

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie und Orthopädie

Prof. Dr. med. Frank Timo Beil

Untersuchung der Knochenmineraldichte von Patienten mit periprothetischen Femurfrakturen bei einliegender Hüft- Totalendoprothese

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Jacob Ritter
aus Hamburg

Hamburg 2024

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 18.02.2025**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Florian Barvencik

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Dr. Tim Rolvien

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:

Inhaltsverzeichnis

1	Originalpublikation	4
2	Darstellung der Publikation	12
2.1	Einleitung	12
2.2	Material & Methoden	17
2.3	Ergebnisse	20
2.4	Diskussion	23
3	Zusammenfassung	27
3.1	Deutsche Zusammenfassung	27
3.2	English Summary	28
4	Literaturverzeichnis	29
5	Ergänzende Abbildungen	34
6	Erklärung des Eigenanteils an der Publikation	36
7	Danksagung	37
8	Lebenslauf	38
9	Eidesstattliche Versicherung	39

1 Originalpublikation

Calcified Tissue International
<https://doi.org/10.1007/s00223-024-01237-w>

ORIGINAL RESEARCH



Patients with Periprosthetic Femoral Hip Fractures are Commonly Classified as Having Osteoporosis Based on DXA Measurements

Jacob Ritter¹ · Assil-Ramin Alimy¹ · Alexander Simon¹ · Jan Hubert¹ · Christian Ries¹ · Tim Rolvien¹ · Frank Timo Beil¹

Received: 28 March 2024 / Accepted: 20 May 2024
© The Author(s) 2024

Abstract

Periprosthetic femoral hip fractures are subject to an increasing incidence and are often considered to be related to osteoporosis. However, there are no available studies that have determined the frequency of osteoporosis in affected patients using gold standard dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). In this retrospective comparative study, we analyzed the DXA results of 40 patients with periprosthetic femoral hip fractures who were treated surgically in our department. DXA measurements were performed at the total hip and the lumbar spine to determine bone mineral density T-scores. Data were compared to two age-, sex-, and BMI-matched control groups in which patients underwent DXA prior to aseptic revision surgery for other causes or primary THA (consisting of 40 patients each). The mean T-score in the periprosthetic fracture cohort was significantly lower (-1.78 ± 1.78) than that of the aseptic revision (-0.65 ± 1.58 , mean difference -1.13 [95% CI -1.88 to -0.37]; $p=0.001$) and the primary THA cohort (-0.77 ± 1.34 , mean difference -1.01 [95% CI -1.77 to -0.26]; $p=0.005$). Accordingly, osteoporosis was detected more frequently (45%) in the fracture cohort compared to patients undergoing aseptic revision (12.5%) and primary THA (10%). In conclusion, almost half of the patients with periprosthetic femoral hip fractures have osteoporosis according to DXA measurements. A regular assessment of bone health in THA enables identification of patients with osteoporosis who likely benefit from initiation of osteoporosis medication and cemented stem fixation.

Keywords Total hip arthroplasty · Osteoporosis · Periprosthetic fracture · Dual-energy X-ray absorptiometry

Introduction

As the population ages and the demand to retain mobility and quality of life with advancing age grows, the number of endoprosthetic procedures is increasing worldwide. This increase, however, has led to a rise in complications from these surgical procedures. A serious complication after total hip arthroplasty (THA), a highly successful surgical procedure to treat end-stage hip osteoarthritis (OA), is periprosthetic femoral hip fracture (PPF) [1]. PPF is defined as a fracture around the femoral stem, which can occur either

intra- or postoperatively [2]. PPF is considered the third most common cause of revision surgery after primary THA [3]. Patients with PPF often face worse functional outcomes compared to those undergoing primary THA or revision for aseptic loosening [4]. Risk factors for PPF include advanced age, female sex, infections, rheumatoid arthritis, and uncemented stem fixation [2].

Another assumed risk factor for PPF is poor bone quality (i.e., low BMD or osteoporosis), which has led to these fractures being referred to as an ‘osteoporosis crisis’ or ‘osteoporosis epidemic’ [5, 6]. Higher age and female sex have previously been described as potential risk factors for PPF [7, 8], pointing to an overlap with patients at risk for osteoporosis. The World Health Organization (WHO) defines the diagnosis of osteoporosis based on dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) measurements, as a bone mineral density (BMD) standard deviation (i.e., T-score) of -2.5 or below compared to a reference cohort of young, skeletally healthy adults. If the T-score is between -1.0 and -2.5 , the diagnosis of osteopenia is made. Osteoporosis and

Tim Rolvien and Frank Timo Beil contributed equally and share last authorship.

✉ Tim Rolvien
t.rolvien@uke.de

¹ Division of Orthopaedics, Department of Trauma and Orthopaedic Surgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany

Published online: 04 June 2024

Springer

osteopenia are common comorbidities in patients scheduled for THA [9], which are often underrecognized and under-treated [10]. The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) has provided recommendations for assessing BMD by DXA preoperatively in high-risk patients scheduled for THA, but these are hardly implemented in daily clinical practice [11].

While osteoporosis is a well-established risk factor for fragility fractures of the femur and spine, there is a notable paucity of studies that have previously assessed the role of low BMD in the context of PPF. This also raises a critical question: How common is osteoporosis in patients with PPF? Therefore, the aim of this study was to examine the frequency of osteoporosis in patients with PPF based on DXA measurements. Further aims of this study were to compare DXA T-scores with two control cohorts from the hip arthroplasty spectrum as well as within the PPF cohort based on clinical constellations such as intra- vs. postoperative fracture and cemented vs. uncemented stem fixation. Identification of osteoporosis appears clinically highly relevant, given the assumption that optimizing bone health and, more specifically, anti-osteoporosis medications would substantially reduce the risk of PPF. Therefore, we also aim to raise the awareness, encourage the evaluation of preoperative BMD in high-risk patients, and adapt surgical concepts based on BMD outcomes.

Materials and Methods

Study Design and Patient Cohorts

Between January 2016 and December 2023, we screened 173 patients treated surgically for PPF at our institution. Of those, 133 patients were excluded because of loosening, periprosthetic osteolysis, or wear (29 patients), rheumatic diseases and/or glucocorticoid treatment (13), high-energy trauma (three), periprosthetic joint infection (two), a local tumor (one), a DXA measurement was not performed due to implants or advanced degeneration of both the contralateral hip and the lumbar spine (57), or a period of more than one year between fracture and DXA measurement (28). Consequently, a total of 40 patients remained eligible for analysis in this retrospective, comparative study (Fig. 1). Most fractures occurred after a fall (38/40, 95%), and only two fractures occurred postoperatively without trauma (i.e., spontaneously).

Demographic data, including age, sex, and body mass index (BMI), were assessed. Furthermore, detailed medical history was obtained in all patients. Factors evaluated included the time between primary THA and fracture (i.e., survival), the mode of fixation (cemented vs. uncemented), the fracture type according to the Vancouver classification,

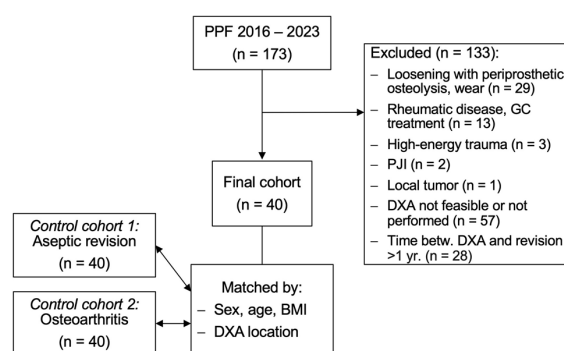


Fig. 1 Flowchart. Retrospective identification of the study population, consisting of patients with periprosthetic femoral hip fracture (PPF), exclusion of other potential causes, and available dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) measurement within one year before or after the revision surgery. *BMI* body mass index, *GC* glucocorticoid, *PJI* periprosthetic joint infection, *yr.* year

and the timing of fracture occurrence (intra- or postoperatively). Treatment with vitamin D and antiresorptive or osteoanabolic drugs was also analyzed, if taken prior to admission to our department.

The PPF cohort was compared with two control groups: patients undergoing aseptic revision surgery (AR—control cohort 1) and patients undergoing primary THA for osteoarthritis (OA—control cohort 2). Case-control matching based on demographic data (age, sex, and BMI) was performed. Each of the three cohorts consisted of 40 patients who did not differ in age (PPF vs. AR: 72.5 ± 11.1 vs. 72.5 ± 9.3 years, mean difference 0.0 years [95% CI – 2.08 to 2.08]; $p > 0.99$; PPF vs. OA: 72.5 ± 11.1 vs. 71.6 ± 10.3 years, mean difference 0.91 years [95% CI – 1.16 to 2.99]; $p = 0.534$), sex ratio (each 26 females and 14 males; $p > 0.99$), BMI (PPF vs. AR: 26.4 ± 4.0 vs. 27.2 ± 4.5 kg/m², mean difference – 0.79 kg/m² [95% CI – 1.89 to 0.29]; $p = 0.217$; PPF vs. OA: 26.4 ± 4.0 vs. 27.1 ± 3.7 kg/m², mean difference – 0.87 kg/m² [95% CI – 1.94 to 0.21]; $p = 0.150$) and DXA measurement site (each 35 lumbar spine and 26 femurs; $p > 0.99$). The implant survival time until revision surgery was significantly shorter in the PPF cohort compared to the AR control cohort (6.6 ± 9.5 vs. 9.9 ± 9.9 years; mean difference 3.3 years [95% CI 0.25 to 5.7]; $p = 0.005$).

Dual-Energy X-ray Absorptiometry

Areal bone mineral density (aBMD) was assessed by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA, Lunar Prodigy, enCore 2005, version 9.15.010, GE Healthcare; Madison, WI, USA) performed at both proximal femora (total hip) and the lumbar spine (L1-L4). All DXA scans were reviewed by the study team to avoid errors in acquisition and interpretation. Total hip and lumbar spine T-scores, representing the

BMD standard deviations in relation to 20-to 40-year-old sex-matched healthy adults, and Z-scores, representing the BMD standard deviations in relation to age-and sex-matched healthy individuals, were generated according to national guidelines [12]. Manufacturer-specific reference databases of a German cohort were used to calculate total hip and lumbar spine T-scores and Z-scores. In accordance with the WHO criteria, a diagnosis of osteoporosis was made if the lowest T-score was ≤ -2.5 , or a diagnosis of osteopenia was made if the lowest T-score was between -1.0 and -2.5 [13]. A T-score of ≥ -1.0 was considered a normal BMD. If the proximal femur could not be measured due to the presence of a prosthesis, the other side or the lumbar spine (in the case of bilateral THA) was included in the evaluation. In the lumbar spine, degenerative vertebral bodies were excluded, whereby at least two adjacent vertebral bodies were used to calculate the T- and Z-scores. In 5 of 40 patients, the lumbar spine measurements were fully excluded due to severe degenerative changes.

Precise matching of the DXA measurement site was performed between the three cohorts (Suppl. Figure 1). For instance, in the case of a PPF in a patient with a right-sided THA and postoperative DXA measurement of the left femur and lumbar spine, a matched patient from either of the control cohorts also had to have right-sided OA or THA, with DXA measurement similarly taken on the left proximal femur and lumbar spine.

Statistical Analysis

Statistical analysis of the data and visualization of the results were performed using Prism version 10.1.1 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) and Statistical Product and Service Solutions (SPSS) Statistics version 29.0 (IBM, Armonk, NY, USA). After confirming normal distribution, we used an unpaired or paired two-tailed *t*-test for comparison of two groups, or the Mann–Whitney U-test for

comparison of two groups with non-normally distributed data. The comparison of more than two groups was performed either with one-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey's post hoc analysis for normally distributed data or with the Kruskal–Wallis test with Dunn's post hoc analysis for non-normally distributed data. Comparison between two categorical variables was performed using the Chi-squared test. The level of significance was defined as $p < 0.05$. Exact p-values are reported unless $p < 0.001$. Data are displayed as mean \pm standard deviation (SD) or as box-plot with median, interquartile range, minimum, and maximum, as well as all plotted data points.

