

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Die Wirkung von Alfacalcidol auf
den Muskel, das neuromuskuläre
System, auf die Sturzgefahr und auf
Frakturen**

Schacht E, Kneer W, Dambacher MA

Journal für Mineralstoffwechsel

2008; 15 (3), 132-139

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens und
Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische Gesellschaft
für Rheumatologie



Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel

Die Wirkungen von Alfacalcidol auf den Muskel, das neuromuskuläre System, auf die Sturzgefahr und auf Frakturen

E. Schacht¹, W. Kneer², M. A. Dambacher¹

Kurzfassung: Muskelschwäche, neuromuskuläre Defizite, Gleichgewichts- und Gehstörungen sind Manifestationen einer Mobilitätsverschlechterung und erhöhen das Risiko von „intrinsic“ Stürzen. Stürze in höherem Alter brechen Knochen, die Furcht vor Stürzen vermindert das Selbstbewusstsein und körperliche Aktivitäten und dies initiiert einen „*Circulus vitiosus*“. Frakturen werden auch als relevante Folge von Osteoporose angesehen, aber mehr als 90 % der Oberschenkelhalsfrakturen sind sturzbedingt.

D-Hormon (1,25[OH]₂D; Calcitriol), der aktive Vitamin-D-Metabolit, und sein Rezeptor (VDR) spielen eine bedeutende Rolle bei der Muskelentwicklung. Höheres Alter ist signifikant assoziiert mit reduzierter VDR-Expression in menschlichem Skelettmuskelgewebe, genauso wie mit D-Hormon-abhängigen Veränderungen im Muskelfasertyp, Muskelzellendifferenzierung und -metabolismus. Eine positive Korrelation wurde zwischen der femoralen Muskelkraft und -funktion und Serumspiegeln von D-Hormon bei älteren Frauen und Männern gefunden. Diese Wechselwirkung wurde stark unterstützt durch die jüngst gefundene Tatsache, dass höhere D-Hormon-Spiegel im Serum bei älteren Frauen mit niedrigeren Sturzraten korreliert sind. Alle diese Resultate zusammen lassen vermuten, dass die altersassoziierte Zunahme der Stürze teilweise durch einen Abfall der D-Hormon-Spiegel und des VDR erklärbar ist.

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist sehr nachteilig für die Aktivierung von D-Hormon und könnte in Zukunft zur Identifizierung von Patienten mit niedriger Knochendichte und Muskelleistung, erhöhtem Sturz- und Frakturrisiko führen. Die histochemische Klassifizierung basierend auf Muskelbiopsien offenbarte, dass eine sechsmonatige Behandlung mit 1 µg Alfacalcidol täglich die Zahl und den Durchmesser der „Fast Twitch Typ II A“-Fasern erhöht. Bei älteren osteopenischen Frauen war Calcitriol in der Lage, die Abnahme der physischen Performance zu verzögern. Eine signifikante Reduktion der Sturzrate nach drei Jahren Therapie mit 0,5 µg Calcitriol täglich bei selbstständig lebenden, osteopenischen Frauen ohne Vitamin-D-Mangel und insbesondere mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde beschrieben. Mit Alfacalcidol, einem vorteilhaften Prodrug von Calcitriol, konnte nach neun Monaten Therapie die Reduktion von Stürzen

um 50–70 % bewiesen werden: bei älteren, selbstständig lebenden Frauen und Männern mit normalen Vitamin-D-Spiegeln im Serum und bei einer Kalziumaufnahme von mehr als 500 mg Kalzium aus der Diät oder mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 65 ml/min. Metaanalysen auf der Basis von kontrollierten, randomisierten klinischen Studien mit Alfacalcidol und Calcitriol zeigten die höhere Reduktion von Stürzen, vertebrealen und nicht vertebrealen Frakturen gegenüber reinem Vitamin D.

Die pleiotropen Effekte von Alfacalcidol auf den reduzierten Kalzium-Metabolismus in den Muskeln, auf die Regulierung der Muskelfaserzusammensetzung, auf die erniedrigte Muskelfunktion und neuromuskuläre Koordination sind einzigartig und differenzieren somit diese Therapieform von allen anderen antiosteoporotischen Medikamenten. Die Basis für die Überlegenheit von Alfacalcidol gegenüber reinem Vitamin D ist die Tatsache, dass Alfacalcidol ohne metabolische Aktivierung in der Niere wirkt und auf diese Weise höhere Konzentrationen von D-Hormon an den Zielorganen, wie z. B. an den Muskeln, Nerven und im Gehirn, auftreten und damit eine erhöhte lokale Expression von VDR. Reines Vitamin D scheint hauptsächlich bei Vitamin-D-Mangel-Patienten mit normaler Nierenfunktion aktiv zu sein.

Abstract: The Effects of Alfacalcidol on Muscles, Neuro-Muscular System, Risk of Falls and Fractures. Muscle weakness, neuro-muscular deficits, balance and gait disorders are manifestations of mobility impairment and increase the risk of “intrinsic” falls. Fallings in old age break bones, fear of falling reduces self-esteem and physical activities and this initiates a vicious circle of de-conditioning. Fractures are also the relevant outcome of osteoporoses, but more than 90 % of hip fractures are fall-related.

D-hormone (1,25[OH]₂D; calcitriol), the active vitamin D metabolite, and its receptor (VDR) play an important role in muscle development. Older age is significantly associated with decreased VDR expression in human skeletal muscle tissue as well as with D-hormone dependent changes in muscle fibre type and muscle cell differentiation and metabolism. A positive correlation was found between femoral muscle power and -function and D-hormone serum levels

in elderly women and men. This interaction was strongly supported by the recently shown fact, that higher D-hormone serum levels are correlated with lower fall rates in elderly women. All these results together suggest that the age-related increase of falls seemed in part to be explained by a decrease of D-hormone and VDR.

Impaired renal function is detrimental to the activation of D-hormone and may be in future a diagnostic tool for identifying patients with decreased bone mineral density and muscle power, increased risk of falls and fractures. Histochemical classification based on muscle biopsies revealed that a six months treatment with 1 µg alfacalcidol daily increased the number and the diameter of fast-twitch type II A fibres. In elderly osteopenic women calcitriol was able to delay the decline of physical performance tests. A significant decrease in the fall rate after three years of treatment with 0.5 µg calcitriol daily in community-dwelling osteopenic women without vitamin D deficiency and especially with reduced kidney function has been described. Alfacalcidol, an advantageous pro-drug of calcitriol, has demonstrated after nine months therapy the reduction of falls by 50–70 % in elderly, community-dwelling women and men with normal vitamin D levels in serum and who have taken more than 500 mg calcium daily from diet or had a creatinine clearance of less than 65 ml/min. Meta-analyses on the basis of controlled, randomised clinical trials with alfacalcidol and calcitriol have shown the higher reduction of falls, vertebral and non-vertebral fractures versus plain vitamin D.

