

# TRAUMA EVIDENCE

---

**Newsletter des DGU Projekts TraumaEvidence**  
Ein Schwerpunkt der AG Evidenzbasierte Medizin der DGOU

---

## Im Fokus: Osteoporose

Ausgabe 37

September 2023

[Newsletter abonnieren](#)

### Inhalt dieser Ausgabe:

#### **1. Systematic Reviews und Metaanalysen zum Thema Osteoporose**

- Postmenopausale Osteoporose: Abaloparatid vs. Teriparatid
- Klinischer Kommentar von Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Maus
- Instrumente zur Adhärenzmessung bei der Einnahme anti-osteoporotischer Medikamente
- Einzelnukleotid-Polymorphismen innerhalb mit oxidativem Stress assoziierten Genen im Kontext von Knochenmineraldichte und Osteoporose
- Anti-osteoporotische Medikamente bei Männern mit Osteoporose

#### **2. News vom Review Board und was es sonst noch gibt**

**Is abaloparatide more efficacious on increasing bone mineral density than teriparatide for women with postmenopausal osteoporosis? An updated meta-analysis** Hong, P., Liu, R., Rai, S., Liu, J., Zhou, Y., Zheng, Y., & Li, J. (2023). *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*



Hong und Kollegen verfolgten mit diesem *Systematic Review* das Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Abaloparatid (ABL) und Teriparatid (TPTD) bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose miteinander zu vergleichen.

Das Protokoll wurde auf PROSPERO registriert ([CRD42021274686](https://doi.org/10.1186/1745-2974-42021274686)). Die Literatur wurde auf vier Datenbanken und *clinicaltrials.gov* gesucht. Ergänzend wurde eine Handsuche der Quellenangaben der inkludierten Studien durchgeführt. Es wurden randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) eingeschlossen, die Frauen mit postmenopausaler Osteoporose untersuchten. Auch Post-hoc-Analysen von RCTs galten als einschlusswürdig. Die (intravenöse oder transdermale) Gabe von ABL wurde als Intervention, die Behandlung mittels Placebo oder TPTD hingegen als Kontrolle definiert. Es wurden Studien exkludiert, die Frauen mit Osteosarkom, anderen Knochenerkrankungen, Strahlentherapie, Malabsorption, Nieren- oder Urolithiasen oder Nierenfunktionsstörungen einschlossen. Die Knochenmineraldichte (BMD) war der primäre Endpunkt und die Rate an unerwünschten Ereignissen (z.B. Herzklopfen, Übelkeit, Hyperkalziurie, Kopfschmerzen und Rückenschmerzen) der sekundäre Endpunkt. Das Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen RCTs wurde mit dem *Tool* von Cochrane und die Gewissheit der Evidenz wurde mittels *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) bewertet.

Es konnten 16 Studien (4 RCTs mit 12 dazugehörigen Post-Hoc-Analysen) eingeschlossen werden. Auffällig ist, dass alle eingeschlossenen Studien von *Radius Health Inc.* gesponsert wurden. Die RCTs wurden insgesamt mit einem geringen Verzerrungsrisiko bewertet; eine RCT zeigte hinsichtlich unvollständiger Endpunktdaten ein erhöhtes Risiko für Verzerrung. Für die Metaanalysen wurden lediglich die Ergebnisse der RCTs mit insgesamt 2.938 postmenopausalen Frauen berücksichtigt, da es sich in den Post-Hoc-Analysen um dieselben Populationen handelt, die andernfalls doppelt gezählt werden würden. Die Ergebnisse der Post-Hoc-Analysen wurden lediglich in der Diskussion aufgegriffen. Insgesamt bleibt unklar, weshalb Post-Hoc-Analysen eingeschlossen wurden.

Hinsichtlich der BMD zeigte ABL im Vergleich zu TPTD 24 Wochen nach der Operation signifikant bessere Ergebnisse am Oberschenkelhals (gewichtete Mittelwertdifferenz (WMD) = 1,58; 95 % Konfidenzintervall (KI) 0,52 – 2,63) und an der Hüfte (WMD = 1,46; 95 % KI 0,59 – 2,32). Auch beim Vergleich zu der Behandlung mittels Placebo wurden bei ABL 24 Wochen nach der Operation

signifikant bessere Ergebnisse der BMD an der Lendenwirbelsäule (WMD = 3,64; 95 % KI 1,84 – 5,44), am Oberschenkelhals (WMD = 1,85; 95 % KI 1,83 – 1,87) und an der Hüfte (WMD = 1,65; 95 % KI 1,36 – 1,93) festgestellt.