Results

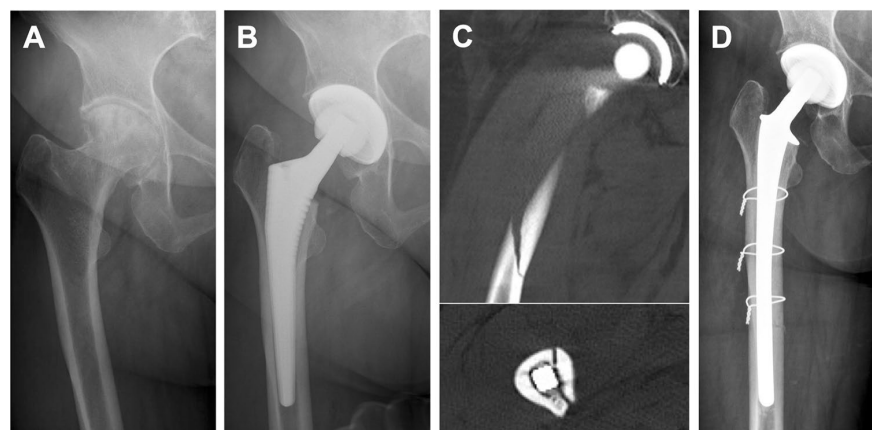
Case Study

A 65-year-old woman with end-stage OA of the right hip underwent uncemented THA at our department (Fig. 2 A, B). DXA had been performed preoperatively due to the presence of bone-related risk factors (age, family history, hyperthyroidism). With a T-score of -2.7 , the diagnosis of osteoporosis was made. While no bone-specific medication was initiated prior to THA, vitamin D supplementation had been initiated in the past. One month after THA, the patient complained of progressive pain in her right thigh following a torsional trauma during rehabilitation. The subsequent radiological examination revealed a PPF (Vancouver type B2) (Fig. 2 C), treated by open reduction, cerclage wire fixation, and cemented stem revision (Fig. 2 D).

Frequency of Osteoporosis and Related Treatments in the PPF Cohort

We observed fewer patients with normal BMD in the PPF cohort compared to both control cohorts (PPF vs. AR: 32.5

Fig. 2 Exemplary case study of a 65-year-old woman with osteoporosis and a postoperative periprosthetic femoral hip fracture (PPF). **A** Preoperative radiograph showing end-stage OA and Dorr C type femur. **B** Postoperative radiograph after uncemented THA without evidence of a fracture. **C** computed tomography (coronal and axial view) showing a PPF (Vancouver type B2). **D** radiograph after stem revision



vs. 65%; $p=0.007$; PPF vs. OA: 32.5 vs. 60%; $p=0.04$) (Table 1). Accordingly, we detected osteoporosis in 45% of patients with PPF and only 12.5% and 10% in the aseptic revision and primary THA control cohorts, respectively (PPF vs. AR: $p=0.003$; PPF vs. OA: $p<0.001$). In accordance with the higher frequency of osteoporosis in the PPF group, more patients were treated with vitamin D (PPF vs. AR: 55 vs. 37.5%; $p=0.18$; PPF vs. OA: 55 vs. 17.5%; $p<0.001$) or antiresorptive medication (PPF vs. AR: 22.5 vs. 2.5%; $p=0.01$) prior to admission to our institution (Table 1).

Comparison of DXA Outcomes Between the PPF Cohort and Both Control Cohorts

When considering the lowest value of any DXA measurement site, the T-score in the PPF cohort was significantly lower than that of the two control cohorts (PPF vs. AR: -1.78 ± 1.78 vs. 0.65 ± 1.58 , mean difference

-1.13 [95% CI -1.88 to -0.37]; $p=0.001$; PPF vs. OA: -1.78 ± 1.78 vs. 0.77 ± 1.34 , mean difference -1.01 [95% CI -1.77 to -0.26]; $p=0.005$) (Fig. 3 A). Similarly, the Z-score was significantly lower in the PPF cohort (PPF vs. AR: $(-0.62 \pm 1.69$ vs. 0.36 ± 1.52 , mean difference -0.98 [95% CI -1.69 to -0.26]; $p=0.004$; PPF vs. OA: $(-0.62 \pm 1.69$ vs. 0.36 ± 1.29 , mean difference -0.98 [95% CI -1.70 to -0.27]; $p=0.004$) (Suppl. Figure 2). To demonstrate the independence of DXA values from measurement site, we also compared the T- and Z-scores individually for each site. In the proximal femur, lower T- and Z-scores were detected in the PPF cohort compared to both control groups (Table 2, Fig. 3 B, C; Suppl. Figure 2). In the lumbar spine, the comparison between the PPF cohort and the OA cohort marginally failed to reach the significance level, while the difference between PPF and AR was also significant. It was also evident that the two control cohorts showed no differences in T- and Z-scores in all evaluations.

Table 1 Comparison of demographic, clinical, and radiographic parameters between the periprosthetic fracture cohort and the two control cohorts

Parameters mean (\pm SD)	PPF $n=40$	AR $n=40$	OA $n=40$	p -value (PPF vs. AR)	p -value (PPF vs. OA)
Age (yr.)	72.5 (\pm 11.1)	72.5 (\pm 9.3)	71.6 (\pm 10.3)	>0.99	0.534
Sex ratio (f/m)	26/14	26/14	26/14	>0.99	>0.99
BMI (kg/m^2)	26.4 (\pm 4.0)	27.2 (\pm 4.5)	27.1 (\pm 3.7)	0.218	0.150
Time in situ (yr.)	6.6 (\pm 9.5)	9.9 (\pm 9.9)	–	0.005	–
Lowest T-score	-1.78 (\pm 1.78)	-0.65 (\pm 1.58)	-0.77 (\pm 1.34)	0.001	0.005
Lowest Z-score	-0.62 (\pm 1.69)	0.36 (\pm 1.52)	0.36 (\pm 1.29)	0.004	0.004
Normal BMD (%)	13/40 (32.5)	26/40 (65)	23/40 (57.5)	0.007	0.040
Osteopenia (%)	9/40 (22.5)	9/40 (22.5)	13/40 (32.5)	>0.99	0.450
Osteoporosis (%)	18/40 (45)	5/40 (12.5)	4/40 (10)	0.003	<0.001
Vitamin D (%)	22/40 (55)	15/40 (37.5)	7/40 (17.5)	0.180	<0.001
BP/Dmab (%)	9/40 (22.5)	1/40 (2.5)	–	0.010	–

Bold indicates significant differences

PPF periprosthetic fracture, AR aseptic revision, OA osteoarthritis, yr. years, f female, m male, BMI body mass index, BMD bone mineral density, BP bisphosphonates, Dmab denosumab

Fig. 3 Comparison of BMD T-scores assessed by DXA between the periprosthetic fracture (PPF) cohort and both control cohorts. Comparison of T-scores when evaluating the **A** lowest T-score of any measurement site, **B** lumbar spine, and **C** total hip. Bold indicates significant differences. AR aseptic revision, OA osteoarthritis

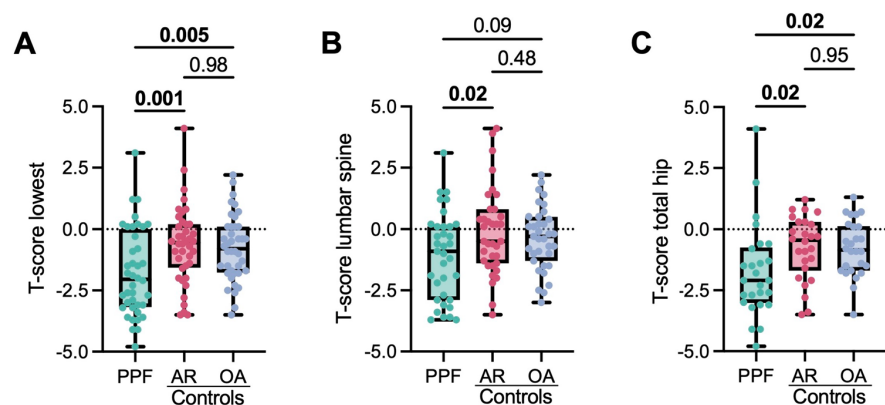


Table 2 Comparison of mean T- and Z-scores stratified by DXA measurement site between the periprosthetic fracture cohort and the two control cohorts

DXA measurement site mean (\pm SD)	PPF $n=40$	AR $n=40$	OA $n=40$	p -value (PPF vs. AR)	p -value (PPF vs. OA)
Lumbar spine (n)	35	35	35		
T-score	-1.09 (\pm 1.78)	-0.12 (\pm 1.77)	-0.37 (\pm 1.29)	0.022	0.087
Z-score	-0.03 (\pm 1.78)	0.80 (\pm 1.70)	0.54 (\pm 1.32)	0.049	0.190
Total hip (n)	26	26	26		
T-score	-1.74 (\pm 1.92)	-0.76 (\pm 1.30)	-0.79 (\pm 1.13)	0.023	0.023
Z-score	-0.61 (\pm 1.70)	0.19 (\pm 1.37)	0.25 (\pm 0.94)	0.035	0.029

Bold indicates significant differences

DXA dual-energy X-ray absorptiometry, PPF periprosthetic fracture, AR aseptic revision, OA osteoarthritis

DXA Values Within the PPF Cohort According to Clinical Constellations

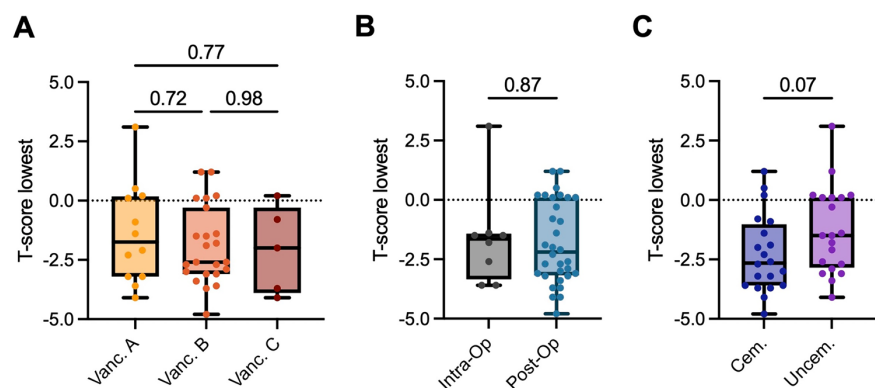
The BMD T- and Z-scores were also analyzed and compared within the PPF cohort based on clinical constellations. We observed 12, 23, and 5 Vancouver A, B, and C fractures, respectively. No differences were found for the comparison of T- or Z-scores between fracture types according to the Vancouver classification (Fig. 4 A, Suppl. Figure 3). Furthermore, no differences were observed between patients suffering from an intraoperative ($n=8$) vs. postoperative fracture ($n=32$) (T-score, -1.61 ± 2.11 vs. -1.82 ± 1.73 , mean difference -0.21 [95% CI -1.6 to 1.6]; $p=0.87$) (Fig. 4 B, Suppl. Figure 3). Notably, of the eight intraoperative fractures, six (75%) occurred with uncemented stem fixation, and three and five were classified as Vancouver A and B, respectively. No significant differences in DXA outcomes were also observed regarding the comparison between cemented ($n=20$) and uncemented ($n=20$) stem fixation (T-score, -2.28 ± 1.63 vs. -1.28 ± 1.82 , mean difference -1.0 [95% CI -0.10 to 2.11]; $p=0.07$) (Fig. 4 C, Suppl. Figure 3), although a trend toward lower T-scores with cemented fixation was observed.

Discussion

PPF is a serious complication of THA, with an incidence on the rise [2, 10]. Previous studies have suggested that PPF could be of osteoporotic origin, as osteoporosis-related factors (age, female sex) were frequently observed in affected patients [7, 8]. However, while osteoporosis is typically considered as a contributing cause [14], no cross-sectional study has systematically investigated the frequency of osteoporosis in affected patients and compared DXA parameters with adequately matched control groups. Therefore, in this study, DXA outcomes of patients suffering from PPF were compared with those of controls, undergoing aseptic revision for other causes and primary THA for OA.

We demonstrated that 45% of the patients with PPF fulfilled the criteria of osteoporosis according to DXA measurements. Consistently, the mean BMD T-score was significantly lower than in both control groups consisting of patients undergoing aseptic revision or primary THA. With around 75% of cases being low-trauma fractures [2], PPF have a high rate of treatment-failure and mortality [15]. Demographic data suggest that most of these fractures may be related to osteoporosis. A recent study has shown

Fig. 4 Comparison of BMD T-scores according to different clinical constellations. **A** Comparison of T-scores (lowest of any measurement site) between different types of PPF according to the Vancouver classification, **B** between intraoperative and postoperative fractures, and **C** between patients undergoing cemented vs. uncemented fixation



that osteoporosis was present in 67 to 78% of patients with periprosthetic fractures, including but not limited to periprosthetic femoral hip fractures. The prevalence of osteoporosis varied depending on the diagnostic criteria used, including whether the diagnosis was made through clinical assessment and medical history or by using DXA or computed tomography data of the lumbar spine [16]. In another previous study, low BMD, defined as T-score ≤ -1.0 , was associated with a higher rate of intraoperative PPF compared to patients with normal BMD [17]. However, only twelve fractures were observed in total in this previous study, thus limiting the impact and generalizability of this finding. Indirect evidence supporting the potential osteoporosis-related nature of PPF was demonstrated by the fact that prior fragility fractures were shown to be a significant risk factor for PPF [18]. While other secondary causes may also cause PPF, for instance, aseptic or septic loosening with periprosthetic osteolysis (as defined per our exclusion criteria), osteoporosis has previously also been found to lead to a significantly higher number of medical, surgical, and overall complications in patients with PPF [19]. The collective evidence suggests that poor bone quality plays a major role with respect to the occurrence of PPF, but also in relation to poor outcomes and complications, which underlines the clinical importance of bone health assessment in hip arthroplasty.