The pleiotropic effects of alfacalcidol on reduced calcium metabolism in muscles, on the regulation on muscle fibre composition, on decreased muscle function and neuro-muscular co-ordination are unique, and thus differentiate this form of therapy from all other anti-osteoporotic drugs. The rationale of the advantage of alfacalcidol versus plain vitamin D is the fact that this drug is acting without metabolic activation in the kidney which results in higher concentrations of D-hormone at the target organs, e. g. muscles, nerves, brain, and in more local expression of VDR. Plain vitamin D seemed to be active mainly in vitamin D deficient patients with normal kidney function. **J Miner Stoffwech 2008; 15 (3): 132–139.**

■ Einleitung

Die größere und steigende Lebenserwartung ist eine Errungenschaft unserer modernen Gesellschaft. Die Langlebigkeit ist jedoch unvermeidlich von einem Anstieg an altersbedingten

Erkrankungen begleitet, der eine schwere Bürde für die Gesundheitssysteme weltweit bedeutet. Die klinische Erfahrung und epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass die Mobilität im Alter eine Schlüsseldeterminante für ein erfolgreiches Altern und eine hohe Lebensqualität darstellt. Der Verlust an Mobilität ist eine der bedeutsamsten Gefahren im höheren Alter. Gehstörungen und Stürze sind Manifestationen von verminderter Mobilität, die mit steigendem Alter zunehmen. Stürze in höherem Alter haben aber katastrophale Konsequenzen: Sie brechen Knochen, aber auch Selbstvertrauen und Aktivität. Die Furcht vor Stürzen führt zur Selbstrestriktion

¹ZORG International, Zürich Osteoporosis Research Group, Zürich-Hamburg-München-Hong Kong, Zollikerberg, Schweiz; ²Praxis für Orthopädie, Stockach, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. Erich Schacht, CH-4132 Muttenz, Oberdorf 30, E-Mail: erich.schacht@teva.de

Tabelle 1: Risikofaktoren für Sarkopenie und Gebrechlichkeit

- Niedrige Serumspiegel von D-Hormon (Calcitriol) und/oder Vitamin D (25[OH]D)
- Reduzierte Zahl und Qualität von D-Hormon-Rezeptoren (VDR)
- Reduzierte Kalziumabsorption
- Erhöhte Serumspiegel von PTH
- Erhöhte Serumspiegel von Zytokinen (IL-6)
- Erniedrigte Serumspiegel von IGF-1
- Reduzierte Zahl von „Fast Twitch Typ II“-Muskel Fasern
- Diabetes (Typ 1 und 2)
- Chronisch entzündliche Erkrankungen
- Nierenfunktionsstörungen (CrCl < 65 ml/min)
- Reduktion von kognitiven Fähigkeiten

von körperlichen Aktivitäten und damit sozialen Kontakten und initiiert einen „*Circulus vitiosus*“. Frakturen – insbesondere Oberschenkelhalsfrakturen – sind ein extremes und kontinuierlich wachsendes Problem für die Patienten, für die Familien und die Gesundheitssysteme weltweit: „Fear of breaking a hip, more than almost any other hazard of old age, haunts the elderly, since this event so often leads to loss of physical mobility and personal independence – and this fear is well-founded.“ [1]

■ Pathogenese

Frakturen werden allgemein als Folge der erniedrigten Knochenfestigkeit bei Osteoporose angesehen. Hierbei wird aber die Tatsache nicht berücksichtigt, dass bei mehr als 90 % aller nicht vertebraalen Frakturen ein Sturz die eigentliche Ursache ist [2–6]. Es wurde in der Vergangenheit unterschätzt, dass neben der altersbedingten Osteoporose ein zweites Krankheits-syndrom, die sog. „Sarkopenie“ und das „Frailty Syndrome“ (Gebrechlichkeit), eine sehr bedeutsame pathogenetische Rolle spielt [2, 7]. Dieses Syndrom ist durch eine reduzierte Muskel-leistung und neuromuskuläre Defizite wie Geh- und Balances-törungen gekennzeichnet. Die bisher in der Literatur beschriebenen Gründe für dieses Syndrom sind in Tabelle 1 aufgelistet. Diese Defekte, zusammen mit längeren Reaktionszeiten, führen im Alter hauptsächlich zur Erhöhung von intrinsischen, nicht synkopalen lokomotorischen Stürzen während normaler täglicher Aktivitäten mit keiner oder minimaler externer Be-teiligung durch Hindernisse. Der veränderte Sturztyp – mehr zur Seite oder rückwärts als nach vorne – und die dadurch gegebene direkte Krafteinwirkung auf die Hüfte bei gleich-zeitig geringer Dämpfung durch Fett- und Muskelmasse führen bei älteren Patienten beiderlei Geschlechts zum erhöhten Risiko für hüftnahe (proximale) Femurfrakturen [2]. Dieses „Frailty Syndrome“ ist ein neues Konzept von steigender Re-levanz in der geriatrischen Medizin, das mit Behinderung und Invalidität, Oberschenkelhalsfrakturen, der Notwendigkeit von langer Pflege und kostenintensiven Krankenhausaufenthalten sowie erhöhter Mortalität assoziiert ist [7]. „Frailty“ (Gebrech-lichkeit) ist eine transiente Periode vor dem Einsetzen der Behinderung bzw. Pflegebedürftigkeit und vermutlich die letz-te, entscheidende Lebensphase zur Prävention der Invalidität.

Maßnahmen, um die reduzierte Muskelleistung und die verminderte neuromuskuläre Koordination wiederherzustellen,

Tabelle 2: Gründe für den Einsatz von Alfacalcidol bei Sarkopenie und Gebrechlichkeit

- Muskel- und Nervenzellen besitzen D-Hormon-Rezeptoren (VDR).
- Zahl der VDR im skelettalen Muskel nimmt mit dem Alter ab.
- D-Hormon-Mangel im Serum und/oder in den Zielorganen.
- „VDR gene deleted mice“ entwickeln kleinere Muskelfasern aufgrund einer reduzierten Muskelzell-differenzierung.
- D-Hormon hebt diese Abnormalitäten in VDR-positiven Myoblasten auf.
- Behandlung mit Alfacalcidol erhöht die Zahl der „Fast Twitch Typ II“-Muskel Fasern bei älteren Patienten.
- D-Hormon reguliert den Kalziummetabolismus in Muskeln (Regulation von Muskelkontraktion und -relaxation).
- Alfacalcidol beseitigt Kalziummalabsorption.
- Alfacalcidol senkt erhöhte PTH-Spiegel.
- Alfacalcidol erhöht erniedrigte D-Hormon-Spiegel.
- Alfacalcidol scheint kognitive Leistungen zu verbessern (?).

die geänderte Zusammensetzung der Muskelfasern zu normali-sieren und die Wiederherstellung des gestörten Muskelmetabo-lismus zu erreichen, sind von großer Bedeutung, um Stürze zu vermeiden, Frakturen zu reduzieren und Invalidität hinauszuzögern.

■ „Rationale“ für die Behandlung mit Alfacalcidol

Alfacalcidol, ein vorteilhaftes Prodrug des D-Hormons (Cal-citriol), ist pleiotrop wirksam und besitzt Wirkungen nicht nur auf den Knochen, sondern auch auf das Muskel- und Nerven-system [8, 9] (Tab. 2).

