer AUC von 0,84–0,85 für Frauen und 0,75–0,78 für Männer in Bezug auf prävalente osteoporotische Frakturen vergleichbar. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen kam es bei einer Hüftbelastbarkeit von weniger als 3000 N zu mehr osteoporotischen Frakturen. Trotz der regionalen Abschätzung der Femurbelastbarkeit mit der FE-Analyse-Messung am proximalen Femur war diese Schätzung auch für die Gesamtheit aller prävalenten Frakturen prädiktiv.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine Hüftbelastbarkeit von weniger als 3000 N bei beiden Geschlechtern eine kritische Grenze der Skelettfragilität darstellen könnte.

Kommentar

Der von den Autoren postulierte Fraktur-„Schwellenwert“ unterhalb einer FE-geschätzten Bruchfestigkeit von 3000 N bleibt angesichts des kleinen Kollektivs zu prüfen. Größere Studien hatten bezüglich der Knochendichte und der Bruchfestigkeit pro Abnahme des T-Wertes um eine Standardabweichung über einen weiten T-Wert-Bereich eine Verdopplung des Bruchrisikos gezeigt. Interessant könnte die Finite-Elemente (FE)-Analyse an der Hüfte bei Patienten mit einem hohen Frakturrisiko und einer Osteopenie in der DXA-Messung werden. Dreißig Prozent der Frauen und 22 % der Männer in diesem Kollektiv wiesen bei osteopenen DXA-Messungen FE-geschätzte Bruchfestigkeiten von weniger als 3000 N auf. Das Kollektiv war allerdings nicht groß genug, um für diese Untergruppe gezielt Frakturprognosen mit und ohne FE-Messungen zu vergleichen, um zu sehen, ob die FE-Analyse bei diesen Patienten einen prognostischen Zusatznutzen hat. Angesichts der für das ge-

samte Studienkollektiv gemittelten hohen Korrelation zwischen den DXA-T-Werten am proximalen Gesamtfemur und der FE-geschätzten Festigkeit am Femur von 0,92 bei den Frauen und 0,87 bei den Männern und der Gleichwertigkeit der Frakturprädiktion durch die DXA- und die FE-Analyse bleibt zu konstatieren, dass der FE-geschätzten Knochenfestigkeitsanalyse am Femur derzeit noch keine über die DXA-Messung hinausgehende praktische Relevanz für das Abschätzen des Frakturrisikos zukommt.

Blutdruckmedikation und Frakturrate

Solomon DH, Mogun H, Garneau K, Fischer MA. The risk of fractures in older adults using anti-hypertensive medications. *J Bone Miner Res* 2011 Feb 10. doi: 10.1002/jbmr.356. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Solomon et al. haben in einer großen Datenbankanalyse mit Hilfe von adjustierten Cox-Proportional-Hazard-Regressions-Modellen den Zusammenhang zwischen der Einnahme einer antihypertensiven Medikation und der Inzidenz osteoporotischer Frakturen untersucht. Dazu wurden Patienten ausgewählt und prospektiv nachuntersucht, die in den 365 Tagen vor der prospektiven Analyse keine blutdrucksenkende Medikation eingenommen hatten und danach eine antihypertensive Monotherapie begonnen hatten.

Ergebnisse: In die Analyse einbezogen wurden 376 061 Personen. Die Frakturrate in der gesamten Kohorte betrug 35,2 pro 1000 Personen-Jahre (95 % KI 34,4–36,1). Die Frakturrate war bei einer Einnahme von Thiaziden mit 28,5 (95 % KI 25,4–31,9) am niedrigsten und mit Schleifendiuretika (49,0; 95 % KI 46,1–52,1) am höchsten. Nach Adjustierung für relevante Komorbiditäten und Komedikamente war das Frakturrisiko bei der Einnahme von Angiotensin Rezeptorantagonisten (Hazard Ratio 0,76; 95 % KI 0,68–0,86) und von Thiazid-Diuretika (HR 0,85; 95 % KI 0,76–0,97) niedriger als bei einer Einnahme von Kalziumantagonisten. Kein Unterschied im adjustierten Frakturrisiko fand

sich für Schleifendiuretika, Betablocker und ACE-Hemmer.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die verschiedenen Blutdruckmedikamente mit einem unterschiedlichen Frakturrisiko einhergehen.

