



Rapid Review

Effektivität einer Osteoporose-Therapie mit Bisphosphonaten nach erstmaliger osteoporotischer Fraktur, um das Auftreten von Folgefrakturen zu verhindern

erstellt von Dr.ⁱⁿ Nina Matyas, Dr.ⁱⁿ Julia Lischka

http://www.ebminfo.at/bisphosphonate_osteoporotische_fraktur

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren: Matyas N., Lischka J. Effektivität einer Osteoporose-Therapie mit Bisphosphonaten nach erstmaliger osteoporotischer Fraktur, um das Auftreten von Folgefrakturen zu verhindern, EbM Ärzteinformationszentrum, November 2017. Available from www.ebminfo.at/bisphosphonate_osteoporotische_fraktur

Anfrage / PIKO-Frage

Reduziert eine nach erstmaliger osteoporotischer Fraktur eingeleitete Osteoporose-Therapie mit Bisphosphonaten das Auftreten von Folgefrakturen

Ergebnisse

Studien

Wir fanden zwei rezente systematische Übersichtsarbeiten zu dieser Fragestellung (1, 2). Beide untersuchten die Wirksamkeit von Bisphosphonaten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe erhielten PatientInnen entweder Placebo oder wurden lediglich beobachtet. Peng und KollegInnen schlossen vier Studien mit insgesamt 3088 PatientInnen in ihre Übersichtsarbeit ein: zwei randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) und zwei prospektive kontrollierte Studien (2). Darin wurde untersucht, wie effektiv eine Therapie mit Bisphosphonaten ist, um Folgefrakturen bei Osteoporose-PatientInnen zu verhindern, die bereits eine Hüftfraktur erlitten hatten.

Saito und KollegInnen rechneten Meta-Analysen aus 15 randomisiert kontrollierten Studien mit insgesamt 6841 PatientInnen (1) zu der Frage, ob Bisphosphonate bei Personen eine erneute Fraktur vorbeugen können, die aufgrund von Osteoporose bereits eine Fraktur erlitten hatten. Die AutorInnen unterschieden zwischen Wirbelkörperfrakturen und nicht-vertebralen Frakturen (Hüft-, Becken-, Handgelenks- und proximale Humerusfraktur) (1)

Resultate

- In der Studie von Peng et al. zeigte sich ein Vorteil für jene Gruppe, die nach erstmaliger Hüftfraktur Bisphosphonate erhalten hatte, im Vergleich zur Kontrollgruppe (Placebo oder Beobachtung) (2). In der Bisphosphonat-Gruppe kam es bei 2,3 Prozent (33 von 1447) der PatientInnen zu einer Refraktur, in der Kontrollgruppe bei 4,1 Prozent (68 von 1641). Nach unseren Berechnungen waren diese Ergebnisse allerdings nicht statistisch signifikant (RR 0,64; 95% KI 0,33–1,25). Die zweite Übersichtsarbeit von Saito et al. zeigte, dass PatientInnen nach osteoporotischer Fraktur unter Bisphosphonat-Therapie ein 47 Prozent geringeres Risiko hatten, erneut eine Wirbelfraktur zu erleiden (RR 0,53; 95% KI 0,47–0,59) sowie ein 41 Prozent geringeres Risiko einer nicht-vertebrale Refraktur (RR 0,59; 95% KI 0,49–0,73) im Vergleich zu Placebo (1). Peng et al. fanden eine geringere Mortalität in der Medikamenten-Gruppe: In der Bisphosphonat-Gruppe starben 122 von 1447 Behandelten (8,4 Prozent), in der Kontrollgruppe 180 von 1641 PatientInnen (11 Prozent) (RR 0,70; 95% KI 0,56–0,87) (2). Unerwünschte Nebenwirkungen traten bei 58 Prozent (785 von 1346) der

Bisphosphonat-Behandelten und damit statistisch signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe mit 49 Prozent (745 von 1533) (RR 1,10; 95% KI 1,04 – 1,17).




