

Aus der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

**Datenbankbasierte epidemiologische retrospektive Untersuchung
zu Risikofaktoren für Frakturen**

Kumulative-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizinwissenschaften (Dr. rer. med.)

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dipl. med. Dok. (FH) Silvia Isabella Dombrowski,

geb. Slanina aus Beuthen, Polen

Marburg, 2017

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität
Marburg am: 24. Oktober 2017

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Karel Kostev

Korreferent: PD Dr. Jens-Peter Reese

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1 Hintergrund	4
1.1 Ziel und Fragestellung der Promotion	4
1.2 Beschreibung der IMS Disease Analyzer Datenbank	7
2 Artikel	8
2.1 Eigenanteil Beschreibung.....	8
2.2 Oral contraceptive use and fracture risk-a retrospective study of 12,970 women in the UK .	9
2.3 Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bone fracture in patients with type 2..... diabetes in Germany – A retrospective analysis of real-world data	12
3 Studienergebnisse und Diskussion.....	14
3.1 Überblick.....	14
3.2 Limitationen	20
3.3 Schlussfolgerung.....	22
4 Literaturverzeichnis.....	23
Abkürzungen	27
Zusammenfassung.....	28
Summary	31
Verzeichnis der akademischen Lehrer	33
Danksagung	34
Eingeschlossene Publikationen	35

1 Hintergrund

1.1 Ziel und Fragestellung der Promotion

Aus unterschiedlichen Qualitätsberichten der Krankenhäuser geht hervor, dass die Diagnose „Knochenbruch“ die häufigste Diagnose in chirurgischen Krankenhausabteilungen darstellt. Das „Deutsche Ärzteblatt“ veröffentlichte 2013 die Ergebnisse einer großen Querschnittsstudie (MONICA), in der berichtet wurde, dass 31,0 % aller Frauen und 45,1 % aller Männer zwischen 25 und 74 Jahren mindestens eine Fraktur erlitten hatten (Meisinger et al., 2002; Hadji et al., 2013). Auffällig war die deutliche Zunahme der Frakturhäufigkeit bei Frauen über 65 Jahre (Gani et al., 2017). Dieser Anstieg war insbesondere auf osteoporosebedingte Frakturen (Schenkelhals- und Wirbelkörperfrakturen) zurückzuführen (Meisinger et al., 2002; Hadji et al., 2013). Die „International Osteoporosis Foundation“ schätzt, dass sich weltweit alle drei Sekunden eine osteoporotische Fraktur ereignet (Johnell & Kanis, 2006). Neben Osteoporose wurden auch andere Einflussfaktoren in Zusammenhang mit einer Risikoerhöhung für Knochenbrüche angeführt. Dazu zählen sowohl Erkrankungen als auch Therapien und Lebensumstände, die die Knochengesundheit beeinflussen. Zu nennen wären hier beispielsweise Raucherstatus, Diabetes und Untergewicht, aber auch neurologische und psychiatrische Erkrankungen, die wiederum ein erhöhtes Unfall- und somit Frakturrisiko nach sich ziehen, wie Epilepsie, Demenz beziehungsweise Alzheimer oder Alkoholabhängigkeit.

Existierende Studien lieferten unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses hormoneller Kontrazeptiva auf Veränderungen der Knochendichtemineralisierung, Osteoporose und schließlich eines daraus resultierenden möglichen Frakturrisikos. Die Erkenntnisbreiten reichen von keiner ersichtlichen Interaktion zwischen oralen Kontrazeptiva (OK) und Knochenbrüchen bis hin zu positiver medizinischer und gynäkologischer Wirkung jenseits der primären Kontrazeptionsabsicht, inbegriffen einer gewünschten Verbesserung der Knochendichtemineralisierung. Des Weiteren zeigen Studien uneinheitliche Resultate hinsichtlich der Zusammenhänge östrogenhaltiger oraler Kontrazeptiva und deren möglichen Einflusses auf die Knochengesundheit, besonders unter Berücksichtigung des Patientenalters. Während erwachsene Frauen und Frauen in bzw. nach der Menopause von früherer Einnahme östrogenhaltiger Verhütungsmitteln hinsichtlich Knochengesundheit

profitierten, zeigten heranwachsende Mädchen bei Verwendung östrogenhaltiger Verhütungsmittel einen ungünstigen Einfluss auf das Erreichen einer maximal angestrebten Knochendichtemasse, die üblicherweise im Alter zwischen 25-30 Jahren erreicht wird (Medizin-Lexikon, 2017).

Ausgehend von unterschiedlichen und widersprüchlichen Folgerungen gegenwärtiger Studien, liegt bislang keine eindeutige Erkenntnis über Veränderungen der Knochengesundheit im Zusammenhang mit Verwendung oraler Kontrazeptiva und dem Einfluss hormoneller Behandlungen auf ein mögliches Frakturrisiko vor. Weitere Forschungsarbeit ist notwendig, um dieses relevante Gebiet besser zu verstehen.

Diabetes zählt zu den häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit, mehr als 8 % der Gesamtweltbevölkerung ist davon betroffen. Die angenommene Prävalenz für Diabetes liegt bei erwachsenen Personen in Deutschland bei 10,6 %, die Anzahl der mit Diabetes verbundener Todesfälle liegt bei ca. 55.000 pro Jahr und die Kosten pro Person werden auf ca. \$5.300 geschätzt. Aus diesen Gründen bedarf die Diabeteserkrankung besonderer Aufmerksamkeit sowohl aus gesundheitlicher als auch aus ökonomisch-gesellschaftlicher Sicht. Diabetes mellitus Typ 2 wird verstärkt mit einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche in Verbindung gebracht (Tuominen et al., 1999; Vestergaard P, 2009; Mamza et al., 2016). Diese Korrelation kann durch die Tatsache erklärt werden, dass diabetestypische Begleiterkrankungen (wie Retinopathie oder Neuropathie) zu vermehrten Stürzen führen, während zusätzliche Hyperglykämien starke Veränderungen des Knochengewebes hervorrufen. Beides zusammen kann eine erhöhte Fragilität der Knochen und eine gestiegene Osteoporosewahrscheinlichkeit nach sich ziehen.

Bestehende Metaanalysen zeigen, dass die Verwendung von Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitoren (DPP-4), die zur Diabetestherapie eingesetzt werden, das Frakturrisiko signifikant senken kann (Monami et al., 2011). Demgegenüber stehen andere publizierte Metaanalysen, die einen solchen Effekt nicht beobachten konnten (Fu et al., 2016).

Das Ziel der vorliegenden Doktorarbeit ist es, den Einfluss von zwei weitverbreiteten Faktoren auf das Risiko der Knochenbrüche zu erforschen. Untersucht wurden zum einen die langjährige Verwendung oraler Kontrazeptiva unter Berücksichtigung des

Alters und der Anwendungsdauer und zum anderen die Therapie mit DPP-4 bei Diabetes mellitus Typ 2 Patienten.

Die darauf basierende kumulative Dissertation umfasst zwei Publikationen. In der ersten Publikation wurde das Risiko der Knochenbrüche hinsichtlich einer vorausgegangen Einnahme oraler Kontrazeptiva im Vergleich mit Frauen, die niemals orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, in Großbritannien untersucht. Es wurden Frauen analysiert, die zwischen Januar 2010 und Dezember 2015 zum ersten Mal die Diagnose „Knochenbruch“ erhalten hatten. Jeder Frau wurde eine Person ohne Knochenbruch mit dem gleichen Alter, Beobachtungsdauer und Indexzeitpunkt aus einer Kontrollgruppe zugeordnet. Das Hauptzielkriterium war das Risiko eines Knochenbruchs assoziiert mit einer Einnahme von oralen Kontrazeptiva. Die zusätzlichen Einflussfaktoren einschließlich Body Maß Index (BMI), Raucherstatus, Alkoholmissbrauch, Diabetes, bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes, Demenz bzw. Alzheimer, Erkrankungen der Schilddrüse, Anorexia nervosa, vorzeitige Menopause, Epilepsie, Endometriose und Paget-Krankheit wurden ebenfalls mitbetrachtet. Auch die Therapie mit Corticosteroiden wurde in die Auswertung eingeschlossen. Die Dauer der Einnahme oraler Kontrazeptiva und das Alter der Frauen wurden besonders aufmerksam betrachtet.

In der zweiten Publikation wurde der Einfluss von DPP-4-Therapie bei einer initialen Metformin Verordnung zwischen 2008 und 2014 bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 in Deutschland ausgewertet. Den Patienten mit DPP-4-Behandlung wurde je ein Patient der Kontrollgruppe ohne DPP-4-Therapie zugeordnet, basierend auf Geschlecht, Alter, Dauer der Diabeteserkrankung, BMI, Index Jahr und Fachrichtung des behandelnden Arztes. Primäres Zielkriterium war die Anzahl der Patienten mit Knochenbruch innerhalb der ersten fünf Jahre nach Start der Metformin- bzw. der DPP-4-Therapie.

Als Grundlage beider longitudinalen Auswertungen wurde die Datenbank IMS Disease Analyzer[®] verwendet.

1.2 Beschreibung der IMS Disease Analyzer Datenbank

Der IMS Disease Analyzer (IMS DA[®]) ist eine longitudinale Datenbank unter Alltagsbedingungen, die Arzt- und Patientendaten retrospektiv zur Verfügung stellt. Insgesamt liefern 3.000 niedergelassene Ärzte in Deutschland unterschiedlicher Fachrichtungen Daten zu Diagnosen (kodiert nach ICD-10, inklusive der Informationen über chronische oder akute Erkrankungen, Diagnosesicherheit, Zeitpunkt der Diagnosestellung und Begleiterkrankungen), Therapien (kodiert sowohl nach WHO als auch nach EphMRA ATC Klassen, inklusive der Informationen über Dosierungsempfehlung, Therapiewechsel, Packungsgröße, Anzahl der verordneten Packungen und Darreichungsform) und Aktionen wie Überweisungen zum Spezialisten oder Krankschreibungen, als auch Laborwerte und Therapiekosten. Die Datenlieferung findet auf monatlicher Basis für 20 Millionen Patienten in Deutschland und vier Millionen Patienten in Großbritannien statt. Die Qualität der Daten wird durch regelmäßige Überprüfung und Anpassung hinsichtlich Datenstrukturen sichergestellt. Bei Änderungen und Neueinführungen der Kodierungsklassifikationen von Diagnosen und Therapien werden diese in der Datenbank umgesetzt und aktualisiert. Therapien werden vom Arzt mit Diagnosen verknüpft und erlauben indikationsspezifische Auswertungen. Verfügbare Patientenhistorien seit 1992 in Deutschland und seit 1989 in Großbritannien ermöglichen sowohl longitudinale als auch Querschnitt-Analysen. Da der Praxisalltag abgebildet wird, sind sowohl gesetzlich als auch privat versicherte Patienten inklusive deskriptiver Informationen – wie Alter, Geschlecht oder BMI – verfügbar. Die Repräsentativität der Daten wurde mehrfach untersucht und bestätigt (Becher et al., 2009). Der Disease Analyzer war bereits Datengrundlage mehrerer Publikationen im Bereich Osteoporose und Knochenbrüche (Kyvernitakis et al., 2014; Jacob et al., 2016; Kyvernitakis et al., 2017) . Bei den im IMS DA[®] zur Verfügung stehenden Daten handelt es sich grundsätzlich um keine personenbezogenen, sondern um ausschließlich (nach § 3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz) anonyme Informationen.

2 Artikel

2.1 Eigenanteil Beschreibung

Artikel 1

Dombrowski S, Jacob L, Hadji P

Oral contraceptive use and fracture risk-a retrospective study of 12,970 women in the UK.

Osteoporos Int. 2017 Apr 13. doi: 10.1007/s00198-017-4036-x.

(Impact Factor: 3.445)

SD formulierte die Fragestellung, führte die Literaturrecherche durch, war mit KK zuständig für das Studiendesign und die Datenzusammenstellung. Die Auswertung erfolgte durch SD und KK.

SD ist Autorin der Arbeit und schrieb Einleitung, Ergebnisse, Diskussion und Methoden.

Eigenanteil ca. 90 %.

Artikel 2

Dombrowski S, Kostev K, Jacob L

Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes in Germany-A retrospective analysis of real-world data.

Osteoporos Int. 2017 Apr 29. doi: 10.1007/s00198-017-4051-y.

(Impact Factor: 3.445)

SD formulierte die Fragestellung, führte die Literatursuche durch, war mit KK zuständig für das Studiendesign und die Datenzusammenstellung. Die Auswertung erfolgte durch SD und KK.

SD ist Autorin der Arbeit und schrieb: Einleitung, Ergebnisse, Diskussion und zusammen mit KK die Methoden.

Eigenanteil ca. 80 %.

Beide Artikel sind in den internationalen, peer-reviewed, pubmed gelisteten Zeitschriften veröffentlicht.

2.2 Oral contraceptive use and fracture risk-a retrospective study of 12,970 women in the UK

Hintergrund und Ziel der Studie

Seit 1961 in Großbritannien die orale hormonelle Verhütungsmethode – die Pille – zugelassen worden ist, ist diese die beliebteste und am häufigsten angewandte Verhütungsmethode: 28 % der 16-49 jährigen Frauen in Großbritannien entschieden sich 2015 für diese Methode der Verhütung (United Nations, 2015). Eine ähnliche Situation liegt auch in Deutschland vor, wo ein Drittel aller Frauen im gebärfähigen Alter oral verhüten (Wiegratz et al., 2011). Die Pille zählt zu den bekanntesten und einfach anwendbaren Verhütungsmethoden, die außer zur Vermeidung einer ungewollten Schwangerschaft auch in anderen Bereichen wie zur Behandlung von Akne oder Endometriose eingesetzt wird (Berlanda et al., 2016).

Bekannterweise steigt nach der Menopause das Frakturrisiko bei Frauen. Als Hauptursache gilt hierbei verändertes Knochengewebe, das oft mit einem schleichenden Verlauf einer bestehenden Osteoporose einhergeht und schlimmstenfalls in Frakturen gipfelt. Es gibt jedoch bei der Knochengesundheit andere unterschiedliche Einflussfaktoren, die bislang seltener untersucht worden sind und gerade aus diesem Grund höherer Beachtung bedürfen. Dazu zählen Faktoren, die sich sowohl negativ – wie Alkoholkonsum oder Depression – als auch positiv – wie erhöhter Body Maß Index oder sportliche Aktivität – auswirken. Auch medikamentöse Therapien haben bedeutenden Einfluss auf die Struktur der Knochen. Dazu zählen zum Beispiel orale Kontrazeptiva. Gegenwärtig vorliegende Studien liefern keine eindeutig klaren Aussagen über den Einfluss hormoneller Verhütung auf die Knochengesundheit.

Während einige Publikationen einen möglichen Knochenschutz durch orale Kontrazeptiva bezüglich Frakturrisiko aufzeigen, ist bei anderen Studien kein positiver Einfluss auf das Risiko von Knochenbrüchen in Verbindung mit oralen Kontrazeptiva zu sehen (Michaëlsson et al., 1999; Barad et al., 2005). Die vorliegende Studie vergleicht das Risiko eines Knochenbruchs bei Frauen, die orale Kontrazeptiva eingenommen haben mit Frauen, die niemals orale Kontrazeptiva angewendet haben.

Methoden

In der präsentierten Studie wurden Daten des UK Disease Analyzers betrachtet, wobei im Zeitraum Januar 2010 bis Dezember 2015 insgesamt 135 Allgemeinarzt Praxen als Grundlage dienten. Von insgesamt 1.170.780 Patientinnen, wurden 29.157 Frauen mit und 1.126.018 Frauen ohne Fraktur identifiziert. Bei oraler Kontrazeption wurden nur Frauen mit Östrogen-Gestagen Kombinationen oder reinen Gestagen Präparaten eingeschlossen. Patientinnen mit reinen Progestin Produkten wurden ausgeschlossen, da Progestin-Monopräparate in Verdacht stehen, eine verminderte Knochendichtemasse nach sich zu ziehen (Isley et al., 2011). Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patientinnen mit einer dem Indexdatum vorausgegangener Diagnose „Osteoporose“ (ICD-10: M80, M81). Des Weiteren wurde die Alterseinschränkung 18-55 Jahre als Einschlusskriterium vorgenommen. Ausgehend von dieser Population konnte basierend auf Alter, Indexzeitpunkt und Beobachtungszeitraum jeder Knochenbruchpatientin eine Kontrollperson ohne Fraktur zugeordnet werden. Final wurden zwei Kohorten mit jeweils 6.485 Personen ausgewertet.