Kommentar

Die Ergebnisse dieser Datenbankanalyse bekräftigen die Assoziation einer Thiazidmedikation mit einer geringeren Frakturrate in einem breiten Kollektiv von älteren Frauen und Männern und unter Berücksichtigung wesentlicher Komorbiditäten und Begleiterkrankungen. Die global günstigen Wirkungen der Thiazide scheinen auch in dieser Studie größer zu sein als die in Bezug auf Frakturen ungünstigen Wirkungen der Thiazide wie z. B. durch das erhöhte Risiko für Hyponatriämien. Aufgrund der aktuellen Datenlage empfiehlt sich somit bei gleichzeitigem Vorliegen einer Osteoporose eine präferenzielle blutdrucksenkende Therapie mit Thiazid- diuretika. Die Assoziationen der Frakturrate mit anderen Antihypertensiva sind im Kontext mit anderen Studien und unter Berücksichtigung der Limitationen von Datenbankanalysen noch zu präliminär, um eindeutige Empfehlungen für die Praxis ableiten lassen.

Die therapeutische Effizienz von Risedronat ist abhängig vom Ausmaß der Knochenumbauhemmung

Eastell R, Vrijens B, Cahall DL et al. Bone turnover markers and bone mineral density response with risedronate therapy: Relationship with fracture risk and patient adherence. *J Bone Miner Res* 2011 Feb 1. doi: 10.1002/jbmr.342. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1+ SIGN

Fragestellung und Methoden: Eastell et al. haben im Rahmen der IMPACT-Studie den Einfluss von Veränderungen der Knochenumbaumarker auf die Frakturrate und die Adhärenz einer Therapie mit Risedronat untersucht. In der IMPACT-Studie wurden 2302 postmenopausale Frauen prospektiv und unverblindet für 52 Wochen entweder mit 5 mg Risedronat täglich oder keiner Therapie Cluster-randomi-

siert. Zu Beginn und nach zehn und 22 Wochen wurden N-Terminale-Typ-I-Kollagen-Telopeptid-Crosslinks im Urin (uNTX) und C-Terminale-Typ-I-Kollagen-Telopeptid-Crosslinks (sCTX) gemessen. Die Knochendichte wurde zu Beginn und nach 52 Wochen bestimmt.

Ergebnisse: Eine Abnahme der Knochenumbaumarker und der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule um den kleinsten signifikant unterschiedlichen messbaren Betrag (least significant change, LSC) war mit einer Abnahme des Risikos für nicht-vertebrale Frakturen und aller Frakturen verbunden. Die Inzidenz nichtvertebraler Frakturen war nach 22 Wochen bei einer Abnahme der NTX-Exkretion im Urin um 30 und mehr Prozent 50% niedriger (1,6%) als bei einer Abnahme der NTX-Exkretion von weniger als 30% (3,2%) ($p=0,015$). Die Inzidenz nichtvertebraler Frakturen war bei einer Zunahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule von mehr als drei Prozent ebenfalls niedriger als bei einer Zunahme von weniger als drei Prozent. Eine signifikante Veränderung der Knochenumbaumarker oder der Knochendichte war mit einer größeren medikamentösen Adhärenz verbunden. Es zeigte sich aber kein Zusammenhang zwischen der Adhärenz und der Frakturrate nach 52 Wochen.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass signifikante Veränderungen der Umbaumarker und der Knochendichte mit einer besseren therapeutischen Adhärenz und einem niedrigeren Frakturrisiko einhergehen und Unterschiede in der individuellen Ansprechrate auf Risedronat identifizieren können.

Kommentar

Aufgrund der geringen vertebralen Frakturrate konnten in der Arbeit nur nichtvertebrale Frakturen analysiert werden. Die Arbeit deutet an, dass das relative Ausmaß der Umbauänderung, dichotom prädefiniert als Änderung größer oder kleiner als 30%, die Frakturinzidenz mitbestimmt. Auch bei Patienten mit einer guten Compliance war die Inzidenz nichtvertebraler Frakturen bei Patienten mit einer geringen Umbauhemmung geringer als bei einer hohen Umbau-

hemmung. Leider werden keine Analysen gezeigt, die erkennen lassen, ob das relative Ausmaß der Umbauhemmung oder das absolute Ausmaß der Hemmung oder des Umbaus hier entscheidend ist. Bisherige Arbeiten lassen postulieren, dass das relative Ausmaß der Umbauhemmung für die relative Fraktursenkung entscheidend ist, so dass auch bei einem niedrigen Ausgangsniveau des Knochenumbaus eine Fraktursenkung durch eine weitere Hemmung des Umbaus möglich ist. Die genaue Beziehung zwischen Knochenumbauhemmung und Frakturrate bleibt aber zu klären. Letztlich bleibt auch unklar, was man Patienten raten soll, deren Umbauhemmung weniger als 30% beträgt. Sollen diese Patienten auf ein stärkeres Antiresorptivum oder eine andere Substanzklasse umgestellt werden? Studien, die dies in Bezug auf Frakturrendpunkte untersucht hätten, gibt es momentan leider noch nicht.

