

E. Schacht¹, M.A. Dambacher¹, J.D. Ringe², W. Kneer³

Kombinationstherapie der Osteoporose mit Alendronat und Alfacalcidol

Combination therapy of osteoporosis with alendronate and alfacalcidol

Zusammenfassung: Die therapeutische Strategie zur Senkung des Frakturrisikos sollte nicht nur auf eine Verbesserung der Knochenfestigkeit hinzielen, sondern auch positive Effekte auf Muskelleistung und -funktion, sowie auf Gehirnfunktionen haben, um dadurch die Sturzgefahr zu senken. Präklinische Studien haben bei erhöhtem Knochen turnover nach Ovariectomie gezeigt, dass die Kombination aus Alendronat und Alfacalcidol gegenüber Alendronat allein hinsichtlich der Verminderung der Anzahl von Osteoklasten und der geringeren Reduktion der Aktivität von Osteoblasten und damit in der Normalisierung des Knochenumbaus überlegen ist. Diese Tatsache ist von großer Bedeutung, da die gefürchtete „Oversuppression“ des Knochenumbaus und die damit verbundene Gefahr einer reduzierten Heilung von Mikrofrakturen und das Auftreten von atypischen femoralen Schafffrakturen bei einer Langzeittherapie mit Alendronat durch die Kombination möglicherweise reduziert werden. In tierexperimentellen Untersuchungen ließ sich die Überlegenheit der Kombination bezüglich Knochendichte (BMD) und mechanischer Knochenfestigkeit gegenüber den Bisphosphonat-Monotherapien nachweisen. Bei Vergleichen der Wirkung von Alendronat oder Risedronat und Alfacalcidol erhöhte nur Alfacalcidol die kortikale Knochendichte und besserte die Knochenfestigkeit, insbesondere durch die Erhöhung der periostealen und endokortikalen Knochenformation und durch die Hemmung der endokortikalen Knochenresorption. Klinische Langzeitstudien haben eine bessere, statistisch signifikante Wirksamkeit auf die Zunahme der BMD (Knochendichte gemessen mit DXA und pQCT) im Vergleich zu Alendronat und Alendronat plus genuines Vitamin D gezeigt. Zusätzlich wurde eine höhere Reduktion von Stürzen durch die Kombination mit Alfacalcidol gegenüber der Kombination mit genuinem Vitamin D beschrieben. Die statistisch signifikante Zunahme der kortikalen Knochendichte durch die Kombination von Alendronat plus Alfacalcidol in den meisten gemessenen Knochenbereichen von Radius und Tibia und der kortikalen Querschnittsfläche in den gemessenen Teilen der Tibia gegenüber der Alendronat-Monotherapie, gemessen mit pQCT, erklärt die signifikant bessere Wirksamkeit auf die Knochenfestigkeit der Tibia (Strength-Strain-Index SSI) und damit auch auf das Frakturrisiko. Die vorteil-

Summary: The therapeutic strategy to reduce the risk of fractures should not only be aimed at improving bone strength, but should also have positive effects on muscle power and function as well as on brain functions to thereby reduce the risk of falls. Preclinical studies showed on increased bone turnover after ovariectomy, that the combination of alendronate plus alfacalcidol versus alendronate alone is superior in regard to the reduction of the number of osteoclasts and the less reduction of the activity of osteoblasts. Therefore, this treatment results in a kind of normalisation of bone turnover. This fact is of great importance because the dreaded individual „oversuppression“ of bone remodeling and subsequent connected danger of reduced healing of microfractures and the occurrence of atypical, femoral shaft fractures after long term therapy with bisphosphonates may be reduced by combination therapy. In animal trials the superiority of the combination versus bisphosphonate monotherapy could be shown in view of bone mineral density (BMD) and mechanical bone strength. In comparisons of the effects of alendronate or risedronate with alfacalcidol, only alfacalcidol was able to increase the cortical BMD and better the bone strength, especially by the increase of the periosteal and endocortical bone formation and by the inhibition of the endocortical bone resorption. In clinical long term trials a better statistically significant efficacy of the combination of alendronate plus alfacalcidol on the increase of BMD (BMD measured by DXA and pQCT) compared to alendronate and alendronate plus genuine vitamin D could be proven. In addition, a higher reduction of falls by the combination of alendronate plus alfacalcidol could be described compared to the combination with genuine vitamin D. The statistically significant increase of the cortical BMD by the combination of alendronate plus alfacalcidol in most of the measured bone compartments of radius and tibia and of the cortical cross-sectional area in the measured parts of the tibia compared to the alendronate monotherapy, measured by pQCT, explains the significantly better efficacy on the bone strength of the tibia (Strength-Strain-Index SSI) and also on fracture risk. The advantageous effects on cortical bone were comparable with results described with denosumab, each of the studies in comparison

¹ ZORG (Zürich Osteoporosis Research Group), Zollikerberg, Schweiz

² WOZ (Westdeutsches Osteoporose Zentrum), Med. Klinik 4, Klinikum Leverkusen, Universität zu Köln, Deutschland

³ Praxis für Orthopädie, Stockach, Deutschland, Ambulantes osteologisches Schwerpunktzentrum DVO