Pathophysiologie

Skelettmuskeln und Nerven besitzen spezifische Rezeptoren für das D-Hormon (VDR = Vitamin-D- [D-Hormon-] Rezeptor) [10]. Offensichtlich kontrolliert der VDR die Muskelkontraktion und Muskelrelaxation, indem er den Kalzium-Influx und -Efflux und die Proteinsynthese steuert [11]. Erst kürzlich wurde bei einem genetisch manipulierten Mäusestamm ohne VDR („VDR gene deleted mice“) bewiesen, welch große physiologische Bedeutung D-Hormon und sein Rezeptor für die Entstehung des Muskelgewebes besitzen und wie die pharmakologische Wirkung von D-Hormon auf Muskelfunk-tionen zustande kommt [12]. Man fand eine Reduktion der skelettalen Muskelfasergröße infolge einer erhöhten Expres-sion von myogenen Regulationsfaktoren (Myf5, Myogenin, E2A), wodurch die strikt regulierte Muskelzell-differenzierung und -reifung gestört wird. Diese muskulären Abnormalitäten treten unabhängig von sekundären, metabolischen Verände-rungen wie Hypokalzämie oder Hyperparathyreoidismus auf, was die direkte Wirkung des VDR beweist. Die Tatsache, dass die Behandlung von VDR-positiven Myoblasten mit D-Hor-mon in vitro die genannten myoregulatorischen Transkripti-onsfaktoren herunterreguliert, unterstreicht die Rolle von D-Hormon und VDR [12].

Höheres Alter ist signifikant assoziiert mit reduzierter VDR-Expression im Skelettmuskel [13]. Eine positive Korrelation wurde zwischen den Serumspiegeln von D-Hormon, der

Muskelkraft in den Oberschenkeln und der Muskelfunktion bei älteren Männern und Frauen gefunden [14, 15]. Diese Fakten lassen den Schluss zu, dass die Abnahme von Muskelleistung und neuromuskulärer Funktion und die Erhöhung der Sturzrate im Alter teilweise durch eine Reduktion der VDR in den Muskeln und evtl. auch in den Nerven oder im Gehirn sowie des D-Hormons im Serum und/oder am Rezeptor verursacht werden.

Muskelschwäche und erhöhte Fallneigung sind ein bekanntes Syndrom bei Vitamin-D- und/oder D-Hormon-Mangel, z. B. im höheren Alter, verbunden mit Gebrechlichkeit, bei Nephropathien, Diabetes, Hyperparathyreoidismus, bei chronisch entzündlichen Erkrankungen und bei Herzinsuffizienz. Von besonderer Bedeutung ist die jüngst gewonnene Erkenntnis, dass bei älteren Frauen und Männern eine erniedrigte Kreatinin-Clearance ($\text{CrCl} < 60\text{--}65 \text{ ml/min}$) mit der Konsequenz von erniedrigten D-Hormon-Spiegeln ein signifikanter und unabhängiger Risikofaktor für Stürze und Frakturen ist [16–19]. Erst jüngst wurde gezeigt, dass eine niedere $\text{CrCl} (< 65 \text{ ml/min})$ signifikant assoziiert ist mit nachlassenden Fähigkeiten, bestimmte Muskelleistungs- bzw. -funktionstests und Balance-tests durchzuführen [20]. In der „Rancho Bernardo“-Studie wurde gezeigt, dass eine milde bis moderate renale Dysfunktion, diagnostiziert anhand der Kalkulation der CrCl nach Cockcroft-Gault, einen femoralen Knochendichteverlust über einen Zeitraum von vier Jahren prognostizieren kann und deshalb eine Indikation für ein Osteoporosescreeing darstellt [21]. Die Querschnittsanalysen dieser Studie zeigten außerdem eine statistisch signifikante Korrelation zwischen erniedrigter CrCl und Tandemgang sowie Gehgeschwindigkeit [21]. Die Autoren vermuten aufgrund ihrer Daten, dass die renale Funktion ein Maß für die Gebrechlichkeit darstellt. Somit trägt die Messung der CrCl zur Diagnostik des individuellen Frakturrisikos über Mechanismen außerhalb der Korrelation mit der BMD bei [21]. Andererseits wurde kürzlich berichtet, dass höhere D-Hormon-Spiegel im Serum bei älteren, sich selbst versorgenden Frauen mit niederen Sturzraten korreliert sind [22]. Eine Assoziation von Stürzen wurde weder mit Vitamin-D-Supplementation noch mit $25(\text{OH})\text{D}$ - oder PTH-Konzentrationen gefunden [22]. Diese Befunde verstärken die oben formulierte These.

Durch Muskelfunktionstests, maximale isometrische Muskelkontraktion, Elektromyographie und klinische Verbesserungen wurde die Wirksamkeit von Alfacalcidol und Calcitriol schon vor Jahrzehnten gezeigt [23–25]. „Insulin growth factor binding protein (IGFBP)-3“ korreliert gut sowohl mit dem Muskelanteil am Körpergewicht als auch der Muskelstärke und wird durch D-Hormon *in vitro* erhöht [26, 27]. Interessant ist, dass D-Hormon auch die Halbwertszeit und damit die Wirkung von IGF-1, einem starken Muskelaktivator, erhöht [27]. In hohen Dosen ließen sich mit D-Hormon auch die Plasmaspiegel von IGF-1 bereits nach 14 Tagen Therapie erhöhen [28]. Die Verbesserung von neuromuskulären Koordinationschwächen scheint über die *in vitro* an Fibroblasten und Astrozyten und *in vivo* im Gehirn von Ratten nachgewiesene Induktion der Synthese des Nervenwachstumsfaktors NGF durch D-Hormon-Analoga gut vorstellbar [29]. Es ist auch möglich, dass D-Hormon die Neurotrophinproduktion durch Erhöhung von NGF, GDNF („glial cell line derived neurotrophic

factor“) und von Neurotrophin 3 erhöht, wie aus verschiedenen präklinischen Experimenten hervorgeht. Eine Reduktion der Sturzgefahr über Verbesserung der Kognition der älteren „Sturzpatienten“ kann nicht ausgeschlossen werden, da es die oben genannten Hinweise gibt, dass D-Hormon auch die Cholinacetyltransferaseaktivität im Gehirn von Ratten erhöht. Hinweise auf eine Neuroprotektion basierend auf verschiedenen Modellen der Neurodegeneration könnten ebenfalls zum Erhalt bzw. der Verbesserung der normalen kognitiven Funktion beitragen [30].