High-risk patients should receive DXA prior to primary THA to allow appropriate treatment initiation [20]. In addition, repeated BMD assessments are also crucial as PPF can virtually occur at any time, with peaks in occurrence intraoperatively and early postoperatively [7, 8], but eventually also increasing over time [21, 22]. The guidelines of the National Osteoporosis Foundation recommend the fracture risk assessment tool (FRAX) for preoperative screening [23]. Studies investigating the effectiveness of this tool suggest that it has the potential to assess PPF risk and should ideally be calculated before and after THA [24]. However, there is a lack of implementation in everyday clinical practice. This is underlined by prior research, indicating that 75–80% of patients did not receive preoperative screening [10, 14], and of those at high risk of osteoporosis, around 10% received a DXA scan [5, 25]. Notably, there are currently no standardized definitions for identifying patients at high risk of osteoporosis in the context of arthroplasty. Therefore, clinicians typically rely on national guidelines and recommendations to define high-risk patients in general. In Germany, the national guideline defines a number of risk constellations in which screening for osteoporosis (primarily using DXA) should be initiated [12]. These include certain risk constellations in women aged 50 and over and in men aged 60 and over, including previous fragility fractures, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus, neurological diseases, a history of proximal femur fracture in either parent, depression, heart failure, use of glucocorticoids > 2.5 mg, opioids, and

many more. Furthermore, osteoporosis screening is recommended for women aged 70 and over and men aged 80 and over, regardless of any additional risk factors. However, as PPF may differ in their development from typical fragility fractures, one aim of future research is to determine individual risk constellations to identify high-risk patients who would benefit from DXA measurement prior to arthroplasty.

In addition to an adequate determination of BMD as a prerequisite for further preventive measures, the consequence of low BMD with regard to the surgical procedure, especially stem fixation, is a matter of ongoing debate. According to a previously conducted survey, over 60% of orthopedic surgeons reported that they would reconsider THA in cases of low BMD or would at least adapt the type of prosthesis fixation [26]. Furthermore, it is important to note that patients undergoing THA with uncemented stem fixation have a 14- and 10-times higher risk of intra- and postoperative PPF, respectively [21]. Based on these previous results, we hypothesized that patients with cemented stems would on average have to exhibit lower BMD values (i.e., more severe osteoporosis) to sustain a fracture. Indeed, when comparing DXA outcomes within our PPF cohort, we observed that patients with fractures around cemented stems showed a trend toward lower T-scores compared to uncemented stems, although this difference marginally failed to reach the statistical level of significance ($p = 0.07$). Additional age adjustment did not result in any significant differences in the corresponding Z-scores. Importantly, based on the aforementioned previous study [21] and further reinforced by our case study, cemented stem fixation should be considered for elderly patients and also in those with osteoporosis to minimize the risk of PPF.

Pharmacological treatment is the method of choice for improving BMD. More specifically, several studies have shown that periprosthetic BMD is improved by anti-resorptive drugs such as bisphosphonates or denosumab [27, 28], suggesting a reduction in PPF risk. Nevertheless, PPF risk reduction by bone-specific drugs has not yet been sufficiently investigated. Notably, the use of bisphosphonates, a first-line treatment for osteoporosis, before revision surgery was associated with an almost two-fold increase in implant survival time [29]. However, there are also contrasting observations that bisphosphonates may even increase the risk of intra- and postoperative PPF [30]. Nonetheless, the mentioned study did not account for osteoporosis severity as a confounding factor, which is why the diagnosis of osteoporosis rather than bisphosphonate treatment was most likely decisive for the increased rate of PPF [31].

A limitation of our study is that the number of included patients was rather small, which results in small sample sizes, especially for subgroup analyses within the PPF cohort. Additionally, the application of certain exclusion criteria may have impacted our ability to accurately

determine the true prevalence of osteoporosis, potentially resulting in differences from what we have demonstrated. Nevertheless, this is the first study to compare gold standard-derived assessments of BMD using DXA measurements with adequately matched control groups in a cross-sectional study design. Other studies investigating the role of BMD on the occurrence of, for example, intraoperative PPF within a larger cohort of patients undergoing THA were ultimately limited by the occurrence of very few fractures [17]. A further limitation of our study is the inability of our study design to make predictive statements about DXA measurements in relation to fractures. However, it is noteworthy that our study is the first to adequately address and quantify the prevalence of osteoporosis within a PPF cohort. Therefore, there is a clear need for prospective studies to investigate the value of BMD measurements in the development of PPF. Finally, another limitation of our study is the absence of data on peripheral BMD, e.g., using forearm DXA or high-resolution peripheral quantitative computed tomography measurements. Further studies investigating the BMD at these sites and their predictive value on PPF should be conducted in the future.

In conclusion, patients who underwent revision surgery for PPF were significantly more likely to have osteoporosis compared to patients who underwent aseptic revision or primary THA. Consequently, it is likely that osteoporosis is a relevant risk factor for PPF that should be evaluated and treated to prevent and reduce the occurrence of this serious complication.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00223-024-01237-w>.

Author Contributions Conceptualization: TR and FTB; methodology: JR, ARA, and AS; validation: JH, CR, and TR; formal analysis: JR, ARA, and AS; investigation: all authors; resources: FTB and TR; data curation: JR and TR; writing—original draft preparation: JR and TR; writing—review and editing: all authors; visualization: JR and TR; supervision: TR and FTB; project administration: TR and FTB.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. TR acknowledges support from the German Research Foundation under grant no. RO 5925/5-1.

Data Availability The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Conflict of interest All authors state that they have no conflict of interest.

Research Involving Human and Animal Participants The study followed the rules of the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee (Hamburg Chamber of Physicians) under 2021-300036-WF.

Informed Consent Informed consent was obtained from the patients.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Masri BA, Meek RM, Duncan CP (2004) Periprosthetic fractures evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res* 420:80–95
- Capone A, Congia S, Civinini R, Marongiu G (2017) Periprosthetic fractures: epidemiology and current treatment. *Clin Cases Miner Bone Metab* 14:189–196
- Lindahl H, Garellick G, Regner H, Herberts P, Malchau H (2006) Three hundred and twenty-one periprosthetic femoral fractures. *J Bone Joint Surg Am* 88:1215–1222
- Young SW, Walker CG, Pitto RP (2008) Functional outcome of femoral peri prosthetic fracture and revision hip arthroplasty: a matched-pair study from the New Zealand registry. *Acta Orthop* 79:483–488
- Agarwal AR, Malyavko A, Gu A, Harris AB, Rao S, Sterling R, Golladay GJ, Thakkar SC (2023) Can Hip and knee arthroplasty surgeons help address the osteoporosis epidemic? *Clin Orthop Relat Res* 481:1660–1668
- Binkley N, Nickel B, Anderson PA (2023) Periprosthetic fractures: an unrecognized osteoporosis crisis. *Osteoporos Int* 34:1055–1064
- Gromov K, Bersang A, Nielsen CS, Kallemose T, Husted H, Troelsen A (2017) Risk factors for post-operative periprosthetic fractures following primary total hip arthroplasty with a proximally coated double-tapered cementless femoral component. *Bone Joint J* 99-B:451–457
- Wyles CC, Maradit-Kremers H, Fruth KM, Larson DR, Khosravi B, Rouzrokh P, Johnson QJ, Berry DJ, Sierra RJ, Taunton MJ, Abdel MP (2023) Frank stinchfield award: creation of a patient-specific total hip arthroplasty periprosthetic fracture risk calculator. *J Arthroplasty* 38:S2–S10
- Delsmann MM, Strahl A, Mühlenfeld M, Jandl NM, Beil FT, Ries C, Rolvien T (2021) High prevalence and undertreatment of osteoporosis in elderly patients undergoing total hip arthroplasty. *Osteoporos Int* 32:1661–1668
- Bernatz JT, Brooks AE, Squire MW, Illgen RI 2nd, Binkley NC, Anderson PA (2019) Osteoporosis is common and undertreated prior to total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 34:1347–1353
- Anderson PA, Morgan SL, Krueger D, Zapalowski C, Tanner B, Jeray KJ, Krohn KD, Lane JP, Yeap SS, Shuhart CR, Shepherd J (2019) Use of bone health evaluation in orthopedic surgery: 2019 ISCD official position. *J Clin Densitom* 22:517–543
- Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. (2023) Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 50. Lebensjahr. Available at: <https://leitlinien.dv-osteologie.org/wp-content/>

- [uploads/2024/02/DVO-Leitlinie-zur-Diagnostik-und-Therapie-der-Osteoporose-Version-2.1.-2023-002.pdf](#)
13. Dimai HP (2017) Use of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for diagnosis and fracture risk assessment; WHO-criteria, T-and Z-score, and reference databases. *Bone* 104:39–43
 14. McCloskey E, Rathi J, Heijmans S, Blagden M, Cortet B, Czerwinski E, Hadji P, Payer J, Palmer K, Stad R, O’Kelly J, Papapoulos S (2021) The osteoporosis treatment gap in patients at risk of fracture in European primary care: a multi-country cross-sectional observational study. *Osteoporos Int* 32:251–259
 15. Bhattacharyya T, Chang D, Meigs JB, Estok DM 2nd, Malchau H (2007) Mortality after periprosthetic fracture of the femur. *J Bone Joint Surg Am* 89:2658–2662
 16. Whiting PS, Hare K, Krueger D, Borchardt G, Parvanta-Johnson K, Bernatz J, Binkley N, Anderson PA (2024) Periprosthetic fractures are osteoporotic fractures: missed opportunities for osteoporosis diagnosis. *Osteoporos Int*. <https://doi.org/10.1007/s00198-024-07057-w>
 17. Watanabe N, Ogawa T, Takada R, Amano Y, Jinno T, Koga H, Yoshii T, Okawa A, Miyatake K (2023) Association of osteoporosis and high serum homocysteine levels with intraoperative periprosthetic fracture during total hip arthroplasty: a propensity-score matching analysis. *Arch Orthop Trauma Surg* 143:7219–7227
 18. Zhao AY, Agarwal AR, Harris AB, Cohen JS, Golladay GJ, Thakkar SC (2023) The association of prior fragility fractures on 8-year periprosthetic fracture risk following total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 38:S265–S269
 19. Chee A, Celiker P, Basedow K, Islam M, Baksh N, Shah NV, Eldib AM, Eldib H, Diebo BG, Naziri Q (2023) A call to “own the bone”: osteoporosis is a predictor for adverse 2-year outcomes following total hip and knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 33:2889–2894
 20. Kadri A, Binkley N, Hare KJ, Anderson PA (2020) Bone health optimization in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 102:574–581
 21. Abdel MP, Watts CD, Houdek MT, Lewallen DG, Berry DJ (2016) Epidemiology of periprosthetic fracture of the femur in 32 644 primary total hip arthroplasties: a 40-year experience. *Bone Joint J* 98-B:461–467
 22. Della Rocca GJ, Leung KS, Pape HC (2011) Periprosthetic fractures: epidemiology and future projections. *J Orthop Trauma* 25:S66–S70
 23. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R, National Osteoporosis F (2014) Clinician’s guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 25:2359–2381
 24. Holzer LA, Borotschnig L, Holzer G (2023) Evaluation of FRAX in patients with periprosthetic fractures following primary total hip and knee arthroplasty. *Sci Rep* 13:7145
 25. Wang Z, Levin JE, Amen TB, Arzani A, Manzi JE, Lane JM (2022) Total joint arthroplasty and osteoporosis: looking beyond the joint to bone health. *J Arthroplasty* 37:1719–1725
 26. Maier GS, Kolbow K, Lazovic D, Maus U (2016) The importance of bone mineral density in hip arthroplasty: results of a survey asking orthopaedic surgeons about their opinions and attitudes concerning osteoporosis and hip arthroplasty. *Adv Orthop* 2016:8079354
 27. Shi M, Chen L, Xin Z, Wang Y, Wang W, Yan S (2018) Bisphosphonates for the preservation of periprosthetic bone mineral density after total joint arthroplasty: a meta-analysis of 25 randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 29:1525–1537
 28. Nyström A, Kiritopoulos D, Ullmark G, Sörensen J, Pettrén-Mallmin M, Milbrink J, Hailer NP, Mallmin H (2020) Denosumab prevents early periprosthetic bone loss after uncemented total hip arthroplasty: results from a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 35:239–247
 29. Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Judge A, Murray D, Carr A, Cooper C, Arden NK (2011) Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study. *BMJ* 343:d7222
 30. Jeong S, Lee JW, Boucher HR (2023) The effect of preoperative bisphosphonate use on total hip arthroplasty outcomes. *J Arthroplasty* 38:2393–2397
 31. Alimy AR, Beil FT, Amling M, Rolvien T (2024) Bisphosphonate use and periprosthetic fractures. *J Arthroplasty* 39:e1–e2

Publisher’s Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

2 Darstellung der Publikation

2.1 Einleitung

Osteoporose

Osteoporose ist die weltweit häufigste Skeletterkrankung (Sözen et al., 2017) und durch eine Abnahme der Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikrostruktur gekennzeichnet. Bei der Osteoporose ist folglich die Widerstandsfähigkeit des Knochengewebes vermindert, was mit einer erhöhten Knochenbrüchigkeit und einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht (Consensus Development Conference, 1993; Kanis et al., 2007). In Deutschland wird die Prävalenz der Osteoporose in der Gesamtbevölkerung auf ca. 6,1% geschätzt. Dabei steigt die Prävalenz mit zunehmendem Alter und liegt in der Altersgruppe der > 50-Jährigen bei ca. 15,9%, wobei Frauen (22,6%) im Vergleich zu Männern (6,6%) deutlich häufiger betroffen sind (Kanis et al., 2021; Hadji et al., 2024). Es wird erwartet, dass die Anzahl der Patienten mit Osteoporose aufgrund des demographischen Wandels in den nächsten Jahren weiter ansteigen wird.