Lediglich bei zwei unerwünschten Ereignissen wurde ein signifikanter Unterschied festgestellt. Hier zeigte die Gabe von ABL im Vergleich zu der Behandlung mittels Placebo unterlegene Ergebnisse hinsichtlich Übelkeit und Herzklopfen (*Odds Ratio* (OR) = 2,61; 95 % KI 1,73 – 3,95 bzw. OR = 12,54; 95 % KI 4,50 – 34,93).

Hong und Kollegen fassen die aktuelle Evidenz zu dem untersuchten Thema übersichtlich zusammen und zeigen, dass die Behandlung mit ABL im Vergleich zu TPTD und Placebo bessere Ergebnisse bei der BMD bei postmenopausalen Frauen aufweist. Bei zwei unerwünschten Ereignissen (Übelkeit und Herzklopfen) zeigte ABL im Vergleich zu Placebo jedoch signifikant schlechtere Resultate. Eine Limitation, die die Autoren auch selbst angeben, ist die geringe Anzahl an eingeschlossenen RCTs. Hong und Kollegen weisen darauf hin, dass zusätzlich sechs RCTs auf *clinicaltrials.gov* gefunden wurden, die in zukünftigen *Systematic Reviews* eingeschlossen werden könnten. Zudem schränken die Unterschiede der ABL-Verabreichung (z.B. hinsichtlich der Dosierung und Dauer) die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ein. Obwohl aus dem Titel der Publikation hervorgeht, dass es sich um ein *Update* eines *Systematic Reviews* handelt, ist dies im Text nicht erkennbar, weshalb die vorangegangene Studie unklar bleibt. Zuletzt stellen die Autoren dar, dass auf Grund fehlender Daten nicht das Frakturrisiko, sondern die BMD als primärer Endpunkt gewählt wurde. Es ist jedoch diskussionswürdig, ob die BMD ein patientenrelevanter Endpunkt oder ein Surrogatparameter ist.

**Hinweis:** Auf der Thesaurus Datenbank finden Sie mit den Filtern „Sonstiges“ & „Medikamentöse Behandlung“ eine Zusammenfassung eines *Systematic Reviews*, der sich einer ähnlichen Thematik widmete (Migliorini et al., 2021: „Effect of drugs on bone mineral density in postmenopausal osteoporosis: a Bayesian network meta-analysis“).

## PubMed OpenAccess

### Weiterführende Literatur

- Hernandez, A. V., Pérez-López, F. R., Piscocoya, A., Pasupuleti, V., Roman, Y. M., Thota, P., & Herrera, A. (2019). Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Maturitas*, 129:12-22. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.08.003>  
PubMed
- Tian, A., Jia, H., Zhu, S., Lu, B., Li, Y., Ma, J., & Ma, X. (2021). Romosozumab versus Teriparatide for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-analysis through a Grade Analysis of Evidence. *Orthopaedic Surgery*, 13(7):1941-1950. <https://doi.org/10.1111/os.13136>  
PubMed

- Stevenson, M., Jones, M. L., De Nigris, E., Brewer, N., Davis, S., & Oakley, J. (2005). A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technology Assessment*, 9(22):1-160. <https://doi.org/10.3310/hta9220>  
[PubMed](#)

#### **Methodische Literatur:**

- Aronson, J. K. (2005). Biomarkers and surrogate endpoints. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 59(5):491-4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02435.x>  
[PubMed](#)

### **Klinischer Kommentar zum *Systematic Review*:**

**Is abaloparatide more efficacious on increasing bone mineral density than teriparatide for women with postmenopausal osteoporosis? An updated meta-analysis von Hong et al. (2023)**



#### **Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Maus**

Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie,  
Universitätsklinikum Düsseldorf

Quelle: Universitätsklinikum  
Düsseldorf

„Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die zu einer Abnahme der Knochenmineraldichte, der Mikrostruktur des Knochens und zu einer Zunahme des Risikos für Fragilitätsfrakturen, insbesondere an der Wirbelsäule, der Hüfte, dem prox. Humerus, den distalen Unterarm und des Beckens führt. Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für diese Frakturen an, wobei das Risiko bei postmenopausalen Frauen stärker als bei Männern gleichen Alters zunimmt. Diese Altersabhängigkeit führt vor dem demographischen Wandel und der damit zusammenhängenden Alterung der Gesellschaft zu einem zunehmenden Problem, der jetzt schon zu den Volkskrankheiten zählenden Osteoporose (1).