Stärke der Evidenz



1 von 3 = Niedrig

Bisphosphonate bieten möglicherweise einen Vorteil bei der Prävention von Sekundärfrakturen. Die Stärke der Evidenz ist aufgrund diverser Mängel beider systematischer Übersichtsarbeiten jedoch gering. In beiden Arbeiten waren die Interventionen der Kontrollgruppen sehr heterogen. In einigen Studien wurde in beiden Gruppen Kalzium und Vitamin D therapeutisch verabreicht, was die Wirksamkeit von Osteoporose-Medikamenten beeinflussen kann. Auch die Dauer der Medikamenten-einnahme variierte stark zwischen den Einzelstudien. Die Sinnhaftigkeit einer Synthese derart unterschiedlicher Studien innerhalb einer Meta-Analyse ist fraglich. Saito et al. nahmen außerdem einige Studien mit hohem Bias-Risiko in ihre Analyse auf. Bei Peng ist die Anzahl der Events – 33 in der Bisphosphonat-Gruppe, 68 in der Kontrollgruppe – relativ niedrig und könnte zu einer Ungenauigkeit bei den Ergebnissen beitragen. Aufgrund dieser Defizite sind die Ergebnisse mit großer Vorsicht zu betrachten.

Tabelle 1: Klinische Endpunkte

Endpunkte	Studientyp Größe der Studie Follow-up	Biphosphonate vs Placebo/Treatment as usual	Stärke der Evidenz
Refraktur bei Zustand nach osteoporotischer Fraktur			
	Peng 2016 K=4n=3088 Saito 2017 K=15 n=6841 Saito 2017 K=6 n=4295	Hüftfraktur: kein statistisch signifikanter Unterschied Biphosphonate 2,3% (33 von 1447) vs. Placebo 4,1% (68/1641) RR 0,64 (95% KI 0,33–1,25) ^a Wirbelfraktur: statistisch signifikanter Unterschied RR 0,53 (95% KI 0,47–0,59) Nicht-vertebrale Frakturen (Hüft-, Becken-, Handgelenks- und proximale Humerusfraktur): statistisch signifikanter Unterschied RR 0,59 (95% KI 0,49–0,73)	
Mortalität			
	Peng 2016 K=4 n=3088	statistisch signifikanter Unterschied Biphosphonate 8,4% (122 von 1447) vs. Placebo 11% (180 von 1641) RR 0,70 (95% KI 0,56–0,87) ^a	
Unerwünschte Wirkungen^b(ohne Mortalität)			
	Peng 2016 K=4 n=3088	statistisch signifikanter Unterschied Biphosphonate 58% (785 von 1346) vs. Placebo 49% (745 von 1533) RR 1,10 (95% KI 1,04–1,17) ^a	

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der PatientInnen; K: Anzahl der Studien; RR: Relatives Risiko; vs.: versus; ^a Berechnungen des Ärztinformationszentrums;

^b renale Ereignisse, Myalgien, Influenza-ähnliche Symptome, Kopfschmerzen, Arthralgie, Pyrexie, kardiovaskuläre oder cerebrovaskuläre Ereignisse, gastrointestinale Symptome

Rapid Review: Effektivität einer Osteoporose-Therapie mit Biphosphonaten nach erstmaliger osteoporotischer Fraktur um das Auftreten von Folgefrakturen zu verhindern



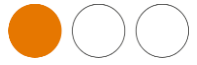
Hoch

Die Stärke der Evidenz ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



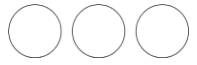
Moderat

Die Stärke der Evidenz ist moderat. Neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



Niedrig

Die Stärke der Evidenz ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes / der Intervention haben.



Insuffizient

Die Evidenz ist unzureichend oder fehlend, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

Methoden

Um relevante Studien zu finden, wurde in folgenden Datenbanken recherchiert: OvidMedline, Cochrane Library. Wir verwendeten Suchbegriffe, die sich vom MeSH(Medical Subject Headings)-System der National Library of Medicine ableiten. Zusätzlich wurde mittels Freitext gesucht. Die Suche erfasste alle Studien bis 4. September 2017. Dies ist kein systematischer Review, sondern eine Zusammenfassung der besten Evidenz, die in den oben genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche gewonnen werden konnte.

Resultate

Studien

Wir konnten in unserer Literatursuche zwei rezente systematische Übersichtsarbeiten finden (1, 2). Peng und KollegInnen untersuchten die Wirksamkeit von Bisphosphonaten (Zoledronsäure, Alendronat, Risedronat und Etidronat) zur Prävention einer Refraktur nach einer osteoporotischen Hüftfraktur im Vergleich zu Placebo oder keiner Therapie (2). Sie schlossen vier Studien – zwei randomisiert kontrollierte Studien und zwei prospektive nicht randomisiert kontrollierte Studien – mit insgesamt 3088 PatientInnen in ihre Übersichtsarbeit ein.