Die „Weltgesundheitsorganisation“ (*World Health Organization*, WHO) hat 1994 eine operationale Definition für die Osteoporose auf der Grundlage von Messungen der Knochenmineraldichte (*bone mineral density*, BMD) aufgestellt. Der Goldstandard für die Messung der BMD ist heutzutage die Duale-Röntgen-Absorptiometrie (*dual-energy x-rax absorptiometry*, DXA), welche an den proximalen Femora (Schenkelhals und Gesamtfemur) und der Lendenwirbelsäule (LWS) durchgeführt wird. Die BMD wird in der Regel als T-Score angegeben, welcher die Standardabweichung beschreibt, um die die BMD eines Individuums von dem zu erwartenden Mittelwert einer geschlechtsspezifischen Referenzgruppe von skelettal gesunden 20- bis 29-jährigen abweicht (Drey et al., 2024). Die Definition der Osteoporose wurde von der WHO auf einen T-Score von -2,5 oder darunter festgelegt. Liegt der T-Score zwischen -1,0 und -2,5, wird die Diagnose Osteopenie gestellt (Dimai HP, 2017).

Eine verminderte BMD bleibt häufig jahrelang asymptomatisch und fällt oft erst durch eine Osteoporose-bedingte Fraktur auf. Dabei handelt es sich um Frakturen infolge eines inadäquaten Traumas, die bei einer normalen (d.h. gesunden) BMD nicht aufgetreten wären. Am häufigsten finden sich diese Frakturen

an dem distalen Radius, dem proximalen Femur oder den Wirbelkörpern (Gass et al., 2006; Seeley et al., 1991). Sie sind mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden und stellen eine wirtschaftliche sowie therapeutische Herausforderung für das Gesundheitssystem dar: So versterben bspw. 20% der Patienten innerhalb des ersten Jahres nach einer Hüftfraktur und weniger als die Hälfte erreicht die gleiche Funktionalität (d.h. Mobilität) wie vor der Fraktur, was mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität verbunden ist (Keene et al., 1993; Melton et al., 2003). Eine im Jahr 2022 veröffentlichte Studie kam zu dem Ergebnis, dass Deutschland zu den fünf Ländern mit den höchsten „*Disability adjusted life years*“ Werten zählt (Shen et al., 2022). Ursächlich hierfür ist die bereits erwähnte hohe Mortalität bei Osteoporose-bedingten Frakturen.

Therapie und Prävention orientieren sich in Deutschland grundsätzlich an den Leitlinien des „Dachverbandes Osteologie e.V.“ (DVO) (Drey et al., 2024). Allgemein empfohlen wird eine Basisdiagnostik (d.h. Anamnese, klinische Untersuchung, laborchemische Untersuchung und/oder DXA-Messung) bei Frakturen oder einem erhöhten Frakturrisiko ab dem 50. Lebensjahr und generell ab dem 70. Lebensjahr. Faktoren, die das Frakturrisiko erhöhen, sind bspw. endokrinologische und rheumatologische Erkrankungen, medikamentöse Therapien oder allgemeine Erkrankungen, die mit einem erhöhten Sturzrisiko assoziiert sind (Drey et al., 2024).

Verschiedene Studien weisen auf eine Unterversorgung (sogenannte Behandlungslücke) von Osteoporosepatienten in Deutschland hin. Gemeint ist damit eine Diskrepanz zwischen der Patientenzahl, die eine Behandlung benötigen würden und der Patientenzahl, die tatsächlich eine entsprechende Therapie erhält. In der SCOPE-Studie konnte eine Behandlungslücke von 76% bei Personen im Alter von ≥ 50 Jahren nachgewiesen werden (Kanis et al., 2021). In anderen Berichten für Deutschland werden sogar Behandlungslücken von 91% bei Frauen im Alter von ≥ 70 Jahren beschrieben (McCloskey et al., 2021). Ursächlich hierfür könnte eine allgemein niedrige Diagnoserate der Osteoporose sein. Die Behandlungslücke ist auch in besonderen Situationen relevant, z. B. im Zusammenhang mit orthopädischen Operationen. So wurde bspw. in einer Studie bei älteren Patienten vor einer primären Hüft-Totalendoprothese (HTEP) die BMD bestimmt und bei 18% der Patienten eine Osteoporose diagnostiziert, die zuvor nur bei knapp einem Viertel dieser Patienten bekannt war (Delsmann et al., 2021).

Periprothetische Frakturen

Der demographische Wandel, die steigende Lebenserwartung und der Wunsch, Mobilität und Lebensqualität im Alter zu erhalten, führen weltweit zu einer steigenden Zahl endoprothetischer Eingriffe. Einer der häufigsten endoprothetischen Eingriffe ist die primäre HTEP, welche hauptsächlich zur Behandlung der fortgeschrittenen Coxarthrose durchgeführt wird und generell zu einer adäquaten Besserung von Schmerzen, Beweglichkeit und Mobilität führt.

Bei der Coxarthrose handelt es sich um eine degenerative Erkrankung, die häufig im höheren Lebensalter ohne klar zuzuordnende Ursache auftritt, jedoch durch systemische (z. B. Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis etc.) und gelenkbezogene Risikofaktoren (Verletzungen, Deformitäten) begünstigt wird. Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung ist der operative Gelenkersatz Mittel der Wahl (Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V., 2021). In Deutschland werden jedes Jahr über 300 HTEP je 100.000 Einwohner durchgeführt, wodurch Deutschland im europaweiten Vergleich führend ist (Jennison et al., 2023).

Ein Anstieg endoprothetischer Eingriffe ist folglich auch mit einem Anstieg der Komplikationen dieser chirurgischen Eingriffe verbunden (Günther et al, 2017). Eine schwerwiegende Komplikation und dritthäufigste Ursache für Revisionsoperationen nach primärer HTEP ist die periprothetische Femurfraktur (PPF) (Masri et al., 2004; Lindahl et al., 2006). Sie liegt vor, wenn es intra- oder postoperativ zu einer Fraktur um den Femurschaft kommt (Capone et al., 2017). Klinisch weisen Patienten nach Revision einer PPF oft schlechtere funktionelle Ergebnisse auf als solche Patienten, die sich einer primären HTEP oder einer Revision aufgrund einer aseptischen Prothesenlockerung unterziehen (Young et al., 2008).

PPF lassen sich nach den betroffenen Altersgruppen und den jeweiligen Unfallmechanismen unterteilen: Zum einen in eine jüngere, eher knochengesunde Gruppe (d.h. unter 60 Jahren), bei denen adäquate Traumata (i.d.R. Hochrasanztraumata) ursächlich für die Fraktur sind. Zum anderen in eine ältere, meist multimorbide Gruppe (über 80 Jahre), bei denen eher eine schlechtere Knochenqualität sowie eine erhöhte Sturzneigung vorliegen, so dass PPF auch ohne adäquates Trauma auftreten können (Günther et al., 2017).

Als Risikofaktoren, die die Entstehung einer PPF begünstigen, gelten im Allgemeinen ein höheres Alter, weibliches Geschlecht, Infektionen, rheumatoide Arthritis und zementfreie Schaftfixierungen (Capone et al., 2017). Als weiterer potenzieller Risikofaktor wird eine schlechte Knochenqualität diskutiert, was sich in einer verminderten BMD oder Osteoporose äußern kann. In Studien wurde von den Autoren der Versuch unternommen, das Bewusstsein für diese Problematik zu schärfen. Dabei wurden die Frakturen auch als "Osteoporose-Krise" oder "Osteoporose-Epidemie" bezeichnet (Agarwal et al., 2023; Binkley et al., 2023). Ein höheres Alter sowie das weibliche Geschlecht wurden bereits als potenzielle Risikofaktoren für PPF beschrieben (Gromov et al., 2017; Wyles et al., 2023). Dies lässt auf eine Überschneidung mit Patienten schließen, die einem Osteoporoserisiko ausgesetzt sind.

Entscheidungsgrundlage für die Therapie der PPF bildet die Vancouver-Klassifikation. Hierbei werden die Frakturlokalisation, die Prothesenstabilität und die Knochenqualität berücksichtigt. Typ-A-Frakturen beschreiben Frakturen des Trochanter major (AG) und minor (AL). Typ-B-Frakturen sind am häufigsten und befinden sich im Bereich des Prothesenschafts. Zusätzlich wird hierbei zwischen stabilem (B1) und lockerem Prothesensitz (B2) sowie der Knochenqualität (B3) unterschieden. Befindet sich die Fraktur unterhalb des Prothesenschafts, spricht man von einer Typ-C-Fraktur. Je nach Frakturschwere bzw. Klassifikation werden die PPF entweder konservativ oder operativ, u.a. mittels Cerclagen, Krallen- oder winkelstabilen Platten und/oder zementfreien oder zementierten Schaftwechsell behandelt (Günther et al., 2017).

Fragestellung dieser wissenschaftlichen Untersuchung

Osteoporose und Osteopenie sind häufige Begleiterkrankungen bei Patienten, die für eine HTEP vorgesehen sind (Delsmann et al., 2021). Sie werden oft nicht erkannt und nur unzureichend behandelt (Bernatz et al., 2019). Die „Internationale Gesellschaft für Klinische Densitometrie“ hat Empfehlungen zur präoperativen Beurteilung der BMD mittels DXA bei Hochrisikopatienten, die für eine HTEP vorgesehen sind, herausgegeben, die jedoch im klinischen Alltag kaum umgesetzt werden (Anderson et al., 2019). Mit ursächlich hierfür könnte sein, dass die Osteoporose in den Leitlinien „Evidenz- und konsensbasierte Indikationskriterien zur Hüfttotalendoprothese bei Coxarthrose“ der „Deutschen Gesellschaft für

Orthopädie und Unfallchirurgie e.V.“ (DGOU) nicht als modifizierbarer Risikofaktor erwähnt wird. Andersherum finden PPF keine Erwähnung in den Osteoporose-Leitlinien der DVO.

Osteoporose ist ein etablierter Risikofaktor für Fragilitätsfrakturen des Femurs und der Wirbelsäule. Allerdings gibt es nur wenige Studien, die die Rolle einer niedrigen BMD im Kontext von PPF untersucht haben. Dies wirft die kritische Frage auf, wie häufig Osteoporose bei Patienten mit PPF vorkommt. Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, die Häufigkeit von Osteoporose bei Patienten mit PPF basierend auf DXA-Messungen zu untersuchen. Des Weiteren wurden DXA-T-Scores mit zwei Kontrollkohorten aus dem Bereich der Hüftendoprothetik sowie innerhalb der PPF-Kohorte verglichen. Dabei wurden klinische Konstellationen wie intra- vs. postoperative Fraktur und zementierte vs. zementfreie Schaffixierung berücksichtigt. Die Identifizierung von Osteoporose erweist sich aus klinischer Perspektive als außerordentlich relevant, da davon auszugehen ist, dass eine Optimierung der Knochengesundheit und insbesondere die Anwendung anti-osteoporotischer Medikamente das Risiko von PPF erheblich reduzieren würde. Das Ziel dieser Studie besteht folglich in der Förderung des Bewusstseins für die Bewertung der präoperativen BMD bei Hochrisikopatienten sowie in der Anpassung chirurgischer Konzepte basierend auf den Ergebnissen der DXA-Messungen (Ritter et al., 2024).

2.2 Material & Methoden

Studiendesign und Patientenkohorte

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden die Daten von 173 Patienten, die zwischen Januar 2016 und Dezember 2023 aufgrund einer PPF eine chirurgische Versorgung in unserer Klinik erhielten, ausgewertet. Die Daten von 133 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da bei ihnen eine Lockerung, periprotetische Osteolyse oder Abrieb (29 Patienten), rheumatische Vorerkrankungen oder Therapie mit Glukokortikoiden (13 Patienten), Hochrasanztraumata (drei Patienten), eine periprotetische Infektion (zwei Patienten) oder ein lokaler Tumor (ein Patient) diagnostiziert wurde. Weiterhin wurden Patienten exkludiert, bei denen keine DXA-Messungen durchgeführt werden konnten. Ursächlich hierfür waren einliegende Prothesen oder fortgeschrittene Degeneration auf beiden Hüftseiten und der LWS. Auch wenn das Zeitintervall zwischen DXA-Messung und Fraktur über ein Jahr betrug, wurden diese Patienten ausgeschlossen. Insgesamt verblieben 40 Patienten, die die PPF-Kohorte in dieser retrospektiven Vergleichsstudie bilden (Abbildung 1*).