Das Risiko für weitere Frakturen ist nach einer Fragilitätsfraktur deutlich erhöht und nimmt mit jeder weiteren Fraktur weiter zu. Diese sog. „imminente Risiko“, also das Risiko einer drohenden Fraktur, ist insbesondere in den ersten 12 Monaten nach der ersten Fraktur erhöht (2, 3). Patientinnen und Patienten mit osteoporotischen Fragilitätsfrakturen haben somit ein hohes bis sehr hohes Risiko für weitere Frakturen. Daher sollte eine Abklärung der Osteoporose und die Einleitung einer Therapie

*möglichst rasch nach der ersten Fraktur erfolgen, wie auch die Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose des Dachverbandes Osteologie (DVO) empfiehlt (4).*

*In den letzten Jahren hat sich durch die zunehmende Studienlage gezeigt, dass insbesondere Patientinnen und Patienten mit einem hohen und sehr hohen Frakturrisiko von einer anfänglichen osteoanabolen und anschließenden antiresorptiven Therapie hinsichtlich der Reduktion des Frakturrisikos mehr profitieren als von einer Therapiesequenz in umgekehrter Reihenfolge oder von einer rein antiresorptiven Therapie. Auch dieser Situation trägt die neue Leitlinie des DVO Rechnung und empfiehlt eine anfängliche osteoanabole Therapie (4).*

*Aktuell sind in Deutschland zwei osteoanabole Wirkstoffe erhältlich und im klinischen Einsatz, Teriparatid und Romosozumab. Ein weiterer Wirkstoff ist mittlerweile von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) zugelassen und es ist mit einer Einführung in Deutschland zu rechnen. Dieser Wirkstoff, Abaloparatid, ist schon seit mehreren Jahren durch die FDA zugelassen und wird in außereuropäischen Ländern auch klinisch eingesetzt.*

*Die Frage, die sich in der medikamentösen Behandlung der Patientinnen und Patienten stellt, ist, welcher Wirkstoff wann eingesetzt wird. Für die bereits in Deutschland erhältlichen Wirkstoffe ergibt sich die Indikation für den jeweiligen Wirkstoff aus entsprechenden Spezifika, Kontraindikation und Nebenwirkungen.*

*An dieser Stelle setzt die Metaanalyse von Hong et al. an und betrachtet diese Frage mit dem Fokus auf der Entwicklung der Knochendichte und der Sicherheit, also dem Auftreten von Nebenwirkungen unter der Therapie. Mangels direkt vergleichender Studien der osteoanabolen Wirkstoffe, stellt diese Metaanalyse somit einen wertvollen Beitrag für die weitere Diskussion dar. Auch wenn es sich in der vorliegenden Studie nicht um einen Vergleich von Studien mit dem Endpunkt der Frakturreduktion, sondern um Knochendichtedaten handelt, kann diese Studien bei der klinischen Einordnung helfen. Die betrachteten Zeiträume von 24 und 48 Wochen sind für eine Osteoporosemedikament einerseits verhältnismäßig kurz, andererseits umfasst dieser Zeitraum die Zeit des sog. „imminenten“ Risikos und ist daher auch von klinischer Relevanz.*

*Zusammengefasst ist die vorliegende Arbeit ein wertvoller Beitrag zur Diskussion der klinischen Einordnung des „neuen“ Wirkstoffes Abaloparatid.“*

1. Rupp M, Walter N, Pfeifer C, Lang S, Kerschbaum M, Krusch W, et al. The incidence of fractures among the adult population of Germany: An analysis from 2009 through 2019. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2021;118(40):665.
2. Balasubramanian A, Zhang J, Chen L, Wenkert D, Daigle SG, Grauer A, et al. Risk of subsequent fracture after prior fracture among older women. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):79-92.

3. Wong RMY, Wong PY, Liu C, Wong HW, Chung YL, Chow SKH, et al. The imminent risk of a fracture-existing worldwide data: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2022;33(12):2453-66.
4. DVO. DVO Leitlinie Osteoporose 2023 2023 [Available from: <https://dvo-osteologie.org/osteoporose-leitlinien/>]

**Osteoporosis medication adherence tools: a systematic review** Hesari, E., Sanjari, M., Mansourzadeh, M. J., Fahimfar, N., Khalagi, K., Ghazbani, A., Ostovar, A., & Fotouhi, A. (2023). *Osteoporosis International*

Hesari und Kollegen verfolgten das Ziel, einen Überblick über Instrumente zur Messung von patientenindividueller Adhärenz bezüglich der Einnahme von anti-osteoporotischen Medikamenten zu schaffen.