Vorhofflimmern und Alendronat: Eine weitere Metaanalyse

Barrett-Connor E, Swern AS, Hustad CM et al. Alendronate and atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Osteoporos Int* 2011 Mar 3. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1++ SIGN

Fragestellung und Methoden: Barrett-Connor et al. haben mittels Poisson-Regressionanalyse die Daten aller von der Firma MSD durchgeführten placebokontrollierten doppelblinden Studien zu Alendronat in Hinblick auf die Inzidenz von Vorhofflimmern und anderen kardiovaskulären Endpunkten untersucht. Eingeschlossen wurden alle RCTs mit Alendronat in den Dosen 5, 10, oder 20 mg täglich, 35 mg einmal wöchentlich, 35 mg zweimal wöchentlich und 70 mg einmal wöchentlich mit einer Studiendauer von mindestens drei Monaten.

Ergebnisse: Von den 42 in Frage kommenden Studien erfüllten 32 Studien die Einschlusskriterien. Insgesamt wurden 9518 Studienteilnehmer mit Alendronat und 7773 Studienteilnehmer mit Placebo analysiert. Das geschätzte relative Risiko für alle Ereignisse von Vorhofflimmern betrug 1,16 (95% KI 0,87–1,55; $p=0,33$). In den meisten Studien

kam es nur in zwei oder weniger Fällen zu einer Vorhofflimmer-Episode. Das relative Risiko für Vorhofflimmern in der Klassifikation als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis hatte ein relatives Risiko von 1,25 (95% KI 0,82–1,93, $p=0,33$) und betrug 0,97 (95% KI 0,51–1,85), wenn die Daten der Frakturkohorte der FIT-Studie ausgeschlossen wurden, was darauf hindeutet, dass vor allem diese Studie das tendenziell etwas erhöhte Vorhofflimmerrisiko bestimmte. Die geschätzten relativen Risiken für andere kardiovaskuläre Endpunkte lagen unter 1.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Inzidenz von Vorhofflimmern in den von der Firma Merck durchgeführten klinischen RCTs zu Alendronat weder in einzelnen Studien noch in einer Metaanalyse erhöht war. Basierend auf diese Analyse folgern die Autoren, dass eine Einnahme von Alendronat nicht mit einem erhöhten Risiko für Vorhofflimmern verbunden ist.

Kommentar

Nach den ersten Hinweisen für eine mögliche positive Assoziation der Einnahme von Bisphosphonaten mit Vorhofflimmern bzw. gravierenden Episoden von Vorhofflimmern hatte es in den nachfolgenden Metaanalysen unterschiedliche Bewertungen gegeben. Die Analyse aller RCTs zu Alendronat erhärtet den Verdacht auf eine Assoziation zumindest zwischen einer oralen Bisphosphonat-einnahme und Vorhofflimmern aber nicht. Auch die FDA ist in ihrem Bericht letztlich zu der Schlussfolgerung gekommen, dass sich eine klare Assoziation zwischen einer Bisphosphonat-Exposition und Vorhofflimmern unterschiedlicher Schweregrade nicht zeigen lässt.

Mehr Brüche bei älteren Männern und Frauen, die mehr gehen

Nikander R, Gagnon C, Dunstan DW et al. Frequent walking, but not total physical activity, is associated with increased fracture incidence: A 5-year follow-up of an Australian population based prospective study (AusDiab). *J Bone Miner Res* 2011 Feb 15. doi: 10.1002/jbmr.363. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 2b Oxford

Fragestellung und Methoden: Nikander et al. haben in dieser Studie untersucht, ob erwachsene Personen, die mehr als 2,5 Stunden in der Woche moderate bis ausgeprägte körperliche Aktivitäten ausüben, um ihre Gesundheit zu fördern, ihr Frakturrisiko vermindern, ob das Frakturrisiko von der Art, Intensität und der Frequenz der körperlichen Aktivität abhängt, und ob langes Fernsehen als Marker für eine körperliche Inaktivität mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden ist. Analysiert wurden die Daten einer nationalen, epidemiologischen prospektiven Studie, an der 2780 postmenopausale Frauen und 2129 Männer im Alter von 50 und mehr Jahren über fünf Jahre teilnahmen. Die Inzidenzen der niedrigtraumatischen klinischen Frakturen beruhten auf Selbstberichten.