In der Analyse wurden zusätzlich Altersgruppen, Raucherstatus, Body Maß Index und Alkoholabhängigkeit betrachtet. Die Begleiterkrankungen Diabetes, bösartige Knochenveränderungen, Störungen der Knochendichte, Demenz bzw. Alzheimer, Schilddrüsenerkrankungen, Anorexia nervosa, vorzeitige Menopause, Epilepsie, Endometriose, Pagets Syndrom und Behandlung mit Corticosteroiden sind als Kovariablen ausgewertet worden. Um den Effekt der oralen Kontrazeptiva und deren Anwendungsdauer bezogen auf das Risiko eines Knochenbruches zu ermitteln, wurde eine multivariate logistische Regression auf die Gesamtpopulation als auch auf altersspezifische Untergruppen angewendet.

Ergebnisse

In beiden Kohorten lag das Durchschnittsalter bei 37,8 Jahren. Frauen, die keinen Knochenbruch erlitten hatten, hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit früher eine Therapie mit oralen Kontrazeptiva eingenommen zu haben (OR 0,81 und p-Wert <0,001). Andererseits war das Risiko einen Knochenbruch zu erleiden mit dem Status Raucher, Ex-Raucher und den Begleitdiagnosen Alkoholmissbrauch,

Störungen der Knochendichte, Diabetes, Anorexia nervosa und Epilepsie signifikant erhöht. Eine Unterscheidung nach Therapiezeit zeigte, dass bei einer Anwendungsdauer von länger als einem Jahr das Frakturrisiko signifikant erniedrigt war. Je länger orale Kontrazeptiva angewendet wurden, desto wahrscheinlicher war ein geringeres Knochenbruchrisiko. Bei der Betrachtung der Daten nach Altersgruppen war das Risiko einer Fraktur in der Population 18-25 und 26-35 Jahren signifikant erniedrigt. Bei der Auswertung unter Betrachtung von Therapiedauer und Altersklassen, war ein signifikanter Effekt am stärksten bei den 18-25 und 26-35-jährigen Frauen zu beobachten, die mindestens ein Jahr lang orale Kontrazeptiva verwendet hatten. Der zweit-signifikante Effekt wurde in der Gruppe der 36-45 Jährigen gefunden, die orale Kontrazeptiva mindestens fünf Jahre lang eingenommen hatten.

Daraus lässt sich schließen, dass bei Frauen ohne Knochenbrüche eine frühere Anwendung oraler Kontrazeptiva signifikant wahrscheinlicher war, besonders wenn die Einnahmedauer mindestens fünf Jahre betrug.

2.3 Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes in Germany – A retrospective analysis of real-world data

Hintergrund und Ziel der Studie

Diabetes zählt zu den weltweit am häufigsten verbreiteten chronischen Erkrankungen. Insgesamt leiden 8 % der globalen Bevölkerung daran. In Deutschland wird die Prävalenz, als Erwachsener an Diabetes zu erkranken, auf 10,6 % geschätzt. Bekannterweise haben Diabetes Typ 2 Patienten ein höheres Risiko, einen Knochenbruch zu erleiden. Dies kann zum einen daran liegen, dass Begleiterkrankungen, die mit Diabetes mellitus einhergehen, eine erhöhte Sturzgefahr nach sich ziehen, zum anderen aber, dass Hyperglykämien zu Veränderungen des Knochengewebes führen, die wiederum in erhöhter Instabilität der Knochen und erhöhtem Osteoporose-Risiko zum Ausdruck kommen. Existierende Studien zeigen bislang kontroverse Ergebnisse in Bezug auf den Zusammenhang zwischen der DPP-4-Therapie und Frakturrisiko.

Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluss der DPP-4-Therapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf das Risiko eines Knochenbruchs hin zu untersuchen.

Methoden

Für diese Studie wurden Patienten aus dem Disease Analyzer (IMS DA[®]) Deutschland eingeschlossen, die eine initiale Metformin-Verordnung zwischen 2008 und 2014 erhalten hatten. Diese Patienten mussten mindestens 365 Tage vor der Index Verordnung beobachtbar sein. Des Weiteren wurden Patientengruppen aus der Analyse ausgeschlossen, die vor dem Indexdatum entweder andere blutzuckersenkende Präparate erhalten hatten oder die mit Osteoporose beziehungsweise mit früheren Knochenbrüchen diagnostiziert worden sind oder die Verordnungen von knochensubstanzverändernden Produkten erhalten hatten. Abschließend konnten 4.160 DPP-4-Patienten aus 1.265 allgemeinärztlichen Praxen ausgewählt werden, denen basierend auf Alter, Geschlecht, Dauer der Diabeteserkrankung, Body Maß Index, Indexjahr und Facharztgruppe 4.160

Patienten zugeordnet und ausgewertet werden konnten, die niemals DPP-4 eingenommen hatten.

Das Hauptzielkriterium war der Anteil der Patienten mit Knochenbrüchen innerhalb der ersten fünf Jahre nach Therapiestart mit Metformin bzw. mit DPP-4-Inhibitoren.

Cox Regression wurde angewendet um das Risiko einer Fraktur in Abhängigkeit der DPP-4-Therapie zu ermitteln.

Ergebnisse

Das Durchschnittsalter in der DPP-4-Gruppe als auch der Kontroll-Gruppe lag bei 61,6 Jahren. In beiden Kohorten war der Anteil der männlichen Patienten 59,6 % und 3,1 % sind von einem Diabetologen behandelt worden. Ferner lag die mittlere Dauer der Diabetes Erkrankung bei 1,5 Jahren, der HbA1c Wert war bei 7,1 % in der DPP-4- Gruppe und bei 6,6 % in der nicht-DPP-4- Gruppe, der BMI lag bei 31,5 kg/m².

Innerhalb der ersten fünf Jahre nach initialer Metformin bzw. DPP-4-Verordnung erlitten 6,4 % der DPP-4- vs. 8,3 % der Kontroll-Patienten Knochenbrüche (log-rank p-Wert < 0,001). Innerhalb dieser fünf Jahre wurden 7,4 % weibliche und 4,7 % männliche DPP-4-Anwender und 13,3 % weibliche und 8,8 % männliche nicht-DPP-4- Patienten mit einer Knochenfraktur diagnostiziert (jeweils log-rank p-Werte < 0,001).

Demnach wurde eine Therapie mit DPP-4 mit einem erniedrigtem Risiko, einen Knochenbruch zu erleiden, assoziiert (alle Patienten: HR = 0.67, 95% CI 0.54–0.84; Frauen HR = 0.72, 95% CI 0.54–0.97; Männer HR = 0.62, 95% CI 0.44–0.88).

3 Studienergebnisse und Diskussion

3.1 Überblick

Ein Knochenbruch kann aus mindestens drei unterschiedlichen Gründen entstehen: erstens bei äußerer Gewalt auf einen gesunden Knochen, zweitens als Resultat eines krankhaft veränderten Knochens wie durch Tumormetastasen oder Osteoporose und drittens durch anhaltende mechanische Belastung wie zum Beispiel bei einem Marathonlauf (Seidel M, 2016). Ebenfalls wird ein Mangel an Vitamin D für spröde und fraktur anfällige Knochen verantwortlich gemacht (Busse et al., 2013). Es ist bekannt, dass für die Stabilität und Belastbarkeit eines Knochens viele Faktoren eine Rolle spielen. Diese wiederum machen neue Forschungsergebnisse erforderlich. Jene Einflussfaktoren umfassen Lebensgewohnheiten, Ernährung, Gesundheitsstatus, Erkrankungen, medikamentöse Therapie und sportliche Aktivität. Beide vorliegenden Studien befassen sich mit dem Aspekt der medikamentösen Therapie und der sich daraus ergebenden schützenden Wirkung auf die Knochengesundheit und die Anzahl der Knochenbrüche. In der ersten Forschungsarbeit konnte gezeigt werden, dass Frauen, die keine Knochenbrüche erleiden, eine höhere Wahrscheinlichkeit aufweisen, ehemals orale Kontrazeptiva angewendet zu haben. Diese Erkenntnis deckt sich mit einer früheren schwedischen Studie, die zeigte, dass Frauen, die in der Vergangenheit orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, nach der Menopause ein um 25 % erniedrigtes Risiko hatten, Knochenbrüche des Beckens zu erleiden (Michaëlsson et al., 1999). Zusätzlich konnte in der vorliegenden Arbeit erfasst werden, dass das Fehlen von Knochenbrüchen mit einer signifikant längeren Einnahmephase oraler Kontrazeptiva (OK) assoziiert gewesen war, die mindestens ein Jahr betragen hatten. Die hier gezeigten Ergebnisse bestärken vorherigen Publikationen, die sich mit Östrogengabe als Mittel der Wahl zur Behandlung von Osteoporose bei Frauen nach der Menopause befassten. Diese zeigten auf, dass die Östrogen-Therapiedauer von entscheidender Bedeutung für eine erfolgreiche Verbesserung der Knochenstruktur war. Die vorgelegte Arbeit konnte darlegen, dass der Zusammenhang zwischen einer Fraktur und der Einnahme von oralen Verhütungsmitteln altersgruppenabhängig gewesen war. Hierbei schienen besonders die Gruppen der 18-25 und 26-35-jährigen Frauen von früherer Kontrazeptivaeinnahme profitiert zu haben. Der Aspekt des Alters wurde bei der

Therapie mit oralen Verhütungsmitteln in früheren Artikeln belegt. Häufig wurden hierbei die Personen in die Gruppen „heranwachsend“, „vor“ und „nach der Menopause“ eingeteilt. Besonders bei Frauen während der Menopause konnte ein positiver Effekt auf die Knochendichte durch die Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet werden. Diesen Ergebnissen steht jedoch ein unerwünschter Einfluss von OK bei heranwachsenden jungen Frauen gegenüber, was darin begründet sein könnte, dass diese jungen Frauen die gewünschte maximale Knochendichte nicht erreichen, die für eine gute Knochengesundheit optimal wäre (Nappi et al., 2012). Eine 2005 veröffentlichte Studie konnte bei Frauen nach der Menopause keinen positiven Effekt in Zusammenhang von vorhergegangener Therapie mit oralen Kontrazeptiva und späteren Knochenbrüchen finden (Barad et al., 2005). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass diese Auswertung - im Gegensatz zur vorgelegten Studie - auf einem freiwilligen Fragebogen beruhte, der zusätzlich nur ältere Patientinnen (50-79 Jahre) einschloss.

Eine mögliche Ursache für die positive Auswirkung auf das Risiko der Frakturhäufigkeit könnte eine höhere Knochendichte bei Frauen sein, die ehemals OK eingenommen hatten. Viele Studien befassten sich mit dem Aspekt der besseren Knochendichte in Verbindung mit der Verwendung von oralen Verhütungsmitteln. Eine Studie konnte eine um 2-3 % höhere Knochendichte bei Frauen nachweisen, die früher OK angewendet hatten. Jedoch ging diese Studie nicht tiefgründiger auf die nötige Östrogendosierung ein und hatte auch die Dauer einer Therapie nicht berücksichtigt (Corson SL, 1993). Bei der Auswertung von 13 Studien, in denen niedrig dosierte OK und deren Wirkung auf die Knochendichte betrachtet wurde, zeigten neun Studien einen positiven Effekt in Bezug auf die Verwendung von oralen Verhütungsmitteln. Zwar konnten die verbleibenden vier Auswertungen keine positive Wirkung verzeichnen, jedoch war auch in keiner eine abnehmende Knochendichte gemessen worden (Kuohung et al., 2000). In einer neueren Arbeit wurde vermutet, dass Östrogen die Eigenschaft besitzt, vor unerwünschten Knochenbrüchen zu schützen (Fitzpatrick LA, 2006). Leider blieb die empfohlene Behandlungsdauer zur Erreichung dieser Wirksamkeit unklar. Zu einem späteren Zeitpunkt wurden mehrere Studien verglichen, die den Einfluss von OK auf Knochendichte untersucht hatten (Isley et al., 2011). Erneut erwies sich das Ergebnis - wie bereits zuvor in anderen Studien - als uneinheitlich. Den Hauptfokus legten diese Studien jedoch auf die Anwendung von Depot Medroxyprogesteron Acetat (DMPA) und auf die

Altersgruppen „Jugendliche“, „prämenopausale“ und „postmenopausale“ Frauen. Eine weitere Metaanalyse, die Knochenbrüche als definiertes Zielkriterium untersuchte, wurde durchgeführt. Diese konnte keinen Einfluss von hormonellen Kontrazeptiva auf Knochen aufweisen (Nappi et al., 2012). Ein wichtiger Aspekt hinsichtlich Studienmethodik der 2011 und 2012 publizierten Arbeiten sollte jedoch hervorgehoben werden. Die meisten der betrachteten Studien legten den Schwerpunkt auf eine veränderte Knochendichtemasse und nicht auf das hier untersuchte Zielkriterium einer erlittenen Fraktur. Obwohl eine geringe Knochendichte ein starker Indikator für das spätere Risiko eines Knochenbruchs ist, gilt dies nur für postmenopausale Frauen (Isley et al., 2011). Ein niedriger Knochendichte-Wert allein ist bei Frauen vor der Menopause kein zuverlässiger Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für spätere Knochenbrüche, da die Zusammenhänge noch nicht hinreichend bekannt und untersucht worden sind (Nappi et al., 2012). Nicht jeder Fall von niedriger Knochendichte oder Osteoporose gipfelt zwingendermaßen in einer Fraktur (Cauley JA, 2015). Jedoch wurde Östrogen mit essentieller Wirkung auf die Knochengesundheit belegt und sogar als „entscheidender Regulationsfaktor des Knochenmetabolismus“ deklariert (Cauley JA, 2015).

Zusätzlich zum Verhütungsverhalten wurde ebenfalls der Status unterschiedlicher Gesundheitszustände in die Auswertung eingeschlossen, um etwaige Einflussfaktoren zu berücksichtigen, die bei Frauen mit Frakturen mit größerer Wahrscheinlichkeit auftraten. Regelmäßiger Alkoholkonsum wurde als Multiplikator für ein höheres Knochenbruchrisiko identifiziert. Dieser Zusammenhang wurde schon in mehreren vorangegangenen Studien untersucht. Bereits ein moderates Trinkverhalten führte zu gesteigertem Risiko, einen Knochenbruch zu erleiden. Des Weiteren wurde auch Rauchen und ehemaligen Rauchern ein höheres Risiko für Knochenbrüche bescheinigt. Mit diesem Ergebnis beschäftigten sich frühere Studien, besonders bei Patienten, die zusätzlich die Diagnose chronisch obstruktive pulmonale Erkrankung (COPD) gestellt bekommen hatten. Die Begleiterkrankung „veränderte Knochendichte“ bzw. „Veränderungen der Knochenkontinuität“ - beides ein bekanntes Risiko für Frakturen - wurde in der vorliegenden Studie ebenfalls als Risikofaktor erfasst. Mädchen, die an Anorexia nervosa leiden, erkranken häufig zum Zeitpunkt des Heranwachsens im Teenageralter. Die damit verbundene Mangel- und Fehlernährung verhindert ein gesundes Knochenwachstum und hat zur Folge, dass

eine ausreichende Knochendichte oft nicht erreicht werden kann. Dies wiederum zieht ein gesteigertes Risiko für Knochenbrüche nach sich. Eine weitere Krankheit, die sich negativ auf die Knochengesundheit und Frakturen auswirkt, ist Epilepsie. Sowohl die erhöhte Sturzgefahr als auch die Therapie der Erkrankung setzt die Betroffenen einer höheren Wahrscheinlichkeit für Frakturen aus. Der häufig frühe Therapiestart scheint auch hier die gesunde Knochenentwicklung und die Knochendichte zu beeinflussen. Diese Beobachtung aus der vorliegenden Studie deckt sich mit vorangegangenen Artikeln, die die Zusammenhänge zwischen Knochenbruch und Epilepsie erforscht haben. Letztendlich stellt auch Diabetes mellitus ein Risikofaktor für die Häufigkeit der Knochenbrüche dar.