Klinische Studien mit D-Hormon-Analoga

Bei Patienten mit altersassoziierter Osteoporose wurden Muskelbiopsien vom Vastus lateralis vor und nach einer Therapie mit Alfacalcidol ($1\text{--}2 \mu\text{g/d}$) in Kombination mit Kalzium (1 g/d) durchgeführt [25]. Die histochemische Klassifizierung der Faserzusammensetzung offenbarte, dass die Behandlung einen signifikanten Zuwachs in der relativen Zahl von für schnelle Reaktionen verantwortlichen „Fast Twitch Typ II“-Fasern induzierte. Zusätzlich nahm unter der Behandlung die Querschnittsfläche dieses Muskelfasertyps zu. Klinisch zeigte sich, dass die Behandelten signifikant weniger Zeit zum Anziehen benötigten [25]. Die Serumkonzentrationen von $25(\text{OH})\text{D}_3$ blieben konstant unter der Behandlung (vor Behandlung $20,8 \text{ ng/ml}$, nach Behandlung $22,1 \text{ ng/ml}$), sodass die Muskelveränderungen nicht auf $25(\text{OH})\text{D}_3$, sondern auf D-Hormon ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$) zurückzuführen sind.

Alfacalcidol verbesserte die Muskelleistung („isometric knee extensor strength“) und die Muskelfunktion („walking distance over two minutes“) signifikant nach sechs Monaten Therapie bei älteren Frauen mit D-Hormon-Mangel [31]. Patienten mit rheumatoider Arthritis, Osteopenie und normalen Vitamin-D-Spiegeln, die eine tägliche Dosis von $1 \mu\text{g}$ Alfacalcidol über vier Wochen erhielten, wiesen eine Zunahme an Muskelleistung um 60 % auf verglichen mit 18 % Zuwachs bei Patienten, welche 1000 IE Vitamin D täglich erhielten [32]. In einer großen randomisierten, placebokontrollierten Studie (STOPIT-Studie) mit älteren osteopenischen Frauen im durchschnittlichen Alter von 72 Jahren bei Studienbeginn konnte klar gezeigt werden, dass bei allen Frauen die Muskelleistung und -funktion gemessen mit dem Chairrising-Test bzw. mit Gehtests (5 m bei normaler und maximaler Geschwindigkeit) über drei Jahre stetig abnahm. Aber die Reduktion der physischen Performance war geringer in der D-Hormon-Gruppe im Vergleich zu Placebo [33] („delay of decline“; Abb. 1, 2). In einer Querschnittsstudie wurde behauptet, dass die Wirkung einer Langzeittherapie mit Alfacalcidol den „Body Sway“, d. h. die Balancestörungen, bei älteren Frauen verbessern kann [34].

Die Schlüsselfrage, basierend auf den positiven experimentellen präklinischen und klinischen Studien, ist, ob und in welchem Ausmaß Alfacalcidol Stürze in prospektiven, doppelblinden, placebokontrollierten Studien reduzieren kann.

Eine prospektive, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte und vom NIH gesponserte Studie über drei Jahre an 489 postmenopausalen, osteopenischen, selbständig lebenden Frauen im Alter von 65–77 Jahren mit normalen Vitamin-D-

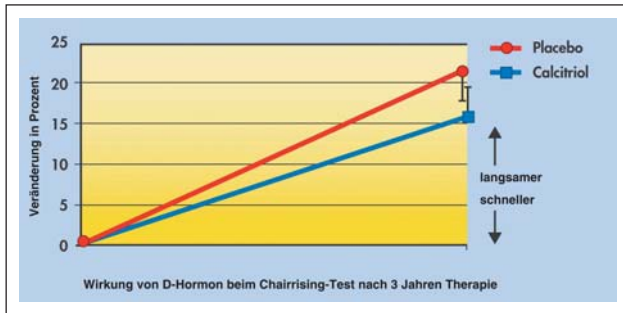


Abbildung 1: Die Wirkungen von D-Hormon auf die Muskelleistung (Reprinted from [33], Copyright © 2004, with permission from Elsevier)

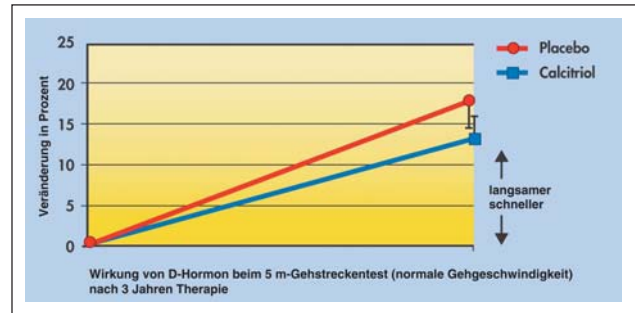


Abbildung 2: Die Wirkungen von D-Hormon auf die Muskelfunktion (Reprinted from [33], Copyright © 2004, with permission from Elsevier)

Spiegeln verglich Placebo, Hormonersatztherapie (HRT), Calcitriol und HRT plus Calcitriol [35]. Nur in der mit Calcitriol ($2 \times 0,25 \mu\text{g/d}$) behandelten Gruppe nahm die Sturzinzidenz gegenüber Placebo ab, und zwar um 38 % ($p = 0,0015$) [33]. Die D-Hormon-Therapie führte zu einer klinisch relevanten Senkung der sturzbedingten Frakturinzidenz um etwa 50 %, wenn man die beiden D-Hormon-Gruppen kombiniert vergleicht mit den beiden Gruppen, die kein D-Hormon erhielten [33].

In einer weiteren Studie wurden 378 im eigenen Haushalt lebende Frauen ($n = 191$) und Männer ($n = 187$) mit einem Durchschnittsalter von 75 Jahren und normalen Vitamin-D-Spiegeln randomisiert, um entweder $1 \mu\text{g}$ Alfacalcidol oder Placebo über neun Monate zu erhalten. Im Vergleich zu Placebo erbrachte die Therapie mit Alfacalcidol eine signifikante Reduktion in der Zahl der Gestürzten (OR 0,45; 95 % CI 0,21–0,97; $p = 0,04$) und in der Zahl der Stürze (OR = 0,46; 95 % CI 0,22–0,99; $p = 0,045$) bei Studienteilnehmern mit einer totalen Kalziumaufnahme von mehr als 500 mg Kalzium täglich [36].

Eine eingeschränkte Nierenfunktion ist sehr nachteilig für die Aktivierung von Vitamin D zu D-Hormon. Dukas et al. fanden in einer multivariabel-kontrollierten Analyse bei älteren Frauen und Männern über 70 Jahren, dass eine Kreatinin-Clearance unter 65 ml/min signifikant assoziiert ist mit niederen D-Hormon-Spiegeln im Serum und darauf begründet mit einem signifikant um den Faktor 4 erhöhten Sturzrisiko im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler CrCl [16]. Eine neunmonatige Therapie mit $1 \mu\text{g/d}$ Alfacalcidol reduzierte bei unabhängig lebenden älteren Frauen und Männern mit einer CrCl $< 65 \text{ ml/min}$ die durch die erniedrigte CrCl induzierte erhöhte Sturzrate signifikant um 71 % (OR 0,29; 95 % CI 0,09–0,88; $p = 0,028$) [37]. Dieser Befund wurde kürzlich durch Gallagher et al. bestätigt. D-Hormon (Calcitriol; $0,5 \mu\text{g}$ täglich) reduzierte die Sturzrate signifikant um 53 % (95 % CI –71 % bis –22 %; $p = 0,003$) in einer placebokontrollierten Studie über drei Jahre bei älteren Patientinnen mit Osteopenie und mit einer niederen CrCl $< 60 \text{ ml/min}$ (gemessen im 24-Stunden-Urin) [18]. Diese Daten lassen insbesondere ältere Frauen und Männer mit eingeschränkter Nierenfunktion als Zielgruppen für die Behandlung mit D-Hormon-Analoga erscheinen, da die Sturzrate nachweislich um 50–70 % gesenkt werden kann, aber Gallagher zeigte, dass Calcitriol die Sturzrate auch bei CrCl $\geq 60 \text{ ml/min}$ um 30 % senkte [18]. In diesem Zusammenhang ist der Hinweis angebracht, dass jedes Thera-

peutikum, welches die Sturzrate signifikant senkt, folgerichtig auch die sturzbedingten, nicht vertebraalen Frakturen reduzieren sollte [9].