Wir untersuchten demographische Parameter, wie das Alter, das Geschlecht und den *Body-Mass-Index* (BMI). Des Weiteren wurde die detaillierte medizinische Vorgeschichte aller Patienten erfasst und eine Evaluierung von Faktoren wie der Zeit zwischen primärer HTEP und Fraktur (sog. "Implantat-Überleben"), der Art der Prothesenfixierung (zementiert vs. zementfrei), des Frakturtyps nach Vancouver sowie des Auftretens der Fraktur (intra- vs. postoperativ) vorgenommen. Sofern vor der Behandlung in unserem Institut eine medikamentöse Therapie mit Vitamin D oder antiresorptiven ostanabolen Präparaten durchgeführt worden war, wurde dies ebenfalls erfasst und in die Auswertung miteinbezogen.

Die PPF-Kohorte wurde mit zwei Kontrollgruppen verglichen: Zum einen mit Patienten mit aseptischer Revision (AR – Kontrollkohorte 1) und zum anderen mit Patienten mit primärer HTEP aufgrund von Arthrose (*Osteoarthritis*, OA – Kontrollkohorte 2). Es wurde ein Fall-Kontroll-Matching durchgeführt, bei dem die verglichenen Kriterien die demografischen Daten (Alter, Geschlecht, BMI) waren. Jede der drei Kohorten bestand aus 40 Patienten, die sich nicht in Alter (*PPF* vs.

* Die Tabellen und Abbildungen in dieser Dissertation entsprechen denen der Originalpublikation (Ritter et al., 2024)

AR: $72,5 \pm 11,1$ vs. $72,5 \pm 9,3$ Jahre, Mittelwertdifferenz $0,0$ Jahre [95% CI $-2,08$ bis $2,08$]; $p > 0,99$; PPF vs. OA: $72,5 \pm 11,1$ vs. $71,6 \pm 10,3$ Jahre, Mittelwertdifferenz $0,91$ Jahre [95% CI $-1,16$ bis $2,99$]; $p = 0,534$), Geschlechtsverteilung (je 26 weibliche und 14 männliche Patienten; $p > 0,99$), BMI (PPF vs. AR: $26,4 \pm 4,0$ vs. $27,2 \pm 4,5$ kg/m², Mittelwertdifferenz $-0,79$ kg/m² [95% CI $-1,89$ bis $0,29$]; $p = 0,217$; PPF vs. OA: $26,4 \pm 4,0$ vs. $27,1 \pm 3,7$ kg/m², Mittelwertdifferenz $-0,87$ kg/m² [95% CI $-1,94$ bis $0,21$]; $p = 0,150$) und Lokalisation an der die DXA-Messung durchgeführt wurde (je 35 LWS und 26 Femora; $p > 0,99$), unterschieden. Die Überlebensdauer der Implantate bis zum Zeitpunkt der chirurgischen Revision war in der PPF-Kohorte signifikant kürzer, verglichen mit der AR-Kohorte ($6,6 \pm 9,5$ vs. $9,9 \pm 9,9$ Jahre; Mittelwertdifferenz $3,3$ Jahre [95% CI $0,25$ bis $5,7$]; $p = 0,005$) (Ritter et al., 2024).

Duale-Röntgen-Absorptiometrie

Die flächenbezogene BMD wurde mittels Dualer-Röntgen-Absorptiometrie (DXA, Lunar Prodigy, enCore 2005, Version 9.15.010, GE Healthcare; Madison, WI, USA) an beiden proximalen Femora (gesamte Hüfte) und der LWS (L1-L4) gemessen. Alle DXA-Scans wurden vom gesamten Studienteam überprüft, um Fehler bei der Erfassung und Interpretation zu vermeiden. Die T-Scores für die Gesamthüfte und die LWS, die die BMD-Standardabweichungen in Bezug auf 20- bis 29-jährige geschlechtsgleiche gesunde Erwachsene darstellen und die Z-Scores, die die BMD-Standardabweichungen in Bezug auf alters- und geschlechtsgleiche gesunde Personen darstellen, wurden gemäß den nationalen Richtlinien des DVO erstellt (Drey et al., 2024). Zur Berechnung der T- und Z-Scores für die gesamte Hüfte und die LWS wurden herstellereigene Referenzdatenbanken einer deutschen Kohorte verwendet. In Übereinstimmung mit den WHO-Kriterien wurde eine Osteoporose diagnostiziert, wenn der niedrigste T-Score $\leq -2,5$ war, oder eine Osteopenie, wenn der niedrigste T-Score zwischen $-1,0$ und $-2,5$ lag (Dimai HP, 2017). Ein T-Score von $\geq -1,0$ wurde als normale BMD angesehen. Wenn der proximale Femur aufgrund einer Prothese nicht gemessen werden konnte, wurde die kontralaterale Seite oder die LWS (im Falle einer beidseitigen HTEP) in die Bewertung einbezogen. An der LWS wurden degenerative Wirbelkörper ausgeschlossen, wobei mindestens zwei benachbarte Wirbelkörper zur Berechnung der T- und Z-Scores herangezogen wurden. Bei fünf von 40 Patienten

wurden die Messungen an der LWS aufgrund von schweren degenerativen Veränderungen vollständig ausgeschlossen.

Zwischen den drei Kohorten wurde eine genaue Zuordnung der DXA-Messorte vorgenommen (Ergänzende Abbildung 1). Im Falle eines Patienten mit linksseitiger PPF und einer DXA-Messung des rechten Femurs sowie der LWS musste ein vergleichbarer Fall aus jeder Kontrollkohorte gefunden werden, der dieselben DXA-Messorte aufwies (d.h. ebenfalls DXA-Messung rechter Femur und an der LWS).

Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Daten und die Visualisierung der Ergebnisse wurden mit den Software-Lösungen *Prism* Version 10.1.1 (GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, USA) und *Statistical Product and Service Solutions (SPSS) Statistics* Version 29.0 (IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Nach Bestätigung der Normalverteilung wurde ein ungepaarter oder gepaarter zweiseitiger t-Test für den Vergleich zweier Gruppen oder der Mann-Whitney-U-Test für den Vergleich zweier Gruppen mit nicht normalverteilten Daten verwendet. Der Vergleich von mehr als zwei Gruppen erfolgte entweder mittels einseitiger Varianzanalyse (ANOVA) mit anschließender *Tukey's post hoc* Analyse für normalverteilte Daten oder mittels Kruskal-Wallis-Test mit nachfolgender *Dunn's post hoc* Analyse für nicht normalverteilte Daten. Der Vergleich zwischen zwei kategorialen Variablen erfolgte unter Anwendung des Chi-Quadrat-Tests. Das Signifikanzniveau wurde als $p < 0,05$ definiert. Exakte p-Werte werden angegeben, es sei denn, $p < 0,001$. Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder als Boxplot mit Median, Interquartilsbereich, Minimum und Maximum sowie allen aufgezeichneten Datenpunkten dargestellt.

2.3 Ergebnisse

Fallbeispiel

In unserer Klinik wurde eine 65 Jahre alte Patientin mit einer Arthrose im Endstadium der rechten Hüfte behandelt. Die Patientin erhielt eine zementfreie HTEP (Abbildung 2 A, B*), wobei präoperativ eine DXA-Messung durchgeführt wurde, da diverse Risikofaktoren für Osteoporose vorlagen (Alter, Familienanamnese, Hyperthyreose). Es wurde ein T-Score von -2,7 festgestellt und daher die Diagnose Osteoporose gestellt. In der Vergangenheit wurde bereits eine Supplementation mit Vitamin D initiiert. Rund einen Monat nach HTEP wurde seitens der Patientin progressive Schmerzen auf der operierten Seite berichtet. Diese seien nach einem Torsionstrauma der betroffenen Seite aufgetreten. Aus diesem Grund wurden weiterführende radiologische Untersuchungen angeordnet und eine PPF (Vancouver Typ B2) festgestellt (Abbildung 2 C*). Die PPF wurde durch Fixierung mit Cerclagen und zementierter Schaftrevision chirurgisch adressiert (Abbildung 2 D*).

Häufigkeit von Osteoporose und Behandlungen in der PPF-Kohorte

In der PPF-Kohorte wurde eine geringere Anzahl von Patienten mit normaler BMD beobachtet als in den beiden Kontrollkohorten (*PPF vs. AR: 32,5 vs. 65%; $p = 0,007$; PPF vs. OA: 32,5 vs. 60%; $p = 0,04$*) (Tabelle 1*). Dementsprechend wurde bei 45% der Patienten mit PPF eine Osteoporose diagnostiziert, während dies in der AR- und OA-Kontrollgruppe nur bei 12,5% bzw. 10% der Fall war (*PPF vs. AR: $p = 0,003$; PPF vs. OA: $p < 0,001$*). Wir stellten fest, dass ein größerer Anteil der Patienten der PPF-Gruppe vor der Aufnahme in unsere Einrichtung mit Vitamin D (*PPF vs. AR: 55 vs. 37,5%; $p = 0,18$; PPF vs. OA: 55 vs. 17,5%; $p < 0,001$*) oder antiresorptiven Medikamenten (*PPF vs. AR: 22,5 vs. 2,5%; $p = 0,01$*) behandelt wurde (Tabelle 1*).

Vergleich von DXA-Resultaten zwischen der PPF- & den Kontrollkohorten

Betrachtet man den niedrigsten Wert jeder DXA-Messstelle, so war der T-Score in der PPF-Kohorte signifikant niedriger als in den beiden Kontrollkohorten (*PPF vs.*

* Die Tabellen und Abbildungen in dieser Dissertation entsprechen denen der Originalpublikation (Ritter et al., 2024)

AR: $-1,78 \pm 1,78$ vs. $0,65 \pm 1,58$, Mittelwertdifferenz $-1,13$ [95% CI $-1,88$ bis $-0,37$]; $p = 0,001$; PPF vs. OA: $-1,78 \pm 1,78$ vs. $0,77 \pm 1,34$, Mittelwertdifferenz $-1,01$ [95% CI $-1,77$ bis $-0,26$]; $p = 0,005$) (Abbildung 3 A*). Ebenso war der Z-Score in der PPF-Kohorte signifikant niedriger (PPF vs. AR: $-0,62 \pm 1,69$ vs. $0,36 \pm 1,52$, Mittelwertdifferenz $-0,98$ [95% CI $-1,69$ bis $-0,26$]; $p = 0,004$; PPF vs. OA: $-0,62 \pm 1,69$ vs. $0,36 \pm 1,29$, Mittelwertdifferenz $-0,98$ [95% CI $-1,70$ bis $-0,27$]; $p = 0,004$) (Ergänzende Abbildung 2) (Ritter et al., 2024). Zur Demonstration der Unabhängigkeit der DXA-Werte von der Messstelle wurden die T- und Z-Scores ebenfalls einzeln für jede Messstelle evaluiert. Im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen wies die PPF-Kohorte niedrigere T- und Z-Scores am proximalen Femur auf (Tabelle 2*, Abbildung 3 B, C*; Ergänzende Abbildung 2). An der LWS erreichte der Vergleich zwischen der PPF-Kohorte und der OA-Kohorte knapp nicht das Signifikanzniveau, während der Unterschied zwischen der PPF- und AR-Kohorte ebenfalls signifikant war. Ferner wiesen beide Kontrollkohorten in allen Auswertungen keine Unterschiede in den T- und Z-Scores auf.

DXA-Werte der PPF-Kohorte nach klinischen Konstellationen

Die BMD T- und Z-Scores wurden ebenfalls analysiert und innerhalb der PPF-Kohorte anhand der klinischen Konstellationen verglichen. Beim Vergleich der T- oder Z-Scores zwischen den Frakturtypen nach der Vancouver-Klassifikation wurden keine Unterschiede festgestellt (Abbildung 4 A*, Ergänzende Abbildung 3). Außerdem wurden keine Unterschiede zwischen Patienten mit einer intraoperativen ($n = 8$) oder einer postoperativen Fraktur ($n = 32$) festgestellt (T-Score, $-1,61 \pm 2,11$ vs. $-1,82 \pm 1,73$, Mittelwertdifferenz $-0,21$ [95% CI $-1,6$ bis $1,6$]; $p = 0,87$) (Abbildung 4 B*, Ergänzende Abbildung 3) (Ritter et al., 2024). Auffallend ist, dass von den acht intraoperativen Frakturen sechs (75%) einen zementfreien Schaft besaßen und drei als Vancouver Typ-A und fünf als Vancouver Typ-B klassifiziert wurden. Insgesamt beobachteten wir 12 Vancouver A, 23 Vancouver B und fünf Vancouver C Frakturen. Auch beim Vergleich zwischen zementierter ($n = 20$) und zementfreier ($n = 20$) Schaftfixierung konnten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die DXA-Ergebnisse festgestellt werden (T-Score, $-2,28 \pm 1,63$ vs. $-1,28 \pm 1,82$, Mittelwertdifferenz $-1,0$ [95% CI $-0,10$ bis $2,11$]; $p = 0,07$) (Abbildung 4 C*,

* Die Tabellen und Abbildungen in dieser Dissertation entsprechen denen der Originalpublikation (Ritter et al., 2024)

Ergänzende Abbildung 3), obwohl ein Trend zu niedrigeren T-Scores bei zementierter Fixierung zu beobachten war.

