

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Optimierung der
Osteoporosetherapie - Kombination
von Alfacalcidol und Alendronat**

Dambacher MA, Lempert UG

Schacht E, Scharla SH

Journal für Mineralstoffwechsel

2003; 10 (4), 17-20

Homepage:

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

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

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

ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT
FÜR KNOCHEN UND MINERALSTOFFWECHSEL
ÖGKM

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Optimierung der Osteoporosetherapie – Kombination von Alfacalcidol und Alendronat

M. A. Dambacher¹, E. Schacht¹, S. H. Scharla², U. G. Lempert²

Die Osteoporose mit dem primären „Outcome“-Problem der Frakturen ist eine multifaktorielle Erkrankung, charakterisiert durch eine niedere Knochen-dichte (BMD), eine verminderte Knochenqualität sowie durch neuromuskuläre Defizite und ein dadurch erhöhtes Sturzrisiko.

In unseren wachsenden Bestrebungen, die BMD zu erhöhen und die Wirkung mit kontinuierlich verbesserten Techniken zu messen, wurden von den behandelnden Ärzten andere wichtige pathologische Faktoren, wie z. B. die Knochenqualität, oftmals unterbewertet. Die besonders relevanten Faktoren bei älteren Patienten, nämlich die reduzierte Muskelleistung sowie Gleichgewichtsstörungen und das daraus resultierende erhöhte Sturzrisiko, wurde nahezu vollständig vernachlässigt. Die Korrelationen zwischen den Organen Muskel und Knochen, welche eine Einheit bilden, sind erst jetzt wieder im Fokus der modernen Forschung.

Die Basis einer zukünftigen, optimalen Therapie zur Prävention der klinisch besonders relevanten, nicht-vertebralen Frakturen ist sowohl die Verbesserung der Knochenfestigkeit als auch die Reduktion von Stürzen. Die Kombination von Alfacalcidol und Alendronat garantiert eine optimale Wirkung auf die Knochenfestigkeit basierend auf den beiden komplett unterschiedlichen und sich ergänzenden Wirkungsmechanismen auf den Knochen. Der Hauptsynergismus liegt in der Tatsache begründet, daß die duale Wirkung von Alfacalcidol auf Knochen und Muskeln die Muskelleistung und die neuromuskuläre Koordination bei älteren osteoporotischen Patienten verbessert, so daß dadurch Stürze und nicht-vertebrale Frakturen vermehrt reduziert werden können.

Osteoporosis with the main outcome problem of fractures is a multifactorial disease characterized by low mineral bone density (BMD), decreased bone quality and neuromuscular deficiencies and therefore increased risk of falls.

In our growing fervor to increase BMD and measure this effect with continuously improved techniques, physicians often underestimated other important pathological factors, e.g. bone quality. The especially important factors in elderly, the decreased muscle performance, balance disturbances and the consequently increased risk of falls have been nearly completely neglected. The correlations between the organs muscle and bone, which are an unit, are now in the focus of modern research.

The basis of a future optimal therapy in prevention of the clinical most relevant non-vertebral fractures is the increase in bone strength as well as the reduction of falls. The combination of Alfacalcidol and Alendronate guarantees an optimal efficacy on bone strength due to the two completely different mode of actions on bone complementing each other. The main synergism lies in the fact that the dual action of Alfacalcidol on bone and muscles improves muscle performance and neuromuscular coordination in elderly osteoporotic patients so that falls and non-vertebral fractures could be better reduced. *J Miner Stoffwechs* 2003; 10 (4): 17–20.

Theoretische Basis

Die Entwicklung von neuen, hochwirksamen Therapieprinzipien wie z. B. der Bisphosphonate oder der selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs) hat das Therapie-spektrum der Osteoporose bedeutend erweitert. Trotzdem bedarf es, insbesondere bei der Senkung der klinisch relevanten nicht-vertebralen Frakturen, noch einer Therapie-optimierung.