Ergebnisse: Insgesamt kam es bei 307 (6,3%) der Teilnehmer zu mindestens einer niedrigtraumatischen Fraktur (Frauen 9,3%; Männer 2,3%). In einer multivariaten logistischen Regression fand sich nach Adjustierung für Alter, Body-Mass-Index, körperlichen Zustand, Vorfakturen, Rauchen, Kalziumzufuhr und 25-Hydroxy-VitaminD₃-Serumkonzentration bei Frauen, die mehr als drei Stunden in der Woche zu Fuß gingen oder die mindestens sechsmal wöchentlich eine größere Gehstrecke absolvierten, ein um 51% bzw. 56% erhöhtes Frakturrisiko, verglichen mit Frauen, die nicht zu Fuß gingen (OR für die Zeitdauer 1,51 (95% KI 1,01–2,24), für die Frequenz 1,56 (95% KI 1,07–2,27)). Die Gesamtzeit der physikalischen Aktivität und die Zeit, die mit Fernsehen verbracht wurde, waren nicht mit inzidenten Frakturen assoziiert. Bei den Männern, die mehr als drei Stunden in der Woche zu Fuß gingen, fand sich ebenfalls ein erhöhtes Frakturrisiko (OR 2,30; 95% KI 1,06–4,97) im Vergleich zu den Männern, die nicht gingen.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine lange Gehdauer mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht.

Kommentar

Es handelt sich um eine qualitativ gute Kohortenstudie, die einige Annahmen, die bezüglich der Assoziation zwischen Knochengesundheit und körperlicher Aktivität bestehen, zumindest in Bezug auf Gehen und Frakturen in Frage stellt. Vorhergehende Arbeiten hatten eine inverse Beziehung zwischen der Inzidenz von

proximalen Femurfrakturen und körperlicher Aktivität gezeigt, so dass es gut sein kann, dass das Ausmaß der körperlichen Aktivität die Inzidenz von Frakturen je nach Lokalisation sehr unterschiedlich beeinflusst. Da andere periphere Frakturen als proximale Femurfrakturen die Lebensqualität und Funktionalität aufgrund ihrer größeren Zahl aber deutlich mitbestimmen, sind pauschale Empfehlungen zur Prävention von Frakturen durch vermehrte körperliche Aktivität auf der Grundlage dieser Arbeit aber durchaus in Frage zu stellen.

Kyphoplastie – mehr Lebensqualität in den ersten zwölf Monaten, keine erhöhte Rate an Folgefrakturen

Boonen S, Van Meirhaeghe J, Bastian L et al. Balloon kyphoplasty for the treatment of acute vertebral compression fractures: 2-year results from a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2011 Feb 17. doi: 10.1002/jbmr.364. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1+ SIGN

Fragestellung und Methoden: Boonen et al. haben in dieser Studie bei Patienten mit einer akuten schmerzhaften Wirbelkörperfraktur die Effizienz und Sicherheit der Balloon-Kyphoplastie mit einer nichtinvasiven Therapie im Verlauf von 24 Monaten verglichen. Erwachsene Personen mit einer bis drei Frakturen wurden innerhalb von drei Monaten nach Schmerzbeginn in eine Kyphoplastiegruppe ($n=149$) oder in eine konservative Gruppe ($n=151$) randomisiert. Die Lebensqualität, die Funktionalität, Einschränkungen der körperlichen Aktivität und Schmerzen wurden im Verlauf der folgenden 24 Monate erfasst.

Ergebnisse: Die Kyphoplastie führte zu besserer Lebensqualität in den SF-36-Scores über die Zeit der 24 Monate gemittelt verglichen mit der konservativen Therapie (gesamter Behandlungseffekt 3,24 Punkte, 95% KI 1,47–5,01 Punkte, $p=0,0004$). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nach sechs Monaten (3,39 Punkte, 95% KI 1,13–5,64; $p=0,003$), aber nicht nach zwölf Monaten (1,70 Punkte, 95% KI 0,59–3,98, $p=0,15$) und nach 24 Monaten (1,68, 95% KI –0,63–3,99, $p=0,15$). Eine größere Verbesserung von Rückenschmerzen fand sich nach

24 Monaten (gesamter Behandlungseffekt 1,49 Punkte, 95 % KI -1,88–1,10; $p < 0,0001$). Diese Differenz im Schweregrad der Rückenschmerzen zwischen der Kyphoplastiegruppe und der konservativen Gruppe war auch noch nach 24 Monaten nachweisbar (-0,80 Punkte, 95 % KI -1,30–0,20, $p = 0,009$). Es kam zu zwei mit der Kyphoplastie assoziierten schweren unerwünschten Ereignissen im zweiten Jahr (eine Spondylodiszitis und eine Zementverschiebung). Die Inzidenz morphometrischer Wirbelkörperfrakturen unterschied sich im Verlauf der 24 Monate nicht. Bei 47,5 % der Patienten mit einer Kyphoplastie und bei 44,1 % der konservativ behandelten Patienten traten neue Frakturen auf. Nur 18 % der Frakturen erfolgten im zweiten Jahr.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine Kyphoplastie im Vergleich zu einem konservativen Vorgehen zu einer raschen Schmerzreduktion und einer Verbesserung der Funktionalität führt, ohne das Risiko für inzidente vertebrale Frakturen zu erhöhen. Nach 24 Monaten waren die Unterschiede nur noch in Bezug auf die Intensität von Rückenschmerzen signifikant.