Der zweite Artikel fand Hinweise darauf, dass Patienten, die DPP-4 als Diabetestherapie angewendeten hatten, ein signifikant niedrigeres Risiko hatten, Knochenbrüche zu erleiden als Personen ohne DPP-4-Therapie. Überdies wurde mit Hilfe des Cox Regression Modells ermittelt, dass eine Verordnung von DPP-4 mit einem signifikant erniedrigten Risiko verbunden war, Knochenbrüche zu erleiden. Im Gegensatz hierzu waren mikrovaskuläre Komplikationen mit höherer Wahrscheinlichkeit ein Faktor für Frakturen. Jahrelang waren Diabetes mellitus Typ 2 Patienten mit einem höheren Risiko assoziiert, Knochenbrüche zu erleiden. Dieser Zusammenhang wurde in zahlreichen früheren Studien untersucht. 2005 fand Majima et al. heraus, dass die Knochendichte und der Z-Wert des distalen Radiusknochens bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 geringer waren, als in der Kontrollgruppe (Majima et al., 2005). Jedoch waren diese Effekte bei den Knochen des Oberschenkelhalses und der Lendenwirbelsäule nicht signifikant. Eine Metaanalyse unterstrich die Annahme, dass Diabetes Typ 2 Patienten unter einem besonderen Risiko standen, sich die Hüfte zu brechen (Vestergaard P, 2009). Da die Messung der Mineralisierung der Knochendichte bei den Typ 2 Diabetes Patienten erhöht war, folgerten die Autoren, dass der Zusammenhang von Fraktur und Diabeteserkrankung auf weitere Faktoren hin untersucht werden muss. Mehrere deutsche Studien lassen einen positiven Zusammenhang zwischen Diabetes und Knochenbrüchen vermuten. Bei einer Untersuchung von fast 300.000 Diabetes Patienten vs. 300.000 nicht-Diabetes Patienten fanden Rathmann und Kostev heraus, dass die an Diabetes erkrankten Personen mit einer 1,36-fach höheren Wahrscheinlichkeit behaftet waren, Knochenbrüche zu erleiden (Rathmann W, Kostev K, 2015). Eine Langzeittherapie mit Insulin Glargine führte im Vergleich zur NPH Insulin Therapie zu einem signifikant

niedrigeren Risiko für Knochenbrüche (Pscherer et al., 2016). Es wurde ebenfalls vermutet, dass Metformin einen osteogenetischen Einfluss sowohl in vivo als auch in vitro besitzt. Als Ursache wurde eine osteoblastenspezifische Transkription des Runx2/Cbfa1 und die Aktivierung des AMPK angenommen. Diese Ergebnisse lassen annehmen, dass die Wahl der Antidiabetestherapie eine Rolle in der Vermeidung von unerwünschten Knochenbrüchen spielen könnte. Seit bereits einem Jahrzehnt besteht eine Debatte über den Einfluss der Verwendung von DPP-4 in Bezug auf das Risiko der Knochenbrüche bei Diabetes mellitus Patienten. Eine Metaanalyse mit 28 randomisierten Studien, die insgesamt mehr als 21.000 Patienten beinhaltete, ließ vermuten, dass die Therapie mit DPP-4 das Knochenbruchrisiko bei Diabetes Typ 2 Patienten im Vergleich zu Placebo oder anderen Behandlungen vermindern konnte (Monami et al., 2011). Obwohl die Ergebnisse dieser randomisierten klinischen Studien von großer Bedeutung für die blutzuckersenkende Therapie bei Diabetes Patienten darstellen, ist das Hauptzielkriterium dieser Studien oft ein anderes als die Inzidenz von Knochenbrüchen. Zusätzlich lässt die oft recht kurze Durchführungsdauer dieser Studien keine verlässliche Analyse des Knochenbruchrisikos zu. Aufgrund dessen sollten die Schlussfolgerungen solcher Publikationen mit großer Vorsicht interpretiert werden. Mit diesem Hinweis lässt es sich vermutlich besser erklären, worauf der schützende Effekt von DPP-4 auf Knochen beruht. Es wird vermutet, dass durch die DPP-4-Therapie eine größere Menge an verfügbaren GLP-1 und an Magen-Darm-Polypeptid existiert, beides Proteine, denen nachgesagt wird, an der Homöostase des Knochenmetabolismus beteiligt zu sein (Monami et al., 2011; Yamada et al., 2008). Zusätzlich wurde herausgefunden, dass Signale am endogenen GLP-1 Rezeptor eine entscheidende Rolle für die Knochenresorption darstellen könnten (Yamada et al., 2008). GLP-1 hatte zudem einen insulinunabhängigen anabolischen Effekt auf Knochen (Nuche-Berenguer et al., 2009). Dies stellt einen potentiellen therapeutischen Wirkansatz für die Verbesserung der Knochenstruktur in der Behandlung bei glukoseintoleranten Patienten dar. Die hier vorliegenden Ergebnisse decken sich mit einer Metaanalyse, die herausfand, dass die DPP-4-Nutzer ein niedrigeres Risiko hatten, Knochenbrüche zu erleiden, als nicht DPP-4-Patienten (Monami et al., 2011). Metformin ist dafür bekannt, dass es sich positiv auf die Knochengesundheit auswirkt (Li et al., 2015). Deshalb ist anzunehmen, dass das tatsächliche Risiko der

Knochenbrüche bei DPP-4-Patienten weitaus niedriger sein könnte als bei Diabetes Typ 2 Patienten, die keine Antidiabetika Therapie erhalten.

Trotz unterschiedlicher biologischer Hypothesen blieben die Ergebnisse von Monami et al. nicht unumstritten. Eine Metaanalyse mit 62 randomisierten klinischen Studien untersuchte, dass in der DPP-4-Gruppe 364 Frakturen und in der nicht DPP-4-Nutzer Gruppe 358 Knochenbrüche zu finden waren (Fu et al., 2016). Die Therapie mit DPP-4 zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Knochenbrüche im Vergleich zu Nicht-Nutzern. Im gleichen Jahr wurde eine andere Studie aus Großbritannien publiziert, die ebenfalls keine signifikante Assoziation zwischen Knochenbrüchen und DPP-4-Therapie im Vergleich zu Placebo oder einem anderen aktiven Molekül herausfinden konnte (Mamza et al., 2016). Obwohl diese Studien einen möglichen Nutzen von DPP-4 hinsichtlich Knochenbrüchen durch unterschiedliche Sichtweisen bereichern, gibt es zwei entscheidende Limitationen, die die nicht signifikanten Ergebnisse erklären könnten. Zum einen war beim Großteil dieser Studien das Auftreten von Knochenbrüchen nicht das primäre Zielkriterium, zum anderen war die Anzahl der Patienten sehr gering und die Beobachtungszeiträume eher kurz. Eine dänische retrospektive Studie mit fast 328.000 Patienten ermittelte, dass eine Langzeittherapie mit DPP-4 kein signifikant niedrigeres Knochenbruchrisiko aufwies (Driessen et al., 2016). Hierbei wurden jedoch die DPP-4-Patienten nicht mit Nicht-Nutzern verglichen und andere Antidiabetestherapien waren in der Datenbank ebenfalls nicht verfügbar. Diese Methodik-Unterschiede könnten die Diskrepanz zur vorgelegten Auswertung erklären.

Ein zusätzlicher Aspekt bei der Beurteilung von Frakturrisiken durch mikrovaskuläre Komplikationen darf hierbei nicht fehlen. Patienten mit erniedrigtem peronealen Nervenreaktionen oder verminderter Nierenfunktionalität waren einem höheren Risiko für Stürze ausgesetzt (Schwartz et al., 2008). Eine koreanische Studie belegte außerdem einen starken Zusammenhang zwischen diabetesbedingten peripheren Neuropathien und nicht traumatischen Frakturen (Kim et al., 2012).

3.2 Limitationen

Analysen, die auf retrospektiven Daten aus dem niedergelassenen Bereich beruhen, werden grundsätzlich in ihrer Validität und Vollständigkeit durch die Qualität der vorhandenen Daten limitiert. Die hier vorgelegten Studien unterliegen mehrerer Einschränkungen.

Die Frakturart und der Frakturort sind in der Datenbank nicht dokumentiert. Zusätzlich gibt es keine absolute Diagnosesicherheit, da die Form der Diagnosestellung und -bestätigung (wie Röntgen oder MRT Ergebnisse) nicht vorhanden sind. Die Erfassung der Komplikationen und Begleiterkrankungen beruht ausschließlich auf ICD-10- Klassifikation und werden nur von niedergelassenen Ärzten dokumentiert. Der sozioökonomischer Status (wie Bildungsgrad, Ehestand oder Einkommen) und Risiko-Faktoren wie Raucherstatus, Alkoholkonsum oder sportliche Aktivität sind nicht oder unvollständig erfasst.

Die OK-Behandlungsdauer wurde über die Summe der einzelnen Verordnungen von oralen Kontrazeptiva berechnet, mögliche Therapiepausen wurden nicht berücksichtigt. Die Einnahme von oralen Kontrazeptiva obliegt jedoch vermutlich Einnahmepausen, die aus der Lebenssituation - wie bestehende Schwangerschaft oder Lebensabschnitte ohne die Notwendigkeit einer Verhütung - resultieren (Cauley JA, 2005). Zusätzlich wurde keine Substanztrennung vorgenommen. Da der Einnahmegrund der oralen Kontrazeptiva nicht dokumentiert wurde, ist ebenfalls nicht bekannt, ob sich beide Kohorten hinsichtlich Therapieabsicht unterschieden. Weil zum Beispiel die Stärke des eingenommenen Östrogens nicht ausgewertet wurde, hätte dies einen nicht berücksichtigen Einfluss auf die Studie haben können. Des Weiteren wurde die Zusammensetzung der kombinierten Präparate nicht berücksichtigt. Eine Trennung, ob die Patientinnen 20 vs. 30/35 µg Ethinylestradiol eingenommen haben, wurde nicht vorgenommen. Ein wichtiger limitierender Aspekt könnte daraus resultieren, dass sich die Kontrollgruppe ausschließlich aus Patientinnen zusammensetzte, die einen Arzt besucht hatten. Obwohl die Mehrheit der Bevölkerung mindestens einmal im Jahr zum Arzt geht, wäre es möglich, dass sich diese Kohorte trotzdem von der Grundgesamtheit unterschieden hat.

Die Gesamtanzahl der exponierten Patienten war im Vergleich mit anderen Studien eher gering und könnte zu einem signifikanten Risiko führen, irrtümlicherweise zu falsch negativen Ergebnissen zu gelangen.

3.3 Schlussfolgerung

Abschließend lässt sich für beide Studien festhalten, dass der Metabolismus der Knochen hinsichtlich patientenindividuellen, monetären und gesamtgesellschaftlichen Wohlergehens noch viel Raum für tiefergehende Forschung offen lässt. Unsere Studie konnte Assoziationen finden, die darauf hindeuten, dass das Risiko für spätere Knochenbrüche bei Frauen mit längerfristiger Einnahme von oralen Kontrazeptiva signifikant gemindert war. Ebenfalls konnte bestätigt werden, dass die Therapie mit DPP-4 das Risiko von Frakturen gegenüber nicht mit DPP-4 therapierten Diabetes mellitus Typ 2 Patienten verringern konnte. Durch die vorherigen teilweise kontroversen Publikationsergebnisse wird die Notwendigkeit eines besseren Verständnisses sowohl für die Wirkmechanismen auf die Knochengesundheit als auch für eine ausführliche Beratung, Aufklärung und Betreuung der möglichen Risikogruppen hervorgehoben.

4 Literaturverzeichnis

- Barad D, Kooperberg C, Wactawski-Wende J, Liu J, Hendrix SL, Watts NB (2005). Prior oral contraception and postmenopausal fracture: a Women's Health Initiative observational cohort study. *Fertil Steril*. 2005 Aug;84(2):374-83.
- Becher H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D (2009). Validity and representativeness of the Disease Analyzer patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies. *Int J Clin Pharmacol Ther* 47:617–626.
- Berlanda N, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P (2016). Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert Opin Drug Saf* 15:21–30.
- Busse B, Bale HA, Zimmermann EA, Panganiban B, Barth HD, Carriero A, Vettorazzi E, Zustin J, Hahn M, Ager JW 3rd, Püschel K, Amling M, Ritchie RO (2013). Vitamin D Deficiency Induces Early Signs of Aging in Human Bone, Increasing the Risk of Fracture. *Sci Transl Med*. 2013 Jul 10;5(193):193ra88.
- Cauley JA (2015). Estrogen and bone health in men and women. *Steroids*. 2015 Jul;99(Pt A):11-5.
- Corson SL (1993). Oral contraceptives for the prevention of osteoporosis. *J Reprod Med*. 1993 Dec;38(12 Suppl):1015-20. Review.
- Driessen JH, van den Bergh JP, van Onzenoort HA, Henry RM, Leufkens HG, de Vries F (2016). Long-term use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of fracture: A retrospective population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Mar;19(3):421-428.
- Fitzpatrick LA. (2006). Estrogen therapy for postmenopausal osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006 Aug;50(4):705-19. Review.
- Fu J, Zhu J, Hao Y, Guo C, Zhou Z (2016). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and fracture risk: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep*. 2016 Jul 7;6:29104.

- Gani L, Reddy SK, Alsuwaigh R, Khoo J, King TFJ (2017). High prevalence of missed opportunities for secondary fracture prevention in a regional general hospital setting in Singapore. *Arch Osteoporos*. 2017 Dec;12(1):60.
- Medizin-Lexikon (2017). <https://www.gesundheit.de/lexika/medizin-lexikon/peak-bone-mass>, Stand Mai 2017; Zugriff: 4. April 2017
- Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F, Linder R (2013). The epidemiology of osteoporosis—Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int*. 2013 Jan;110(4):52-7.
- Isley MM, Kaunitz AM (2011). Update on hormonal contraception and bone density. *Rev Endocr Metab Disord*. 2011 Jun;12(2):93-106.
- Jacob L, Dreher M, Kostev K, Hadji P (2016). Increased treatment persistence and its determinants in women with osteoporosis with prior fracture compared to those without fracture. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA* 2016, 27:963–969.
- Johnell O, Kanis JA (2006). An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 17:1726.
- Kim JH, Jung MH, Lee JM, Son HS, Cha BY, Chang SA (2012). Diabetic peripheral neuropathy is highly associated with nontraumatic fractures in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Jul;77(1):51-5.
- Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P (2000). Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception*. 2000 Feb;61(2):77-82. Review.
- Kyvernitakis I, Kostev K, Kurth A, Albert US, Hadji P (2014). Differences in persistency with teriparatide in patients with osteoporosis according to gender and health care provider. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA* 2014, 25:2721–2728.