Die Vorteile der Kombination von Alfacalcidol und Alendronat lassen sich theoretisch wie folgt begründen: Die Verbesserung der Knochenresorptionshemmung ist durch zwei völlig unterschiedliche Wirkungsmechanismen plausibel. Während Alendronat die Osteoklasten in Anzahl und Aktivität deutlich reduziert, wirkt Alfacalcidol nicht nur über eine Senkung von erhöhten Parathormon-(PTH-) Spiegel im Serum, sondern auch über eine Verminderung der Differenzierung von Osteoklasten via Senkung von erhöhten Zytokin-spiegeln (TNF- α , IL-1) und via Inhibition der RANKL („receptor activator of NF- κ B ligand“) induzierten Osteoklastogenese im Knochenmark hemmend auf einen erhöhten Knochen- turnover und eine erhöhte Knochenresorption [1–3]. Durch die konzentrierte Aktion von unterschiedlichen Wirkprinzipien sollte eine optimale „Responderrate“ erzielt werden, da nachweislich auch bei Alendronat „Non-Responder“ existieren [4]. Die subtilen Wirkungen von Alfacalcidol auf Osteoblastenzahl und -aktivität, d. h. erhöhte Synthese von Knochenwachstumsfaktoren (TGF- β , IGF-1 und -2, BMPs) bzw. Knochenmatrixproteinen (Kollagen I, Osteocalcin, Osteopontin),

führen dazu, daß der durch Alendronat reduzierte Knochenumbau bei „high bone turnover“, der primär die Knochenresorption, aber auch die Knochenformation erfaßt, eine Optimierung erfährt [3]. Alfacalcidol verhindert offensichtlich die durch Alendronat bewirkte Reduktion des Knochenanbaus, so daß also summarisch eine höhere Zunahme an Knochen-dichte durch die Kombination zu erwarten ist. Außerdem wird durch den Kombinationspartner Alfacalcidol eine maximale Mineralisierung, besser als durch genuines Vitamin D, garantiert, ein verbessertes Knochenremodeling („super coupling“) erzielt und damit auch eine erhöhte Reparaturleistung bei Mikrofrakturen und eine Verbesserung der Knochenqualität gewährleistet [1, 3, 5, 6]. Der Hauptsynergismus liegt darin, daß durch die duale Wirkung von Alfacalcidol auf Knochen und Muskeln die Muskelleistung und neuromuskuläre Koordination bei älteren Osteoporosepatienten verbessert und damit Stürze und nicht-vertebrale Frakturen reduziert werden [7–12] (Tab. 1).

Im folgenden werden die klinischen und tierexperimentellen Resultate vorgestellt, die die These der Wirkungsverbesserung beweisen.

Knochen-dichte

Wir konnten zeigen, daß Alfacalcidol und Alendronat den hohen trabekulären Knochenverlust bei „fast bone losern“ trotz der unterschiedlichen Wirkungsmechanismen ver-

Tabelle 1: Kombinationstherapie: Bisphosphonate + D-Hormon-Analoga – Rationale

- 100 % Response betr. Knochenresorptionshemmung (verschiedene Wirkungsmechanismen)
- Additive Wirkung auf die Knochenmasse
- Optimierung der Knochenqualität (optimales „Remodeling“, Reparatur und Mineralisierung)
- Synergismus betr. Senkung nicht-vertebraler Frakturen

Knochenfestigkeit \uparrow + Sturzneigung \downarrow

Aus dem ¹Departement für Physikalische Medizin und Rheumatologie, Universitätsklinik Balgrist, Zürich und der ²Praxis für Innere Medizin und Endokrinologie, Bad Reichenhall und Ludwig-Maximilians-Universität, München

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Maximilian A. Dambacher, Physikalische Medizin und Rheumatologie, Universitätsklinik Balgrist, Forchstr. 340, CH-8008 Zürich, E-mail: Maximilian.dambacher@balgrist.ch. Homepage: www.balgrist.ch

hindern können [4]. In einer prospektiven Untersuchung an 61 Patienten unter Alendronattherapie über 1 Jahr wurde eine Non-Responderrate von 19% gefunden [4]. Dies beweist, daß trotz EBM-Richtlinien die individuelle Diagnostik und Therapie im Vordergrund bleiben muß und evtl. auch zu einer Kombinationstherapie führt.