DOI 10.328/oup.2012.0053-0059

haften Wirkungen auf den kortikalen Knochen waren vergleichbar mit denen von Denosumab jeweils gegenüber Alendronat. Die vorteilhafte, schnellere Senkung der vertebralen Frakturrate, statistisch signifikant bei Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko aufgrund reduzierter Knochenqualität, und insbesondere die statistisch signifikante, klinisch relevante Senkung der nicht-vertebralen Frakturen von gewichtstragenden Knochen wurde durch die Kombination von Alendronat plus Alfacalcidol gegenüber der Monotherapie mit Alendronat bewiesen. Diese Reduktion der femoralen Frakturrate um 61% war indirekt vergleichbar mit der Senkung der Hüftfrakturrate um 43% mit Strontium Ranelat und mit derjenigen von Denosumab um 40% in klinischen Langzeitstudien mit vergleichbarem Patientengut. Die Kombinationstherapie mit dem antiresorptiv wirksamen Bisphosphonat Alendronsäure und dem pleiotrop wirksamen D-Hormon-Prodrug Alfacalcidol wird also den Anforderungen an eine optimierte Osteoporosetherapie gerecht. Eine Wirkstoffkombinationspackung ist deshalb unter dem Namen Tevabone® in Deutschland seit Juni 2008 zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen. Aufgrund der speziell entwickelten patientenfreundlichen, selbsterklärenden Kombinationspackung wurde eine hohe Akzeptanz durch die Patienten gezeigt, so dass eine höhere Compliance und eine reduzierte Gefahr einer inkorrekten Einnahme erwartet werden kann.

Schlüsselworte: Osteoporose, Alendronat, Alfacalcidol, Tevabone®, BMD, Kortikaler Knochen, Frakturen

Einleitung

In den letzten beiden Jahrzehnten wurde das Spektrum der Osteoporosetherapie durch die Entwicklung von neuen, hochaktiven Therapeutika, wie z.B. Bisphosphonate, SERMS, Strontium Ranelat, PTH und dem RANKL-Inhibitor

(Denosumab) signifikant erweitert. Es gab bisher jedoch keine generell akzeptierte Kombinationstherapie, wie weit verbreitet bei anderen chronischen Erkrankungen, mit Ausnahme der Kombination von Alendronat bzw. Risedronat mit genuinem Vitamin D mit oder ohne Calcium. Ziel von Kombinations-

therapien ist eine verbesserte Wirkung und ein reduziertes Nebenwirkungsrisiko aufgrund verschiedener Wirkungsmechanismen der parallel angewandten Einzelsubstanzen.

Vor 1993 basierte die Definition der Osteoporose auf dem Nachweis einer Fragilitätsfraktur. Das änderte sich mit der Einführung der Osteodensitometrie (Dual X-ray Absorptometrie "DXA") zur Messung der Knochenmineraldichte (BMD). Die WHO etablierte 1993 eine neue Definition der Osteoporose basierend auf BMD T-scores. Das Ziel war die Identifikation und Behandlung von osteoporosegefährdeten Individuen noch bevor diese eine Fragilitätsfraktur entwickelten. Im Jahre 2001 wurde diese auf BMD-basierende Definition verbessert, nachdem erkannt worden war, dass die Knochenfestigkeit eine Kombination aus BMD und „Knochenqualität“ ist.

Aufgrund der Tatsache, dass die Knochenqualität nur schwer klinisch zu messen war, vertrauten die behandelnden Ärzte weiterhin auf die BMD zur Erfassung des Frakturrisikos und zur Entscheidung betreffs therapeutischer Maßnahmen. Die BMD stellt aber nur eine

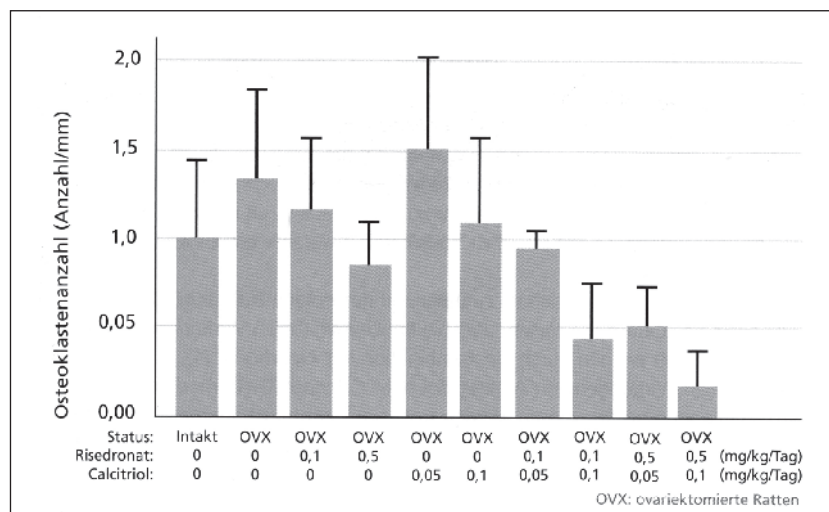


Abbildung 1 Reduktion der Osteoklastenzahl durch eine 12-wöchige Kombinationstherapie mit Risedronat plus Calcitriol [19]