- Kyvernitakis I, Kostev K, Nassour T, Thomasius F, Hadji P (2017). The impact of depot medroxyprogesterone acetate on fracture risk: a casecontrol study from the UK. *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA* 2017, 28:291–297.
- Li X, Guo Y, Yan W, Snyder MP, Li X (2015). Metformin Improves Diabetic Bone Health by Re-Balancing Catabolism and Nitrogen Disposal. *PLoS One.* 2015 Dec 30;10(12):e0146152.
- Majima T, Komatsu Y, Yamada T, Koike Y, Shigemoto M, Takagi C, Hatanaka I, Nakao K (2005). Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int.* 2005 Aug;16(8):907-13.
- Mamza J, Marlin C, Wang C, Chokkalingam K, Idris I (2016). DPP-4 inhibitor therapy and bone fractures in people with Type 2 diabetes - A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Jun;116:288-98.
- Meisinger C, Wildner M, Stieber J, Heier M, Sangha O, Döring A (2002). Epidemiology of limb fractures. *Orthopaede* 2002; 31: 92–9.
- Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, Persson I, Ljunghall S (1999). Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study. *Lancet.* 1999 May 1;353(9163):1481-4.
- Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E (2011). Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care.* 2011 Nov;34(11):2474-6.
- Nappi C, Bifulco G, Tommaselli GA, Gargano V, Di Carlo C (2012). Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. *Contraception.* 2012 Dec;86(6):606-21
- Nuche-Berenguer B, Moreno P, Esbrit P, Dapía S, Caeiro JR, Cancelas J, Haro-Mora JJ, Villanueva-Peñacarrillo ML (2009). Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states. *Calcif Tissue Int.* 2009 Jun;84(6):453-61.

- Pscherer S, Kostev K, Dippel FW, Rathmann W (2016). Fracture risk in patients with type 2 diabetes under different antidiabetic treatment regimens: a retrospective database analysis in primary care. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016 Feb 19;9:17-23.
- Rathmann W, Kostev K (2015). Fracture risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a retrospective database analysis in primary care. *J Diabetes Complications*. 2015 Aug;29(6):766-70.
- Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Feingold KR, de Rekeneire N, Strotmeyer ES, Shorr RI, Vinik AI, Odden MC, Park SW, Faulkner KA, Harris TB (2008). Health, Aging, and Body Composition Study. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care*. 2008 Mar;31(3):391-6.
- Seidel M (2016). Krankheiten - Fraktur: Untersuchungen und Diagnose. <http://www.netdoktor.de/krankheiten/fraktur/#/fraktur-untersuchungen-und-diagnose>. Zugriff: 4. April 2017
- Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Rönnemaa T (1999). Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1999 Jul;22(7):1196-200.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). Trends in Contraceptive Use Worldwide 2015 (ST/ESA/SER.A/349).
- Vestergaard P (2009). Bone metabolism in type 2 diabetes and role of thiazolidinediones. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009, 16:125–131.
- Wiegatz I, Thaler CJ (2011). Hormonal contraception—what kind, when, and for whom? *Dtsch Arzteblatt Int* 108:495–505.
- Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N, Tanaka K, Drucker DJ, Seino Y, Inagaki N (2008). The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology*. 2008 Feb;149(2):574-9.

Abkürzungen

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical / Defined Daily Dose Classification
BMI	Body Maß Index
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DMPA	Depot Medroxyprogesteron Acetat
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitoren
EphMRA	European Pharmaceutical Market Research Association
GLP-1	Glucagon-like Peptid 1
HR	Hazard Ratio
ICD 10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, version 10
IMS DA [®]	IMS Health Disease Analyzer [®]
MRT	Magnetresonanztomographie
NPH Insulin	Neutral Protamin Hagedorn Insulin
OK	Orale Kontrazeptiva
OR	Odds Ratio
WHO	World Health Organization

Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es

- (i) das Risiko von Knochenbrüchen nach einer vorausgegangenen Einnahme oraler Kontrazeptiva im Vergleich mit Frauen, die niemals orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, zu untersuchen und
- (ii) den Einfluss von Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitoren (DPP-4i) zusätzlich zu einer initialen Metformin-Therapie auf das Risiko eines Knochenbruchs bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) in Deutschland auszuwerten.

Die Dissertation basiert auf zwei Artikeln, die im „Osteoporosis International“ publiziert worden sind.

Die orale hormonelle Verhütungsmethode ist die beliebteste und am häufigsten angewandte Verhütungsmethode: 28 % der 16-49 jährigen Frauen in Großbritannien entschieden sich 2015 für diese Methode der Verhütung. Orale Kontrazeptiva (OK) gelten als sicherste, bekannteste und einfach anwendbare Verhütungsmethode, die außer zur Vermeidung einer ungewollten Schwangerschaft auch in anderen Bereichen wie zur Behandlung von Akne oder Endometriose eingesetzt wird.

Vorliegende Studien lieferten unterscheidende Ergebnisse hinsichtlich des Einflusses von hormonellen Verhütungsmitteln. Während einige Publikationen eine mögliche positive Auswirkung auf Knochendichte durch orale Kontrazeptiva bezüglich Frakturrisiko aufzeigten, war bei anderen Studien ein erhöhtes Risiko von Osteoporose und Knochenbrüchen in Verbindung mit oralen Kontrazeptiva zu sehen.

Diabetes zählt zu den weltweit häufigsten chronischen Erkrankungen. Insgesamt leiden 8 % der globalen Bevölkerung daran. In Deutschland wird die Prävalenz, als Erwachsener an Diabetes zu erkranken, auf 10,6 % geschätzt. Die Anzahl der Todesfälle, die mit Diabetes in Verbindung gebracht werden, liegt bei ungefähr 55.000 und die Kosten pro Person belaufen sich auf \$5.300. Aus diesen Gründen ist Diabetes von entscheidender Bedeutung hinsichtlich gesundheitlicher und ökonomischer Aspekte. Bekannterweise haben Diabetes mellitus Typ 2 Patienten ein höheres Risiko, einen Knochenbruch zu erleiden. Dies kann zum einen daran liegen, dass Begleiterkrankungen, die mit Diabetes mellitus einhergehen (z.B. Retinopathie

oder Neuropathie), eine erhöhte Sturzgefahr nach sich ziehen, zum anderen aber, dass Hyperglykämien zu Veränderungen des Knochengewebes führen, die wiederum in erhöhter Instabilität der Knochen und erhöhtem Osteoporose-Risiko zum Ausdruck kommen.

Existierende Studien zeigen bislang kontroverse Ergebnisse bezüglich des Einflusses von hormonellen Verhütungsmitteln auf ein Frakturrisiko als auch bezüglich des Zusammenhangs zwischen der DPP-4-Therapie und dem Frakturrisiko.

Weitere Forschungsarbeit ist notwendig, um diese relevanten Gebiete besser zu verstehen.

Beide Analysen wurden basierend auf den Daten des IMS Disease Analyzer (IMS DA®) durchgeführt. Der IMS DA® ist eine longitudinale Datenbank, in der die Arzt- und Patientendaten retrospektiv zur Verfügung stehen. Diagnosen (ICD 10), Verordnungen (Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC)), Labordaten und demografische Informationen werden direkt aus dem Praxiscomputer in mehrfach anonymisierter Form übermittelt. Die Datenqualität und Validität werden durch zahlreiche Qualitätskriterien sichergestellt. Der Disease Analyzer war bereits Datengrundlage mehrerer Publikationen, unter anderem im Bereich Knochenbrüche.

In der ersten Publikation – einer retrospektiven Fall - Kontroll - Studie – wurde bei 6,485 Frauen das Risiko der Knochenbrüche nach einer vorausgegangenen Einnahme oraler Kontrazeptiva im Vergleich mit 6,485 Frauen, die niemals orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, in Großbritannien in 135 hausärztlichen Praxen untersucht. Frauen, die keinen Knochenbruch erlitten hatten, hatten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit früher eine Therapie mit oralen Kontrazeptiva eingenommen zu haben (OR 0,81). Das Frakturrisiko war abhängig von Alter der Frauen und Dauer der Einnahme. Ein signifikanter Effekt war am stärksten bei den 18-25 und 26-35-jährigen Frauen zu beobachten, die mindestens ein Jahr lang orale Kontrazeptiva verwendet hatten.

Der zweite Artikel fand Hinweise darauf, dass bei Diabetes mellitus Typ 2 Patienten, die in Deutschland in einer Hausarztpraxis behandelt worden sind, eine Therapie mit DPP-4 im Vergleich zu einer reinen Metformin Therapie mit einem erniedrigtem Risiko, einen Knochenbruch zu erleiden, assoziiert worden ist. Innerhalb der ersten

fünf Jahre nach initialer Metformin bzw. DPP-4-Verordnung erlitten 6,4 % der DPP-4- vs. 8,3 % der Kontroll-Patienten Knochenbrüche (log-rank p-Wert < 0,001).

Abschließend lässt sich festhalten, dass beide Analysen zwei wichtige Einflussfaktoren identifizieren konnten, die mit einem erniedrigten Risiko, einen Knochenbruch zu erleiden, assoziiert worden sind.

Summary

The aim of this work was

- (i) to compare the risk of bone fracture in women using hormonal contraception with that in women who have never used hormonal contraception in UK and
- (ii) to analyze the impact of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP4i) use on the risk of bone fracture in patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Germany.

This dissertation is based upon two articles published in *Osteoporosis International*.

The oral hormonal contraceptive is the most common method of contraception used by women, with 28 % of women aged 16–49 in the UK using it in 1015. Oral contraception (OC) is one of the safest, most easy-to-use contraceptives and is used not only to prevent unwanted pregnancy but also for treating skin disorders such as acne or gynecological diseases such as endometriosis. Existing studies have provided differing results when evaluating the impact of hormonal contraception. These include possible effects on bone mineral density (BMD), including a higher risk of osteoporosis and consequently fracture exposure.

Diabetes is one of the most frequently occurring chronic disorders in the world, and more than 8% of the global population is affected by this condition. In Germany, the prevalence of diabetes in adults is estimated at around 10.6%, the number of related deaths at approximately 55,000, and the cost per person at \$5,300. Therefore, diabetes has an important impact on both the health and the economy of this European country. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is known to be associated with an increase in the risk of developing bone fractures. This association may be explained by the fact that diabetes related comorbidities (i.e., retinopathy and neuropathy) lead to the occurrence of recurrent falls while hyperglycemia leads to an important alteration of bone tissues, indirectly resulting in increased bone fragility and osteoporosis.

Evidence concerning bone changes associated with contraceptive use and the influence of diabetes treatment on fracture risk is still ambiguous. Further research is clearly still needed in this highly interesting and relevant medical area.

Both analysis were performed on the IMS Disease Analyzer® database (DA IMS Health), which provides diagnoses, prescribed treatments, laboratory values, and demographic data obtained directly and in anonymous form from the computer systems used daily in the offices of participating doctors. The value of the data is monitored by means of numerous quality criteria that ensure that the database provides valuable information on diagnoses (ICD-10), prescriptions (Anatomical Therapeutic Chemical classification system (ATC)), and other medical records. Finally, this database has already been used in several studies focusing on fractures.

The first study - a retrospective case-control analysis – compared 6,485 women with fractures and 6,485 women without fractures from 135 general practitioner offices in the UK. Women without bone fractures were statistically more likely to have been exposed to oral contraception (OR 0.81), depending on their age and therapy duration. This effect was strongest in the age groups 18–25 and 26–35 and in patients with an OC treatment duration of more than 1 year.

The second work discovered, that in type 2 diabetes patients treated in German primary care practices, the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP4i) in combination with metformin was associated with a significant decrease in the risk of developing bone fractures compared to metformin monotherapy. Within five years of the index date, 6.4% of users and 8.3% of non-users developed bone fractures (log-rank p-value < 0.001).

Finally, as a conclusion, this work was able to identify two important impact factors, which are associated with a decrease in the risk of bone fracture.

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren:

in Frankfurt:

Prof. Dr. Kostev

in Ulm:

Dr. Bernauer

Dr. Büchele

Prof. Dr. Kesztyüs

Prof. Dr. Kratzer

Prof. Dr. Lehmann

Prof. Dr. Ressel

Prof. Dr. Reuter

Prof. Dr. Traub

Danksagung

Besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Karel Kostev, der mir stets mit Rat und Tat zur Seite stand und der mich durch schonungslose Rezension immer wieder zur Hochleistung antrieb.

Mein Dank gilt ebenfalls meinem Ehemann André, der mich vorbehaltlos unterstützte und weder Zeit noch Mühe scheute, um mir für meine Arbeit den Rücken frei zu halten.

Ich möchte mich bei meiner Mama und meiner Schwester bedanken, die stets an mich glauben und bei meinem Vater, dem heimlichen Dozent der Familie.

Zuletzt bedanke ich mich bei meiner Firma QuintilesIMS, die mir die Promotion ermöglichte.

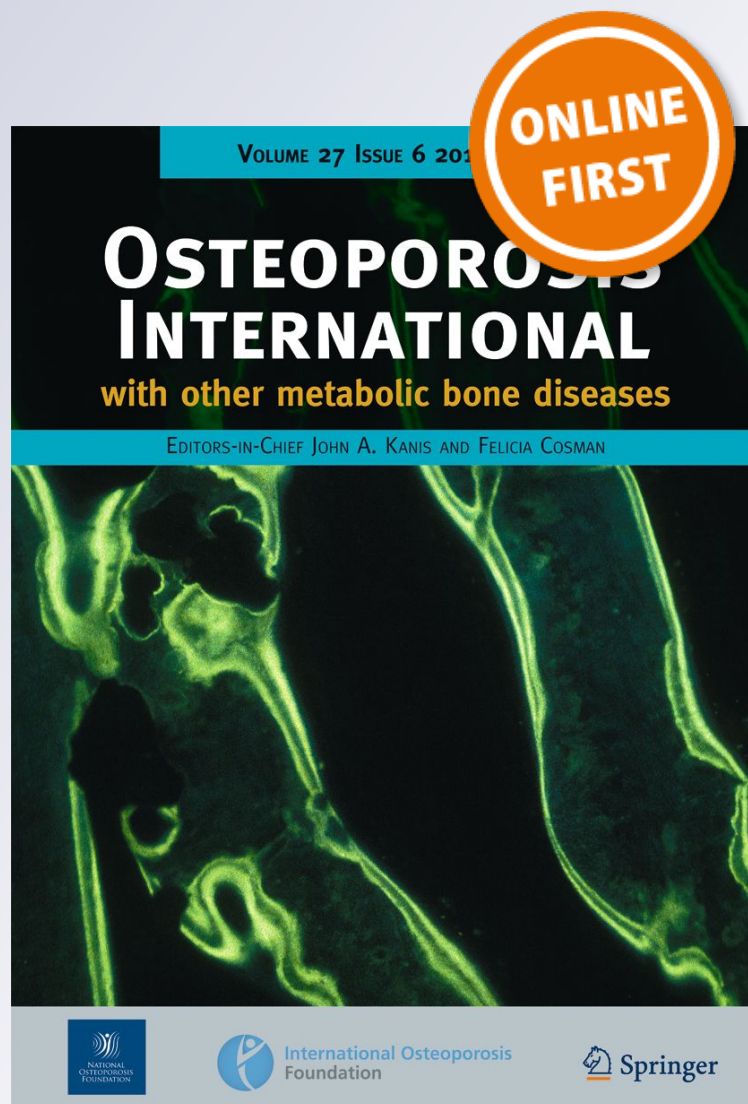
Oral contraceptive use and fracture risk—a retrospective study of 12,970 women in the UK

S. Dombrowski, L. Jacob, P. Hadji & K. Kostev

Osteoporosis International
With other metabolic bone diseases

ISSN 0937-941X

Osteoporos Int
DOI 10.1007/s00198-017-4036-x



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation. This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at link.springer.com".

Oral contraceptive use and fracture risk—a retrospective study of 12,970 women in the UK

S. Dombrowski¹ · L. Jacob² · P. Hadji³ · K. Kostev¹

Received: 21 November 2016 / Accepted: 31 March 2017

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2017

Abstract

Summary In the present retrospective case-control study, we compared 6485 women with fractures and 6485 women without fractures from 135 general practitioner offices in the UK. Women without bone fractures were statistically more likely to have been exposed to oral contraception, depending on their age and therapy duration.

Introduction The aim of this analysis was to compare the risk of bone fracture in women using hormonal contraception with that in women who have never used hormonal contraception.