Die Autoren geben an, vorab ein Protokoll auf PROSPERO registriert zu haben, welches jedoch nicht gefunden werden konnte. Für die Literatursuche wurden die Datenbanken PubMed, Embase, Web of Science und Scopus ohne sprachliche oder zeitliche Einschränkungen durchsucht. Es wurden nur Studien eingeschlossen, die Erwachsene (nicht näher definiert) mit nachgewiesener Osteoporose nach Knochendichtemessung (BMD-Test) ohne weitere chronische Vorerkrankungen untersuchten, welche ambulant anti-osteoporotische Medikamente einnahmen. Als Endpunkt wurde die Adhärenz (inkl. *Compliance* und Persistenz als Methoden zur Berechnung der Adhärenz) festgelegt. Die Begriffe Persistenz (Dauer der Behandlung ab Therapiebeginn), Adhärenz (korrekte Einnahme in Bezug auf Medikamentendosis und Häufigkeit) und *Compliance* (unspezifischer Begriff, der Persistenz und Adhärenz umfasst) wurden ausführlich definiert. Das Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien wurde mittels der *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) bewertet.

Insgesamt wurden 208 Studien (17 mit *Level of Evidence* (LoE) II, 168 mit LoE III und 25 mit LoE IV) eingeschlossen. In den inkludierten Studien wurde die Adhärenz für die Einnahme zahlreicher anti-osteoporotischer Medikamente untersucht (z.B. Alendronat, Raloxifen, Hormonersatztherapie, Denosumab und Calcitonin). Für die Messung der Adhärenz kamen bei 4,32% der Studien (n=9) direkte und bei 95,67% (n=199) indirekte Methoden zum Einsatz. Insgesamt zeigten die Studien ein geringes Verzerrungsrisiko; hinsichtlich der Domäne "Vergleichbarkeit" wurde jedoch häufig ein hohes Verzerrungsrisiko festgestellt. Es ist zu betonen, dass auch das Verzerrungsrisiko der RCTs mittels NOS bewertet wurde, wofür die NOS nicht geeignet ist. Es wurde keine Metaanalyse durchgeführt, stattdessen wurden die Studienergebnisse qualitativ zusammengefasst. Die Autoren stellen umfangreiche Tabellen dar, im Folgenden werden lediglich die Kernaussagen zusammengefasst.

Für die Bewertung der Adhärenz mittels indirekter Methoden wurden Fragebögen (z.B. die "*Morisky Medication Adherence Scale*") und technologie-gestützte



Überwachungsmaßnahmen (*Medication Event Monitoring System* (MEMS)) verwendet. Zudem kam die Apothekendokumentation zum Einsatz, mit welcher z.B. die Anzahl der abgegebenen Medikamentendosen im Verhältnis zum Abgabezeitraum berechnet wurde (*medication possession ratio* (MPR)). Ab einer MPR von mehr als 0,8 galt ein Patient als adhären.

Bei den direkten Methoden wurde die Adhärenz anhand von nachweisbaren Metaboliten im Urin, Speichel oder Blutserum gemessen. Häufig genutzt wurden das N-terminal vernetzte Telopeptid des Typ-1-Kollagens im Urin (uNTX) und das C-terminal vernetzte Telopeptid des Typ-1-Kollagens (sCTX). Diese wiesen eine signifikant negative Korrelation mit der BMD auf und steigen bei Osteopenie sowie Osteoporose signifikant an.

Als Fazit betonen die Autoren, dass es keinen Goldstandard zur Messung der Adhärenz bei der Einnahme anti-osteoporotischer Medikamente gibt. Fragebögen seien in der ambulanten Versorgung am praktischsten und die am häufigsten eingesetzte Methode. Bei der MPR bestehe jedoch die Gefahr, dass die tatsächliche Rate der Medikamenteneinnahme überschätzt wird (z.B. da das Abholen von Medikamenten in einer Apotheke nicht mit der zuverlässigen Einnahme dieser gleichzusetzen ist). Außerdem sei der Schwellenwert von  $\geq 0,8$  nicht zwangsläufig ein Indikator für die Adhärenz ([Karve et al., 2009](#)). Direkte Methoden messen die Adhärenz effektiv, verursachen jedoch hohe Kosten. Schlussfolgernd könne eine Triangulation unter der Verwendung von mehreren Instrumenten erforderlich sein, um die Validität zu erhöhen.