Einige klinische Studien belegen die vorteilhafte Wirkung einer Kombinationstherapie von Bisphosphonaten mit D-Hormon-Analoga, wie z.B. Calcitriol oder Alfacalcidol, auf die Knochendichte. Postmenopausale Frauen mit manifester Osteoporose, d. h. mit mindestens einer nicht-traumatischen vertebralem Fraktur oder einem BMD Z-Score < 1,5, wurden randomisiert einer Etidronat-Gruppe (zyklische Therapie = 400 mg Etidronat täglich über 14 Tage gefolgt von 500 mg Kalzium täglich über 76 Tage) bzw. einer Kombinationstherapie, bestehend aus der erwähnten zyklischen Etidronat-Therapie + 0,5 µg Calcitriol täglich, zugeteilt [13]. Der durchschnittliche Zuwachs an vertebraler Knochendichte betrug 5,2% in der Kombinationsgruppe und nur 2,7% in der Etidronat-Monotherapie-Gruppe nach 1 Jahr Therapie (p < 0,05). Die femorale Knochendichte wurde nur bei der Kombinationstherapie erhöht (+ 2%), nicht dagegen bei der Bisphosphonatmonotherapie (-0,4%; p = 0,046).

In einer prospektiven, randomisierten, klinischen Studie an 120 Patienten mit postmenopausaler Osteoporose (Total Body BMD T-Score < -2,5) wurde einerseits gezeigt, daß nach 2 Jahren Therapie die Kombination von 10 mg Alendronat mit 0,5 µg Calcitriol täglich den Monotherapien und der Kalziumtherapie (500 mg täglich) hinsichtlich Erhöhung der vertebralem und gesamten Knochendichte deutlich überlegen war [14] (Abb. 1). Andererseits konnte auch nachgewiesen werden, daß die Risiken einer Calcitriol-induzierten Hyperkalziurie (und damit auch einer eventuellen Hyperkalziämie) bei der Kombinationsbehandlung durch Alendronat statistisch signifikant neutralisiert werden können [14] (Abb. 2).

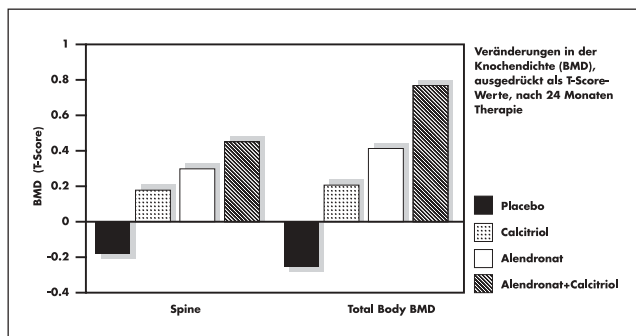


Abbildung 1: D-Hormon und Alendronat: Verbesserung der Wirksamkeit

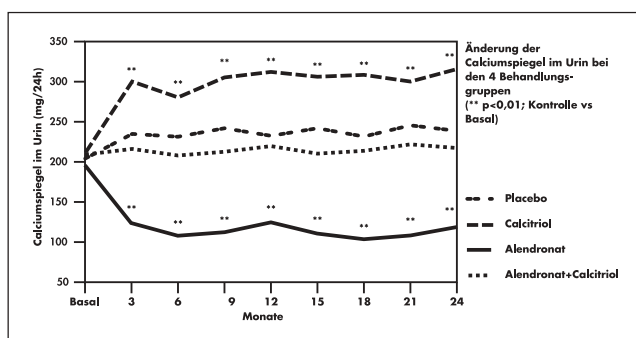


Abbildung 2: D-Hormon und Alendronat: Reduktion des Nebenwirkungsrisikos

Knochenqualität

In einem Tierversuch an ovariectomierten Ratten wurde jüngst die Wirkung einer Kombinationstherapie von Alfacalcidol mit Alendronat im Vergleich zu den Monotherapien auf Knochendichte, Knochenfestigkeit und Knochenqualität evaluiert [6]. Von Bedeutung ist die Tatsache, daß kein präventiver Versuchsansatz gewählt wurde, sondern erst nach 15 Wochen therapiert, somit also die postmenopausale Osteoporose beim Menschen simuliert wurde. Außerdem entsprachen die gewählten Dosierungen am Tier den Humandosen (Alendronat: 0,2 oder 1,0 mg/kg, p. o.; Alfacalcidol: 0,02 µg/kg p. o.). Die Ergebnisse zeigten, daß die Kombinationstherapie statistisch signifikant die vertebralem und femorale Knochendichte im Gegensatz zu den Monotherapien erhöhte. Bezüglich der Knochenfestigkeit erwies sich die Kombinationstherapie als vorteilhaft im Wirbelkörperbereich (Abb. 3). Mikro-CT-Analysen bewiesen für die Kombination ebenfalls eine Verbesserung der vertebralem Knochenarchitektur. Die histologischen Untersuchungen ergaben, daß die Trabekelzahl mehr als die Trabekeldicke durch Alfacalcidol + Alendronat erhöht wurde.