Methods A total of 6485 women (mean age 37.8 years) with an initial diagnosis of fracture between January 2010 and December 2015 were identified in 135 doctors' offices in the UK Disease Analyzer database. In this nested case-control study, each case with a fracture was matched (1:1) to a control without a fracture for age, index year, and follow-up time. In total, 12,970 individuals were available for analysis. The main outcome of the study was the risk of fracture as a function of combined oral contraceptive (OC) therapy. Multivariate logistic regression models were used to determine the effect of OC therapy and its duration on the risk of fracture in the entire population and in four age-specific subgroups.

Results Women without bone fractures were significantly more likely to have used oral contraception (OR 0.81). The usage of oral contraception was associated with a significantly

lower risk of bone fracture (OR 0.81, 95% CI 0.74–0.90). This effect was strongest in the age groups 18–25 and 26–35 and in patients with an OC treatment duration of more than 1 year.

Conclusions The present study revealed that women without bone fractures were significantly more likely to have had exposure to combined oral contraception, especially where the duration of intake was at least 5 years.

Keywords Fracture risk · Oral contraceptives · UK · Women

Introduction

The oral hormonal contraceptive known simply as “the pill” became available in the UK in 1961 and has since become the most common method of contraception used by women, with 35% of women aged 16–49 in the UK using it in 2006/2007 [1]. The situation is similar in Germany, where one third of all women of childbearing age use oral contraception [2]. Oral contraception (OC) is one of the safest, most easy-to-use contraceptives and is used not only to prevent unwanted pregnancy but also for treating skin disorders such as acne or gynecological diseases such as endometriosis [3]. Various side effects, such as thrombosis, weight gain, and mood swings, are the best-known and most feared consequences of the use of oral contraception [4, 5]. However, additional factors may influence a woman's decision and willingness to use contraceptives.

Existing studies have provided differing results when evaluating the impact of hormonal contraception [6–13]. These include possible effects on bone mineral density (BMD), including a higher risk of osteoporosis and consequently fracture exposure [6]. A meta-analysis from 2015 compared 14 observational studies and stated that no overall interaction between oral contraceptive use and bone fractures was

✉ K. Kostev
kkostev@de.imshealth.com

¹ Department of Epidemiology, QuintilesIMS, Darmstädter Landstraße 108, 60598 Frankfurt am Main, Germany

² Faculty of Medicine, University of Paris 5, Paris, France

³ Department of Bone Oncology, Endocrinology and Reproductive Medicine, Nordwest Hospital, Frankfurt, Germany

detected [7]. On the other hand, a study published in 2014 found that using the combined oral contraceptive (COC) had several medical and gynecological benefits beyond its intended purpose as a contraceptive, including a favorable influence on bone mineral density [8]. Another 2014 publication updating the use, risk, and benefits of COC outlined the improved bone health conditions that the treatment produced in peri- and postmenopausal women [9]. Furthermore, another evaluation completed in 2013 indicated that COC containing estrogen had various effects on the bones [10]. While adult and perimenopausal users benefit from ingesting estrogen, the COC has been shown to have a negative impact on peak bone mass development in adolescent girls. The earlier they begin using COC, the more significant the impact [10].

Evidence concerning bone changes associated with contraceptive use and the influence of hormone treatment on fracture risk is still ambiguous. Further research is clearly still needed in this highly interesting and relevant medical area.

The aim of the present analysis is to compare the risk of bone fracture in women using hormonal contraception with that in women who have never used hormonal contraception.

Methods

Database

The IMS Disease Analyzer® database (DA IMS Health) provides diagnoses, prescribed treatments, laboratory values, and demographic data obtained directly and in anonymous format from the computer systems used daily in the offices of participating doctors. The value of the data is monitored by means of numerous quality criteria that ensure that the database provides valuable information on diagnoses (ICD-10), prescriptions (Anatomical Therapeutic Chemical classification system (ATC)), and other medical records [14]. Reviews include checks for the latest coding behavior, gapless documentation, and linkage between diagnoses and prescriptions, for example. The selection of physicians in the DA database complies with representativeness objectives [14]. Finally, this database has already been used in several studies focusing on fractures [15–18].

Study population

All women with an initial diagnosis of fracture (ICD-10: S02, S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92, T02, T08, T10, T12, T142, M80) (Table 1) between January 2010 and December 2015 were identified at 135 doctors' offices in the UK Disease Analyzer database. To prevent data bias, patients with documented diagnoses of osteoporosis (ICD-10: M81) were excluded from the analysis. Moreover, patients who had received progestin-only oral

Table 1 ICD codes used in the study

ICD-10 code	ICD-10 text
Fractures	
M80	Osteoporosis with pathological fracture
S12	Fracture of cervical vertebra and other parts of neck
S22	Fracture of rib(s), sternum, and thoracic spine
S32	Fracture of lumbar spine and pelvis
S42	Fracture of shoulder and upper arm
S52	Fracture of forearm
S62	Fracture at wrist and hand level
S72	Fracture of femur
S82	Fracture of lower leg, including ankle
S92	Fracture of foot and toe, except ankle
T02	Fractures involving multiple body regions
T08	Fracture of spine, level unspecified
T10	Fracture of upper limb, level unspecified
T12	Fracture of lower limb, level unspecified
T14.2	Fracture of unspecified body region
Other diagnoses	
C795	Malignant neoplasm of bone/bone marrow
E00-07	Thyroid gland/thyroid hormone
E10	Insulin-dependent diabetes mellitus
E11	Non-insulin-dependent diabetes mellitus
E14	Unspecified diabetes mellitus
E28.3	Primary ovarian failure
F01	Vascular dementia
F03	Unspecified dementia
F50.0, F50.1	Anorexia nervosa
G30	Alzheimer's disease
G40	Epilepsy
M81	Osteoporosis without pathological fracture
M83	Adult osteomalacia
M84	Disorders of continuity of bone
M85	Other disorders of bone density and structure
M88	Paget's disease of bone
N80	Endometriosis
R63	Symptoms and signs concerning anorexia nervosa

contraceptive drugs were excluded from the analyses as these contraceptive agents have been linked to bone loss [Isley]. After individual 1:1 matching based on age, index year, and the follow-up time for each patient, a healthy control case was matched to each case with a diagnosis of fracture. Once this process was complete, 6485 cases of fracture exposure and 6485 control patients were included in the analysis (Fig. 1).

Outcomes and variables

The risk of bone fracture was evaluated with respect to the use or non-use of oral contraception (OC). In addition to this

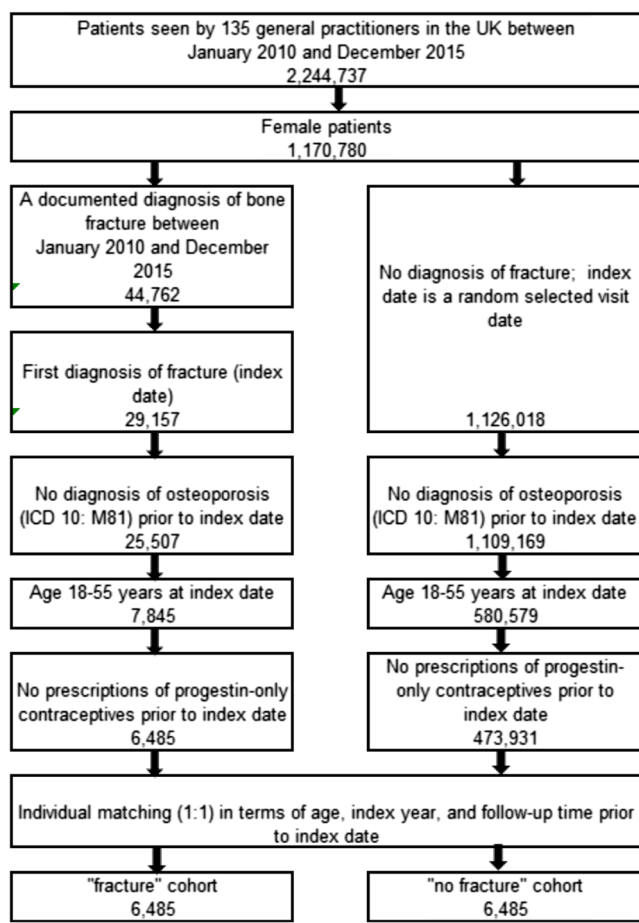


Fig. 1 Selection of study patients

division, the duration of treatment (<1, 2–3, 4–5, and >5 years) and the age group (18–25, 26–35, 36–45, and 46–55) were also taken into account.

Descriptive and clinical variables were investigated for the purpose of comparing the groups. The demographic variables included the following: age at event, BMI (classified into BMI <20, BMI 20–25, BMI >25–30, and BMI >30; values higher than 50 and lower than 15 were considered missing), and smoking status (smoker, ex-smoker, and never-smoker). The clinical variables included the following diagnoses: alcohol abuse (ICD-10: F10), diabetes (ICD-10: E10, E11, E14), malignant neoplasm of bone/bone marrow (ICD-10: C795), disorders of bone density (ICD-10: M83, M84, M85), dementia/Alzheimer’s disease (ICD-10: F01, F03, G30), thyroid disorders (ICD-10: E0), anorexia nervosa (ICD-10: R63, F500, F501), premature menopause (ICD-10: E283), epilepsy (ICD-10: G40), endometriosis (ICD-10: N80), and Paget’s disease of bone (ICD-10: M88). The use of corticosteroid treatment was also monitored (ATC: H02A, H02B).

Statistical analysis

The statistical measures for the matched case and control group consisted of descriptive analyses for demographic and clinical variables. Mean, SD, median, and minimum–maximum values were calculated for age and BMI, while shares were calculated for the other variables. The risk of fracture was evaluated using a multivariate logistic model based on patient characteristics using odds ratios (OR) and confidence intervals of 95% (CI). Logistic regression models were adjusted for smoking status, BMI, diagnoses of alcohol abuse, diabetes (%), bone density disorder, dementia/Alzheimer’s, thyroid disorder, anorexia nervosa, premature menopause, epilepsy, endometriosis, and corticosteroid treatment. *P* values <0.05 were considered statistically significant. Data was analyzed using version 9.3 of the SAS statistical software.

Results

Patient characteristics

The characteristics of both groups—case and control—are displayed in Table 2. The mean age was 37.8 years in both the case and control cohorts, but there was a significant difference between both cohorts regarding smoking. In the case cohort, 44.6% of patients were smokers vs. 32.2% in the control cohort. Alcohol abuse, diabetes, bone density disorder, anorexia nervosa, and epilepsy were significantly more common in the cohort of bone fracture patients.

Risk of bone fracture based on use of oral hormonal contraception

Women without bone fractures were significantly more likely to have used oral contraception (OR 0.81, 95% CI 0.74–0.90 and *p* value <0.001). Moreover, our analysis found that the risk of bone fracture was significantly associated with smoker status, ex-smoker status, and the co-diagnosis of alcohol abuse, as well as bone density disorder, epilepsy, diabetes, and anorexia nervosa (Table 3).

Including duration of contraception use provided more detailed insight into the relationship between fracture and OC use, revealing that use of oral hormonal contraception was only associated with a significantly lower risk of developing bone fracture in patients that had used this contraceptive method for a period longer than 1 year. Moreover, the longer the OC therapy duration, the more likely it was that those women did not develop bone fractures (Table 4).

Table 2 Basic characteristics of study patients

Variable	Patients with bone fracture	Patients without bone fracture	<i>p</i> value
Number of patients	6485	6485	
Age (mean, SD)	37.8 (11.7)	37.8 (11.7)	1.000
Age 18–25 (%)	21.2	21.2	1.00
Age 26–35 (%)	21.6	21.6	1.00
Age 36–45 (%)	22.9	22.9	1.000
Age 46–55 (%)	34.3	34.3	1.000
Smoker (%)	44.6	32.2	<0.01
Ex-smoker (%)	15.0	14.6	0.52
Never-smoker (%)	40.4	53.2	<0.01
BMI (mean, SD)	26.2 (6.0)	25.9 (6.0)	<0.01
Alcohol abuse (%)	3.3	1.2	<0.01
Diabetes (%)	2.9	1.7	<0.01
Malignant neoplasm of bone (%)	0.0	0.0	0.08
Bone density disorder (%)	1.1	0.4	<0.01
Dementia/Alzheimer's (%)	0.0	0.0	0.65
Thyroid disorder (%)	5.7	5.4	0.44
Anorexia nervosa (%)	8.0	6.3	<0.01
Premature menopause (%)	0.6	0.4	0.06
Epilepsy (%)	2.4	1.2	<0.01
Endometriosis (%)	1.9	1.5	0.14
Paget's disease of bone (%)	0.0	0.0	–
Corticosteroid treatment (%)	14.7	13.6	0.07

The inclusion of age groups revealed another dimension of the data, with only the 18–25 and 26–35 age groups exhibiting significant outcomes (Table 5). When age groups and duration of contraception use were combined, the data indicated that the 18–25 and 26–35 age groups benefited most from an OC treatment duration of at least 1 year, followed by women aged 36–45 who had used OC for at least 5 years with regard to subsequently developing bone fractures (Table 5).

Discussion

This retrospective study based on UK data demonstrated that women without fractures were more likely to have had exposure to OC treatment than women with fractures. These results are in line with a Swedish case-control study showing that prior OC treatment in postmenopausal women led to about a 25% lower risk of hip fracture [19].

Table 3 Risk of bone fracture based on possible influence of contraception and concomitant health status: multivariate logistic model

Variables ^a	Odds ratio (95% CI) ^b	<i>p</i> value
Oral contraception user versus no oral contraception user	0.81 (0.74–0.90)	<0.001
Smoker versus never-smoker	1.66 (1.49–1.84)	<0.001
Ex-smoker versus smoker	1.26 (1.11–1.47)	<0.001
Alcohol abuse versus no alcohol abuse	2.28 (1.64–3.16)	<0.001
Diabetes versus no diabetes	1.35 (1.04–1.79)	0.026
Bone density disorder versus no disorder	1.93 (1.13–3.31)	0.017
Epilepsy versus no epilepsy	1.40 (1.00–1.96)	0.049
Anorexia nervosa versus no anorexia nervosa	1.31 (1.12–1.55)	0.001

^a Only co-variables with significant effect are displayed

^b Logistic regression model adjusted for smoking status, BMI, diagnosis of alcohol abuse, diabetes (%), bone density disorder, dementia/Alzheimer's, thyroid disorder, anorexia nervosa, premature menopause, epilepsy, endometriosis, and corticosteroid treatment

Table 4 Risk of bone fracture based on the possible influence of contraception and concomitant health status by duration of use: multivariate logistic model

Variables	Odds ratio (95% CI) ^a	p value
Oral contraception use ≤1 year vs. never used	0.92 (0.82–1.04)	0.184
Oral contraception use 2–3 years vs. never used	0.81 (0.71–0.93)	0.003
Oral contraception use 4–5 years vs. never used	0.79 (0.65–0.94)	0.008
Oral contraception use >5 years vs. never used	0.62 (0.53–0.74)	<0.001

^a Logistic regression model adjusted for smoking status, BMI, diagnosis of alcohol abuse, diabetes (%), bone density disorder, dementia/Alzheimer's, thyroid disorder, anorexia nervosa, premature menopause, epilepsy, endometriosis, and corticosteroid treatment

Furthermore, the present study showed that the absence of bone fractures was associated with significantly longer treatment durations, starting at over 1 year. The results support previous studies investigating estrogen therapy as a means of treating postmenopausal osteoporosis, which showed that the duration of estrogen treatment was important in producing the desired effect of improved bone health [20].

