

Journal für

Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

**Pharmaka mit negativer Auswirkung
auf den Knochen – durch Medikamente
induzierte Osteoporose //**

**Medications with Negative Effect on
Bone – Drug-Induced Osteoporosis**

Gasser RW, Götsch C

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2016; 23 (3), 78-85

Homepage:

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

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

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

P.b.b. 02Z031108M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Pharmaka mit negativer Auswirkung auf den Knochen – durch Medikamente induzierte Osteoporose

R. W. Gasser¹, C. Götsch²

Kurzfassung: Eine durch Medikamente induzierte Osteoporose kann als Nebenwirkung bei vielen häufig verschriebenen Pharmaka auftreten. Dabei kommt es zu einer Störung des Knochenumbaus, wobei letztendlich ein Überwiegen des Knochenabbaus vorliegt. Ein vermehrtes Auftreten von Knochenbrüchen ist die Folge. Auch eine durch Medikamente bedingte Störung des Kalziumstoffwechsels kann zum Knochenmineralverlust beitragen. Glukokortikoide, Thyroxin, Depot-Medroxyprogesteron-Acetat, Aromataseinhibitoren, GnRH-Agonisten, Thiazolidindione, Protonenpumpenhemmer, Antiepileptika, selektive Serotonin- (und Noradrenalin-) Reuptake-Inhibitoren, Antikoagulantien, Schleifendiuretika, Calcineurin-Inhibitoren und antiretrovirale wirkende Substanzen können bei längerfristiger Anwendung zu einem signifikanten Knochenmineralverlust führen. Eine Kombination mehrerer knochentoxischer Substanzen kann möglicherweise den negativen Effekt auf den Knochen weiter verstärken. Bei Anwendung der vorher erwähnten Medikamente über einen längeren Zeitraum sollte immer eine mögliche Auswirkung auf den Knochen berücksichtigt werden, vor allem bei älteren Personen. Eine osteologische Abklärung mit Labor und Knochendichtemessung bzw. eine Frakturrisikobewertung mittels FRAX ist dann

erforderlich. Zur Prävention und Therapie einer durch Medikamente induzierten Osteoporose sind Lifestyle-Maßnahmen, eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D sowie gegebenenfalls eine spezifische Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten, Denosumab oder Teriparatid geeignet.

Schlüsselwörter: Osteoporose durch Medikamente, Glukokortikoide, Thyroxin, Medroxyprogesteron-Acetat, Aromataseinhibitoren, GnRH-Agonisten, Thiazolidindione, Protonenpumpenhemmer, Antiepileptika, Psychopharmaka, Antikoagulantien, Schleifendiuretika, Calcineurin-Inhibitoren, antiretrovirale Therapie

Abstract: Medications with Negative Effect on Bone – Drug-Induced Osteoporosis. Drug-induced osteoporosis may occur as a side effect of many commonly prescribed drugs. This leads to a disturbance of bone remodelling, which ultimately results in a preponderance of bone loss and – as a consequence – in an increased incidence of bone fractures. Also, a drug-induced disturbance of the calcium metabolism may contribute to bone mineral loss. Glucocorticoids, thyroxine, depot-medroxyprogesterone acetate, aromatase inhibitors, GnRH agonists, thiazolidinediones, proton pump inhibitors, antiepileptic drugs, psychotropic drugs, anticoagulants, loop diuretics, calcineurin inhibitors, antiretroviral therapy

nists, thiazolidinediones, proton pump inhibitors, antiepileptic drugs, selective serotonin (and norepinephrine) reuptake inhibitors, anticoagulants, loop diuretics, calcineurin inhibitors and antiretroviral active substances can lead to significant bone mineral loss in long-term use. A combination of several bone-toxic substances can potentially amplify the negative effect on bone. When applying the above mentioned drugs over a prolonged period, a possible effect on bone should always be taken into account, especially in older people. An osteological investigation with laboratory and bone densitometry or fracture risk assessment by FRAX is required. For prevention and therapy of drug-induced osteoporosis lifestyle measures, an adequate supply of calcium and vitamin D and optionally a specific osteoporosis treatment with bisphosphonates, denosumab or teriparatide are appropriate. **J Miner Stoffwechs Muskuloskelet Erkrank 2016; 23 (3): 78–85.**

Key words: drug-induced osteoporosis, glucocorticoids, thyroxine, medroxyprogesterone acetate, aromatase inhibitors, GnRH agonists, thiazolidinediones, proton pump inhibitors, antiepileptic drugs, psychotropic drugs, anticoagulants, loop diuretics, calcineurin inhibitors, antiretroviral therapy

● Einleitung

Die durch Medikamente induzierte Osteoporose ist ein relevantes Gesundheitsproblem, da zahlreiche häufig verwendete Pharmaka zu einem Knochenmineralverlust und in der Folge zu vermehrten Knochenfrakturen führen können [1, 2]. Die Kombination mehrerer knochentoxischer Medikamente, z. B. Protonenpumpenhemmer (PPI) und selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), kann möglicherweise diesen Effekt noch verstärken. Pathophysiologisch kommt es durch verschiedene Pharmaka zu einer Beeinträchtigung des Knochenumbaus, d. h. des gekoppelten Zusammenwirkens von

Osteoklasten und Osteoblasten im Rahmen der Knochenregeneration. Die molekularen Mechanismen sind dabei jedoch häufig nicht eindeutig geklärt. Die Folge ist letztlich ein Überwiegen des Knochenabbaus und damit das Entstehen einer Osteoporose. Einige Medikamente haben zusätzlich eine für den Knochen negative Auswirkung auf den Kalziumstoffwechsel [2]. Das Wissen um die negativen Auswirkungen zahlreicher Medikamente auf den Knochen sollte eine verstärkte Beachtung der Knochengesundheit bei ihrer Verordnung bewirken.