Kommentar

Ähnlich wie vorhergehende randomisierte Studien zeigt auch diese Studie eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität und der Funktionalität einer Kyphoplastie im Vergleich zu einer konservativen Therapie, wobei der Effekt vor allem in den ersten Monaten nach der Fraktur zum Tragen kommt und im Verlauf geringer wird. Da die Studie nicht verblindet ist, lässt sich der Anteil der Placebowirkung am Therapieerfolg nicht abschätzen. Eine wichtige Aussage ist, dass sich die Inzidenz inzidenter vertebraler Frakturen im Verlauf von zwei Jahren nach dem Eingriff nicht ändert, so dass die Befürchtung einer Zunahme von inzidenten Frakturen vor allem in den an einen kyphoplastierten Wirbel angrenzenden Wirbeln sich nicht bestätigt.

Zoledronat therapiert auch das Frakturrisiko, das mit Stürzen verbunden ist

Colón-Emeric CS, Lyles KW, Su G et al.; for the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Clinical Risk Factors for Recurrent Fracture after Hip Fracture: A Prospective Study. *Calcif Tissue Int* 2011 Feb 18. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1+ SIGN

Fragestellung und Methoden: Colón-Emeric et al. haben in einer Post-hoc-Analyse der HORIZON-Studie zu rezidivierenden Frakturen bei Patienten mit einer niedrigtraumatischen proximalen Femurfraktur den Einfluss von klinischen Risikofaktoren auf die Frakturinzidenz und auf die Therapieeffektivität von Zoledronat untersucht. Im Rahmen der Studie erhielten 2127 Männer und Frauen innerhalb von 90 Tagen nach einer operativ versorgten proximalen Femurfraktur randomisiert entweder eine jährliche Behandlung mit 5 mg Zoledronat i. v. oder mit Placebo. Alle Patienten erhielten eine Startdosis Vitamin D und danach tägliche Kalzium- und Vitamin-D-Supplemente.

Ergebnisse: In multivariaten Modellen waren Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Knochendichte am Femurhals und Stürze signifikante Prädiktoren inzidenter Frakturen. Ethnik, Vorfrakturen über die Indexfraktur des proximalen Femurs hinaus, ein T-Wert $< -2,5$ als dichotome Variable und die Art der proximalen Femurfraktur beeinflussten das Risiko inzidenter Frakturen nicht. Die Therapie mit Zoledronat führte zu keinen Interaktionen mit diesen Risikofaktoren.

Kommentar

Interessant an dieser Subanalyse ist vor allem die Beobachtung, dass das erhöhte Zusatzrisiko für inzidente Folgefrakturen durch Stürze durch eine Therapie mit Zoledronat ebenso effektiv therapiert werden kann wie das erhöhte Zusatzrisiko für Frakturen durch andere klinische Risikofaktoren, d. h. die relative Fraktursenkung ist für all diese Risikofaktoren ähnlich gut. Der Einschluss von Sturzrisiken in die Abschätzung des medikamentös behandelbaren 10-Jahres-Frakturrisikos erscheint daher gut gerechtfertigt.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Therapieeffektivität von Zoledronat unabhängig von den klinischen Risikofaktoren ist, die inzidente Frakturen nach einer proximalen Femurfraktur vorherzusagen.

Inzidenz von Kiefernekrosen unter einer Bisphosphonat-Therapie

Fellows JL, Rindal DB, Barasch A et al. ONJ in Two Dental Practice-Based Research Network Regions. *J Dent Res* 2011 Feb 11. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Fellows et al. haben in dieser Arbeit im Rahmen eines Zahnarztpraxis-basierten Forschungsnetzwerks die Inzidenz von Kiefernekrosen und den Einfluss der Bisphosphonate und anderer Risikofaktoren auf diese Inzidenz untersucht. Dazu wurden die elektronischen Krankenkassenunterlagen von 572 606 Personen in einem Alter von 35 und mehr Jahren im Zeitraum zwischen 1995 und 2006 untersucht.

Ergebnisse: Bei 16 Personen wurden Kiefernekrosen beobachtet. Durch weitere Datenquellen wurden sieben weitere Fälle von Kiefernekrosen in der Kohorte identifiziert. Von diesen 23 Patienten (Inzidenz 0,63 pro 100 000 Patientenjahre) wiesen 20 (87 %) mindestens einen Risikofaktor auf und sechs (26 %) hatten orale Bisphosphonate erhalten. Patienten mit einer oralen Bisphosphonat-Therapie hatten ein 15,5fach (95 % KI 6,0–38,7) erhöhtes Risiko für eine Kiefernekrose.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass orale Bisphosphonate mit einem erhöhten relativen Risiko für Kiefernekrosen assoziiert sind, konstatieren aber, dass das absolute Risiko einer Kiefernekrose bei einer oralen Bisphosphonat-Einnahme gering ist.