In the present study, the association between bone fractures and the use of OC therapy was found to depend on age group, whereby bone fractures were least common in OC users in the

Table 5 Risk of bone fracture based on possible influence of contraception and concomitant health status by age group and duration of use: multivariate logistic model

Patient age	Duration of OC use	Odds ratio (95% CI) ^a	p value
Age 18–25	Total	0.62 (0.48–0.79)	<0.001
	≤1 year	0.76 (0.57–1.03)	0.073
	2–3 years	0.61 (0.45–0.82)	0.001
	4–5 years	0.45 (0.30–0.67)	<0.001
	>5 years	0.31 (0.15–0.65)	0.002
Age 26–35	Total	0.65 (0.52–0.81)	<0.001
	≤1 year	0.83 (0.62–1.09)	0.181
	2–3 years	0.62 (0.46–0.83)	0.001
	4–5 years	0.71 (0.50–1.00)	0.053
	>5 years	0.44 (0.32–0.61)	<0.001
Age 36–45	Total	0.85 (0.70–1.04)	0.123
	≤1 year	0.90 (0.69–1.17)	0.437
	2–3 years	0.95 (0.72–1.24)	0.686
	4–5 years	0.97 (0.67–1.39)	0.849
	>5 years	0.67 (0.50–0.89)	0.006
Age 46–55	Total	1.00 (0.85–1.17)	0.980
	≤1 year	1.04 (0.86–1.26)	0.683
	2–3 years	0.98 (0.77–1.26)	0.878
	4–5 years	1.00 (0.71–1.40)	0.989
	>5 years	0.89 (0.65–1.21)	0.440

^a Logistic regression model adjusted for smoking status, BMI, diagnosis of alcohol abuse, diabetes (%), bone density disorder, dementia/Alzheimer's, thyroid disorder, anorexia nervosa, premature menopause, epilepsy, endometriosis, and corticosteroid treatment

18–25 and 26–35 age groups. Earlier publications revealed the importance of a woman's age while taking OC [10, 21, 22]. Studies most frequently split subjects into adolescent, premenopausal, and postmenopausal women. A positive impact on BMD was detected for perimenopausal women using combined oral contraceptive (COC) [10]. On the other hand, the use of COC was shown to have an unfavorable impact in adolescent women. It was suggested that the peak bone mass, which is essential for healthy bone growth [10], had not yet been achieved in these young women. In 2005, a study was performed to investigate bone fractures with possible association of previous use of oral contraception in postmenopausal women. In that study, the outcomes did not confirm our results that past OC use protects against later fractures. In comparison to the present study, the evaluation was based on self-reporting and the investigated population was older (50–79 years) [23].

The reason for the positive impact of OC use on bone fracture risk may lie in the higher bone density of women taking OC. Several studies have been performed to investigate the effect of OC treatment on bone mineral density. In 1993, an investigation of bone mass disclosed a 2–3% higher bone density in women with a history of OC. However, this study fell short of recommending a protective dose of estrogen, and long-term duration of OC treatment had not yet been evaluated [21]. The evaluation of 13 studies in 2000 compared low-level OC use and BMD values, identifying nine studies that indicated positive effects of OC use based on the BMD result. Although the remaining four studies did not show any association, they did not detect any decrease in BMD [11]. In 2006, estrogen was proven to have the ability to prevent fractures [20]. Nonetheless, the appropriate duration of estrogen treatment required to produce a positive effect on BMD remained unclear. Five years later, an overview of studies investigating hormonal contraception and its impact on bone density was performed [24]. The outcome was inconsistent with that of other comparable studies. The main focus was on depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) and on the age groups of adolescent, premenopausal, and postmenopausal women. In 2012, a meta-analysis was performed with bone fracture as the identified outcome [22]. An important aspect concerning the choice of methodology was highlighted in the studies

published in 2011 and 2012. Most investigations focused on BMD and not on fracture exposure. Low BMD is identified as a strong predictor of later fracture risk; however, this is only the case for postmenopausal women [24]. Low BMD values cannot accurately reflect the real risk of subsequent fracture in premenopausal women, as the relationship is still poorly understood [22]. Not every case of low BMD or osteoporosis necessarily results in bone fracture [25]. The role of estrogen in maintaining bone health was declared essential, and estrogen has been referred to as the “key regulator of bone metabolism” [25].

In addition to contraceptive behavior, other health circumstances were included in this study to provide a clearer picture of what factors were likely present in women who had bone fractures. Frequent use of alcohol was associated with a higher risk of bone fracture and was part of this outcome. This risk has been investigated in several studies, and even “social drinkers” were shown to have a higher risk of single bone fracture exposure [26]. The impact of ongoing or former tobacco use also emerged as being important. Various papers have focused on the effects of smoking on bone health, especially in patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [27]. The diagnosis of low bone mineral density, a known parameter for risk of fracture, had a significant association with the incidence of bone fracture [25]. As anorexia nervosa often starts in adolescent girls, and due to the related malnutrition during that period, this disorder has a negative impact on the achievement of peak bone mass and results in an increased risk of developing bone density disorder [28, 29]. The diagnosis of epilepsy and its treatment seem to have a negative influence on bone health and bone fracture as a possible consequence [30, 31]. Again, the young age of therapy onset might affect the healthy development of bone structure in these cases. Therefore, the significant association between bone fracture and epilepsy reported herein was in line with other studies analyzing the connection between epilepsy and bone fracture [32]. Finally, diabetes mellitus was identified as a co-factor associated with a higher risk of bone fracture. This was previously confirmed by several studies, in which diabetes has been shown to have a negative impact on bone health [33, 34].

A major weakness of retrospective studies is that several important variables are usually not available. This study has a retrospective design and was subject to the following limitations. First, the duration of treatment was calculated as the sum of single oral contraceptive prescription durations and did not take into consideration any possible treatment gaps. However, OC is a treatment that can easily be discontinued and restarted during the lifetime of a woman, for example during pregnancy or when no contraception is necessary due to single life episodes [25]. Second, no substance splits were performed. Third, as the reason for the OC intake was not investigated, we did not know whether the cohorts differed

in terms of initial treatment purpose with regard to OC treatment; thus, the disregarded strength of the estrogen taken, for example, may have had an uninvestigated influence. Moreover, no information was available as to whether the combined preparations that the subjects received contained 20 vs. 30/35 µg of ethinyl estradiol. Furthermore, information on physical activity/exercise, socio-economic status, and marital status of patients was lacking. Another limitation was that the control group only included patients visiting physicians. Even if the majority of people visit general practitioners each year, including only these patients may not accurately reflect the general population. Finally, the types of fractures were not investigated in detail, and the cause of fracture was not documented.

In conclusion, the present study revealed that women without bone fractures were significantly more likely to have had exposure to oral contraception, especially where the duration of intake was at least 5 years. Considering that bone fracture is less likely to affect younger women and that the majority of the existing studies focus on bone density and not on bone fracture, our findings indicating a decreased risk of bone fracture in women using OC warrant close attention. A follow-up investigation of the impact of OC use on fracture risk depending on OC dose is needed to gain further knowledge in this area.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest None.

References

1. The Family Planning Association (2007) Contraception: patterns of use factsheet. Accessed on 11/10/2016
2. Wiegratz I, Thaler CJ (2011) Hormonal contraception—what kind, when, and for whom? *Dtsch Arzteblatt Int* 108:495–505. doi:10.3238/arztebl.2011.0495quiz 506
3. Berlanda N, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P (2016) Safety of medical treatments for endometriosis. *Expert Opin Drug Saf* 15:21–30. doi:10.1517/14740338.2016.1121991
4. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K (2014) Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception* 89:253–263. doi:10.1016/j.contraception.2014.01.023
5. Lopez LM, Ramesh S, Chen M, Edelman A, Otterness C, Trussell J, Helmerhorst FM (2016) Progestin-only contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. doi:10.1002/14651858.CD008815.pub4
6. Lopez L (2015) Hormonal birth control and fracture risk in observational studies. *Cochrane Database*. http://www.cochrane.org/CD009849/FERTILREG_hormonal-birth-control-and-fracture-risk-observational-studies
7. Lopez LM, Chen M, Mullins S, Curtis KM, Helmerhorst FM (2012) Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev*. doi:10.1002/14651858.CD009849.pub2

8. Caserta D, Ralli E, Matteucci E, Bordi G, Mallozzi M, Moscarini M (2014) Combined oral contraceptives: health benefits beyond contraception. *Panminerva Med* 56:233–244
9. Dragoman MV (2014) The combined oral contraceptive pill—recent developments, risks and benefits. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 28:825–834. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.06.003
10. Trémollières F (2013) Impact of oral contraceptive on bone metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 27:47–53. doi:10.1016/j.beem.2012.09.002
11. Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P (2000) Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception* 61:77–82
12. Herrmann M, Seibel MJ (2010) The effects of hormonal contraceptives on bone turnover markers. *Clin Endocrinol* 72:571–583
13. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2006) Oral contraceptive use and risk of fractures. *Contraception* 73:571–576
14. Becher H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D (2009) Validity and representativeness of the “Disease Analyzer” patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies. *Int J Clin Pharmacol Ther* 47:617–626
15. Kyvernitakis I, Kostev K, Nassour T, Thomasius F, Hadji P (2016) The impact of depot medroxyprogesterone acetate on fracture risk: a case-control study from the UK. *Osteoporos Int*. doi:10.1007/s00198-016-3714-4
16. Pscherer S, Kostev K, Dippel FW, Rathmann W (2016) Fracture risk in patients with type 2 diabetes under different antidiabetic treatment regimens: a retrospective database analysis in primary care. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 9:17–23. doi:10.2147/DMSO.S101370
17. Bohlken J, Jacob L, Schaum P, Rapp M, Kostev K (2015) Hip fracture risk in patients with dementia in German primary care practices. *Dementia*. doi:10.1177/1471301215621854
18. Schimdt N, Jacob L, Coleman R, Kostev K, Hadji P (2016) The impact of treatment compliance on fracture risk in women with breast cancer treated with aromatase inhibitors in the United Kingdom. *Breast Cancer Res Treat* 155:151–157. doi:10.1007/s10549-015-3661-3
19. Michaëlsson K, Baron JA, Farahmand BY, Persson I, Ljunghall S (1999) Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study. *Lancet Lond Engl* 353:1481–1484. doi:10.1016/S0140-6736(98)09044-8
20. Fitzpatrick LA (2006) Estrogen therapy for postmenopausal osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 50:705–719
21. Corson SL (1993) Oral contraceptives for the prevention of osteoporosis. *J Reprod Med* 38:1015–1020
22. Nappi C, Bifulco G, Tommaselli GA, Gargano V, Di Carlo C (2012) Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. *Contraception* 86:606–621. doi:10.1016/j.contraception.2012.04.009
23. Barad D, Kooperberg C, Wactawski-Wende J, Liu J, Hendrix SL, Watts NB (2005) Prior oral contraception and postmenopausal fracture: a Women’s Health Initiative observational cohort study. *Fertil Steril* 84(2):374–383
24. Isley MM, Kaunitz AM (2011) Update on hormonal contraception and bone density. *Rev Endocr Metab Disord* 12:93–106. doi:10.1007/s11154-011-9180-6
25. Cauley JA (2015) Estrogen and bone health in men and women. *Steroids* 99:11–15. doi:10.1016/j.steroids.2014.12.010
26. Marley WD, Kelly G, Thompson NW (2015) Alcohol-related fracture admissions: a retrospective observational study. *Ulster Med J* 84:94–97
27. Duckers JM, Evans BAJ, Fraser WD, Stone MD, Bolton CE, Shale DJ (2011) Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 12:101. doi:10.1186/1465-9921-12-101
28. Jagielska GW, Przedlacki J, Bartoszewicz Z, Racicka E (2016) Bone mineralization disorders as a complication of anorexia nervosa—etiology, prevalence, course and treatment. *Psychiatr Pol* 50:509–520. doi:10.12740/PP/59289
29. Thornton D, Gordon CM (2016) Restrictive eating disorders and skeletal health in adolescent girls and young women. *Calcif Tissue Int*. doi:10.1007/s00223-016-0164-0
30. Fan H-C, Lee H-S, Chang K-P, Lee Y-Y, Lai H-C, Hung P-L, Lee H-F, Chi C-S (2016) The impact of anti-epileptic drugs on growth and bone metabolism. *Int J Mol Sci* 17:1242. doi:10.3390/ijms17081242
31. Lin C-M, Fan H-C, Chao T-Y, Chu D-M, Lai C-C, Wang C-C, Chen S-J (2016) Potential effects of valproate and oxcarbazepine on growth velocity and bone metabolism in epileptic children—a medical center experience. *BMC Pediatr* 16:61. doi:10.1186/s12887-016-0597-7
32. Petty SJ, Wilding HW, Wark JD (2016) Osteoporosis associated with epilepsy and the use of anti-epileptics—a review. *Curr Osteoporos Rep* 14:54–65. doi:10.1007/s11914-016-0302-7
33. Rathmann W, Kostev K (2015 Aug) Fracture risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a retrospective database analysis in primary care. *J Diabetes Complicat* 29(6):766–770. doi:10.1016/j.jdiacomp.2015.05.007
34. Martinez-Laguna D, Tebe C, Javaid MK, Nogues X, Arden NK, Cooper C, Diez-Perez A, Prieto-Alhambra D (2015 Feb) Incident type 2 diabetes and hip fracture risk: a population-based matched cohort study. *Osteoporos Int* 26(2):827–833. doi:10.1007/s00198-014-2986-9

Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of bone fracture in patients with type 2 diabetes in Germany—A retrospective analysis of real-world data

S. Dombrowski¹ · K. Kostev¹ · L. Jacob²

Received: 7 January 2017 / Accepted: 10 April 2017

© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2017

Abstract

Summary In type 2 diabetes patients treated in German primary care practices, the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP4i) in combination with metformin was associated with a significant decrease in the risk of developing bone fractures compared to metformin monotherapy.

Introduction The goal of this study was to analyze the impact of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP4i) use on the risk of bone fracture in patients diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Germany.

Methods Patients with an initial prescription of metformin between 2008 and 2014 from 1262 German general practitioner practices were selected. We matched 4160 DPP4i ever users to never users (1:1) based on age, sex, diabetes duration, body mass index, index year, and physician type. The primary outcome measure was the rate of bone fractures within five years of the start of metformin or DPP-4i therapy. Time-dependent Cox regression models were used to estimate hazard ratios (HRs) for fractures as a function of the DPP4i therapy.

Results The mean age among the patients was 61.6 years (SD = 11.1 years), 59.6% were men, and 3.1% were followed in diabetologist practices. The mean diabetes duration was 1.5 years (SD = 2.4 years), HbA1c levels were 7.1% in DPP4i users and 6.6% in non-users, and body mass index was 31.5 kg/m² (SD = 5.0 kg/m²). Within five years of the index date, 6.4% of users and 8.3% of non-users developed

bone fractures (log-rank *p*-value < 0.001). Within five years of the index date, 7.4% of female and 4.7% of male users and 13.3% of female and 8.8% of male non-users were diagnosed with bone fractures (both log-rank *p*-values < 0.001). The use of DPP4i was associated with a significant decrease in the risk of developing bone fractures (all patients HR = 0.67, 95% CI 0.54–0.84; women HR = 0.72, 95% CI 0.54–0.97; men HR = 0.62, 95% CI 0.44–0.88).

Conclusion DPP4i use was associated with a decrease in the risk of bone fracture.

Keywords Bone fracture · Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors · Germany · Type 2 diabetes

Introduction

Diabetes is one of the most frequently occurring chronic disorders in the world, and more than 8% of the global population is affected by this condition [1]. In Germany, the prevalence of diabetes in adults is estimated at around 10.6%, the number of related deaths at approximately 55,000, and the cost per person at \$5300 [2]. Therefore, diabetes has an important impact on both the health and the economy of this European country.

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is known to be associated with an increase in the risk of developing bone fractures [3–5]. This association may be explained by the fact that diabetes-related comorbidities (i.e., retinopathy and neuropathy) lead to the occurrence of recurrent falls while hyperglycemia leads to an important alteration of bone tissues, indirectly resulting in increased bone fragility and osteoporosis [5–8]. Interestingly, a 2011 review and meta-analysis of 28 randomized controlled trial studies discovered that the prescription of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP4i) significantly reduced the risk of bone fractures in T2DM patients [9]. However, both Fu

✉ K. Kostev
kkostev@de.imshealth.com

¹ Epidemiology, IMS Health, Darmstädter Landstraße 108, 60598 Frankfurt am Main, Germany

² Faculty of Medicine, University of Paris 5, Paris, France

et al. and Mamza et al. showed in two other meta-analyses published in 2016 that DPP4i did not lead to a significant reduction of bone fracture risk [5, 10]. That same year, a Dutch study that included approximately 328,000 patients found similar results, as the continuous long-term use of DPP4i was not associated with a decreased probability of the risk of fracture [11].