Hesari und Kollegen bieten einen ausführlichen Überblick über die aktuelle Literatur über Instrumente zur Adhärenzmessung der Einnahme von anti-osteoporotischen Medikamenten. Es ist zu erwähnen, dass in den eingeschlossenen Studien die Einnahme unterschiedlichster anti-osteoporotischer Medikamente untersucht wurde, welches die Vergleichbarkeit der Studien generell einschränkt. Des Weiteren bleibt das Verzerrungsrisiko der inkludierten RCTs unklar. Zuletzt ist nicht nachvollziehbar, ob a priori ein Protokoll registriert wurde, weshalb das Risiko einer selektiven Berichterstattung besteht. Wir würden diesen *Systematic Review* jedoch empfehlen, wenn Sie sich einen Überblick der vorhandenen Instrumente verschaffen möchten.

### [PubMed OpenAccess](#)

#### [Weiterführende Literatur](#)

- Fatoye, F., Smith, P., Gebrye, T., & Yeowell, G. (2019). Real-world persistence and adherence with oral bisphosphonates for osteoporosis: a systematic review. *BMJ Open*, 9(4): e027049. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-027049>  
[PubMed](#)
- Baumgartner, P. C., Haynes, R. B., Hersberger, K. E., & Arnet, I. (2018). A Systematic Review of Medication Adherence Thresholds Dependent of Clinical Outcomes. *Frontiers in Pharmacology*, 9:1290. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01290>  
[PubMed](#)

- Rickles, N. M., Mulrooney, M., Sobieraj, D., Hernandez, A. V., Manzey, L. L., Gouveia-Pisano, J. A., Townsend, K. A., Luder, H., Cappelleri, J. C., & Possidente, C. J. (2023). A systematic review of primary care-focused, self-reported medication adherence tools. *Journal of the American Pharmacists Association*, 63(2):477-490.e1. <https://doi.org/10.1016/j.japh.2022.09.007>  
[PubMed](#)
- Hiligsmann, M., Salas, M., Hughes, D. A., Manias, E., Gwadry-Sridhar, F. H., Linck, P., & Cowell, W. (2013). Interventions to improve osteoporosis medication adherence and persistence: a systematic review and literature appraisal by the ISPOR Medication Adherence & Persistence Special Interest Group. *Osteoporosis International*, (12):2907-18. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2364-z>  
[PubMed](#)

#### **Beispiele für eingeschlossene Literatur aus dem deutschsprachigen Raum:**

- Ziller, V., Zimmermann, S. P., Kalder, M., Ziller, M., Seker-Pektas, B., Hellmeyer, L., & Hadji, P. (2010). Adherence and persistence in patients with severe osteoporosis treated with teriparatide. *Current Medical Research and Opinion*, 26(3):675-81. <https://doi.org/10.1185/03007990903538409>  
[PubMed](#)
- Fahrleitner-Pammer, A., Papaioannou, N., Gielen, E., Feudjo Tepie, M., Toffis, C., Frieling, I., Geusens, P., Makras, P., Boschitsch, E., Callens, J., Anastasilakis, A. D., Niedhart, C., Resch, H., Kalouche-Khalil, L., & Hadji, P. (2017). Factors associated with high 24-month persistence with denosumab: results of a real-world, non-interventional study of women with postmenopausal osteoporosis in Germany, Austria, Greece, and Belgium. *Archives of Osteoporosis*, 12(1):58. <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0351-2>  
[PubMed](#)

#### **Methodische Literatur:**

- Karve S., Cleves M. A., Helm M., Hudson T. J., West D. S., & Martin B. C. (2009). Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Current medical research and opinion*, 25(9):2303–2310. <https://doi.org/10.1185/03007990903126833>  
[PubMed](#)

### **Oxidative-Stress-Related Genes in Osteoporosis: A Systematic Review** León-Reyes, G., Argoty-Pantoja, A. D., Becerra-Cervera, A., López-Montoya, P., Rivera-Paredes, B., & Velázquez-Cruz, R. (2023). *Antioxidants*

Ziel des *Systematic Reviews* von León-Reyes und Kollegen war die Zusammenfassung der verfügbaren Literatur zur Rolle von Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) innerhalb mit oxidativem Stress assoziierten Genen im Kontext von Knochenmineraldichte (BMD) und Osteoporose. Oxidativer Stress entsteht durch ein Ungleichgewicht zwischen reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und Antioxidantien, welche beide durch die Expression und Aktivität verschiedener Enzyme beeinflusst werden. Das Vorhandensein bestimmter SNPs in Genen kann dabei zu veränderter Expression und veränderter Aktivität der kodierten Enzyme führen ([Valko et al., 2006](#)).