Kommentar

Die Analyse bestätigt die in anderen Studien beobachtete geringe Inzidenz von Kiefernekrosen bei einer Einnahme von oralen Bisphosphonaten von geringer als 1 : 100 000 pro Jahr.

Bisphosphonate – weniger Kolonkarzinome

Rennert G, Pinchev M, Rennert HS, Gruber SB. Use of Bisphosphonates and Reduced Risk of Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2011 Feb 14. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3 SIGN

Fragestellung und Methoden: Rennert et al. haben im Rahmen der „Molecular Epidemiology of Colorectal Cancer“ Studie die Assoziation zwischen einer Bisphosphonat-einnahme und dem Risiko für kolorektale Karzinome untersucht. Bei der Studie handelt es sich um eine epidemiologische Fall-Kontrollstudie in Nordisrael, bei der Patienten mit einem kolorektalen Karzinom mit Alters-, Geschlechts- und bezüglich der Risikofaktoren ähnlichen Kontrollpersonen verglichen werden. In einer Untergruppe von 933 gematchten Paaren postmenopausaler Frauen mit kolorektalen Karzinomen und Kontrollen wurde mit Hilfe von Gesundheitsdatenbanken der Einfluss einer Langzeiteinnahme von Bisphosphonaten vor Diagnosestellung auf die Karzinominzidenz untersucht.

Ergebnisse: Die Einnahme von Bisphosphonaten für mehr als ein Jahr vor der Diagnosestellung, aber nicht die Einnahme von weniger als einem Jahr, war mit einem signifikant niedrigeren relativen Risiko für kolorektale Karzinome verbunden (RR 0,50; 95 % KI 0,35–0,71). Die Assoziation blieb auch nach Adjustierung für den Konsum von Gemüse, körperliche Aktivität, der Familienanamnese bezüglich kolorektaler Karzinome, Body-Mass-Index und den Gebrauch von Aspirin, Statinen, Vitamin D und Östrogenen signifikant (RR 0,41; 95 % KI 0,25–0,67). Die gleichzeitige Einnahme von Bisphosphonaten und Statinen führte zu keiner Modifikation des Karzinomrisikos.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Einnahme von oralen Bisphosphonaten für mehr als ein Jahr mit einer 59prozentigen Verminderung des Risikos für kolorektale Karzinome assoziiert ist.

Kommentar

Die Kausalität der hier beobachteten deutlich verminderten Inzidenz kolorektaler Karzinome bei einer oralen Bisphosphonat-Einnahme bleibt zwar aufgrund des Studiencharakters unklar, die Möglichkeit einer kausalen Beziehung sollte aber bei der Gesamt-abwägung der Risiken und Nutzen einer Bisphosphonat-Einnahme mitberücksichtigt werden.

Hyponatriämie als Frakturrisiko

Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2011 Mar 4. doi: 10.1002/jbmr.380. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 1b Oxford

Fragestellung und Methoden: Hoorn et al. haben im Rahmen der epidemiologischen Rotterdam-Studie den Einfluss einer milden Hyponatriämie auf die Frakturrate und die Knochendichte untersucht. Analysiert wurden 5208 ältere Männer und Frauen, bei denen die Serumnatriumkonzentration bei Einschluss in die Studie zur Verfügung stand.

Ergebnisse: Eine Hyponatriämie lag bei 399 Personen vor (7,7%, 133,4±2,0 mmol/L). Die Studienteilnehmer mit einer Hyponatriämie waren älter (73,5±10,3 vs. 70,0±9,0 Jahre, p<0,001), hatten mehr kurz zurückliegende Stürze (23,8% vs. 16,4%, p<0,01), wiesen eine höhere Prävalenz eines Diabetes mellitus auf (22,2 vs. 10,3%, p<0,001) und nahmen häufiger Diuretika ein (31,1% vs. 15,0%, p<0,001). Eine Hyponatriämie war nicht mit einer niedrigeren Knochendichte assoziiert, ging aber nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index mit einem erhöhten Risiko für nichtvertebrale Frakturen einher (Hazard Ratio 1,39, 95 % KI 1,11–1,73, p=0,004). Diese Assoziation blieb auch nach weiteren Adjustierungen für funktionelle Einschränkungen, den Gebrauch von Diuretika, den Gebrauch von Neuroleptika, Stürze und die Diagnose eines Diabetes mellitus signifikant. Das Risiko für prävalente vertebrale Frakturen bei einer Hyponatriämie betrug nach Adjustierung 1,78 (95 % KI 1,04–3,06, p=0,037). Ein erhöhtes Risiko für inzidente

vertebrale Frakturen ließ sich bei einer milden Hyponatriämie dagegen nicht nachweisen. Die Personen mit einer Hyponatriämie wiesen auch eine erhöhte Mortalität auf (HR 1,21; 95 % KI 1,03–1,43, p=0,022).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine milde Hyponatriämie bei älteren Frauen und Männern mit einem erhöhten Risiko für vertebrale Frakturen und einer erhöhten Inzidenz nichtvertebraler Frakturen verbunden ist, nicht aber mit einer niedrigeren Knochendichte. Da das Risiko auch nach Adjustierung für Stürze erhalten blieb, könnte ein sturzunabhängiger Mechanismus eine Rolle spielen.