Eine neue Metaanalyse belegt, dass Alfacalcidol tatsächlich nicht nur Stürze, sondern auch nicht vertebraale Frakturen reduziert [38]. Die Rate der Oberschenkelhalsfrakturen wurde bei Schlaganfallpatienten bereits nach sechs Monaten Behandlung mit $1 \mu\text{g}$ Alfacalcidol täglich gesenkt und nach 18 Monaten Therapie auch bei älteren Patienten mit Morbus Parkinson [39, 40]. Diese Wirkungen weisen darauf hin, dass Alfacalcidol insbesondere bei Patienten mit reduzierter Muskelleistung und erhöhtem Sturzrisiko wirkt. Da bei der Applikation von Glukokortikoiden sehr früh eine Myopathie eintrat, die bereits nach dreimonatiger Anwendung zu erhöhter Sturzneigung führte [41], könnte die nachgewiesene Senkung der Sturzgefahr durch Alfacalcidol auch bei Patienten mit Glukokortikoid-induzierter Osteoporose relevant sein. Es ist wichtig zu erkennen, dass die positiven Wirkungen von Alfacalcidol und Calcitriol auf den Muskelfasertyp „Fast Twitch Type II“, auf die Verbesserungen in Aufgaben des täglichen Lebens bei Älteren, die Erhöhung der Muskelleistung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und auf die Reduktion der Stürze und sturzbedingten Frakturen nicht – wie in anderen Studien beschrieben – auf die Korrektur eines altersbedingten Vitamin-D-Mangels zurückzuführen sind, da die meisten der involvierten Patienten normale Vitamin-D-Spiegel im Serum aufwiesen.

Klinische Studien mit genuinem Vitamin D

800 IE Vitamin D in Kombination mit 1200 mg Kalzium täglich senken die Sturzrate bei alten Frauen aus Alten- und Pflegeheimen mit Vitamin-D-Mangel [42, 43]. In einer viel beachteten Metaanalyse wurde die Wirkung von Vitamin D auf die Sturzrate untersucht und ermöglichte durch eine Subgruppenanalyse, zwischen der Wirkung von nativem Vitamin D und D-Hormon-Analoga zu differenzieren [44]. Basierend auf drei Studien, die 613 mit nativem Vitamin D behandelte Teilnehmer umfassten, war die Wirkung nicht signifikant (OR 0,83; 95 % CI 0,65–1,06) [42, 43, 45]. Im Gegensatz dazu war die Reduktion der Zahl von Gestürzten statistisch signifikant, basierend auf den zwei bereits beschriebenen Studien mit Calcitriol bzw. Alfacalcidol [33, 35, 36], die 626 Patienten mit normalen Vitamin-D-Spiegeln umfassten (OR 0,71; 95 % CI 0,55–0,92). Es zeigte sich, dass die signifikante Wirkung, hier die Reduktion von Stürzen durch Vitamin D um 22 %, überwiegend auf

klinischen Studien mit Alfacalcidol bzw. Calcitriol beruhte. Eine Supplementation von 800 IE Vitamin D in Kombination mit 1,2 g Kalzium täglich konnte nach drei Jahren eine Progression von Schenkelhalsfrakturen bei älteren, in Altersheimen lebenden Frauen mit niedriger Kalziumaufnahme und starkem Vitamin-D-Mangel um 29 % reduzieren [46]. Die Wirkung wurde 2002 von derselben Gruppe bestätigt [47]. In einer weiteren primären Präventionsstudie mit 400 IE Vitamin D allein und vergleichbarem Patientengut konnte keine signifikante Senkung der Schenkelhalsfrakturrate festgestellt werden [48]. In einer Metaanalyse von Bischoff-Ferrari et al. aus dem Jahre 2005 fand sich bei einer Vitamin-D-Dosierung von 700–800 IE/Tag eine signifikante Senkung der Rate peripherer Frakturen (Schenkelhalsfrakturen: RR 0,74; 95 % CI 0,61–0,88; alle nicht vertebrales Frakturen: RR 0,77; 95 % CI 0,68–0,87) [49]. Eine tägliche Dosis von 400 IE Vitamin erwies sich als nicht ausreichend für eine Reduktion von Frakturen [49].

Eine neue randomisierte, kontrollierte Studie zur primären Prävention von Stürzen und Schenkelhalsfrakturen (Northern and Yorkshire Study) mit 800 IE Vitamin D plus 1 g Kalzium täglich ergab keine signifikante Differenz zwischen der supplementierten Gruppe und der Kontrollgruppe (Stürze nach einem Jahr: OR 0,98; Schenkelhalsfrakturen: OR 0,75; 95 % CI 0,31–1,78) [50]. In der randomisierten, placebokontrollierten RECORD-Studie wurde die Wirkung einer Kombination von genuinem Vitamin D (800 IE täglich) und Kalzium (1 g täglich) zur Sekundärprävention überprüft [51]. Die 4481 älteren Frauen und 811 älteren Männer mit manifester Osteoporose lebten selbständig. Die Behandlung mit genuinem Vitamin D, allein oder in Kombination mit Kalzium, ergab nach 25 Monaten keinen Hinweis auf eine Senkung der Sturzrate oder der Oberschenkelhalsfrakturen (OR der Kombination vs. Placebo: 1,01; 95 % CI 0,75–1,36). Auf der Basis dieser neuen Untersuchungen erscheint eine Kombination von genuinem Vitamin D und Kalzium als nicht ausreichend wirksam zur primären und sekundären Prävention von Stürzen und/oder Frakturen bei im eigenen Haushalt unabhängig lebenden Frauen und Männern [52]. Ein neuer „Cochrane Review“ beweist einerseits die Unwirksamkeit einer Monotherapie mit genuinem Vitamin D im Hinblick auf die Reduktion von Schenkelhalsfrakturen (7 Studien, 18.668 Teilnehmer; RR: 1,17; 95 % CI 0,98–1,41), zeigt aber andererseits eine marginale Wirksamkeit bei der Kombination von genuinem Vitamin D und Kalzium auf (7 Studien, 10.376 Teilnehmer; RR: 0,81; 95 % CI 0,68–0,96), wengleich die Wirkung auf in Alters- oder Pflegeheimen lebende Patienten beschränkt erscheint [53].