Der *Systematic Review* wurde im Voraus via PROSPERO registriert (CRD42023408104) und größtenteils nach den PRISMA Richtlinien berichtet (aber z.B. ungenaue Endpunkt Definition). Es gab keine Abweichungen vom Protokoll. Die systematische Literatursuche erfolgte via PubMed, Web of Science, Scopus, EBSCO und der *Virtual Health Library* der *Pan American Health Organisation*. Es wurden ausschließlich auf Englisch publizierte Studien (Ausschluss von Fallberichten und *Reviews*, ohne sonstige Einschränkung des Studiendesigns) eingeschlossen, die mit oxidativem Stress assoziierte Gene im Kontext von Knochenstoffwechsel bei Erwachsenen ( $\geq 18$  Jahre) untersuchten. Im Protokoll wurde das Osteoporoserisiko als primärer und das Frakturrisiko und die BMD als sekundäre Endpunkte festgelegt. Dies wurde in der Publikation nicht explizit festgehalten. Das Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien wurde mittels der jeweils zum Studiendesign passenden *Joanna Briggs Instituts critical appraisal* Checkliste durchgeführt. Es wurden jedoch einheitliche Grenzwerte für die Bewertung der *Scores* dieser Checklisten definiert, obwohl die Checklisten unterschiedliche Maximalpunktezahlen aufweisen ([Munn et al., 2023](#)).

Es wurden 14 Studien (neun Querschnittsstudien, vier Fallkontrollstudien und eine Kohortenstudie aus Slowenien, China, Indien, Iran, Spanien, Japan, Korea, Ägypten und dem Vereinigten Königreich) mit Daten von insgesamt 435.585 Personen (Stichprobengrößen von 142 bis 426.824) eingeschlossen. Dementsprechend ist die hohe Fallzahl in diesem *Systematic Review* auf eine Studie zurückzuführen ([Michaëlsson et al., 2021](#)), in welcher 3 Vitaminmetabolismus assoziierte Gene untersucht wurden, die keine andere Studie begutachtete. Das Verzerrungsrisiko wurde für alle Studien als gering bewertet. Auf Grund der Heterogenität der eingeschlossenen Studien wurde keine Metaanalyse, sondern eine narrative Synthese durchgeführt.

Die eingeschlossenen Studien identifizierten insgesamt 21 mit oxidativem Stress assoziierte Gene. Die meisten ( $n=15$ ) der identifizierten Gene kodierten für antioxidative Enzyme, während fünf Gene für Vitaminmetabolismus assoziierte Gene kodierten. Innerhalb dieser Gene wurden verschiedene SNPs identifiziert, die mit einer veränderten BMD (z.B. rs11968525 im Gen der Superoxiddismutase 2 mit gesteigerter BMD mit einem  $\beta$ -Koeffizienten von  $9,5 \times 10^{-3}$ ), einem veränderten Osteoporose-Risiko (z.B. 27bp-VNTR im Gen der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthetase mit einem *Odds Ratio* (OR) von 0,29 (95% Konfidenzintervall (KI) 0,11 – 0,77)) oder einem veränderten Risiko für osteoporotische Frakturen (z.B. rs406113 im Gen der Glutathionperoxidase 6 mit einem OR von 1,68 (95% KI 1,30 – 2,16)) assoziiert waren.

Der *Systematic Review* von León-Reyes und Kollegen gibt einen guten Überblick über die verfügbare Evidenz zu SNPs in mit oxidativem Stress assoziierten Genen im Kontext von BMD und Osteoporose. Es bestehen jeweils plausible Verbindungen der Gene zur Knochenhomöostase, sodass diese Gene und SNPs interessante Ziele für weitere Studien zu Risikofaktoren in Bezug auf die Veränderungen der BMD und von Osteoporose sein können.

Der *Systematic Review* ist in seiner Konzeptionierung rein deskriptiv und auf Grund der großen Heterogenität der eingeschlossenen Studien in seiner Aussagekraft eingeschränkt. Weitere Studien könnten den prädiktiven Wert der beschriebenen SNPs untersuchen und hierauf basierend therapeutische Konzepte evaluieren.