Auch in einer zweiten Studie an ovariectomierten Ratten war das Ziel, die Vorteile der Kombination von D-Hormon-Analoga mit Bisphosphonaten gegenüber den jeweiligen Einzeltherapien zu beweisen [15]. D-Hormon (Calcitriol) und Risedronat wurden in den Dosierungen 0,05 µg und 0,1 µg bzw. 0,1 und 0,5 mg/kg Körpergewicht oral direkt am Tag nach der Operation verabreicht. Die Kombinationstherapie führte zu einem höheren Knochendichte- und Knochenfestigkeitszuwachs. Außerdem verstärkte D-Hormon die supprimierende Wirkung von Risedronat auf die Osteoklastenzahl (Abb. 4), gleichzeitig wirkte D-Hormon aber auch dem negativen Effekt von Risedronat auf die Knochenformation (Abb. 5) und histomorphometrisch nachgewiesenen Defekten der Osteoblastenperformance ent-

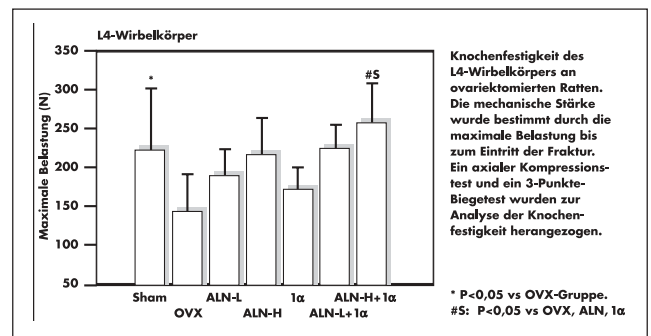


Abbildung 3: Erhöhung der Knochenfestigkeit unter der Kombinationstherapie (12 Wochen) von Alfacalcidol (1α) und Alendronat (ALN)

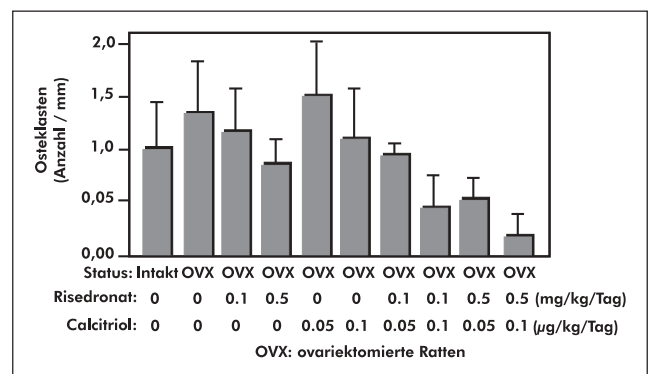


Abbildung 4: Verstärkte Reduktion der Zahl von Osteoklasten unter der Kombinationstherapie (12 Wochen) von Calcitriol und Risedronat

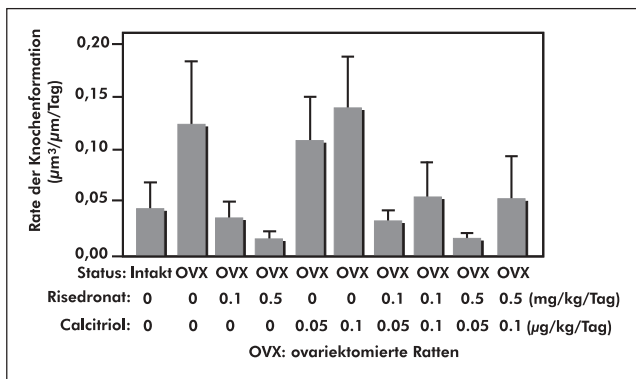


Abbildung 5: Gegenregulation der durch Risedronat induzierten Suppression der Knochenbildung durch Kombinationstherapie (12 Wochen) mit Calcitriol

gegen, wie theoretisch erwartet. Risedronat andererseits reduzierte nicht die osteoanabolen Wirkungen von D-Hormon. In hohen Dosen wurde außerdem durch Risedronat die Calcitriol-induzierte Hyperkalzämie normalisiert.