Es gibt keine Publikationen auf Basis der Evidenz-basierten Medizin, die eine Senkung der vertebrales Frakturrate mit Vitamin D bei postmenopausalen, altersbedingten oder Glukokortikoid-induzierten Osteoporosen zeigen. In den großen Phase-III-Studien der letzten Jahre, durchgeführt mit Alendronsäure, Risedronsäure oder Raloxifen und anderen, erhielten die Patienten in der sogenannten Placebo-Gruppe immer Kalziumsalz und natives Vitamin D – oder Letzteres zumindest bei Vitamin-D-Mangel. Es wurde in den Kontrollgruppen jeweils nachgewiesen, dass diese Patienten ein hohes Risiko für vertebrales Folgefrakturen haben, welches abhängig von der Zahl und Schwere der prävalenten Frakturen ist [54]. Insgesamt

gesehen ist davon auszugehen, dass die alleinige Therapie mit nativem Vitamin D plus Kalziumsalz keine oder keine signifikante Wirkung auf die vertebrales Frakturinzidenz besitzt. Andererseits wurde die therapeutische Wirksamkeit aller zurzeit zur Verfügung stehenden modernen Osteoporose-Therapeutika in Kombination mit Vitamin-D/Kalzium-Supplementierung bewiesen, und deshalb sollten diese Kombinationen in der Praxis angewendet werden, wengleich der Einfluss der zusätzlichen Vitamin-D/Kalzium-Supplementation auf den therapeutischen Gesamteffekt unbekannt ist.

Vergleich der klinischen Wirkungen von D-Hormon-Analoga und genuinem Vitamin D

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang eine Metaanalyse, die 25 randomisierte klinische Studien mit Frauen und postmenopausaler Osteoporose unter Behandlung mit genuinem Vitamin D oder D-Hormon-Präparaten (Alfacalcidol, Calcitriol), aber unter dem Oberbegriff „Vitamin D“, auswertete [55]. Die Autoren fanden eine signifikante Senkung der vertebrales Frakturrate unter Vitamin-D-Gabe. Von besonderem Interesse waren aber die Subgruppenanalysen: Während die Studien mit D-Hormon-Präparaten statistisch signifikante Wirkungen auf die vertebrales Frakturinzidenz aufwiesen, verfehlte die Behandlung mit nativem Vitamin D die statistische Signifikanz, das heißt der klinische Beweis der Wirksamkeit von Vitamin D basiert einzig und allein auf den Studien mit Alfacalcidol und Calcitriol. Eine zweite Metaanalyse bestätigte die Ergebnisse der ersten, insbesondere die Reduktion der vertebrales Frakturrate durch Alfacalcidol und Calcitriol (RR = 0,53; 95 % CI 0,47–0,60) [38]. In einer neuen vergleichenden Metaanalyse wurde bestätigt, dass D-Hormon-Analoga statistisch signifikante Vorteile gegenüber nativem Vitamin D im Hinblick auf die Prävention des Knochenmasseverlustes und die Reduktion der vertebrales und nicht vertebrales Frakturen bei postmenopausaler Osteoporose besitzen [56]. In einer kürzlich durchgeführten vergleichenden Metaanalyse wurde gezeigt, dass die Reduktion des relativen Sturzrisikos mit D-Hormon-Analoga 3,5-mal höher war als mit genuinem Vitamin D und entsprechend die Zahl der Patienten, die notwendig war, um einen Sturz zu verhindern, 12 im Vergleich zu 52 [57].

Das Ziel einer weiteren Studie war, die therapeutische Wirkung von Alfacalcidol direkt mit nativem Vitamin D bei 204 Patienten mit manifester Glukokortikoid-induzierter Osteoporose zu vergleichen [58]. Die Drei-Jahres-Rate von Patienten mit mindestens einer neuen vertebrales Fraktur betrug 9,7 % in der Alfacalcidol-Gruppe und 24,8 % in der mit nativem Vitamin D behandelten Gruppe (RR: 0,61; 95 % CI 0,24–0,81; $p = 0,005$).

Alfacalcidol wirkt als eine pharmakologische Therapie infolge einer Erhöhung der D-Hormon-Spiegel in den Zielorganen, den Muskeln, Nerven oder im Gehirn, wobei es durch die vermehrte Anwesenheit von D-Hormon dort zur Expression von D-Hormon-Rezeptor (VDR) und zur erhöhten Wirkung kommt [59] (Tab. 3). Es gilt als sicher, dass bei vielen gebrechlichen Patienten eine reduzierte renale Aktivierung von Vitamin D zu D-Hormon vorliegt. Die Senkung der nicht vertebrales Frakturen, insbesondere der Schenkelhalsfrakturen, durch die

Tabelle 3: Genuines Vitamin D oder „aktives“ Alfacalcidol?

Natives Vitamin D

- Nahrungssubstitution
- Größere Mengen werden im Fettgewebe gespeichert (lange HWZ, Intoxikation möglich).
- Wirksam nur bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel (25[OH]D < 10–20 ng/ml)
- Bei normalen Vitamin-D-Spiegeln ist kein Anstieg von 1,25(OH)₂D (Calcitriol; D-Hormon) aufgrund der körpereigenen Regulation in der Niere möglich.
- Patienten mit D-Hormon-Defizit (Hemmung der 1- α -Hydroxylase) und/oder D-Hormon-Rezeptor- (VDR-) Mangel in Quantität und Qualität sind resistent gegenüber genuinem Vitamin D.

Alfacalcidol

- Pharmakologische Therapie (nicht nur bei reduzierter Nierenfunktion!)
- Prodrug von Calcitriol (D-Hormon), wird aktiviert in Leber und Knochen
- Wirksam bei Vitamin-D-Mangel, aber auch bei normalen Vitamin-D-Spiegeln
- Resultierender Anstieg von aktivem D-Hormon normalisiert erhöhtes PTH, reduziert die Knochenresorption bei gleichzeitiger Förderung des Knochenaufbaus und erhöht die Muskelleistung und neuromuskuläre Koordination, reduziert Stürze und Frakturen.
- D-Hormon-Mangel kann behandelt werden durch die Umgehung der körpereigenen Regulation in der Niere. Die Vitamin-D-Resistenz kann effektiv behandelt werden durch erhöhtes Substratangebot und durch Induktion der Anzahl und Aktivität von VDR in verschiedenen Zielorganen.