2.4 Diskussion

PPF stellen eine schwerwiegende Komplikation der HTEP dar, wobei eine steigende Inzidenz zu verzeichnen ist (Capone et al., 2017; Bernatz et al., 2019). In der Vergangenheit wurde die Hypothese aufgestellt, dass PPF einen osteoporotischen Ursprung haben könnten, da bei den betroffenen Patienten häufig Osteoporose-assoziierte Faktoren, wie das Alter oder das weibliche Geschlecht, beobachtet wurden (Gromov et al., 2017; Wyles et al., 2023). Obwohl Osteoporose in der Regel als Mitursache in Betracht gezogen wird (McCloskey et al., 2021), wurde in keiner Querschnittsstudie eine systematische Untersuchung der Häufigkeit von Osteoporose bei betroffenen Patienten durchgeführt und eine Gegenüberstellung der DXA-Parameter zu adäquaten Kontrollgruppen vorgenommen. Aus diesem Grund wurden in dieser Studie die DXA-Ergebnisse von Patienten mit PPF mit denen von Kontrollgruppen verglichen, die sich einer aseptischen Revision (aufgrund einer anderen Ursache als PPF) oder einer primären HTEP (aufgrund von Arthrose) unterzogen (Ritter et al., 2024).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass 45% der Patienten mit PPF die Kriterien der Osteoporose gemäß der DXA-Messungen erfüllen. Dementsprechend war der mittlere BMD T-Score signifikant niedriger als in den beiden Kontrollgruppen. Etwa 75% der PPF treten nach einem geringen Trauma auf (Capone et al., 2017) und sind mit hohen Raten von Behandlungsversagen und Mortalität verbunden (Bhattacharyya et al., 2007). Unter Berücksichtigung der demografischen Daten lässt sich annehmen, dass die meisten dieser Frakturen mit einer Osteoporose assoziiert sind. Eine kürzlich veröffentlichte Studie konnte zeigen, dass bei 67-78% der Patienten mit PPF eine Osteoporose vorlag (Whiting et al., 2024). Dabei differenzierten die Autoren zwischen einer Diagnose durch klinische Beurteilung oder einer Diagnose mittels DXA- oder Computertomographie-Daten der LWS. Dies führte zu einer Variation der Prävalenz von Osteoporose (Whiting et al., 2024). In einer anderen Studie war eine niedrige BMD, definiert als T-Score $\leq -1,0$, mit einer höheren Rate an intraoperativen PPF im Vergleich zu Patienten mit normaler BMD verbunden (Watanabe et al., 2023). Allerdings wurden in dieser Studie insgesamt nur 12 Frakturen beobachtet, so dass die Auswirkung und die Verallgemeinerung dieses Ergebnisses begrenzt ist. Indirekte Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang von Osteoporose bei PPF lieferte die Tatsache, dass sich frühere

Fragilitätsfrakturen als signifikanter Risikofaktor für PPF erwiesen haben (Zhao et al., 2023). Obgleich auch andere sekundäre Ursachen zu PPF führen können, wurde bereits zuvor festgestellt, dass Osteoporose bei Patienten mit PPF zu einer signifikant höheren Anzahl medizinischer, chirurgischer und allgemeiner Komplikationen führt (Chee et al., 2023). Die Evidenz deutet darauf hin, dass eine reduzierte Knochenqualität eine wichtige Rolle in Bezug auf das Auftreten von PPF, aber auch in Bezug auf schlechte Ergebnisse und Komplikationen spielt. Dies unterstreicht die klinische Bedeutung der Beurteilung der Knochengesundheit in der Hüftendoprothetik.

Bei Hochrisikopatienten sollte vor der primären HTEP eine DXA durchgeführt werden, um eine angemessene Behandlung einleiten zu können (Kadri et al., 2020). Darüber hinaus sind wiederholte BMD-Bewertungen von entscheidender Bedeutung, da PPF praktisch jederzeit auftreten können. Am häufigsten geschieht dies intraoperativ und früh postoperativ (Gromov et al., 2017; Wyles et al., 2023), wobei auch mit zunehmender Zeit ein Anstieg zu verzeichnen ist (Abdel et al., 2016; Della et al., 2011). Die Leitlinien der „*National Osteoporosis Foundation*“ empfehlen das *Fracture Risk Assessment Tool* für das präoperative Screening (Cosman et al., 2014). Studien, in denen die Wirksamkeit dieses Instruments untersucht wurde, deuten darauf hin, dass es das Potenzial hat, das PPF-Risiko zu bewerten und idealerweise vor und nach einer HTEP berechnet werden sollte (Holzer et al., 2023). Es mangelt jedoch an der Umsetzung in der täglichen klinischen Praxis. Dies wird durch frühere Untersuchungen bestätigt, denen zufolge 75-80% der Patienten kein präoperatives Screening erhielten (Bernatz et al., 2019; McCloskey et al., 2021) und nur etwas 10% der Hochrisikopatienten eine DXA-Untersuchung bekamen (Agarwal et al., 2023; Wang et al., 2022). Derzeit existieren keine standardisierten Algorithmen für die Bestimmung von Patienten mit hohem Osteoporoserisiko im Zusammenhang mit Endoprothesen. Daher verlassen sich Ärzte in der Regel auf nationale Leitlinien und Empfehlungen, um Hochrisikopatienten im Allgemeinen zu definieren. In Deutschland benennt die nationale Leitlinie der DVO eine Reihe von Risikokonstellationen, bei denen ein Screening auf Osteoporose (in erster Linie mittels DXA) eingeleitet werden sollte (Drey et al., 2024). Dazu gehören bestimmte Risikokonstellationen bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab 50 Jahren. Darüber hinaus wird ein Osteoporose-Screening für Frauen und Männer ab 70 Jahren empfohlen, unabhängig von zusätzlichen Risikofaktoren. Da sich PPF

jedoch in ihrer Entwicklung von typischen Fragilitätsfrakturen unterscheiden können, sollte ein Ziel zukünftiger Studien darin bestehen, individuelle Risikokonstellationen zu ermitteln, um Hochrisikopatienten zu identifizieren, die von einer DXA-Messung vor der Implantation einer Endoprothese profitieren würden.

Die adäquate Bestimmung der BMD stellt eine wesentliche Voraussetzung für die Indikation weiterer präventiver Maßnahmen dar. Kontrovers diskutiert wird jedoch die Konsequenz einer niedrigen BMD in Bezug auf das chirurgische Vorgehen, insbesondere die Schafffixierung. In einer früheren Umfrage gaben über 60% der orthopädischen Chirurgen an, dass sie bei niedriger BMD die HTEP überdenken oder zumindest die Art der Schafffixierung anpassen würden (Maier et al., 2016). Darüber hinaus ist es wichtig zu wissen, dass Patienten, die sich einer HTEP mit zementfreier Schafffixierung unterziehen, ein 14- bzw. 10-fach höheres Risiko für intra- bzw. postoperative PPF haben (Abdel et al., 2016). Auf der Grundlage dieser Ergebnisse stellten wir die Hypothese auf, dass Patienten mit zementierten Schäften im Durchschnitt niedrigere BMD-Werte (d.h. eine schwerwiegendere Osteoporose) aufweisen müssten, um eine Fraktur zu erleiden. Tatsächlich konnten wir beim Vergleich der DXA-Ergebnisse innerhalb unserer PPF-Kohorte feststellen, dass Patienten mit Frakturen um zementierte Schäfte im Vergleich zu zementfreien Schäften tendenziell niedrigere T-Scores aufwiesen, obwohl dieser Unterschied das statistische Signifikanzniveau nur knapp verfehlte ($p = 0,07$). Eine zusätzliche Altersanpassung führte zu keinen signifikanten Unterschieden in den entsprechenden Z-Scores. Aufgrund der zuvor dargelegten Erkenntnisse (Abdel et al., 2016) sowie unter Berücksichtigung unserer Fallstudie (Ritter et al., 2024) lässt sich ableiten, dass eine zementierte Schafffixierung insbesondere bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Osteoporose in Erwägung gezogen werden sollte, um das Risiko einer PPF zu minimieren.

Die pharmakologische Behandlung stellt eine effektive Methode zur Verbesserung der BMD dar. In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die periprothetische BMD durch antiresorptive Medikamente wie Bisphosphonate oder Denosumab verbessert wird (Shi et al., 2018; Nyström et al., 2020), was auf eine Verringerung des PPF-Risikos schließen lässt. Diese Risikoreduktion durch knochenspezifische Medikamente ist jedoch noch nicht ausreichend untersucht worden. Insbesondere die Verwendung von Bisphosphonaten, einer Erstlinienbehandlung für Osteoporose, vor einer

Revisionsoperation war mit einer fast zweifachen Verlängerung der Überlebenszeit des Implantats verbunden (Prieto-Alhambra et al., 2011). Es gibt jedoch auch gegensätzliche Beobachtungen, wonach Bisphosphonate das Risiko einer intra- und postoperativen PPF sogar erhöhen können (Jeong et al., 2023). Allerdings wurde in der genannten Studie der Schweregrad der Osteoporose als Störgröße nicht berücksichtigt, weshalb wahrscheinlich die Diagnose der Osteoporose und nicht die Bisphosphonat-Behandlung für die erhöhte Rate an PPF ausschlaggebend war (Alimy et al., 2024).

Eine Einschränkung unserer Studie besteht in einer eher geringen Anzahl an eingeschlossenen Patienten, was zu kleinen Stichprobengrößen führte. Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass die Anwendung bestimmter Ausschlusskriterien die Präzision der ermittelten Osteoporose-Häufigkeit potenziell beeinträchtigt und somit zu Abweichungen von den präsentierten Resultaten führen könnte. Es ist jedoch hervorzuheben, dass unsere Studie die erste ist, in der BMD-Bewertungen mit adäquat angepassten Kontrollgruppen in einem Querschnittsstudien-Design verglichen und die Prävalenz der Osteoporose in einer PPF-Kohorte hinlänglich untersucht und quantifiziert wurde. Eine weitere Limitation unserer Studie ist die Beeinträchtigung unseres Studiendesigns, prädiktive Aussagen über DXA-Messungen in Bezug auf Frakturen zu treffen. Daher besteht ein eindeutiger Bedarf an prospektiven Studien, die den Wert von BMD-Messungen bei der Entwicklung von PPF untersuchen. Schließlich ist eine weitere Einschränkung unserer Studie das Fehlen von Daten zur peripheren BMD, z. B. durch DXA-Messungen am Unterarm oder hochauflösender peripherer quantitativer Computertomographie. Zukünftige Studien sollten die BMD an diesen Stellen und deren Vorhersagewert für PPF untersuchen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten, die sich einer Revisionsoperation aufgrund einer PPF unterzogen haben, signifikant häufiger an Osteoporose litten als Patienten, die sich einer aseptischen Revision oder einer primären HTEP unterzogen haben. Folglich ist es wahrscheinlich, dass Osteoporose ein relevanter Risikofaktor für PPF ist, der diagnostiziert und behandelt werden sollte, um das Auftreten dieser schweren Komplikation zu reduzieren und zu verhindern (Ritter et al. 2024).

3 Zusammenfassung

3.1 Deutsche Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurde eine Zunahme der Inzidenz von periprothetischen Femurfrakturen (PPF) beobachtet, die mutmaßlich im Zusammenhang mit Osteoporose stehen. Bislang gab es keine Studie, die die Häufigkeit von Osteoporose bei betroffenen Patienten mittels Goldstandard der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (*dual-energy x-rax absorptiometry*, DXA) untersucht hat. Daher analysierten wir in dieser retrospektiven Studie die DXA-Messungen von 40 Patienten, die aufgrund von PPF in unserer Klinik behandelt wurden. Um die Knochenmineraldichte (*bone mineral density*, BMD) zu bestimmen, wurden die DXA-Messungen an der Hüfte und der Lendenwirbelsäule durchgeführt. Die Daten wurden mit zwei Kontrollkohorten verglichen, die in Alter, Geschlecht und BMI mit der Hauptkohorte übereinstimmten. Die beiden Kontrollkohorten bestanden aus Patienten mit Zustand nach aseptischer Revision oder primärer Hüft-Totalendoprothese (HTEP). Der mittlere T-Score in der Frakturkohorte zeigte sich signifikant niedriger ($-1,78 \pm 1,78$) als der der aseptischen Revisionskohorte ($-0,65 \pm 1,58$, Mittelwertdifferenz $-1,13$ [95% CI $-1,88$ bis $-0,37$]; $p = 0,001$) und der primären HTEP-Kohorte ($-0,77 \pm 1,34$, Mittelwertdifferenz $-1,01$ [95% CI $-1,77$ bis $-0,26$]; $p = 0,005$). Passend dazu wurde Osteoporose häufiger in der Frakturkohorte (45%) detektiert als bei Patienten mit aseptischen Revisionen (12.5%) oder primärer HTEP (10%). Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass fast die Hälfte aller Patienten mit PPF eine Osteoporose in den DXA-Messungen aufwies. Eine regelmäßige Beurteilung der Knochengesundheit bei Patienten mit HTEP ermöglicht die Identifizierung von Patienten mit Osteoporose, die wahrscheinlich von einer medikamentösen Behandlung der Osteoporose und einer zementierten Schaffixierung profitieren.