Die zweite Arbeit von Saito und KollegInnen umfasste 26 Studien, die neben Bisphosphonaten (15 Studien) auch andere Substanzen (PTH, Calcitonin, Denosumab, SERMs) zur Prävention von Refrakturen nach einer osteoporotischen Fraktur untersucht hatten (1). Wir berichten hier ausschließlich über die Ergebnisse einer Bisphosphonat-Therapie. In dieser Übersichtsarbeit wird zwischen vetebralen und nicht-vetebralen Frakturen unterschieden. Der Großteil der eingeschlossenen Studien wurde an postmenopausalen Frauen durchgeführt, in nur zwei wurden auch Männer eingeschlossen.

Refraktur nach einer Hüftfraktur:

Laut der Studie von Peng et al. kam es bei 2,3 Prozent (33 von 1447) der Bisphosphonat-Behandelten zu einer Refraktur, in der Kontrollgruppe bei 4,1 Prozent (68 von 1641) (2). Nach unseren Berechnungen des relativen Risikos war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant (RR 0,64; 95% KI 0,33–1,25).

Refraktur nach einer osteoporotischen Wirbelkörperfraktur:

Die systematische Übersichtsarbeit von Saito et al. zeigte unter Bisphosphonaten eine Reduktion von erneuten Wirbelkörperfrakturen nach einer osteoporotischen Fraktur um 47 Prozent (RR 0,53; 95% KI 0,47–0,59). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant; allerdings ist die Heterogenität der Studien in der Meta-Analyse sehr hoch

(I²=98%, Tau: 0,042). Es wurde keine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um die Gründe für die hohe Heterogenität zu analysieren.

Nicht-vertebrale Frakturen (Hüft-, Becken-, Handgelenks- und proximale Humerusfraktur):

Nicht-vertebrale osteoporotische Refrakturen gingen unter Bisphosphonaten um 41 Prozent zurück (RR 0,53; 95% KI 0,47–0,59). Auch dieses Ergebnis ist statistisch zwar signifikant, die Studien der Meta-Analyse sind jedoch sehr heterogen.

Mortalität:

Eine der Übersichtsarbeiten fand eine niedrigere Sterblichkeit bei den Bisphosphonat-Behandelten (2): In dieser Gruppe lag die Mortalität bei 8,4 Prozent (122 von 1447), in der Placebogruppe bei 11 Prozent (180 von 1641). Der Unterschied ist statistisch signifikant (RR 0,70; 95% KI 0,56–0,87).

Unerwünschte Wirkungen:

Umgekehrt kam es in der Bisphosphonat-Gruppe signifikant häufiger zu Nebenwirkungen. 58 Prozent der medikamentös Behandelten (785 von 1346) hatten unerwünschte Wirkungen wie renale Ereignisse, Myalgien, Influenza-ähnliche Symptome, Kopfschmerzen, Arthralgien, Pyrexien, kardiovaskuläre oder cerebrovaskuläre Ereignisse oder gastrointestinale Beschwerden. In der Placebogruppe waren es nur 49 Prozent (745 von 1533). Genaue Zahlen wurden nicht berichtet.

Suchstrategien

Osteoporosis, Bisphosphonate

Suche bis 04.09.2017

Ovid MEDLINE(R)

- | # | Suchen
Ergebnisse |
|----|---|
| 1 | exp Osteoporosis/ (52502) |
| 2 | Osteoporo*.ti,ab. (66188) |
| 3 | 1 or 2 (81397) |
| 4 | Fractures, Bone/pc [Prevention & Control] (3846) |
| 5 | Osteoporotic Fractures/pc (1093) |
| 6 | Secondary Prevention/ and exp Fractures, Bone/ (232) |
| 7 | (fracture? adj3 (prevent* or reduc* or protect* or risk or incidence)).ti,ab,hw,kw. (30763) |
| 8 | ((preexisting or previous* or history or after) adj3 fracture*).ti,ab,hw,kw. (17745) |
| 9 | (postfracture or post-fracture or refracture*).ti,ab,hw,kw. (1933) |
| 10 | or/4-9 (47926) |
| 11 | 3 and 10 (16867) |
| 12 | Diphosphonates/ (15191) |
| 13 | exp alendronate/ (3424) |
| 14 | exp Risedronate Sodium/ (1150) |
| 15 | (alendronate* or fosamax or risedronate* or actonel).ti,ab,hw,kw. (5971) |
| 16 | (Bisphosphonat* or Diphosphonat*).ti,ab,hw,kw. (24836) |
| 17 | or/12-16 (27595) |
| 18 | 11 and 17(3565) |
| 19 | exp animals/ not exp humans/ (4531946) |