Supplementation mit genuinem Vitamin D ist also nur gegeben bei Vitamin-D-Mangel und ausreichender Dosierung (> 700 IE Vitamin D), nur in Kombination mit 1 g Kalzium täglich und – sehr wichtig – nur bei normaler Nierenleistung (CrCl > 65 ml/min). Diese Schlussfolgerungen gelten auch für eine Kombination von Bisphosphonaten und genuinem Vitamin D. Genuines Vitamin D dient dabei zur Behandlung eines Vitamin-D-Mangels und/oder einer Bisphosphonat-induzierten Hypokalzämie. Die Basis einer zukünftigen, wirksamen Therapie zur Prävention der klinisch relevanten, nicht vertebrealen Frakturen, wie z. B. der kostenintensiven Oberschenkelhalsfrakturen, sind sowohl die Verbesserung der Knochenfestigkeit als auch die Erhöhung der erniedrigten Muskelleistung und der neuromuskulären Koordination bzw. die Verlangsamung ihrer Reduktion und als Folge davon die Reduktion von Stürzen. Die Kombination von Alfacalcidol und Alendronat verspricht diesbezüglich eine optimale Wirkung [60]. Ringe et al. weisen auf die Überlegenheit einer Kombination bestehend aus Alfacalcidol und Alendronat gegenüber einer Kombinationstherapie von Alendronat mit genuinem Vitamin D im Hinblick auf Knochendichte, Stürze, Frakturen und Rückenschmerzen bei klinisch manifesten Osteoporosen hin [61].

■ Schlussfolgerung

In dem leidenschaftlichen Bestreben, die Knochendichte zu erhöhen und dies mit kontinuierlich verbesserten Methoden zu messen, haben Ärzte und Pharmaindustrie andere pathogenetische Faktoren, die für Frakturen im Alter verantwortlich sind, wie z. B. die Gebrechlichkeit, und Maßnahmen dagegen lange Zeit unterschätzt bzw. vernachlässigt. Zweifellos ist die Verzögerung der Reduktion von Muskelleistung und -funktion („delay of decline“) sowie der neuromuskulären Koordi-

nation (Reaktionsgeschwindigkeit) durch Alfacalcidol von größter Bedeutung für die Prävention von Stürzen und Frakturen im Alter. Das Ziel der pharmakologischen Therapie mit Alfacalcidol, optimiert mit auf den Muskel und die Balance ausgerichteter Physiotherapie, ist es, den „*Circulus vitiosus*“ (Bewegungsmangel → Sturzgefahr → Stürze → Angst vor Stürzen → Restriktion von Aktivität und Mobilität → vermehrter Bewegungsmangel → erhöhte Sturzgefahr → neue Stürze), gegebenenfalls mit Oberschenkelhalsfraktur, zu unterbrechen und die daraus resultierenden Folgen (soziale Isolierung, Verlust der Unabhängigkeit, gegebenenfalls Einweisung in ein Pflegeheim, insgesamt eine erhebliche Reduzierung der Lebensqualität) zu vermeiden. Als Folge dieser neuen Sicht der Ursachen von sturzbedingten, nicht vertebrealen und auch vertebrealen Frakturen, insbesondere aber der kostenintensivsten Oberschenkelhalsfrakturen und vor allem der Wirkung von Alfacalcidol auf den Muskel, sollte diese Therapieoption einen neuen Stellenwert erhalten. Hinzu kommen exzellente Verträglichkeit, die langfristige Sicherheit, der einfache Einnahmemodus – alles Faktoren, die eine langfristige Compliance fördern (wichtig für Kosten/Nutzen-Überlegungen) – und die eher niederen Tagestherapiekosten. Das Wirkungsprofil ist einzigartig und differenziert das physiologische Alfacalcidol von allen knochenspezifischen Antiosteoporotika, welche alle keinen nachgewiesenen Effekt auf Muskel und Sturzrate besitzen. Für das genuine Vitamin D, aber nur in Kombination mit Kalzium, liegen kontrollierte Studien vor, die den Effekt einer prophylaktischen Behandlung zur Reduktion von Stürzen und extravertebralen Frakturen bei älteren, institutionalisierten Frauen mit nachgewiesenem Vitamin-D-Mangel zeigen (primäre Prävention). Die Reduktion der vertebrealen Frakturrate durch genuines Vitamin D in Kombination mit Kalzium ist dagegen nicht belegt. Eine Monotherapie bei manifesten postmenopausalen bzw. altersassoziierten Osteoporosen (sekundäre Prävention von Frakturen) – obwohl sehr oft rezeptiert – erscheint als nicht ausreichend wirksam. Sehr wohl kann dagegen eine adjuvante Therapie mit anderen Osteoporose-spezifischen Präparaten empfohlen werden. Die vorteilhafte Wirkung der Kombinationstherapie von Alfacalcidol und Bisphosphonaten gegenüber den Kombinationen von Bisphosphonaten mit genuinem Vitamin D und/oder Kalzium muss durch weitere klinische Studien bestätigt werden.

■ Relevanz für die Praxis

Eine optimale Therapie der Osteoporose bei älteren Patienten sollte nicht nur die Knochenfestigkeit verbessern, sondern auch Stürze verhindern, da viele osteoporotische Frakturen die Folge von Stürzen sind. Da Alfacalcidol auf Knochen und Muskeln wirkt, ist das Präparat eine wichtige Therapieoption zur Reduktion von osteoporotischen und sturzinduzierten Frakturen. Für den Praktiker ist es auch sehr wichtig zu verstehen, wann genuines Vitamin D eingesetzt werden kann und bei welchen Patienten Alfacalcidol notwendig ist.

Literatur:

1. Ford A. Reducing the threat of hip fracture. *Am J Public Health* 1989; 79: 269–70.
2. Runge M, Schacht E. Multifactorial pathogenesis of falls as a basis for multifactorial interventions. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5: 127–34.
3. Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, de Laet CEDH, Burger H, Seeman E, Hofman