Kommentar

Es handelt sich um die bisher qualitativ beste Arbeit zum Thema Hyponatriämie und Frakturen, da hier Daten prospektiv und epidemiologisch und mit Adjustierungen für die wesentlichen anderen Frakturrisiken erhoben wurden. Die Arbeit belegt, dass eine milde Hyponatriämie unabhängig von der Knochendichte, aber auch unabhängig von Stürzen, ein moderater Risikofaktor für inzidente nichtvertebrale Frakturen ist, während sich die Assoziation mit Wirbelkörperfrakturen nur für prävalente Frakturen nachweisen ließ. 93 % der Patienten hatten eine milde Hyponatriämie zwischen 130 und 135 mmol/l. Die erhöhte Frakturrate ließ sich keiner bestimmten Hyponatriämie-Ursache zuordnen, sondern scheint per se an die Hyponatriämie geknüpft zu sein. Interessant ist, dass für die Studie nur der Ausgangsnatriumwert zur Verfügung stand, der aber offensichtlich ausreichend war, das Frakturrisiko der Folgejahre vorherzusagen.

Weniger Wirbelkörperfrakturen bei einer rheumatoiden Arthritis mit als ohne Glukokortikoidtherapie

Ghazi M, Kolta S, Briot K et al. Prevalence of vertebral fractures in patients with rheumatoid arthritis: revisiting the role of glucocorticoids. *Osteoporos Int* 2011 Feb 25. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Ghazi et al. haben in einer Fall-Kontrollstudie mit Hilfe

des vertebralen Frakturassessments mit DXA die Prävalenz vertebraler Frakturen bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis (RA) untersucht. Im Rahmen der Studie wurden 101 Frauen im Alter von $56,1 \pm 14,2$ Jahren mit einer RA (mittlere Erkrankungsdauer $14,9 \pm 10$ Jahre) konsekutiv untersucht. Erfasst wurden klinische Variablen, biologische Größen und die Behandlungen inklusive einer Therapie mit Glukokortikoiden. Als Kontrollen ($n=303$) diente eine in Bezug auf die Fälle altersgleiche Zufallsstichprobe der Bevölkerung.

Ergebnisse: Die Prävalenz einer Osteoporose betrug 55,4% bei den Patienten mit einer RA und 10,5% bei den Personen der Kontrollgruppe. Die Patienten mit einer RA wiesen in 21,7% vertebrale Frakturen auf im Vergleich zu 4,2% der Kontrollgruppe. Verglichen mit den Kontrollen war das Risiko einer vertebralen Fraktur bei Patienten mit einer RA nach Adjustierung für den BMI 6,5fach erhöht (95% KI 3,1–13,9). In multiplen logistischen Regressionsanalysen waren vertebrale Frakturen unabhängig mit nichtvertebralen Frakturen assoziiert (OR 9,2; 95% KI 2,5–33,5), mit einem Sturz im vergangenen Jahr (OR 4,6; 95% KI 1,2–18,3), mit dem Gebrauch von Basistherapeutika (OR 0,05; 95% KI 0,004–0,51) und mit dem Gebrauch von Steroiden (OR 0,17; 95% KI 0,04–0,67).

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass eine RA ein deutlicher Risikofaktor für vertebrale Frakturen ist und dass die Prävalenz von vertebralen Frakturen invers mit dem Gebrauch von Basistherapeutika und Glukokortikoiden assoziiert ist. Die Autoren sehen hierin eine Bestätigung, dass der Einsatz dieser Therapeutika zur Kontrolle der Aktivität der RA protektiv für Frakturen ist.