3.2 English Summary

In recent years, an increase in the incidence of periprosthetic femoral fractures (PPF), which are suspected to be associated with osteoporosis, has been observed. To date, no study has systematically investigated the frequency of osteoporosis in affected patients using the gold standard of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Therefore, in this retrospective study, we analyzed the DXA measurements of 40 patients treated for PPF in our hospital. To determine the bone mineral density, DXA measurements were performed on the hip and lumbar spine. Data were compared with two control cohorts matched for age, sex, and BMI. The two control cohorts consisted of patients undergoing aseptic revision or primary total hip arthroplasty (THA). The mean T-score in the fracture cohort was significantly lower (-1.78 ± 1.78) than that of the aseptic revision cohort (-0.65 ± 1.58 , *mean difference* -1.13 [95% CI -1.88 to -0.37]; $p = 0.001$) and the primary THA cohort (-0.77 ± 1.34 , *mean difference* -1.01 [95% CI -1.77 to -0.26]; $p = 0.005$). Accordingly, osteoporosis was detected more frequently in the fracture cohort (45%) than in patients with aseptic revisions (12.5%) and primary THA (10%). In summary, almost half of all patients with PPF had osteoporosis in the DXA measurements. Routine assessment of bone health in THA patients allows identification of patients with osteoporosis who are likely to benefit from pharmacologic treatment of osteoporosis and cemented stem fixation.

4 Literaturverzeichnis

Abdel MP, Watts CD, Houdek MT, Lewallen DG, Berry DJ (2016). Epidemiology of periprosthetic fracture of the femur in 32 644 primary total hip arthroplasties: a 40-year experience. *Bone Joint J.* 98-B:461–467.

Agarwal AR, Malyavko A, Gu A, Harris AB, Rao S, Sterling R, Golladay GJ, Thakkar SC (2023). Can Hip and knee arthroplasty surgeons help address the osteoporosis epidemic? *Clin Orthop Relat Res.* 481:1660–1668.

Alimy AR, Beil FT, Amling M, Rolvien T (2024). Bisphosphonate use and periprosthetic fractures. *J Arthroplasty* 39:e1–e2.

Anderson PA, Morgan SL, Krueger D, Zapalowski C, Tanner B, Jeray KJ, Krohn KD, Lane JP, Yeap SS, Shuhart CR, Shepherd J (2019). Use of bone health evaluation in orthopedic surgery: 2019 ISCD official position. *J Clin Densitom.* 22:517–543.

Bernatz JT, Brooks AE, Squire MW, Illgen RI 2nd, Binkley NC, Anderson PA (2019). Osteoporosis is common and undertreated prior to total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 34:1347–1353.

Bhattacharyya T, Chang D, Meigs JB, Estok DM 2nd, Malchau H (2007). Mortality after periprosthetic fracture of the femur. *J Bone Joint Surg Am.* 89:2658–2662.

Binkley N, Nickel B, Anderson PA (2023). Periprosthetic fractures: an unrecognized osteoporosis crisis. *Osteoporos Int.* 34:1055–1064.

Capone A, Congia S, Civinini R, Marongiu G (2017). Periprosthetic fractures: epidemiology and current treatment. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 14:189–196.

Chee A, Celiker P, Basedow K, Islam M, Baksh N, Shah NV, Eldib AM, Eldib H, Diebo BG, Naziri Q (2023). A call to “own the bone”: osteoporosis is a predictor for adverse 2-year outcomes following total hip and knee arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 33:2889–2894.

Consensus Development Conference (1993). Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 94:646–650.

Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R, National Osteoporosis F (2014). Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 25:2359–2381.

Della Rocca GJ, Leung KS, Pape HC (2011). Periprosthetic fractures: epidemiology and future projections. *J Orthop Trauma.* 25:S66–S70.

Delsmann MM, Strahl A, Mühlenfeld M, Jandl NM, Beil FT, Ries C, Rolvien T (2021). High prevalence and undertreatment of osteoporosis in elderly patients undergoing total hip arthroplasty. *Osteoporos Int.* 32:1661–1668.

Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e.V. (2021). Evidenz und konsensbasierte Indikationskriterien zur Hüfttotalendoprothese bei Coxarthrose. Leitlinie der DGOU (Kurzfassung). [Online im Internet] URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/187-001k_S3_Indikationskriterien_Hüfttotalendoprothese_bei_Coxarthrose_2021-04.pdf [Stand: 06.07.2024, 14:54 Uhr].

Dimai HP (2017). Use of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) for diagnosis and fracture risk assessment; WHO-criteria, T-and Z-score, and reference databases. *Bone* 104:39–43.

Drey M, Otto S, Thomasius F, Schmidmaier S (2024). Update der S3-Leitlinie Diagnostik, Prophylaxe und Therapie der Osteoporose. *Orthopädie* 53:541–549.

Gass M, Dawson-Hughes B. (2006). Preventing osteoporosis-related fractures: an overview. *Am J Med.* 119(4 Suppl 1):S3-S11.

Gromov K, Bersang A, Nielsen CS, Kallemose T, Husted H, Troelsen A (2017). Risk factors for postoperative periprosthetic fractures following primary total hip arthroplasty with a proximally coated double-tapered cementless femoral component. *Bone Joint J.* 99-B:451–457.

Günther KP, Hoffmann R, Hrsg (2017). SOPs in der Orthopädie und Unfallchirurgie, Periprothetische Femurfraktur. [Online im Internet] URL: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/a-0663-3357.pdf> [Stand: 05.07.2024, 20:36 Uhr].

Hadji P, Esterberg E, Obermüller D, Bartsch R (2024). Bone evaluation study-2: update on the epidemiology of osteoporosis in Germany. *Arch Osteoporos.* 19(1):26.

Holzer LA, Borotschnig L, Holzer G (2023). Evaluation of FRAX in patients with periprosthetic fractures following primary total hip and knee arthroplasty. *Sci Rep.* 13:7145.

Jennison T, MacGregor A, Goldberg A (2023). Hip arthroplasty practice across the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) over the last decade. *Ann R Coll Surg Engl.* 105(7):645-652.

Jeong S, Lee JW, Boucher HR (2023). The effect of preoperative bisphosphonate use on total hip arthroplasty outcomes. *J Arthroplasty* 38:2393–2397.

Kadri A, Binkley N, Hare KJ, Anderson PA (2020). Bone health optimization in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 102:574–581.

Kanis JA on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK: Printed by the University of Sheffield.

Keene GS, Parker MJ, Pryor GA (1993). Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ.* 307:1248–1250.

Lindahl H, Garellick G, Regner H, Herberts P, Malchau H (2006). Three hundred and twenty-one periprosthetic femoral fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 88:1215–1222.

Maier GS, Kolbow K, Lazovic D, Maus U (2016). The importance of bone mineral density in hip arthroplasty: results of a survey asking orthopaedic surgeons about their opinions and attitudes concerning osteoporosis and hip arthroplasty. *Adv Orthop.* 2016:8079354.

Masri BA, Meek RM, Duncan CP (2004). Periprosthetic fractures evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res.* 420:80–95.

McCloskey E, Rathi J, Heijmans S, Blagden M, Cortet B, Czerwinski E, Hadji P, Payer J, Palmer K, Stad R, O'Kelly J, Papapoulos S (2021). The osteoporosis treatment gap in patients at risk of fracture in European primary care: a multi-country cross-sectional observational study. *Osteoporos Int.* 32:251–259.

Melton LJ 3rd (2003). Adverse outcomes of osteoporotic fractures in the general population. *J Bone Miner Res.* 18:1139–1141.

Nyström A, Kiritopoulos D, Ullmark G, Sörensen J, Petró-Mallmin M, Milbrink J, Hailer NP, Mallmin H (2020). Denosumab prevents early periprosthetic bone loss after uncemented total hip arthroplasty: results from a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res.* 35:239–247.

Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Judge A, Murray D, Carr A, Cooper C, Arden NK (2011). Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 343:d7222.

Ritter J, Alimy AR, Simon A, Hubert J, Ries C, Rolvien T, Beil FT (2024). Patients with Periprosthetic Femoral Hip Fractures are Commonly Classified as Having Osteoporosis Based on DXA Measurements. *Calcif Tissue Int* 115:142–149.

Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR (1991). Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med.* 115:837–842.

Shen Y, Huang X, Wu J, Lin X, Zhou X, Zhu Z, Pan X, Xu J, Qiao J, Zhang T, Ye L, Jiang H, Ren Y, Shan PF (2022). The Global Burden of Osteoporosis, Low Bone Mass, and Its Related Fracture in 204 Countries and Territories, 1990-2019. *Front Endocrinol (Lausanne).* 20;13:882241.

Shi M, Chen L, Xin Z, Wang Y, Wang W, Yan S (2018). Bisphosphonates for the preservation of periprosthetic bone mineral density after total joint arthroplasty: a meta-analysis of 25 randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 29:1525–1537.

Sözen T, Özişik L, Başaran N (2017). An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol.* 4(1):46-56.

Wang Z, Levin JE, Amen TB, Arzani A, Manzi JE, Lane JM (2022). Total joint arthroplasty and osteoporosis: looking beyond the joint to bone health. *J Arthroplasty* 37:1719–1725.

Watanabe N, Ogawa T, Takada R, Amano Y, Jinno T, Koga H, Yoshii T, Okawa A, Miyatake K (2023). Association of osteoporosis and high serum homocysteine levels with intraoperative periprosthetic fracture during total hip arthroplasty: a propensity-score matching analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 143:7219–7227.

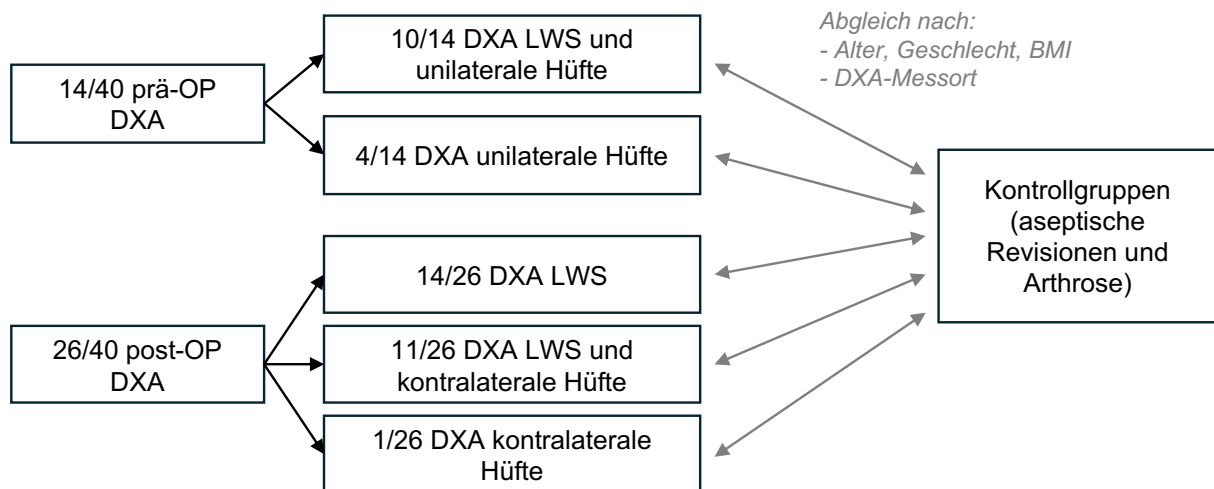
Whiting PS, Hare K, Krueger D, Borchardt G, Parvanta-Johnson K, Bernatz J, Binkley N, Anderson PA (2024). Periprosthetic fractures are osteoporotic fractures: missed opportunities for osteoporosis diagnosis. *Osteoporos Int.* 35(7):1165-1171.

Wyles CC, Maradit-Kremers H, Fruth KM, Larson DR, Khosravi B, Rouzrokh P, Johnson QJ, Berry DJ, Sierra RJ, Taunton MJ, Abdel MP (2023). Frank stinchfield award: creation of a patient-specific total hip arthroplasty periprosthetic fracture risk calculator. *J Arthroplasty* 38:S2–S10.