- A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JPTM, Pols HAP. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34: 195–202.
4. Kaptoge S, Benevolenskaya LI, Bhalla AK, Cannata JB, Boonen S, Falch JA, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, Hochberg MC, Lorenc R, Miazgowski T, Jajic I, Lyritis G, Masaryk P, Naves-Diaz M, Poor G, Reid DM, Scheidt-Nave C, Stepan JJ, Todd CJ, Weber K, Woolf AD, Roy DK, Lunt M, Pye SR, O'Neill TW, Silman AJ, Reeve J. Low BMD is less predictive than reported falls for future limb fractures in women across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Bone* 2005; 36: 387–98.
5. Youm T, Koval KJ, Kummer FJ, Zuckerman JD. Do all hip fractures result from a fall? *Am J Orthop* 1999; 28: 190–4.
6. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, Hochberg MC, Vogt MT, Orwoll ES, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2787–93.
7. Runge M, Hunter G. Determinants of musculoskeletal frailty and the risk of falls in old age. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6: 167–73.
8. Schacht E, Richey F, Reginster J-Y. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5: 273–84.
9. Dambacher MA, Dukas L, Felsenberg D, Häntzschel H, Lange U, Runge M, Scharla S, Sturm D, Schacht E. Osteoporose-Frakturen vorbeugen: Stellenwert der D-Hormon-Analoga. *Therapiewoche* 2005; 12: 328–31.
10. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stähelin HB, Dick W. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem* 2001; 33: 19–24.
11. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocrine Reviews* 1986; 7(4): 434–48.
12. Endo I, Inoue D, Mitsui T, Umaki Y, Akaike M, Yoshizawa T, Kato S, Matsumoto T. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology* 2003; 144: 5138–44.
13. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 265–9.
14. Bischoff HA, Stähelin HB, Urschler N, Ehrsam R, Vonheim R, Perrig-Chiello P, Tyndall A, Theiler R. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 54–8.
15. Dukas L, Staehelin HB, Schacht E, Bischoff HA. Better functional mobility in community-dwelling elderly is related to D-hormone serum levels and to daily calcium intake. *J Nutr Health Aging* 2005; 9: 347–51.
16. Dukas LC, Schacht E, Mazon Z, Stähelin HB. A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: a low creatinine clearance of less than 65 ml/min. *Osteoporos Int* 2005; 16: 332–8.
17. Dukas L, Schacht E, Stähelin HB. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of < 65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1683–90.
18. Gallagher JC, Rapuri PB, Smith LM. An age related decrease in creatinine clearance is associated with an increase in number of falls in untreated women but not in women receiving calcitriol. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 51–8.
19. Ensrud KE, Lui L-Y, Taylor BC, Ishani A, Shlipak MG, Stone KL, Cauley JA, Jamal SA, Antonucci DM, Cummings SR; for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Arch Intern Med* 2007; 167: 133–9.
20. Dukas LC, Schacht E, Stähelin HB. A decreasing creatinine clearance, as a surrogate parameter for an increased risk for falls, is significantly correlated with lower performance in different balance and muscle power tests. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (Suppl 1): S282.
21. Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: The Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 203–10.
22. Faulkner KA, Cauley JA, Zmuda JM, Landsittel DP, Newman AB, Studenski SA, Redfern MS, Ensrud KE, Fink HA, Lane NE, Nevitt MC. Higher 1,25-dihydroxyvitamin D₃ concentrations associated with lower fall rates in older community-dwelling women. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1318–28.
23. Henderson RG, Ledingham JGG, Oliver DO, Small DG, Russel RGG, Smith R, Walton RJ, Preston C. Effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol on calcium absorption, muscle weakness and bone disease in chronic renal failure. *Lancet* 1974; 1: 379.
24. Peacock M, Heyburn PJ. Effect of vitamin D₃ metabolites on proximal muscle weakness. *Calcif Tissue Res* 1977; 24 (Suppl): R20.
25. Sörensen OH, Lund BI, Saltin B, Lund BJ, Andersen RB, Hjorth L, Melson F, Mosekilde F. Myopathy in bone loss of ageing: Improvement by treatment with 1-alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clinical Science* 1979; 56: 157–61.
26. Burckhardt P, Burnand B, Thiébaud D, Gaillard R, Costanza M, Sloutskis D, Landry M, Paccaud F. IGFBP-3 as marker for osteoporosis of the hip in old men. *Bone* 1995; 16 (Suppl): 190S.
27. Tanaka H, Moriwake T, Ymanaka Y, Seino Y. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ induced insulin-like growth factor binding protein-3 production is mediated by the modulation of epidermal growth factor receptor in human osteosarcoma cells. *Bone* 1995; 16 (Suppl): 182S.
28. Zofková I, Kancheva RL, Bendlová B. Effect of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ on circulating insulin-like growth factor-I and β₂ microglobulin in patients with osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 236–9.
29. Neveu I, Naveilhan P, Jehan F, Baudet C, Wion D, DeLuca HF, Brachet P. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 24: 70–6.
30. Carswell S. Vitamin D in the nervous system: actions and therapeutic potential. In: Feldman D, Glorieux FH, Pike JW (eds). *Vitamin D*. Academic Press, San Diego, 1997; 1197–211.
31. Verhaar HJJ, Samson MM, Jansen PAF, de Vreede PL, Manten JW, Duursma SA. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging Clin Exp Res* 2000; 12: 455–60.
32. Scharla SH, Schacht E, Lempert UG. Alfacalcidol versus plain vitamin D in inflammation induced bone loss. *J Rheumatol* 2005; 32 (Suppl): 26–32.
33. Gallagher JC. The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89–90: 497–501.
34. Koike T, Okawa T, Wada M, Kita T, Takaoka K. Effects of a long-term alfacalcidol or calcitonin administration on body sway in Japanese elderly women. *J Bone Miner Res* 2003; 18 (Suppl 2): S168.
35. Gallagher JC, Fowler SE, Dettler JR, Sherman SS. Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3618–28.
36. Dukas L, Bischoff HA, Lindpaintner LS, Schacht E, Birkner-Binder D, Damm TN, Thalman B, Stähelin HB. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 230–6.
37. Dukas L, Schacht E, Mazon Z, Stähelin HB. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of < 65 ml/min. *Osteoporos Int* 2005; 16: 198–203.
38. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster J-Y. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004; 15: 301–10.
39. Sato Y, Maruoka H, Oizumi K. Amelioration of hemiplegia-associated osteopenia more than 4 years after stroke by 1α-hydroxyvitamin D₃ and calcium supplementation. *Stroke* 1997; 28: 736–9.
40. Sato Y, Manabe S, Kuno H, Oizumi K. Amelioration of osteopenia and hypovitaminosis D by 1α-hydroxyvitamin D₃ in elderly patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 64–8.
41. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham A, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 993–1000.
42. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1113–8.
43. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomised controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 343–51.
44. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of vitamin D on falls. *JAMA* 2004; 291: 1999–2006.
45. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 1129–36.
46. Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308: 1081–2.
47. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schliching M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ. Combined calcium and vitamin D₃ supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decaloy II study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 257–64.
48. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400–6.
49. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 2257–64.
50. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, Baverstock M, Birks Y, Dumville J, Francis RM, Iglesias C, Puffer S, Sutcliffe A, Watt I, Torgerson DJ. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with Cholecalciferol (vitamin D₃) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005; 330: 1003–6.
51. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, Anderson FH, Cooper C, Francis RM, Donaldson C, Gillespie WJ, Robinson CM, Torgerson DJ, Wallace WA; RECORD Trial Group. The RECORD Trial Group. Oral vitamin D₃ and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1621–8.
52. Francis RM. Calcium, vitamin D and involutional osteoporosis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 13–7.
53. Avenell A, Gillespie W, Gillespie L, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD 000227.
54. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Brody SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001; 285: 320–3.
55. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, Cranney A, Adachi J, Tugwell P, Josse R, Greenwood C, Guyatt G. The osteoporosis methodology group, and the osteoporosis research advisory group. Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Reviews* 2002; 23: 560–9.
56. Richey F, Schacht E, Bruyère O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: A comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 176–86.
57. Richey F, Dukas L, Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 102–7.
58. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Schacht E, Rahlfs VW. Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheumatol Int* 2004; 24: 63–70.
59. Ringe JD, Schacht E. Natives Vitamin D oder Alfacalcidol? *Arzneimitteltherapie* 2005; 23: 45–53.
60. Schacht E, Dukas L, Richey F. Combined therapies in osteoporosis: Bisphosphonates and vitamin D-hormone analogs. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7: 174–84.
61. Ringe JD, Fahramand P, Schacht E, Rozehnal A. Superiority of a combined treatment of Alendronate and Alfacalcidol compared to the combination of Alendronate and plain vitamin D or Alfacalcidol alone in established postmenopausal or male osteoporosis (AAC-Trial). *Rheumatol Int* 2007; 27: 425–34.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2009)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