Since the findings of the current literature are controversial, the goal of the present work was to analyze the impact of the prescription of DPP4i on the subsequent development of bone fractures in patients diagnosed with T2DM in Germany.

Methods

Database

The Disease Analyzer database (IMS HEALTH) compiles drug prescriptions, diagnoses, and basic medical and demographic data obtained directly and in anonymous format from computer systems used in the practices of general practitioners (GP) and specialists [12]. Diagnoses (ICD-10), prescriptions (Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System), and the quality of reported data have been monitored by the IMS based on a number of criteria (e.g., completeness of documentation and linkage between diagnoses and prescriptions).

In Germany, the sampling methods used for the selection of physicians' practices were appropriate for obtaining a representative database of general and specialized practices [12]. Prescription statistics for several drugs were very similar to data available from pharmaceutical prescription reports [12]. The age groups for given diagnoses in the Disease Analyzer also complied well with those in corresponding disease registries [12]. Finally, the Disease Analyzer database has already been effectively used to perform studies on osteoporosis and bone fractures [13–15].

Study population

We selected patients with an initial prescription of metformin between January 2008 and December 2014 in 1262 German GP practices. Patients were further included if they had (1) at least one documented T2DM diagnosis at baseline (ICD-10: E11); (2) an observation period of at least 365 days prior to the index date; (3) no prescription of glucose-lowering drugs (sulfonylurea, glinides, alpha-glucosidase inhibitors, glitazones, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, and insulin) prior to the index date; (4) no documentation of osteoporosis or bone fracture prior to the index date; (5) no prescription of drugs affecting bone structure and mineralization prior to the index date; and (6) no prescription of glucose-lowering drugs

(except metformin and DPP4i) between the index date and the end of follow-up (Fig. 1).

In patients who used DPP-4i additionally to metformin (DPP4i ever users), the date of initial DPP-4i prescription was defined as the index date. In patients without DPP-4i therapy (DPP4i never users), the initial prescription of metformin was defined as the index date. Finally, 4160 DPP4i ever users were matched (1:1) to never users based on age, sex, diabetes duration, body mass index, index year, and physician type.

Independent variables

Demographic data included age and gender. Clinical data included diabetes duration, type of care, HbA1c levels, body mass

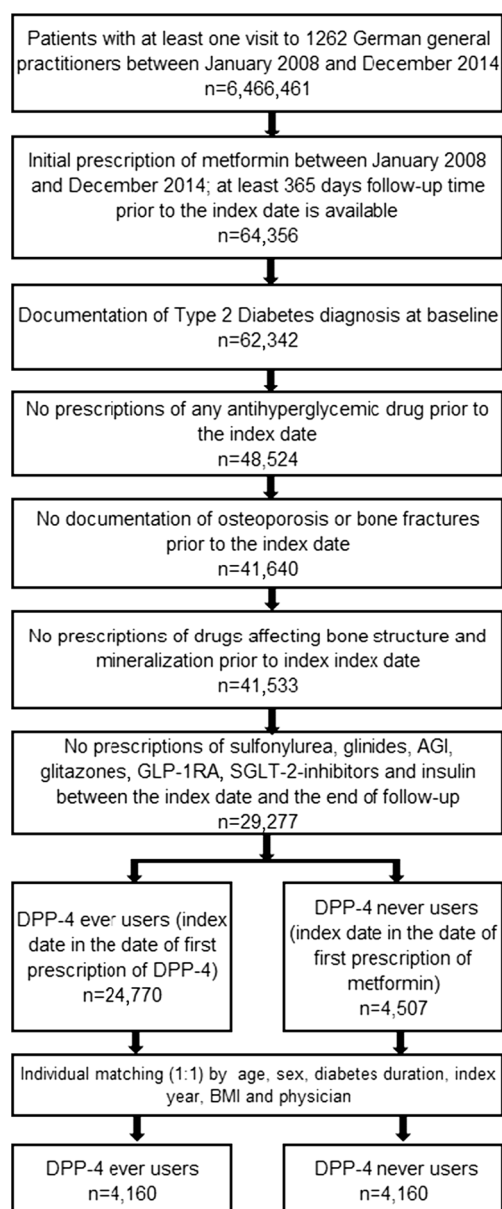


Fig. 1 Selection of study patients

index, and several following potentially concomitant disorders: hyperlipidemia (E78), hypertension (I10), macrovascular complications (myocardial infarction (I21, I22, I23, I25.2), coronary heart disease (I24, I25), stroke (I63, I64)), microvascular complications (retinopathy (E11.5), neuropathy (E11.4), and nephropathy, including renal insufficiency (E11.2, N18, N19)).

Study outcome

The primary outcome measure was the rate of bone fractures (ICD-10 codes are listed in Table 1) within five years of starting metformin therapy.

Statistical analyses

Descriptive statistics were provided, and differences in patient characteristics (DPP4i users versus non-users) were assessed using paired T-tests, Wilcoxon tests for paired samples, or McNemar's tests. The cumulative incidence of bone fracture diagnosis was analyzed for up to five years after the index date using Kaplan–Meier curves.

Multivariate time-dependent Cox regression models were fitted with incident fractures as the dependent variable. Metformin daily dose, HbA1c levels, and macro- and microvascular complications were included as co-variables. We used a time-dependent exposure definition by means of which each patient-day was classified into one of two categories (DPP-4i exposition: yes/no). DPP-4i exposure time (days) was calculated based on prescribed daily dosages and package sizes. Time-dependent hazard ratios (HRs) and 95% CIs were estimated using Cox regression models, accounting for

Table 1 ICD codes for fractures used in the study

ICD-10 code	ICD-10 text
M80	Osteoporosis with pathological fracture
S02	Fracture of skull and facial bones
S12	Fracture of cervical vertebra and other parts of neck
S22	Fracture of rib(s), sternum, and thoracic spine
S32	Fracture of lumbar spine and pelvis
S42	Fracture of shoulder and upper arm
S52	Fracture of forearm
S62	Fracture at wrist and hand level
S72	Fracture of femur
S82	Fracture of lower leg, including ankle
S92	Fracture of foot and toe, except ankle
T02	Fractures involving multiple body regions
T08	Fracture of spine, level unspecified
T10	Fracture of upper limb, level unspecified
T12	Fracture of lower limb, level unspecified
T14.2	Fracture of unspecified body region

clustering [16]. An additional multivariate Cox regression model was performed for hip fractures. A p -value < 0.05 was considered statistically significant. Analyses were carried out using SAS version 9.3.

Results

Patient characteristics are shown in Table 2. The mean age was 61.6 years (SD = 11.1 years) in both the DPP4i user group and the non-user group. Of the patients, 59.6% were men and 3.1% were patients followed in diabetologist practices. The mean diabetes duration was 1.5 years (SD = 2.4 years), HbA1c levels were 7.1 in DPP4i users and 6.6% in non-users, and body mass index was 31.5 kg/m² (SD = 5.0 kg/m²). The most frequent co-diagnosis in both groups was hypertension (DPP4i users 73.9%, and non-users 77.8%). The mean daily metformin dose (based on the whole therapy time period) was significantly higher in DPP-4i ever users than DPP-4i never users (869 versus 821 mg).

Figure 2 displays the Kaplan–Meier curves of bone fracture diagnosis in DPP4i ever users and never users. Within five years of the index date, 6.4% of users and 8.3% of non-users developed bone fractures (log-rank p -value < 0.001). Figure 3 shows the shares of different fractures. Fractures of rib(s), sternum, and

Table 2 Baseline characteristics of type 2 diabetes patients included in this study

Variables	DPP4i users	DPP4i non-users
N	4160	4160
Age (years)	61.6 (11.1)	61.6 (11.1)
Diabetes duration (years)	1.5 (2.4)	1.5 (2.4)
Men	59.6	59.6
Diabetologist care	3.1	3.1
Baseline diagnoses (%)		
Hyperlipidemia	48.7*	51.9*
Hypertension	73.9*	77.8*
Macrovascular complications	26.4	27.5
Microvascular complications	10.8	10.5
HbA1c at baseline (in %)	7.1 (0.9)*	6.6 (0.8)*
Body mass index at baseline (kg/m ²)	31.5 (5.0)	31.5 (5.0)
Daily dose of metformin per day (mg)	869 (164)*	821 (207)*

Data are means (SD) or percentages (%)

Macrovascular complications are myocardial infarction, coronary heart disease, and stroke

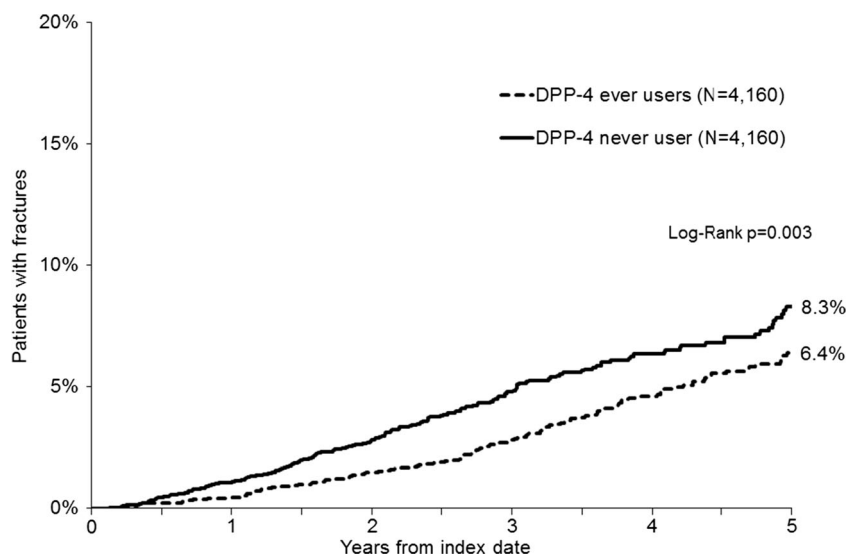
Microvascular complications are retinopathy, nephropathy, and neuropathy

Other glucose-lowering agents are glinides or alpha-glucosidase inhibitors

To convert HbA1c from % to mmol/mol, multiply by 10.93 and subtract 23.50

* p values < 0.05 (paired T-tests, McNemar's tests)

Fig. 2 Kaplan–Meier curves for time to fracture diagnosis in primary care type 2 diabetes patients as a function of the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors



thoracic spine were the most frequent, with 19% of fractures in DPP-4i ever users and 20% in DPP-4i never users. Kaplan–Meier curves of bone fracture diagnosis for women in the DPP4i group and non-DPP4i group are shown in Fig. 4 and those for men in Fig. 5. Within five years of the index date, 7.4% of female and 4.7% of male users and 13.3% of female and 8.8% of male non-users developed bone fractures (both log-rank p -values < 0.001). The results of the time-dependent Cox regression models are displayed in Table 3. The use of DPP4i was associated with a significant decrease in the risk of developing bone fractures (all patients HR = 0.67; 95% CI 0.54–0.84; women HR = 0.72, 95% CI 0.54–0.97; men HR = 0.62, 95% CI 0.44–0.88). In contrast, microvascular complications were found to be risk factors for the diagnosis of bone fractures (HRs ranging from

1.17 to 1.75). Further analysis showed the use of DPP4i to also be associated with a significant decrease in the risk of developing hip fractures (all patients HR = 0.63, 95% CI 0.41–0.85).

No significant effect was found for other variables including daily metformin dose.

Discussion

The present retrospective study, which included 9014 German T2DM patients treated with metformin, found that bone fractures were significantly less frequent in DPP4i users than in non-users. Furthermore, Cox regression models showed that the prescription of DPP4i was associated with a major decrease in the risk of developing bone fractures. In contrast,

Fig. 3 Fracture types in DPP-4i ever users and DPP-4i never users

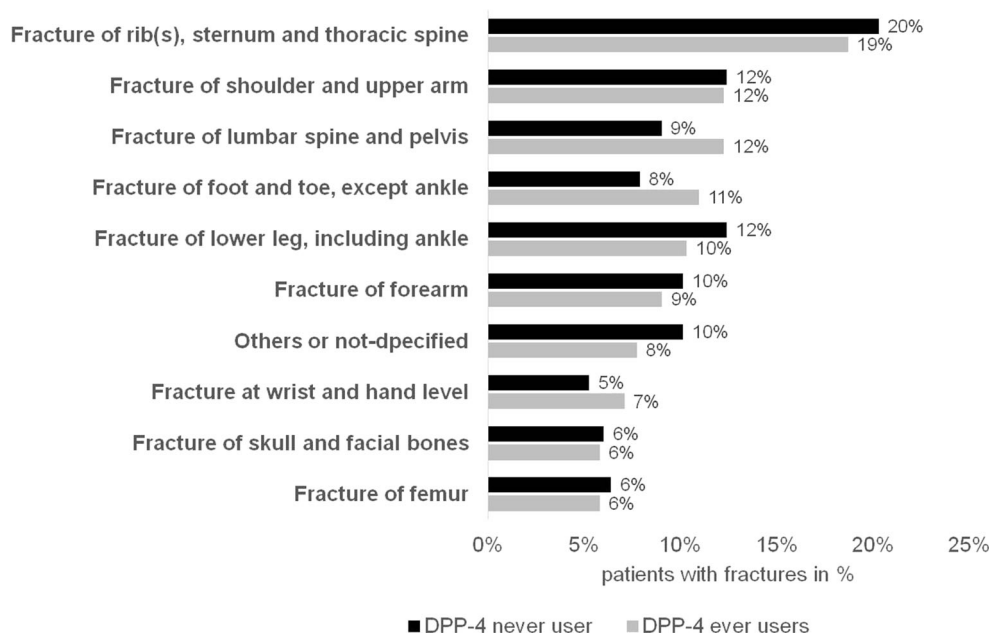
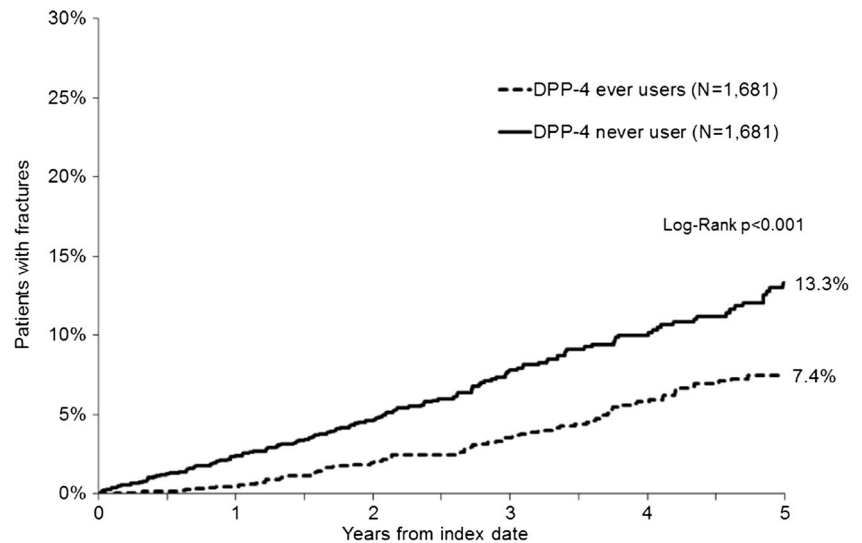


Fig. 4 Kaplan–Meier curves for time to fracture diagnosis in primary care female type 2 diabetes patients as a function of the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors



microvascular complications were risk factors for the diagnosis of these fractures.