Die Tierexperimente lassen den Schluß zu, daß die Kombination von Alfacalcidol mit Bisphosphonaten und insbesondere mit Alendronat durch die gleichzeitige Verbesserung von Knochenmasse und Knochenqualität die Knochenfestigkeit erhöht und damit für die Prävention und Therapie der postmenopausalen Osteoporose geeignet erscheint.

Sturzneigung

Die erhöhte Rate von Stürzen mit ihren Folgen für die älteren Osteoporosepatienten stellt ein großes Problem dar. Alendronat und Raloxifen, als Vertreter der neuen Antiosteoporotika-Klasse, haben keinen Einfluß auf die Sturzrate, denn sie wirken knochenspezifisch [16]. Im Gegensatz zu allen anderen Antiosteoporotika haben D-Hormonpräparate den Nachweis der Senkung von Stürzen erbracht [9, 11, 12]. Für genuines Vitamin D gibt es ebenfalls starke Hinweise auf eine Senkung der Stürze, aber nur bei subklinischer oder klinischer Osteomalazie.

Defizite an D-Hormon (Calcitriol) führen zu Myopathien, Gleichgewichtsstörungen und auch neuromuskulären Koordinationsstörungen. Als Folge resultieren Muskelschmerzen und eine erhöhte Sturzfrequenz, verbunden mit dem Risiko von Frakturen, insbesondere Oberschenkelhalsfrakturen.

Die Muskelzellen haben eigenständige Rezeptoren für das D-Hormon und dasselbe gilt auch für Nervenzellen, denn es wurde gefunden, daß D-Hormon die Expression von „Nerve Growth Factor“ (NGF) reguliert. Es gibt eine Untersuchung aus Belgien, die zeigt, daß der sog. Vitamin-D-Rezeptor- (VDR-) Gendefekt (sollte eigentlich richtigerweise D-Hormon-Rezeptor-Gendefekt heißen) besser negativ mit der Muskelkraft korreliert als mit der Knochendichte. Erst kürzlich wurde von Bischoff et al. eine positive Korrelation zwischen D-Hormonspiegeln im Serum und der Muskelkraft bei älteren Patienten gezeigt [17]. Es ist außerdem von derselben Arbeitsgruppe nachgewiesen, daß die Zahl der Rezeptoren für D-Hormon im Alter nicht nur in den entsprechenden Zellen des Gastrointestinaltraktes, sondern auch in den skelettalen Muskelzellen abnimmt und somit Alfacalcidol bei dieser Vitamin D-Resistenz besser wirken sollte als natives Vitamin D.

Dies bestätigten wir, indem wir bei Patienten mit chronischer Polyarthritiden fanden, daß unter 1 µg Alfacalcidol

täglich die Muskelleistung stärker zunahm (+ 60%) als unter 1.000 I.E. Vitamin D (+ 18%) [8].

Wichtig für Kontraktion und Relaxation einer Muskelzelle sind der Gehalt an intrazellulärem Kalzium und an dem Enzym Kalzium-ATPase. Alfacalcidol erhöht bei Mangelsituationen (Altersosteoporose, Osteomalazie, renale Osteopathien) beide Schlüsselfaktoren im Muskel. Auf diese Weise erklärt sich auch die Reduktion von Rückenschmerzen (Muskelschmerzen). Klinische Untersuchungen beweisen die dynamometrisch gemessene Erhöhung der Muskelkraft um durchschnittlich 24% an verschiedenen Muskelkompartimenten. In einer prospektiven Untersuchung wurde mittels Muskelbiopsien festgestellt, daß eine 3-monatige Therapie mit 1 µg Alfacalcidol/tgl. die Zahl der „fast twitch“-Muskelfasern erhöht [10].

Erhöhte Parathormon- und Zytokinspiegel, wie z. B. Interleukin- (IL-) 6 oder Tumor Necrosis Factor- (TNF-) α, im Alter erniedrigen die Muskelkraft. Alfacalcidol reduziert diese erhöhten Spiegel. Außerdem werden durch Alfacalcidol im Alter erniedrigte Plasmaspiegel von Insulin Growth Factor (IGF)-1, welche ebenfalls mit der Alterssarkopenie in Zusammenhang gebracht werden, erhöht.