### PubMed OpenAccess

#### Weiterführende Literatur

- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>  
[PubMed](#)
- Lau, K. T., Krishnamoorthy, S., Sing, C. W., & Cheung, C. L. (2023). Metabolomics of Osteoporosis in Humans: A Systematic Review. *Current osteoporosis reports*, 21(3), 278–288. <https://doi.org/10.1007/s11914-023-00785-8>  
[PubMed](#)

#### Methodische Literatur:

- Munn, Z., Stone, J. C., Aromataris, E., Klugar, M., Sears, K., Leonardi-Bee, J., & Barker, T. H. (2023). Assessing the risk of bias of quantitative analytical studies: introducing the vision for critical appraisal within JBI systematic reviews. *JBI evidence synthesis*, 21(3), 467–471. <https://doi.org/10.11124/JBIES-22-00224>  
[PubMed](#)

### **Efficacy of anti-osteoporosis treatment for men with osteoporosis: a meta-analysis** Dong, A., Fei, X., Huang, Y., & Huang, Y. (2023). *Journal of Bone and Mineral Metabolism*

In diesem *Systematic Review* wurde die Wirksamkeit von anti-osteoporotischen Medikamenten bei Männern mit Osteoporose untersucht.

Ein Protokoll wurde nicht registriert, wodurch die Gefahr einer selektiven Berichterstattung erhöht ist. Die Autoren durchsuchten PubMed, Embase, Web of Science und die Quellenangaben der eingeschlossenen Studien nach geeigneter Literatur. Als Einschlusskriterien wurden auf Englisch publizierte randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) definiert, die ein geringes Verzerrungsrisiko aufweisen (nicht genauer definiert) und den Effekt der medikamentösen Therapie bei Männern mit Osteoporose untersuchten. Es galten nur Studien mit mindestens 20 Patienten und der Untersuchung der definierten Endpunkte als einschlusswürdig. Dadurch, dass Studien basierend auf der Untersuchung bestimmter Endpunkte eingeschlossen wurden, ist die Gefahr für Verzerrung auf Grund einer selektiven Berichterstattung erhöht. Fallberichte, -serien, *Reviews* und Konferenzabstracts wurden exkludiert. Als Endpunkte wurden die durchschnittliche prozentuale Veränderung der Knochenmineraldichte (BMD) gegenüber dem Ausgangswert an der

Lendenwirbelsäule, dem Oberschenkelhals und der Hüfte sowie die Frakturrate definiert. Die Autoren ermittelten das Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen RCTs mithilfe des *Risk of Bias Tools* von Cochrane.

Es wurden insgesamt 20 RCTs mit 5.607 Patienten eingeschlossen. In den eingeschlossenen RCTs kamen unterschiedliche Medikamente als Intervention zum Einsatz (z.B. Bisphosphonate, Teriparatid oder Denosumab). Auch in den Kontrollgruppen wurden unterschiedliche Behandlungen angewandt: Placebo (15 RCTs) sowie Calcium, Vitamin D oder Alfacalcidol (5 RCTs). Die inkludierten Studien zeigten ein geringes Risiko für Verzerrungen. Jedoch geben die Autoren lediglich die erreichte Gesamtpunktzahl der einzelnen Studien an; eine Darstellung, welche Domänen welches Risikolevel aufweisen, bleibt aus. Dies schränkt die Nachvollziehbarkeit ein.

Bei Patienten, die mittels anti-osteoporotischen Medikamenten behandelt wurden, zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ein halb so großes Risiko für Wirbelkörperfrakturen (Relatives Risiko (RR) = 0,50; 95 % KI 0,37 – 0,68). Bezüglich nicht-vertebraler Frakturen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (RR = 0,74; 95 % KI 0,41 – 1,33). Hinsichtlich der Veränderung der BMD an der Lendenwirbelsäule zeigte die Behandlung mit anti-osteoporotischen Medikamenten bessere Ergebnisse als die Kontrollgruppe (standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) = 4,95; 95 % Konfidenzintervall (KI) 2,48 – 7,42). Auch am Oberschenkelhals und an der Hüfte wurden bei der Gabe von anti-osteoporotischen Medikamenten überlegene Ergebnisse bezüglich der BMD festgestellt (SMD = 3,08; 95 % KI 0,95 – 5,20 bzw. SMD = 1,06; 95 % KI 0,50 – 1,63). Die Metaanalysen weisen zum Teil eine sehr hohe statistische Heterogenität auf (z.B.  $I^2 = 99\%$ ). Die Autoren führten einige Subgruppenanalysen durch (z.B. Bisphosphonate vs. nicht-Bisphosphonate), die die Heterogenität jedoch bei der Untersuchung der BMD nicht reduzierten. Weiterhin ist unklar, weshalb die SMD verwendet wurde. Die SMD wird angewandt, wenn ein Endpunkt in den Studien auf unterschiedliche Weise gemessen wird, was aus der Publikation so nicht hervorgeht.