For several years, T2DM has been known to indirectly lead to an increase in the likelihood of developing bone fractures. In 2005, Majima and colleagues discovered that bone mineral density and Z-score of distal radius were lower in people with T2DM than in controls, although results were not significant at the lumbar spine and the femoral neck [17]. Later, a 2007 meta-analysis underlined the fact that patients with diabetes were at a particular risk of hip fracture [18]. As bone mineral density was increased in T2DM patients, the authors further suggested that the association between bone fracture and T2DM may involve other factors that need to be better understood. Several German studies have further found a positive relation between T2DM and fractures. In a 2015 study including almost 300,000 primary care patients diagnosed with T2DM and 300,000 non-diabetic controls, Rathmann and

Kostev discovered that diabetes was related to a 1.36-fold increase in the probability of being subsequently diagnosed with fractures [19]. One year later, Pscherer et al. estimated that long-term therapy with insulin glargine leads to a significant decrease in the risk of bone fracture when compared to NPH insulin [20]. Interestingly, it was also estimated that the use of metformin has an osteogenic effect both in vivo and in vitro, which may potentially be mediated by the expression of osteoblast-specific transcription factor Runx2/Cbfa1 and the activation of AMPK [21]. These results suggest that anti-diabetic treatments may play an important role in preventing these adverse outcomes.

However, an important debate about the impact of the prescription of DPP4i on the risk of fracture in patients affected by T2DM has been taking place for the past decade. In a 2011 meta-analysis of 28 randomized clinical trials that included more than 21,000 patients, Monami et al. estimated that the use of DPP4i

Fig. 5 Kaplan–Meier curves for time to fracture diagnosis in primary care male type 2 diabetes patients as a function of the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors

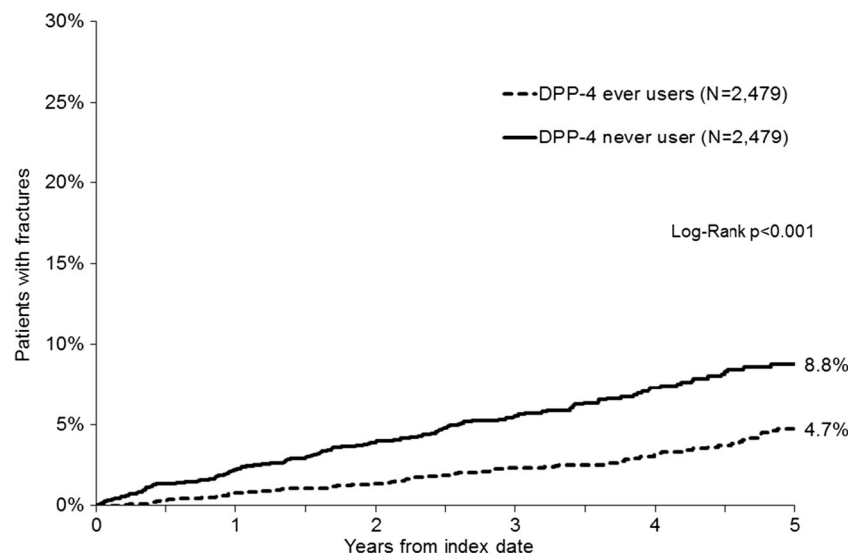


Table 3 Association between the use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and the risk of fracture in German type 2 diabetes patients: time-dependent Cox regression analyses

Variables	All patients		Female patients		Male patients	
	Hazard ratio (95% CI)*	<i>p</i> value	Hazard ratio (95% CI)*	<i>p</i> value	Hazard ratio (95% CI)*	<i>p</i> value
Model 1: all fractures						
DPP-4i therapy vs no therapy	0.67 (0.54–0.84)	<0.001	0.72 (0.54–0.97)	0.028	0.62 (0.44–0.88)	0.007
Microvascular complications	1.42 (1.13–1.77)	0.002	1.75 (1.30–2.36)	<0.001	1.17 (0.84–1.64)	0.354
	0.5					
Model 2: hip fractures						
DPP-4i therapy vs no therapy	0.43 (0.21–0.91)	0.032	0.51 (0.20–1.05)	0.082	0.35 (0.10–1.43)	0.153
Microvascular complications	2.67 (1.63–4.37)	0.004	2.92 (1.65–5.15)	<0.001	2.55 (1.05–6.99)	0.032

*Stepwise Cox regression models adjusted for daily metformin dose, baseline HbA1c, macro- and microvascular complications, hypertension, and hyperlipidemia; only variables with a significant effect are displayed

reduced the risk of bone fracture in T2DM patients when compared with placebo or other treatments (Mantel-Haenszel odds ratio being equal to 0.60 and 0.56, *p*-values < 0.05) [9]. Even though the findings of such randomized clinical trials are of particular importance for glucose-lowering therapies in the context of diabetes, their main outcome is not the incidence of bone fracture. Furthermore, the duration of these studies, which is often short, does not allow for proper analysis of the occurrence of bone fractures. Therefore, the findings of such works must be interpreted with great caution. That being said, it is suggested that the protective effects of DPP4i may be explained by the increase in circulating GLP-1 and gastric intestinal polypeptide levels, proteins known to be involved in the homeostasis of bone metabolism [9, 22]. In 2008, Yamada and colleagues found in a murine model that endogenous GLP-1 receptor signaling plays a key role in the control of bone resorption [22]. The authors further hypothesized that such effects are mediated through a calcitonin-dependent pathway. One year later, Nuche-Berenguer et al. estimated in different diabetic rat models that GLP-1 displays an insulin-independent anabolic effect on bone, highlighting its potential use as a therapeutic agent for improving bone formation in people affected by glucose intolerance [23]. Even if GLP-2 is less sensitive to DPP-4i degradation than GLP-1 [24], it is likely that the positive impact of the use of DPP-4i on fracture risk is also explained by GLP-2's effect on bone mineral density. In 2009, Henriksen and colleagues discovered that a four-month prescription of GLP-2 led to a significant decrease in bone resorption without suppressing bone formation [25]. In line with the findings of the 2011 meta-analysis [9], the present German study underlined the fact that DPP4i users had a lower risk of bone fracture than non-users. As metformin is known to have a positive impact on osteogenesis, it is possible that the risk of fracture is even lower in patients receiving DPP-4i than in T2DM individuals who were not prescribed any antidiabetic treatment.

Despite multiple biological hypotheses, the results of Monami and colleagues were disputed by several authors.

Fu et al. found in a 2016 meta-analysis including 62 randomized clinical trials that the number of fractures was 364 in DPP4i users and 358 in non-users and that DPP4i prescription did not have a significant impact on the risk of fracture (OR = 0.95, 95% CI 0.83–1.10) [10]. That same year, another study conducted in the United Kingdom discovered no significant relation between bone fractures and DPP4i use when compared to placebo (OR = 0.82, 95% CI 0.57–1.16) or an active molecule (OR = 1.59, 95% CI 0.91–2.80) [5]. Although such results shed some light on the potential effect of the use of DPP4i on bone fractures, these randomized clinical trials display two major limitations that could explain the absence of significant results. First, the risk of fracture was not the main outcome of the majority of these works. Second, the number of patients available for analysis was low and their follow-up short. Recently, Driessen et al. also estimated in a Dutch retrospective population-based cohort study that included approximately 328,000 participants that continuous long-term DPP4i prescriptions did not lead to a decrease in the risk of developing bone fracture [11]. Interestingly, DPP-4i users were not matched with non-users, and the use of other antidiabetic treatments was not available for analysis, potentially explaining the discrepancy in the results between this work and the German one.

Another important finding is that microvascular complications were associated with an increased probability of being diagnosed with fractures. A 2008 American study showed that T2DM patients with reduced peroneal nerve response amplitude or reduced renal function were at a particular risk of falls [26]. Later, in 2012, Kim and colleagues showed in a Korean study including 144 T2DM patients that there was a strong positive relation between diabetic peripheral neuropathy and non-traumatic fractures [27]. These findings clearly highlight the idea that personalized treatments and managements are needed for people with T2DM in order to reduce their risk of bone fracture.

In general, retrospective primary care database analyses are limited by the validity and completeness of the data on which they are based. The present study is subject to several limitations, which should be mentioned at this point. First, no valid information was provided with regard to where the bone fractures occurred. The validity of the fracture diagnosis is uncertain as the database does not include information pertaining to how fracture diagnoses were made. Furthermore, the assessment of complications and co-diagnoses relied solely on ICD codes by primary care physicians and no detailed documentation concerning the diagnosis of fractures (i.e., magnetic resonance imaging or a bone scan) was available. Data related to socioeconomic status (e.g., education and income) and lifestyle-related risk factors (e.g., smoking, alcohol consumption, and physical activity) were also lacking. Moreover, no analyses of the DPP-4 dose–effect relationship have been performed. Furthermore, the number of exposed subjects was rather low compared to other studies in the field. This small patient number may lead to a significant risk of incorrectly obtaining false negative results.

The strengths of this study are the number of patients included and the duration of the inclusion. Another strength is the use of real-world data on diagnoses in primary care practices where diagnoses are continuously documented, allowing unbiased exposure assessment (no recall bias).

Overall, the present study indicates that the prescription of DPP4i is associated with a decrease in the risk of developing bone fractures. Since these findings remain controversial, further studies including patients followed for several years are needed to gain a better understanding of the association between DPP4i and the risk of fracture.

Compliance with Ethical Standards

Conflicts of interest None.

References

1. **Diabetes: facts and figures.** *Int. Diabetes Fed.* 2015. Accessed 3 March 2017. Available at: <http://www.idf.org/about-diabetes/facts-figures>
2. **Germany.** *Int. Diabetes Fed.* 2015. Accessed 3 March 2017. Available at: <http://www.idf.org/membership/eur/germany>
3. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Rönnemaa T (1999) Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22:1196–1200
4. Vestergaard P: Bone metabolism in type 2 diabetes and role of thiazolidinediones. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009, 16:125–131. [doi: [10.1097/MED.0b013e328325d155](https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328325d155)]
5. Mamza J, Marlin C, Wang C, Chokkalingam K, Idris I (2016) DPP-4 inhibitor therapy and bone fractures in people with type 2 diabetes—a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 116:288–298. doi:[10.1016/j.diabres.2016.04.029](https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.04.029)
6. Wallace C, Reiber GE, LeMaster J, Smith DG, Sullivan K, Hayes S, Vath C (2002) Incidence of falls, risk factors for falls, and fall-related fractures in individuals with diabetes and a prior foot ulcer. *Diabetes Care* 25:1983–1986
7. Carnevale V, Romagnoli E, D’Erasmus E (2004) Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 20:196–204. doi:[10.1002/dmrr.449](https://doi.org/10.1002/dmrr.449)
8. Montagnani A, Gonnelli S (2013) Antidiabetic therapy effects on bone metabolism and fracture risk. *Diabetes Obes Metab* 15:784–791. doi:[10.1111/dom.12077](https://doi.org/10.1111/dom.12077)
9. Monami M, Dicembrini I, Antenore A, Mannucci E (2011) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Care* 34:2474–2476. doi:[10.2337/dc11-1099](https://doi.org/10.2337/dc11-1099)
10. Fu J, Zhu J, Hao Y, Guo C, Zhou Z (2016) Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and fracture risk: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Sci Rep* 6:29104. doi:[10.1038/srep29104](https://doi.org/10.1038/srep29104)
11. Driessen JHM, van den Bergh JPW, van Onzenoort HAW, Henry RMA, Leufkens HGM, de Vries F (2016) Long-term use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of fracture; a retrospective population-based cohort study. *Diabetes Obes Metab.* doi:[10.1111/dom.12843](https://doi.org/10.1111/dom.12843)
12. Becher H, Kostev K, Schröder-Bernhardi D (2009) Validity and representativeness of the “Disease Analyzer” patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmaco-economic studies. *Int J Clin Pharmacol Ther* 47:617–626
13. Kyveritakis I, Kostev K, Kurth A, Albert US, Hadji P (2014) Differences in persistency with teriparatide in patients with osteoporosis according to gender and health care provider. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 25:2721–2728. doi:[10.1007/s00198-014-2810-6](https://doi.org/10.1007/s00198-014-2810-6)
14. Jacob L, Dreher M, Kostev K, Hadji P (2016) Increased treatment persistence and its determinants in women with osteoporosis with prior fracture compared to those without fracture. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 27:963–969. doi:[10.1007/s00198-015-3378-5](https://doi.org/10.1007/s00198-015-3378-5)
15. Kyveritakis I, Kostev K, Nassour T, Thomasius F, Hadji P (2017) The impact of depot medroxyprogesterone acetate on fracture risk: a case–control study from the UK. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA* 28:291–297. doi:[10.1007/s00198-016-3714-4](https://doi.org/10.1007/s00198-016-3714-4)
16. Allison PD (2010) *Survival analysis using SAS: a practical guide*, 2nd edn. SAS Institute, Cary
17. Majima T, Komatsu Y, Yamada T, Koike Y, Shigemoto M, Takagi C, Hatanaka I, Nakao K (2005) Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients. *Osteoporos Int* 16:907–913. doi:[10.1007/s00198-004-1786-z](https://doi.org/10.1007/s00198-004-1786-z)
18. Vestergaard P (2007) Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int* 18:427–444. doi:[10.1007/s00198-006-0253-4](https://doi.org/10.1007/s00198-006-0253-4)
19. Rathmann W, Kostev K (2015) Fracture risk in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a retrospective database analysis in primary care. *J Diabetes Complicat* 29:766–770. doi:[10.1016/j.jdiacomp.2015.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.05.007)
20. Pscherer S, Kostev K, Dippel FW, Rathmann W (2016) Fracture risk in patients with type 2 diabetes under different antidiabetic treatment regimens: a retrospective database analysis in primary care. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 9:17–23. doi:[10.2147/DMSO.S101370](https://doi.org/10.2147/DMSO.S101370)
21. Molinuego MS, Schurman L, McCarthy AD, Cortizo AM, Tolosa MJ, Gangoiti MV, Amol V, Sedlinsky C (2010) Effect of metformin on bone marrow progenitor cell differentiation: in vivo and in vitro studies. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 25:211–221. doi:[10.1359/jbmr.090732](https://doi.org/10.1359/jbmr.090732)

22. Yamada C, Yamada Y, Tsukiyama K, Yamada K, Udagawa N, Takahashi N, Tanaka K, Drucker DJ, Seino Y, Inagaki N (2008) The murine glucagon-like peptide-1 receptor is essential for control of bone resorption. *Endocrinology* 149:574–579. doi:[10.1210/en.2007-1292](https://doi.org/10.1210/en.2007-1292)
23. Nuche-Berenguer B, Moreno P, Esbrit P, Dapía S, Caeiro JR, Cancelas J, Haro-Mora JJ, Villanueva-Peñacarrillo ML (2009) Effect of GLP-1 treatment on bone turnover in normal, type 2 diabetic, and insulin-resistant states. *Calcif Tissue Int* 84:453. doi:[10.1007/s00223-009-9220-3](https://doi.org/10.1007/s00223-009-9220-3)
24. Janssen P, Rotondo A, Mulé F, Tack J (2013) Review article: a comparison of glucagon-like peptides 1 and 2. *Aliment Pharmacol Ther* 37:18–36. doi:[10.1111/apt.12092](https://doi.org/10.1111/apt.12092)
25. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG, Holst JJ, Christiansen C (2009) Four-month treatment with GLP-2 significantly increases hip BMD: a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in postmenopausal women with low BMD. *Bone* 45:833–842. doi:[10.1016/j.bone.2009.07.008](https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.07.008)
26. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Feingold KR, de Rekeneire N, Strotmeyer ES, Shorr RI, Vinik AI, Odden MC, Park SW et al (2008) Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care* 31:391–396. doi:[10.2337/dc07-1152](https://doi.org/10.2337/dc07-1152)
27. Kim J-H, Jung M-H, Lee J-M, Son H-S, Cha B-Y, Chang S-A (2012) Diabetic peripheral neuropathy is highly associated with nontraumatic fractures in Korean patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol* 77:51–55. doi:[10.1111/j.1365-2265.2011.04222.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04222.x)