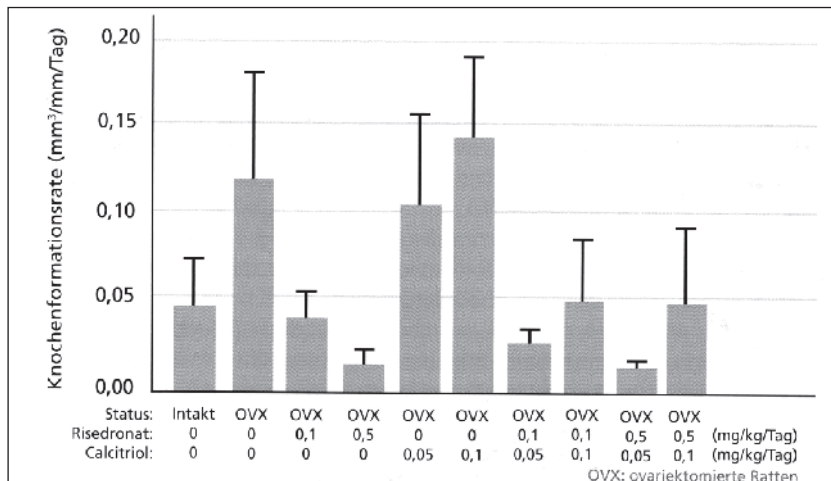


Abbildung 2 Gegenwirkung auf die suppressiven Wirkungen von Risedronat auf die Knochenformation durch eine 12-wöchige Kombinationstherapie mit Calcitriol [19]

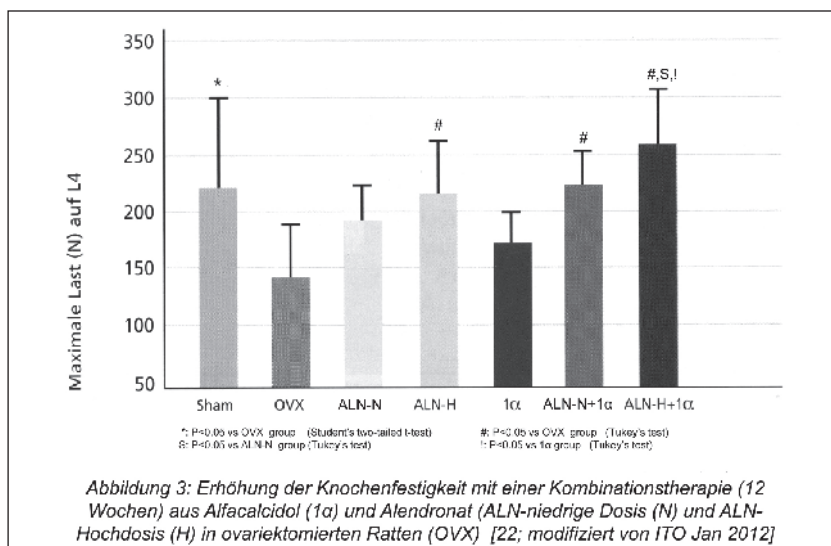
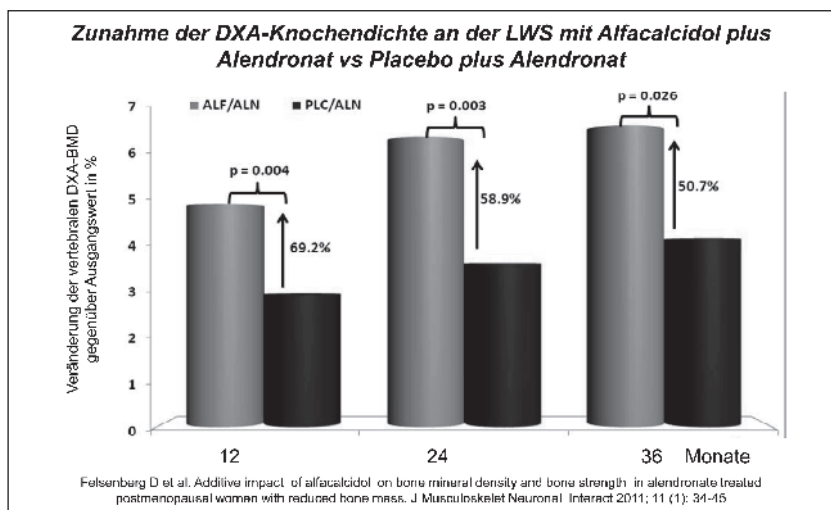


Abbildung 3: Erhöhung der Knochenfestigkeit mit einer Kombinationstherapie (12 Wochen) aus Alfacalcidol (1α) und Alendronat (ALN-niedrige Dosis (N) und ALN-Hochdosis (H) in ovariectomierten Ratten (OVX) [22; modifiziert von ITO Jan 2012]

Abbildung 3 Erhöhung der Knochenfestigkeit mit einer Kombinationstherapie (12 Wochen) aus Alfacalcidol (1α) und Alendronat (ALN-niedrige Dosis (N) und ALN-Hochdosis (H) in ovariectomierten Ratten (OVX) [22]



Felsenberg D et al. Additive impact of alfacalcidol on bone mineral density and bone strength in alendronate treated postmenopausal women with reduced bone mass. J Musculoskelet Neuronal Interact 2011; 11 (1): 34-45

Abbildung 4 Additiver Einfluss von Alfacalcidol auf die Knochenichte von mit Alendronat behandelten postmenopausalen Frauen (N=279) mit erniedrigter BMD [27]

JETZT NEU!