- 20 18 not 19 (3498)
- 21 exp age groups/ not exp adult/ (1767072)
- 22 20 not 21 (3432)
- 23 (english or german).lg. (24642880)
- 24 22 and 23 (2975)
- 25 (systematic or structured or evidence or trials).ti. and ((review or overview or look or examination or update* or summary).ti. or review.pt.) (121201)
- 26 (0266-4623 or 1469-493X or 1366-5278 or 1530-440X).is. (15948)
- 27 meta-analysis.pt. or Network Meta-Analysis/ or (meta-analys* or meta analys* or metaanalys* or meta synth* or meta-synth* or metasynth*).tw,hw. (148579)
- 28 review.pt. and ((medline or medlars or embase or pubmed or scisearch or psychinfo or psycinfo or psychlit or psyclit or cinahl or electronic database* or bibliographic database* or computeri#ed database* or online database* or pooling or pooled or mantel haenszel or peto or dersimonian or der simonian or fixed effect or ((hand adj2 search* or (manual* adj2 search*))).tw,hw. or (retraction of publication or retracted publication).pt.) (121125)
- 29 ((systematic or meta) adj2 (analys* or review)).ti,kf. or ((systematic* or quantitativ* or methodologic*) adj5 (review* or overview*)).tw,hw. or (quantitativ\$ adj5 synthesis\$).tw,hw. (176162)
- 30 (integrative research review* or research integration).tw. or scoping review?.ti,kf. or (review.ti,kf,pt. and (trials as topic or studies as topic).hw.) or (evidence adj3 review*).ti,ab,kf. (170017)
- 31 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 (419318)
- 32 31 not (case report/ or letter.pt.) (408676)
- 33 24 and 32 (527)
- 34 remove duplicates from 33 (498)

Cochrane Library

ID	Search	Hits
#1	[mh Osteoporosis]	(3569)
#2	Osteoporo*:ti,ab,kw	(7307)
#3	#1 or #2	(7307)

- #4 [mh ^"Fractures, Bone"/pc] (460)
- #5 [mh "Osteoporotic Fractures"/pc] (118)
- #6 [mh "Secondary Prevention"] and [mh "Fractures, Bone"] (26)
- #7 (fracture* near/3 (prevent* or reduc* or protect* or risk or incidence)):ti,ab,kw (3409)
- #8 ((preexisting or previous* or history or after) near/3 fracture*):ti,ab,kw (1397)
- #9 (postfracture or post-fracture or refracture*):ti,ab,kw (118)
- #10 {or #4-#9} (4591)
- #11 #3 and #10 (2011)
- #12 [mh ^Diphosphonates] (1090)
- #13 [mh alendronate] (638)
- #14 [mh "Risedronate Sodium"] (232)
- #15 (alendronate* or fosamax or risedronate* or actonel):ti,ab,kw (1367)
- #16 (Bisphosphonat* or Diphosphonat*):ti,ab,kw (2178)
- #17 {or #12-#16} (3057)
- #18 #10 and #17 (783)
- #19 #18 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Technology Assessments and Economic Evaluations (94)

Referenzen

1. Saito T, Sterbenz JM, Malay S, Zhong L, MacEachern MP, Chung KC. Effectiveness of anti-osteoporotic drugs to prevent secondary fragility fractures: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2017;02:02.
2. Peng J, Liu Y, Chen L, Peng K, Xu Z, Zhang D, et al. Bisphosphonates can prevent recurrent hip fracture and reduce the mortality in osteoporotic patient with hip fracture: A meta-analysis. *Pak.* 2016;32(2):499-504.

Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Klinische Epidemiologie der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.