Kommentar

Die Studie zeigt deutlich das bereits bekannte hohe relative Risiko von Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis (RA) in Bezug auf Wirbelkörperfrakturen. Berücksichtigt werden muss, dass es sich bei dem untersuchten Kollektiv um eine vermutlich ausgewählte Kohorte von Patienten mit einer schwereren Verlaufsform einer RA handelt als dies für die Grundgesamtheit der Patienten mit einer RA zutreffen mag. Die interessanteste Beobachtung ist sicherlich die, dass die Frakturpräva-

lenz invers zur Glukokortikoid- und Therapie mit Basistherapeutika war. Dies würde gut zu der Hypothese passen, dass eine niedrigdosierte Glukokortikoidtherapie (die mittlere Dosis betrug $4,6 \pm 4$ mg in diesem Kollektiv) über die Kontrolle des entzündlichen Prozesses für die Knochenfestigkeit vorteilhafter sein könnte als die schädliche Wirkung der Glukokortikoide auf den Knochen. Eine Verifizierung dieser Beobachtung in weiteren Studien erscheint sicher notwendig. Dennoch gibt die Studie in Bezug auf die Knochenfestigkeit Raum für eine differenziertere Bewertung einer niedrigdosierten Glukokortikoidtherapie bei Patienten mit einer schweren RA. Die Studie ist auch als Quelle der Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen bei einer RA sehr wertvoll und zeigt in diesem Zusammenhang sehr deutlich das Alter als wesentlichen mitbestimmenden Faktor der Frakturprävalenz. So betrug die Prävalenz der Wirbelkörperfrakturen bei den Patienten im Alter von 60 Jahren und jünger etwas zehn Prozent, in einem Alter von mehr als 70 Jahren aber bereits 35%. Interessanterweise war die Zahl der nichtvertebralen Frakturen bei den Patienten mit einer RA und bei den Kontrollen nicht unterschiedlich, so dass die RA überwiegend die Festigkeit der Wirbelkörper zu beeinträchtigen scheint.

Einfluss von Vitamin-D-Bindungsprotein auf die Beziehung zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D₃ und der Knochendichte

Powe CE, Ricciardi C, Berg AH et al. Vitamin D binding protein modifies the vitamin D-bone mineral density relationship. *J Bone Miner Res* 2011 Mar 17. doi: 10.1002/jbmr.387. [Epub ahead of print]

Evidenzgrad 3b Oxford

Fragestellung und Methoden: Powe et al. haben bei 49 gesunden jungen Erwachsenen den Einfluss von Vitamin-D-Bindungsprotein auf die Beziehung zwischen 25-Hydroxy-Vitamin D₃ und der DXA-Knochendichte an der Lendenwirbelsäule untersucht. Die Konzentration von freiem und bioverfügbarem Vitamin D wurde unter Einbeziehung der Konzentration von zirkulierendem Vita-

min-D-Bindungsprotein und Albumin nach validierten Formeln geschätzt. 25-Hydroxy-Vitamin D₃ wurde mittels Flüssigkeits-Chromatografie-Tandem-Massenspektrometrie gemessen, das Vitamin-D-Bindungsprotein mittels eines ELISA.

Ergebnisse: Die Assoziation zwischen Gesamt-25-Hydroxy-Vitamin D und der Knochendichte war nicht signifikant ($r=0,172$, $p=0,236$). Im Gegensatz dazu zeigte sich eine positive Assoziation zwischen freiem und bioverfügbarem 25-Hydroxy-Vitamin D und der Knochendichte ($r=0,413$, $p=0,003$ für das freie und $r=0,441$, $p=0,002$ für das bioverfügbare 25-Hydroxy-Vitamin D). Die Assoziation zwischen bioverfügbarem 25-Hydroxy-Vitamin D und der Knochendichte blieb auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, BMI und Ethnik signifikant ($p=0,03$). Für 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ und die Knochendichte fand sich keine signifikante Beziehung.

Schlussfolgerung: Die Autoren folgern, dass die Bestimmung von freiem und bioverfügbarem Vitamin D den Einfluss von Vitamin D auf die Knochendichte besser widerspiegelt als die Bestimmung von Gesamt-25-Hydroxy-Vitamin D₃ und dass dies von großer Bedeutung für die Definition eines Vitamin-D-Mangels sein könnte.

Kommentar

Weniger als ein Prozent von zirkulierendem 25-Hydroxy-Vitamin D₃ und 1,25-Hydroxy-Vitamin D₃ liegen in freier Form vor. Der größte Teil ist an Vitamin-D-Bindungsprotein (85–90%) und an Albumin (10–15%) gebunden. Die vorliegende Arbeit deutet an, dass, ähnlich wie dies auch bei anderen Hormonen der Fall ist, nur die Konzentration des freien Vitamin-D-Hormons für die biologische Wirkung verantwortlich sein könnte. Da die Konzentration von Vitamin-D-Bindungsprotein im Serum sehr variabel ist, ist es somit gut möglich, dass die gleiche Gesamtkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D₃ sehr unterschiedlichen freien Vitamin-D-Werten und damit unterschiedlichen biologischen Wirkungen entspricht. Sollte sich dies in weiteren Studien erhärten, könnte dies durchaus eine neue Definition des Vitamin-D-Mangels auf der Basis bioverfügbarer Vitamin-D-Konzentrationen nach sich ziehen.