OSTENIL® TENDON

Direktbezug möglich

Zur Behandlung von Schmerzen und eingeschränkter Bewegungsfähigkeit bei Sehnenbeschwerden.

2 Injektionen in wöchentlichem Abstand

40 mg/2,0 ml Hyaluronsäure + 10 mg Mannitol



TRB CHEMEDICA

TRB CHEMEDICA AG
FreeCall 0800/243 63 34
Fax 0800/243 63 35
info@trbchemedica.de
www.trbchemedica.de

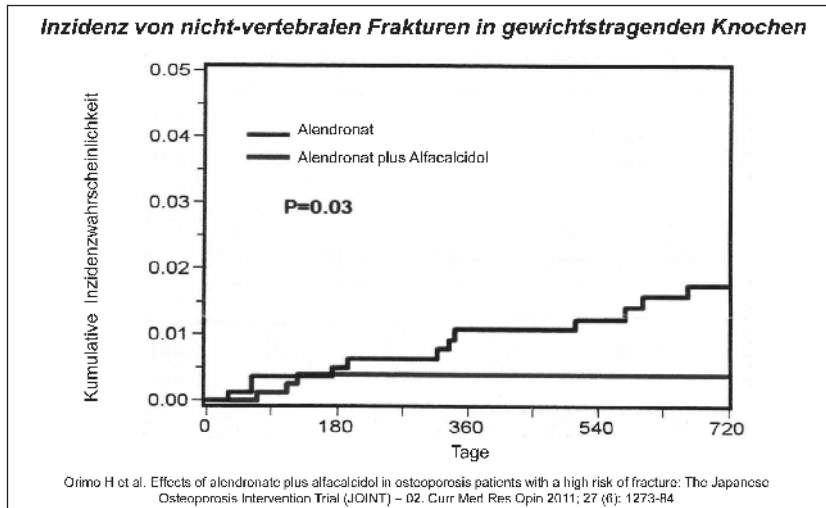


Abbildung 5 Reduktion der nicht-vertebralen Frakturen von gewichtstragenden Knochen durch Alendronat plus Alfacalcidol versus Alendronat allein [29]

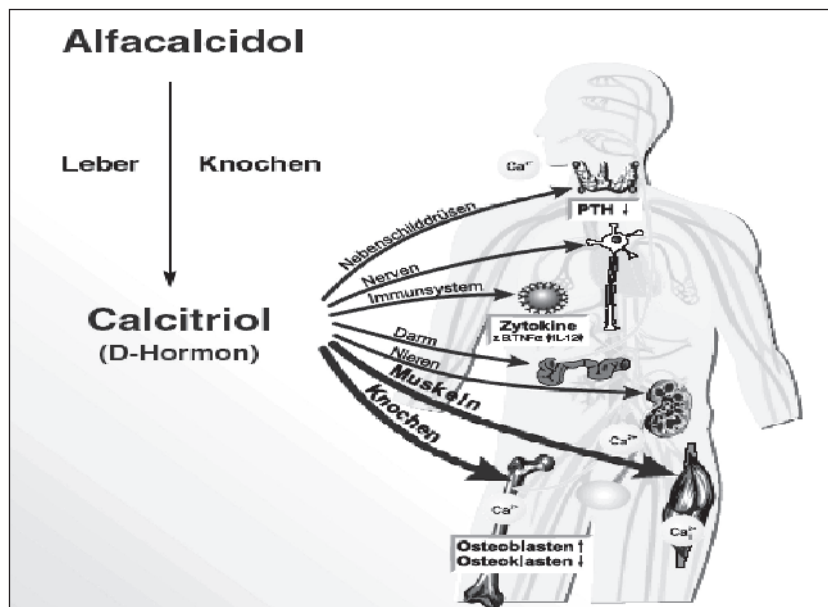


Abbildung 6 Multifaktorielle Wirkungen von Alfacalcidol zur Senkung von Frakturen [37]

Determinante der Knochenfestigkeit dar. Es ist nämlich anerkannt, dass die Knochenfestigkeit auf einer Kombination von Knochenstruktur und Knochenmaterialeigenschaften beruht, welche beide durch den Knochenumbau (bone remodelling) gesteuert werden, wobei die Osteozytenvitalität eine entscheidende Rolle spielt [1].

Struktureigenschaften hängen ab von der Größe und der Mikroarchitektur des Knochens, wobei der kortikalen Dichte und Porosität im Alter eine größere Bedeutung zukommt als der Trabel-

dicke, -zahl und den -zwischenräumen [2,3]. Materialeigenschaften hängen von der Mineralisation, der Kristallgröße des Minerals und insbesondere von der Kollagenorganisation und den -eigenschaften ab. Es ist offensichtlich, dass viele unterschiedliche Faktoren zur Knochenfestigkeit beitragen, welche alle durch eine BMD-Messung nicht erfasst werden. Die Knochenfestigkeit ist nur eine Determinante für Frakturen, weitere sind die Fähigkeit einen aufrechten Stand einzuhalten und Stürze zu vermeiden [4].

Das Verhindern eines Sturzes ist ein hochkomplexer Vorgang, der das Zusammenspiel von Knochen, Muskeln, Sehnen und entsprechende Aktivitäten im Gehirn erfordert [5–10].