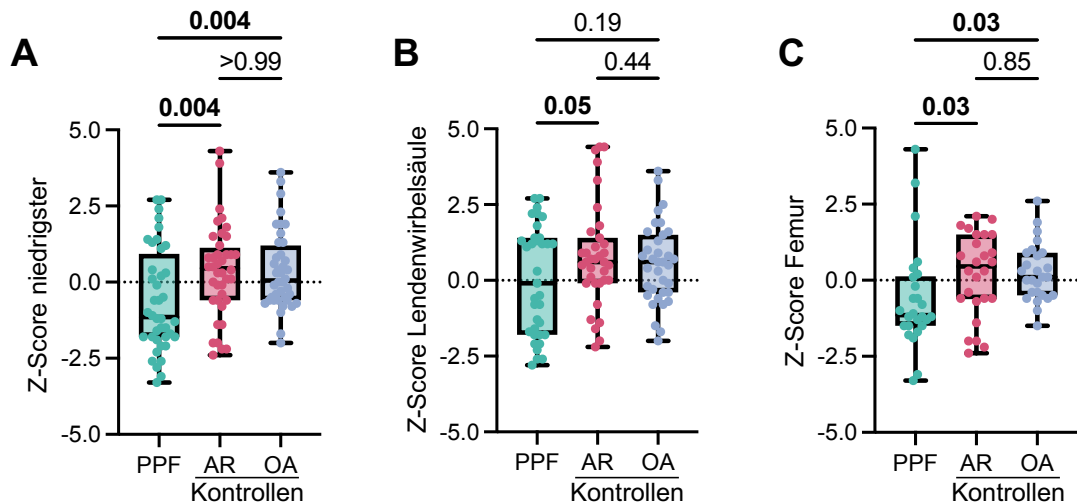
Young SW, Walker CG, Pitto RP (2008). Functional outcome of femoral periprosthetic fracture and revision hip arthroplasty: a matched-pair study from the New Zealand registry. *Acta Orthop.* 79:483–488.

Zhao AY, Agarwal AR, Harris AB, Cohen JS, Golladay GJ, Thakkar SC (2023). The association of prior fragility fractures on 8-year periprosthetic fracture risk following total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 38:S265–S269.

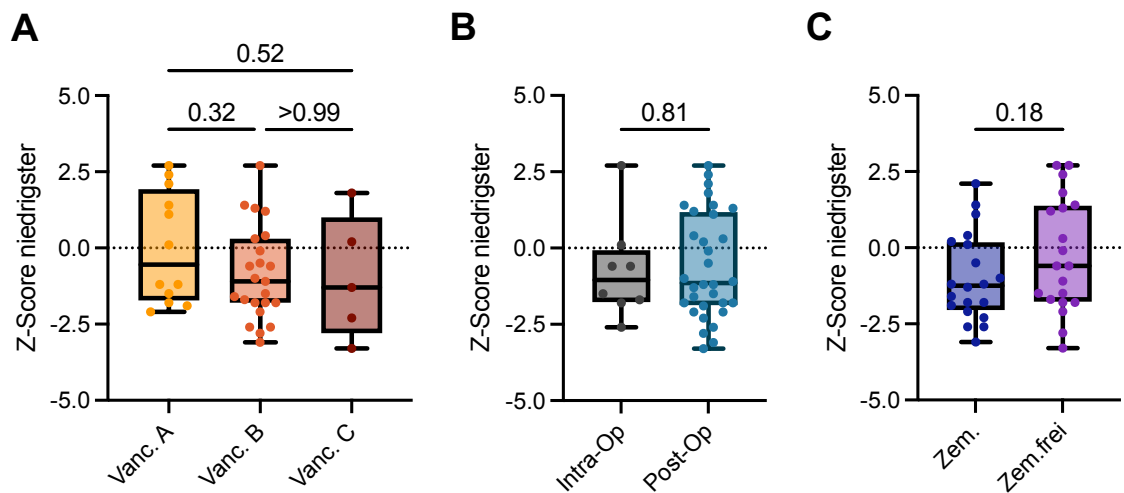
5 Ergänzende Abbildungen



Ergänzende Abbildung 1: Aufteilung der Studienkohorte in präoperative und postoperative DXA-Messungen sowie nach den verfügbaren Messorten und Vergleich mit den Kontrollgruppen. Abkürzungen: DXA: Duale-Röntgen-Absorptiometrie; BMI: Body-Mass-Index; LWS: Lendenwirbelsäule.



Ergänzende Abbildung 2: Vergleich der DXA ermittelten BMD Z-Scores zwischen der PPF-Kohorte und den beiden Kontrollgruppen. Vergleich der (A) niedrigsten Z-Scores unabhängig des Messortes, (B) Z-Scores der Lendenwirbelsäule, (C) Z-Scores der gesamten Hüfte. Fettgedruckt Weist auf signifikante Unterschiede hin. Abkürzung: AR: Aseptische Revision; OA: Arthrose (*osteoarthritis*).



Ergänzende Abbildung 3: Vergleich der BMD Z-Scores nach verschiedenen klinischen Konstellationen. (A) Vergleich der Z-Scores (niedrigster Wert jedes Messortes) von PPF anhand der Vancouver-Klassifikation, (B) zwischen intra- und postoperativen Frakturen und (C) zwischen Patienten mit zementierter und zementfreier Schafffixierung. Abkürzung: Zem: Zementiert; Zem.frei.: Zementfrei.

6 Erklärung des Eigenanteils an der Publikation

Mein Eigenanteil an der Publikationsdissertation ergibt sich gemäß der Reihenfolge der Autorenschaft der Publikation und wird dort ebenfalls im Abschnitt *Author Contributions* erläutert.

Das grundlegende Konzept der Studie wurde von PD Dr. Dr. med. T. Rolvien, Prof. Dr. med. F. T. Beil und mir entwickelt. Ich erarbeitete eigenständig die detaillierte Methodik und das weitere Vorgehen. Nach abschließender Einarbeitung in die betriebseigenen Systeme und eigenständiger Literaturrecherche konnte ich die Daten für die drei benötigten Patientenkollektive retrospektiv erheben.

Unter ständigem Austausch mit PD Dr. Dr. med. T. Rolvien wurden von mir verschiedene Parameter und Werte von Patienten, die zwischen 2016 und 2023 behandelten wurden, erhoben. Die Daten wurden laufend aktualisiert und kontinuierlich erweitert.

Zusammen mit PD Dr. Dr. med. T. Rolvien nutzten wir einen Matching-Algorithmus, der als Grundlage für die statistische Auswertung der Daten fungierte. In Abstimmung mit Dr. med. A-R. Alimy und Dr. med. A. Simon konnte ich die statistischen Auswertungen eigenständig vornehmen. Veröffentlichte Abbildungen und Tabellen erstellte ich mittels GraphPad Prism (Version 10.1.1) und Microsoft Excel (Version 16.82).

Die Interpretation und Validierung der Ergebnisse erfolgte mit allen Co-Autoren, so dass ich anschließend einen ersten Manuskript-Entwurf erstellen konnte. Dieser wurde von allen Co-Autoren überprüft und bearbeitet. Gemeinsam mit PD Dr. Dr. med. T. Rolvien übernahmen wir die Einreichung des Manuskripts und mit Dr. med. A-R. Alimy und Dr. med. A. Simon die Überarbeitung im Peer-Review-Prozess. Das Projekt wurde unter ständiger Aufsicht von PD Dr. Dr. med. T. Rolvien und Prof. Dr. med. F. T. Beil betreut und verwaltet, sowie benötigte Ressourcen rekrutiert und bereitgestellt.

7 Danksagung

Zuallererst möchte ich meinen aufrichtigen Dank meinem Doktorvater, PD Dr. Dr. med. Tim Rolvien, aussprechen, der mich schon über viele Jahre hinweg unterstützt hat. Durch seine unermüdliche Hilfsbereitschaft und sein außergewöhnliches Engagement war er stets ein Vorbild für mich und hat maßgeblich mein wissenschaftliches Interesse geprägt. Seine Unterstützung und sein Engagement haben meinen akademischen Werdegang entscheidend geprägt und werden mir in Erinnerung bleiben.

Darüber hinaus bin ich Herrn Prof. Dr. med. Frank Timo Beil sehr dankbar, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, am Lehrstuhl für Orthopädie zu promovieren. Besonders die konstruktiven Gespräche und wertvollen Diskussionen haben maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Mein besonderer Dank gilt zudem Prof. Dr. med. Klaus Püschel, der bereits vor meinem Medizinstudium meine Leidenschaft für das wissenschaftliche Arbeiten geweckt und mit seiner Art ein inspirierendes Umfeld geschaffen hat. Seine ständige Unterstützung und Bereitschaft, mit Rat und Tat zur Seite zu stehen, waren von unschätzbarem Wert. Der Austausch mit ihm war stets eine große Motivation und hat meinen akademischen Werdegang entscheidend beeinflusst. Für all die wertvollen Erinnerungen bin ich besonders dankbar.

Weiterhin möchte ich mich auch bei den übrigen Co-Autoren dieser Publikation und den Mitarbeitern der orthopädischen Universitätsklinik am Standort Hamburg-Eppendorf und Bad Bramstedt für ihre ständige Hilfsbereitschaft und die freundliche und konstruktive Zusammenarbeit bedanken.

Mein abschließender Dank gilt meiner Familie, die mich während meines Studiums begleitet und moralisch unterstützt haben. Für all die Jahre der Unterstützung, Geduld und den unerschütterlichen Beistand bin ich euch von Herzen dankbar.

8 Lebenslauf

Studium

WS 2019 – SS 2023	Humanmedizin an dem Asklepios Campus, Hamburg <ul style="list-style-type: none">• Approbation (Note 1,66 \cong Ungarisch 4,34)
WS 2017 – SS 2019	Humanmedizin an der Semmelweis Universität, Budapest <ul style="list-style-type: none">• 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
07/2016	Elite Schule des Sports, Alter Teichweg, Hamburg <ul style="list-style-type: none">• Abitur (Note 1,80)

Wissenschaftliche Erfahrungen

11/2022 – 06/2024	Unfallchirurgie und Orthopädie des UKE; CA Prof. Dr. F.T. Beil <ul style="list-style-type: none">• Wissenschaftlicher Mitarbeiter
09/2017 – 08/2018	Rechtsmedizin des UKE; CA Prof. Dr. K. Püschel <ul style="list-style-type: none">• Wissenschaftlicher Mitarbeiter

Medizinische Erfahrungen

07/2022 – 05/2023	Praktisches Jahr Medizin (9 verschiedene Fachbereiche)
06/2021 – 07/2021	Allgemein- & Viszeralchirurgisches Zentrum des Israelitischen Krankenhauses, Hamburg; CA Prof. Dr. J.H. Egberts
06/2020 – 07/2020	Universitäres Herz- und Gefäßzentrum des UKE, Hamburg; OA Dr. med. M. Remmel
09/2016 – 08/2017	Rechtsmedizin des UKE, Hamburg; CA Prof. Dr. K. Püschel

Veröffentlichungen

Deutsches Ärzteblatt Int (IF: 8.251; HI: 44)	Butscheidt S, Ritter J , Püschel K: Multiple pulmonary emboli of bone cement after kyphoplasty. 2017; 114: 756
European Spine Journal (IF: 2.272; HI: 145)	Butscheidt S, Rolvien T, Ritter J , Heinemann A, Vogel H, Amling M, Püschel K: Pulmonary cement embolism is not associated with the cause of death in a post-mortem cohort of cement-augmented interventions in the spine. 2018;27(10):2593-2601
Int. Orthopaedics (IF: 3.519; HI: 96)	Ritter J , Hubert J, Kniep I, Beil FT, Rolvien T, Püschel K: Pulmonary cement embolism is frequently observed but not a contributing factor for death in patients with cemented total hip and knee arthroplasty: a postmortem study. 2022;46(6):1225-32
OJO Ophthalmology (IF: 0.480; HI: 10)	Ritter J , Petrick J, Kloberdanz A, Rammler C and Doci V: Encouraging Visual Outcome of a New Accommodative Intraocular Lens: A Retrospective Long-Term Study with a Mean Follow-Up of 5.3 Years. 2022;12, 416-429
Journal of Arthroplasty (IF: 3.5; HI: 152)	Hubert J and Ritter J , Krüger L, Simon A, Beil FT, Jandl NM, Rolvien T: Are synovial inflammatory markers increased in patients with aseptic total hip arthroplasty dislocation indicated for revision?; 2023;39(3):787-794

Hamburg, im September 24

9 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe, insbesondere ohne entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten, verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe. Das gilt insbesondere auch für alle Informationen aus Internetquellen.

Soweit beim Verfassen der Dissertation KI-basierte Tools („Chatbots“) verwendet wurden, versichere ich ausdrücklich, den daraus generierten Anteil deutlich kenntlich gemacht zu haben. Die „Stellungnahme des Präsidiums der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zum Einfluss generativer Modelle für die Text- und Bilderstellung auf die Wissenschaften und das Förderhandeln der DFG“ aus September 2023 wurde dabei beachtet.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Datum

Unterschrift