In einer kürzlich publizierten Pilotstudie geht hervor, daß Alfacalcidol infolge Erhöhung der D-Hormonspiegel im Serum sowohl die proximale Muskelleistung verbessert, als auch die 2-Minuten-Gehstrecke verlängert [7].

Entscheidend ist aber die Frage, ob tatsächlich durch diese pharmakologischen Wirkungen von D-Hormon-Analoga die Zahl der Stürze und damit die Zahl von nicht-vertebralen Frakturen reduziert werden kann. Dies ist durch eine randomisierte, prospektive, Placebo-kontrollierte Langzeitstudie (D-Hormon vs. HRT vs. D-Hormon + HRT), gesponsert vom National Institute of Health (NIH) in den USA, inzwischen belegt [9, 11]. Zu Studienbeginn war ein Mangel an Vitamin D ausgeschlossen worden. Das ist insofern bedeutsam, als daß sich die effektive Wirkung der D-Hormon-Therapie demnach nicht einfach darauf zurückführen läßt, daß ein zuvor bestehender Vitamin-D-Mangel ausgeglichen wurde. Im einzelnen erbrachte die Bestimmung der Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D (25-(OH)D) unter den Probanden aller Studiengruppen im Mittel Konzentrationen von 77,5 nmol/l (31 ng/ml).

In der Placebo-Gruppe hatten innerhalb der dreijährigen Studienzeit 10,7% aller Gruppenmitglieder mindestens eine nicht-vertebrale Fraktur erlitten, in der Gruppe mit HRT sogar 11,9%. In der D-Hormon-Gruppe waren das 4,9% und in der Gruppe mit Kombinationstherapie 7,8%. Daraus berechnete Gallagher auch das relative Frakturrisiko versus Placebo: Unter der D-Hormon-Behandlung betrug es 0,60, unter der HRT 1,06 und unter der Kombination aus D-Hormon plus HRT 0,83. Es ließ sich eine signifikante Reduktion der sturzbedingten Frakturen beim Vergleich der beiden Calcitriolgruppen zu den nicht mit Calcitriol behandelten Gruppen zeigen [11].

Auch Stürze innerhalb der Studienzeit wurden registriert. Insgesamt waren 254 Studienteilnehmer gestürzt. Die Gesamtzahl der Stürze bezifferte Gallagher mit 440. Unter Placebo hatten 63% der Probanden irgendwann im Studienverlauf mindestens einen Sturz erlebt. Unter D-Hormon betrug dieser Anteil 48%, unter der HRT und unter der Kombinationsbehandlung 56%. Die Sturzrate, also die Zahl der Stürze pro Patient und Jahr, lag laut Gallagher in der D-Hormon-Gruppe bei 0,27, in der Gruppe mit HRT bei 0,39, in der Gruppe mit Kombinationsbehandlung bei 0,35 und in der Placebo-Gruppe bei 0,43. Damit war die

Sturzrate unter der dreijährigen Behandlung mit dem D-Hormon-Präparat um 30 % niedriger als in der HRT-Gruppe; der Unterschied zur Placebo-Gruppe betrug sogar 37 %. Der Unterschied zwischen D-Hormon und Placebo war mit $p = 0,0015$ statistisch signifikant; dagegen wurde zwischen der HRT und Placebo kein Unterschied hinsichtlich der Zahl der Stürze pro Patient und Jahr nachgewiesen.

Diese Wirkung von D-Hormon-Analoga wurde erst kürzlich durch Dukas et al. bestätigt [12]. 378 mobile Frauen ($n = 191$) und Männer ($n = 187$) im durchschnittlichen Alter von 75 Jahren erhielten randomisiert in der doppelblinden Studie entweder 1 µg Alfacalcidol täglich oder Placebo über 9 Monate. Wie bei der Studie von Gallagher et al. waren die Serumspiegel von 25(OH)D zu Beginn bei nahezu allen Probanden im Normbereich (Alfacalcidolgruppe: 29,9 ng/ml; Placebogruppe: 28,3 ng/ml). Im Vergleich zu Placebo ergab die Behandlung mit Alfacalcidol eine statistisch signifikante Senkung von 55 % sowohl bezüglich der Zahl der Stürze als auch der Anzahl Stürzender, eine minimale tägliche totale Kalziumeinnahme von mehr als 500 mg vorausgesetzt [12].