Ein Schritt seitwärts, rasche Suche nach sicherem Halt, schnelle Reflexe, starke Muskelleistung und eine ausgezeichnete Balance sind notwendig, um bei einem plötzlichen, unerwarteten Hindernis, wie z.B. Verfehlen einer Treppe, Gehen auf einem glatten Untergrund oder Erhalt eines Stoßes in die Seite, einen Sturz zu vermeiden.

Im Falle eines Sturzes entscheiden die beim Aufprall wirkende Kraft auf den Knochen, das Ausmaß der Polsterung und die Energieabsorption durch Fett- und Muskelgewebe neben der Knochenfestigkeit, ob eine Fraktur auftritt [4]. Ältere Menschen tendieren seitwärts oder rückwärts zu fallen, im Gegensatz zu dem eher nach vorwärts gerichteten Sturz bei Jüngeren, und konzentrieren damit direkt die Sturzenenergie auf den Trochanter mit der Folge einer Oberschenkelhalsfraktur. Neuere Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass die Sturzanamnese und ein Sturzrisiko-Assessment bezüglich des Risikos nicht-vertebraler Frakturen ebenso bedeutsam sind wie die BMD [4, 5, 10–12].

Mit steigendem Alter nimmt die Zahl der Stürze zu, und sie sind verantwortlich für mehr als 95% der femoralen Frakturen. Ungefähr 5% der Stürze führen zu Frakturen und ein weiterer Teil von 5% bis 10% resultiert in schweren Verletzungen, welche eine medizinische Behandlung erfordern.

Die Gründe für Stürze sind multifaktoriell: altersassoziierte Sarkopenie und verminderte Muskelleistung und -funktion, Gleichgewichts- bzw. Gangstörungen, rheumatoide Arthritis, orthostatische Hypotension, Seh- bzw. Hörstörungen, neurologische Probleme, zerebrovaskuläre Erkrankungen, Kognitionsdefizite, reduzierte posturale Kapazitäten im Gehirn (langsamere Reaktionszeiten bei Gefahren der Umgebung), Vitamin D- bzw. D-Hormon-Mangel, Nierenfunktionsstörungen und Gefahren der Umgebung, wie z.B. glatter Untergrund oder Unebenheiten im Boden [5–10, 13–14]. Die Anwendung eines Sturzrisikoassessments basierend auf voneinander unabhängigen Risikofaktoren erscheint dringend notwendig zur Erfassung des wahren, individuellen

Frakturrisikos, wie in deutschsprachigen Richtlinien zur Diagnose und Therapie (DVO) von postmenopausaler Osteoporose empfohlen wurde. Osteoporoseexperten weltweit sind überzeugt davon, dass die Einschränkung bei der Frakturrisikoabschätzung auf die BMD falsch ist [15]. Als Antwort auf die Grenzen der BMD haben die WHO und andere Organisationen, wie auch die DVO, kürzlich ein individuelles 10-Jahres-Frakturrisiko empfohlen als Grundlage für Therapieentscheidungen (FRAX) [16]. Auch diese verbesserte Empfehlung enthält nicht andere identifizierte Risikofaktoren für Osteoporose und Frakturen, wie z. B. die genannten Sturzrisikofaktoren, die in den DVO-Richtlinien enthalten sind.

Die therapeutische Strategie zur Senkung des Frakturrisikos sollte nicht nur auf eine Verbesserung der Knochenfestigkeit hinzielen, sondern auch positive Effekte auf Muskelleistung und -funktion sowie auf Gehirnfunktionen haben, um dadurch die Sturzgefahr zu senken [4, 11, 12]. Da Immobilität durch Rückenschmerzen oder Angst vor neuen Stürzen den Muskelabbau und Knochenschwund verstärkt, müssen im neuen Therapiekonzept auch diese Komponenten berücksichtigt werden [17, 18].

Präklinische Studien

Präklinische Studien haben bei erhöhtem Knochen turnover nach Ovariectomie in einem von der FDA anerkannten Tiermodell zur Untersuchung von Antiosteoporotika im Hinblick auf Knochenfestigkeit gezeigt, dass die Kombination von Bisphosphonaten und Calcitriol gegenüber Bisphosphonaten allein hinsichtlich der Verminderung der Anzahl von Osteoklasten und der geringeren Reduktion der Aktivität von Osteoblasten und damit in der Normalisierung des Knochenumbaus überlegen ist (Abb. 1 und 2) [19]. Diese Tatsache ist von großer Bedeutung, da die gefürchtete, individuelle „Oversuppression“ des Knochenumbaus und die damit verbundene Gefahr einer reduzierten Heilung von Mikrofrakturen bei einer Langzeittherapie mit Bisphosphonaten reduziert werden [20, 21]. In tierexperimentellen Untersuchungen ließ sich die Überlegenheit der Kombination gegenüber den Bisphosphonat-Monotherapien nach-

weisen bezüglich Knochendichte (BMD), mechanischer Knochenfestigkeit (Abb. 3) und einer vorteilhaften Erhaltung der Knochenmikroarchitektur, gemessen mit peripherer Mikro-CT und histomorphometrischen Analysen [22, 23]. Bei einem tierexperimentellem Vergleich der Wirkungen von Risedronat und Alfacalcidol bei der ovariectomierten Ratte zeigte es sich, dass Risedronat den Verlust an trabekulärer Knochenmasse durch eine Hemmung des erhöhten Knochen turnovers verhindern kann, ohne signifikante Effekte auf die kortikale Knochenquerschnittsfläche (cross sectional area) oder auf die kortikale Knochenfestigkeit zu besitzen [24]. Andererseits erhöhte Alfacalcidol sowohl die trabekuläre als auch die kortikale Knochendichte und die Knochenfestigkeit, insbesondere durch die Erhöhung der periostealen und endokortikalen Knochenformation und durch die Hemmung der Erhöhung der endokortikalen Knochenresorption [24].