Es zeigte sich kein Hinweis auf einen Publikationsbias. Jedoch weist der verwendete statistische Test erst ab einer Anzahl von mindestens zehn Studien eine angemessene *Power* auf ([Sterne et al., 2000](#)); in den Metaanalysen wurden teilweise weniger eingeschlossen.

Insgesamt kommen Dong und Kollegen zu dem Fazit, dass anti-osteoporotische Medikamente bei Männern mit Osteoporose die BMD erhöhen und das Risiko für Wirbelkörperfrakturen reduzieren können. Es sollten jedoch die Limitationen der methodischen Umsetzung des *Systematic Reviews* beachtet werden. So fehlt ein a priori registriertes Protokoll und es wurde trotz sehr hoher Heterogenität eine Metaanalyse durchgeführt. Die Autoren geben an, dass die Heterogenität auf Unterschiede der Patientenpopulationen, der Verabreichungsart oder die Ursachen für die Osteoporose zurückzuführen sein könnte. Allerdings sind die Studienresultate der RCTs durch diese Unterschiede auch nur bedingt vergleichbar.

## PubMed OpenAccess

### Weiterführende Literatur

- Xu, Z. (2017). Alendronate for the Treatment of Osteoporosis in Men: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *American Journal of Therapeutics*, 24(2):e130-e138. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000446>  
[PubMed](#)
- Chen, L., Wang, G., Zheng, F., Zhao, H., & Li, H. (2015). Efficacy of bisphosphonates against osteoporosis in adult men: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporosis International*, 26(9):2355-63. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3148-4>  
[PubMed](#)

### Beispiele für eingeschlossene Literatur aus dem deutschsprachigen Raum:

- Ringe, J. D., Dorst, A., Faber, H., & Ibach, K. (2004). Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study. *Rheumatology International*, 24(2):110-3. <https://doi.org/10.1007/s00296-003-0388-y>  
[PubMed](#)
- Ringe, J. D., Farahmand, P., Faber, H., & Dorst, A. (2009). Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatology International*, 29(3):311-5. <https://doi.org/10.1007/s00296-008-0689-2>  
[PubMed](#)
- Kaufman, J. M., Orwoll, E., Goemaere, S., San Martin, J., Hossain, A., Dalsky, G. P., Lindsay, R., & Mitlak, B. H. (2005). Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporosis International*, 16(5):510-6. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1713-3>  
[PubMed](#)

### Methodische Literatur:

- Sterne, J. A., Gavaghan, D., & Egger, M. (2000). Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature. *Journal of Clinical Epidemiology*, 53(11):1119-29. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(00\)00242-0](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(00)00242-0)  
[PubMed](#)

## News vom Review Board und was es sonst noch gibt



Gerne möchten wir Ihnen die neueste Publikation aus dem Projekt TraumaEvidence vorstellen. In „Die Unfallchirurgie“ finden Sie unseren neuesten Journal Club Beitrag zu Kalkaneusfrakturen:

Schulz, D., & Neubert, A. (2023). Operative vs. konservative Behandlung bei dislozierten intraartikulären Kalkaneusfrakturen: Eine kritische Auseinandersetzung mit einem systematischen Review. *Die Unfallchirurgie*.

[PubMed](#)

Herzlichen Dank für Ihr Interesse!

**Hier klicken und den Newsletter abonnieren**

Ein Projekt von:



DGOU

UKD Universitätsklinikum  
Düsseldorf

---

TraumaEvidence



Eine Initiative der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie

Koordination:

Anne Neubert, Denise Schulz & Prof. Dr. Joachim Windolf

Universitätsklinikum Düsseldorf  
Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie &  
Institut für Versorgungsforschung und Gesundheitsökonomie  
Moorenstrasse 5  
40225 Düsseldorf

TraumaEvidence@dgu-online.de

Zum Abmelden bitte E-Mail an TraumaEvidence@dgu-online.de mit dem Betreff „Newsletter abmelden“

[Datenschutzerklärung](#)