Schlußfolgerung

Die duale Wirkung der Therapie mit Alfacalcidol und Alendronat auf die Knochenfestigkeit und gleichzeitig – sehr rasch – auf die Sturzneigung sollte zu deutlich reduzierten osteoporotischen (vertebralen) und insbesondere zu reduzierten sturzbedingten (peripheren) Frakturaten, wie z. B. den klinisch besonders relevanten Frakturen am Oberschenkelhals, führen, den Hauptzielen jeglicher Osteoporosetherapie. Diese Kombinationsbehandlung eröffnet tatsächlich einen neuen Weg zur Optimierung der Osteoporosetherapie.

Literatur:

1. Shiraishi A, Takeda S, Masaki T, Higuchi Y, Uchiyama Y, Kubodera N, Sato K, Ikeda K, Nakamura T, Matsumoto T, Ogata E. Alfacalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct action from estrogen. *J Bone Mineral Res* 2000; 15: 770–4.
2. Shibata T, Shira-Ishi A, Masaki T, Sasaki A, Masuda Y, Hishiyama A, Ishikura N, Higashi S, Uchida Y, Saito M, Ito M, Ogata E, Watanabe K, Ikeda K. Vitamin D hormone inhibits osteoclastogenesis in vivo by decreasing

- the pool of osteoclast precursors in bone marrow. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 622–9.
3. Schacht E. Rationale for treatment of involutional osteoporosis in women and for prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis with alfacalcidol. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 317–27.
4. Dambacher MA, David G, Kneer W, Neff M. Praktische Orthopädie – Osteoporose. In: Hedtmann A, Götte S (Hrsg). Steinkopff-Verlag, Darmstadt, 2000; 49–56.
5. Lau W, Baylink DJ. Treatment of 1,25(OH)₂D₃ (D-hormone) deficiency/resistance with D-hormone and analogs. *Osteologie* 2001; 10: 28–39.
6. Ito M, Azuma Y, Takagi H, Komoriya K, Ohta T, Kawaguchi H. Curative effect of combined treatment with alendronate and 1α-hydroxyvitamin D₃ on bone loss by ovariectomy in aged rats. *Jpn J Pharmacol* 2002; 89: 255–66.
7. 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.
8. Scharla SH, Bawey S, Holle D, Boensch J, Kamilli I, Lempert UG. 1α-Hydroxyvitamin D (Alfacalcidol) hemmt Knochenabbau, steigert Muskelkraft und verbessert die Schmerzsymptomatik bei Patienten mit chronischer Polyarthrit und Osteopenie. *Osteologie* 2000; 9 (Suppl 1): 79.
9. Gallagher JC, Fowler SE, Detter 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.
10. Sorensen OH, Lund BJ, Saltin B, Lund BJ, Anderson RB, Hyorth L, Melson F, Mosekilde L. Myopathy in bone loss of ageing: Improvement by treatment with 1α-hydroxy-cholecalciferol and calcium. *Clin Science* 1979; 56: 157–61.
11. Gallagher JC, Haynatski G, Fowler S. Calcitriol therapy reduces falls and fractures in elderly women. *Calcif Tissue Int* 2003; 72: S334.
12. Dukas L, Bischoff HA, Schacht E, Stähelin HB. Signifikante Reduktion der Anzahl Stürze und Stürzender unter Alfacalcidol in einer Population von mobilen Männern und Frauen über 70 – Resultate einer randomisierten plazebokontrollierten Doppelblind-Studie. *Osteologie* 2003; 12 (Suppl 1): S45.
13. Masud T, Mulcahy B, Thompson AV, Donnelly S, Keen RW, Doyle DV, Spector TD. Effects of cyclical etidronate combined with calcitriol versus cyclical etidronate alone on spine and femoral neck bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 346–9.
14. 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: 235–44.
15. 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 1α,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1498–511.
16. Wong M, Lord S, Lu Y, Lakshmanan M, Scheele W. Raloxifene does not affect neuromuscular-related risk factors for falling or the incidence of falls in postmenopausal women with osteoporosis. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 44.
17. Bischoff HA, Stähelin HB, Urscheler N, Ehrensam R, Vonthein 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.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2011)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

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

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