Es erscheint möglich, dass mit der Kombination von Alendronat plus Alfacalcidol eine von Experten empfohlene Unterbrechung der Langzeittherapie mit Bisphosphonaten, sog. „drug holidays“, nicht notwendig wird. Außerdem erscheint die Hypothese, dass mit dieser Kombination auch weniger durch Bisphosphonate induzierte, sog. atypische, subtrocantäre, femorale Schaftfrakturen auftreten können, als plausibel. Diese Frakturen sollen durch Fokussierung von Bisphosphonaten in diesem, von besonders hohem Stress gezeichneten Knochenkompartiment entstehen, wobei die Heilung der stark erhöhten Zahl von Mikrofrakturen gestört wird und diese somit zu den atypischen Makrofrakturen führen [19, 25, 42].

Klinische Studien

Randomisierte, klinische Langzeitstudien haben eine signifikant bessere Wirksamkeit der Kombination von Alendronat plus Alfacalcidol auf die Zunahme der BMD (Knochendichte gemessen mit DXA und pQCT) im Vergleich zu Alendronat und Alendronat plus genuines Vitamin D (Abb. 4) gezeigt [26, 27]. Zusätzlich wurde eine höhere Reduktion von Stürzen durch die Kombination mit Alfacalcidol gegenüber der Kombination mit genuinem Vitamin D beschrieben [26]. Die statistisch signifikante Zu-

nahme der kortikalen Knochendichte in den meisten gemessenen Knochenbereichen von Radius und Tibia und der kortikalen Querschnittsfläche in den gemessenen Teilen der Tibia durch die Kombination Alendronat plus Alfacalcidol gegenüber der Alendronat-Monotherapie, gemessen mit pQCT, erklärt die signifikant bessere Wirksamkeit auf die Knochenfestigkeit der Tibia (Strength Strain Index/SSI) und damit auch auf das Frakturrisiko [27].

In einer kürzlich publizierten, klinischen Studie konnten Seeman et al. mittels HR-pQCT zeigen, dass Denosumab (60 mg subkutan alle 6 Monate) vergleichbar vorteilhaft aktiv auf den kortikalen Knochen wirkte wie die Kombination von oral verabreichten 70 mg Alendronat wöchentlich plus 1 mcg Alfacalcidol täglich im Gegensatz jeweils zur Alendronat-Monotherapie. [28]

Die vorteilhafte, schnellere Senkung der vertebrealen Frakturrate, besonders signifikant bei Patienten mit erniedrigter Knochenqualität (> 2 prävalente, vertebrale Frakturen (HR= 0.51; $p=0.81$)), dies entspricht einer relativen Senkung um 49%, und natürlich vor allem die statistisch signifikante, klinisch relevante Senkung der nicht-vertebralen Frakturen von gewichtstragenden Knochen wurde durch die Kombination von Alendronat plus Alfacalcidol gegenüber der Monotherapie mit Alendronat in einer prospektiven, randomisierten, klinischen 2 Jahre dauernden Studie an über 2000 Patientinnen mit manifester, postmenopausaler Osteoporose (Abb. 5) bewiesen [29]. Verglichen mit der Monotherapie wurde die femorale Frakturrate um 69% gesenkt (HR= 0.31; $p=0.043$).

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten 5-Jahres-Studie an 5091 Frauen mit postmenopausaler Osteoporose senkten 2 g Strontium Ranelat täglich das Risiko von Oberschenkelhalsfrakturen post-hoc in einer Subgruppe von Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko um 43% [30]. Die subkutane Injektion von 60 mg Denosumab alle 6 Monate über einen Zeitraum von 36 Monaten führte bei 7868 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose zu einer signifikanten relativen Reduktion des Risikos von Hüftfrakturen um 40% gegenüber Placebo [31].

Die Reduktion von erhöhten Parathormonspiegeln durch die Kombination aus Alendronat und Alfacalcidol im Gegensatz zu Alendronat allein, oder

Alendronat plus Calcium und Vitamin D erhöht nachweislich die Responderrate der Alendronat-Therapie [27,32,33]. Die möglichen Gefahren einer alendronatinduzierten Hypokalzämie mit der Folge eines sekundären Hyperparathyreoidismus und einer alfacalcidolinduzierten Hyperkalzämie bzw. Hyperkalzurie mit der Konsequenz von Nierensteinen werden aufgrund der gegensätzlich wirkenden pharmakologischen Profile beider Substanzen verhindert [34].

Eine zusätzliche Calciumapplikation ist bei der Therapie mit der Kombination von Alendronat plus Alfacalcidol aufgrund der hohen Absorption von Calcium durch Alfacalcidol im Allgemeinen nicht notwendig [35, 36]. Nur in Fällen von calciumarmer Ernährung im höheren Alter, oder bei Glukokortikoid-Therapie und bei Lactoseintoleranz ist eine Substitution mit zusätzlich 500 mg Calcium täglich sinnvoll.

Die Kombinationstherapie mit dem antiresorptiv wirksamen Bisphosphonat

Alendronsäure und dem pleiotrop wirkenden D-Hormon-Prodrug Alfacalcidol (Abb. 6) wird also den Anforderungen an eine optimierte Osteoporosetherapie gerecht [37–40].

Eine Wirkstoffkombination ist deshalb unter dem Namen Tevabone® in Deutschland seit Juni 2008 zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen. Aufgrund der speziell entwickelten patientenfreundlichen, selbst-erklärenden Kombinationspackung wurde eine hohe Akzeptanz durch die Patienten gezeigt, so dass eine, für die optimale Wirkung wichtige höhere Compliance und eine reduzierte Gefahr einer inkorrekten Einnahme erwartet werden können [41].

Schlussfolgerung

Die Wirkungen der beiden Substanzen auf Knochenfestigkeit, Muskelleistung, Balance, nachlassende Gehirnleistungen und damit konsequenterweise ver-

bunden mit einer Reduktion von Stürzen und Frakturen machen die Kombination Alendronat plus Alfacalcidol (Tevabone) zu einem einzigartigen Antiosteoporotikum mit einem Wirkungsprofil, welches von Osteologen und Gerontologen zur Optimierung einer umfassenden, primären und sekundären Frakturprävention seit einiger Zeit gefordert wird. OUP

Korrespondenzadresse

Dr. Erich Schacht
 Oberdorf 30
 4132 Mutrenz
 Schweiz
 E-Mail: erich.schacht@teva.de

Literatur

- Seeman E, Delmas PD. Bone quality: the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 2006; 354 (21): 2250–2261.
- Zebaze RMD, Ghasem-Zadeh A, Bhole A, Iuliano-Burns S, Mirams M, Price RI, Mackie E, Seeman E. Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *The Lancet* 2010; 375: 1729–1736.
- Holzer G. et al. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength. *J Bone Miner Res* 2009; 24 (3): 468–474
- Runge M, Schacht E. Multifactorial pathogenesis of falls as a basis for multifactorial interventions. *J Musculoskeletal Neuronal Interact*. 2005;5(2): 127–134.
- Birge SJ. Osteoporotic fractures: a brain or bone disease? *Curr Osteoporos Rep*. 2008;6:57–61.
- Dukas LC, Schacht E, Mazor Z, Stahelin 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(3):332–338.
- Faulkner KA, Cauley JA, Zmuda JM, Landsittel DP, Newman AB, Studenski SA et al. Higher 1.25-dihydroxyvitamin D3 concentrations associated with lower fall rates in older community-dwelling women. *Osteoporos Int*. 2006; 17(9): 1318–1328.
- Sorensen 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: 157–161.
- Annweiler C, Montero-Odasso M, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Fall prevention and vitamin D in the elderly : an overview of the key role of the non-bone effects. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* 2010, 7:50doi: 10.1186/1743-0003-7-50.
- Zhu K, Devine A, Prince R. Neuromuscular function and bone density as independent predictors of fracture in older women: A 10-year longitudinal study. *Bone*. 2008; 43: S26–37.
- Kaptoge S, Benevolenskaya LI, Bhalla AK, Cannata JB, Boonen S, Falch JA, et al. Low BMD is less predictive than reported falls for limb fractures in women across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Bone*. 2005; 36: 387–397.
- Jarvinen TLN, Stevanen H, Khan KM, Heinonen A, Kannis P. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *Br Med J*. 2008; 336: 124–126.
- Gallagher JC. The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89–90; 497–501.
- Annweiler C, Schott AM, Allali G, Bridenbaugh SA, Kressig RW, Allain P, Herrmann FR, Beauchet O. Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women. Cross-sectional study. *Neurology* 2010, 74: 27–32.
- Cheung AM, Detsky AS. Osteoporosis and fractures- Missing the Bridge? *JAMA* 2008; 299(12): 1468–1470.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int*. 2007; 18(8): 1033–1046.
- Hicks GE, Shardell M, Miller R, Bandinelli S, Guralnik J, Cherubini A, et al. Associations between vitamin D status and pain in older adults: the Invecchiare in Chianti Study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56 (5):785–791.
- Schacht E, Ringe JD. Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. Accepted for publication in *Rheumatol Int* 2012; 32:207-215.
- Erben RG, Mosekilde L, Thomsen JS, Weber K, Stahr K, Leyshon A, Smith SY, Phipps R. Prevention of bone loss in ovariectomized rats by combined treatment with risedronate and 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3. *J Bone Miner Res* 2002; 17:1498–1511.

20. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1294–1301
21. Stepan JJ, Burr DB, Pavo I, Sipo A, Michalska D, Li J et al. Low bone mineral density is associated with bone microdamage accumulation in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 2007; 41: 378–85
22. Ito M, Azuma Y, Takagi H, Komoriya K, Ohta T, Kawaguchi H. Curative effect of combined treatment with alendronate and 1 α -hydroxyvitamin D3 on bone loss by ovariectomy in aged rats. *Jpn J Pharmacol* 2002; 89: 255–266.
23. Shiraishi A, Ito M, Hayakawa N, Kubota N, Imai N. Combination therapy with alfacalcidol and risedronate at their subtherapeutic doses can additively improve bone dynamics in ovariectomized rat model of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19: S180.
24. Iwamoto J, Seki A, Takeda T, Sato Y, Yamada H, Yeh JK. Effect of risedronate on the cortical and cancellous bone mass and mechanical properties in ovariectomized rats: a comparison with the effects of Alfacalcidol. *J Nutr Sci Vitaminol*. 2006;52:393–401.
25. Saito M, Shiraishi A, Ito M, Sakai S, Hayakawa N, Mihara M, et al. Comparison of effects of Alfacalcidol and Alendronate on mechanical properties and bone collagen cross-links of callus in the fracture repair rat model. *Bone*. 2010;46(4):1170–1179.
26. Ringe JD, Farahmand P, Schacht E, Roehnal 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: 425–434.
27. Felsenberg D, Bock O, Borst H, Armbrrecht G, Beller G, Degner C, Stephan-Oelkers M, Schacht E, Mazar Z., Hashimoto J, Roth H-J, Martus P, Runge M. Additive impact of alfacalcidol on bone mineral density and bone strength in alendronate treated postmenopausal women with reduced bone mass. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2011; 11(1): 34–45.
28. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmayer D, Cheung AM, Shane E, Kearns A, Thomas T, Boyd SK, Boutrouy S, Bogado C, Majumdar S, Fan M, Libanati C, Zanchetta J. Microarchitectural Deterioration of Cortical and Trabecular Bone: Differing Effects of Denosumab and Alendronate. *J Bone Mineral Res* 2010; 25 (8): 1886–1894
29. Orimo H, Nakamura T, Fukunaga M, Ohta H, Hosoi T, Uemura Y, Kuroda T, Miyakawa N, Ohashi Y, Shiraki M for the A-TOP (Adequate Treatment for Osteoporosis) research group. Effects of Alendronate plus Alfacalcidol in osteoporosis patients with a high risk of fracture: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT) – 02. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (6), 1273–1284
30. Reginster JY, Felsenberg D, Boonen S, Diez-Perlz A, Rizzoli R, Brandi ML, Spector TD, Brixen K, Goemaere S, Cormier C, Balogh A, Delms PD, Meunier PJ. Effects of Long-term Strontium Ranelate Treatment on the Risk of Non-vertebral and Vertebral Fractures in Postmenopausal Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58 (6): 1687–1695
31. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C. für die Freedom-Studie. Denosumab zur Frakturprävention bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–765
32. Barone A, Giusti A, Pioli G, Girasole G, Razzano M, Pissonia M et al. Secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D affects bone mineral density response to alendronate in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55:752–757.
33. Gaal J, Bender T, Varga J, Horvath I, Kiss J, Somogyi P, Suranyi P. Overcoming Resistance to Bisphosphonates through the Administration of Alfacalcidol: Results of a 1 year, open follow-up study. *Rheumatol Int* 2009, 30, (1): 25–31.
34. Frediani B, Allegri A, Bisogno S, Marcolongo R. Effects of combined treatment with calcitriol plus Alendronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis. Two years of continuous treatment. *Clin Drug Invest*. 1998;15:235–244.
35. Francis RM, Boyle IT, Moniz C, Sucliffe AM, Davis BS, Benstall GH, Cowan RA, Downes N. A Comparison of the Effects of Alfacalcidol Treatment and Vitamin D Supplementation on Calcium Absorption in Elderly Women with Vertebral Fractures. *Osteoporos Int* 1996; 284–290.
36. Nuti R, Bianchi G, Brandi ML, Caudarella R, D’Erasmo E, Fiori C, Isaia GC, Luisietto G, Muratore M, Oriente P, Ortolani S. Superiority of Alfacalcidol compared to Vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Int* 2006; 26: 445–453.
37. Kneer W, Schacht E. Stellenwert einer physiologischen Osteoporosetherapie mit Alfacalcidol. *Orthopaedische Praxis* 2002; 38(8): 551–556.
38. Dambacher MA, Dukas L, Felsenberg D, Hantzschel J, Lange U, Runge M, Scharla S, Sturm D. Schacht E. Osteoporose-Frakturen vorbeugen: Stellenwert der D-Hormon-Analoga. *Therapiewoche* 2005; 12: 328–331.
39. Schacht E, Dukas L, Richey F. Combined therapies in osteoporosis: bisphosphonates and vitamin D-hormone analogs. *J Muskuloskelet Neuronal Interact*. 2007; 7(2): 174–184.
40. Ringe JD, Schacht E. Improving the outcome of established therapies for osteoporosis by adding the active D-hormone analog alfacalcidol. *Rheumatol Int*. 2007; 28: 103–111.
41. Schacht E, Ringe JD. Risk reduction of falls and fractures, reduction of back pain and safety in elderly high risk patients receiving combined therapy with Alfacalcidol and Alendronate: a prospective study. *Arzneimittelforschung* 2011;61(1):40–54.
42. Shane E, Burr D, Ebeling PR, Abrahamson B, Adler RA, Brown TD et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25 (11): 2267–94