Betont werden soll, dass in der folgenden Übersicht nur auf die Medikamente eingegangen wird, von denen ein direkter negativer Effekt auf den Knochenstoffwechsel nachgewiesen ist. Dabei wird neben der gut bekannten Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (GIOP) auch die meist weniger beachtete Knochentoxizität anderer Substanzen behandelt. Wesentliche Medikamentengruppen, die eine negative Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel haben, sind in Tabelle 1 dargestellt.

Eingelangt am 22. Jänner 2016; angenommen am 26. Jänner 2016; Pre-Publishing Online am 8. Februar 2016

Aus der ¹Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck; ²Osteoporose Therapie Innsbruck Dr. Claudia Götsch, Innsbruck

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. i.R. Dr. Rudolf W. Gasser, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: rudolf.gasser@i-med.ac.at

● Glukokortikoide (GC)

Glukokortikoide werden bei einer Vielzahl von Erkrankungen eingesetzt. Die häufigsten Indikationen einer GC-Langzeittherapie sind: rheumatoide Arthritis bzw. weitere Autoimmunerkrankungen, chronische Lungenerkrankungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, chronische Leberkrankheiten, Hauterkrankungen, Malignome und die immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation. Als Folge einer GC-Behandlung entwickelt sich die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose (GIOP) [1–3], dabei kommt es zu einem Verlust von Knochenmasse, der zunächst schneller verläuft (ca. 3–5 % im ersten Jahr), dann aber abflacht (ca. 0,5–1 % jährlich) [4].

Die Pathomechanismen des GC-induzierten Knochenmasse-Verlustes sind komplex, es kommt zu direkten und indirekten Auswirkungen auf den Knochen [1, 3]. In der Frühphase der GC-Therapie werden durch einen RANKL-Anstieg und einen Osteoprotegerin-Abfall Osteoklasten vermehrt aktiviert, die Osteoklasten-Apoptose ist supprimiert. Die Apoptose der Osteozyten wird gesteigert. Die Rekrutierung der Osteoblasten aus mesenchymalen Stammzellen wird reduziert zugunsten einer vermehrten Adipozytenbildung und damit wird die Knochenneubildung gehemmt. Indirekte GC-Effekte, die zum Knochenmasse-Verlust führen, sind die Hemmung der intestinalen Kalzium-Absorption durch einen direkten Effekt auf das Kalzium-Transportsystem und die Steigerung der Harn-Kalziumausscheidung durch Hemmung der tubulären Kalzium-Reabsorption. Schließlich tragen auch der GC-induzierte Hypogonadismus und der GC-induzierte Verlust an Muskelmasse zur Ausbildung der GIOP bei.

Der Knochenmasse-Verlust korreliert mit der kumulativen GC-Dosis [5]. Etwa 30–50 % der behandelten Patienten erleiden osteoporotische Frakturen [6]. Das Frakturrisiko steigt schnell innerhalb von 3–6 Monaten nach Therapiebeginn. Die tägliche GC-Dosis korreliert mit dem Frakturrisiko, eine so genannte „Schwellendosis“ gibt es jedoch nicht. Eine Prednisolon- (Äquivalent-) Dosis von 5 mg täglich steigert die Frakturzinzidenz um ca. 20 %, bei ≥ 20 mg täglich um ca. 60 % [3]. Frakturen treten bei GIOP schon bei höherer Knochendichte („bone mineral density“ [BMD]) auf als bei postmenopausaler Osteoporose [7]. Bei der GIOP ist initial der trabekuläre Knochen mehr betroffen als der kortikale, daher kommt es zunächst vorwiegend zu Frakturen von Wirbeln und Rippen, später treten jedoch auch Frakturen des Schenkelhalses auf. Studien zur GIOP liegen größtenteils bei kontinuierlicher oraler Therapie für 3–6 Monate oder länger vor. Über die intermittierende GC- (Puls-) Therapie gibt es nur wenige Studien. Auch inhalative GC in höherer Dosis führen zu einem gering erhöhten Frakturrisiko [3]. Das erhöhte Frakturrisiko ist teilweise reversibel über einen Zeitraum von 1–2 Jahren nach Beendigung der GC-Therapie [1].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Bei Beginn einer längerfristigen GC-Therapie ist auch eine osteologische Abklärung inklusive Knochendichtemessung („dual energy X-ray absorptiometry“ [DXA]) und/oder eine Frakturrisikobeurteilung mittels FRAX durchzuführen. Die

Tabelle 1: Medikamente mit negativer Auswirkung auf den Knochen.

- Glukokortikoide (GC)
- Thyroxin
- Depot-Medroxyprogesteron-Acetat (DMPA)
- Aromataseinhibitoren (AI)
- GnRH-Agonisten/Androgen-Deprivationstherapie (ADT)
- Thiazolidindione (TZD)
- Protonenpumpenhemmer (PPI)
- Antiepileptika (AE)
- Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI), selektive Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI)
- Antikoagulantien (Heparin/OAK)
- Schleifendiuretika
- Calcineurin-Inhibitoren
- Antiretrovirale Therapie (ART)

GC-Dosis ist so niedrig wie möglich zu halten, eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D sollte erfolgen. Bisphosphonate, oral oder intravenös, sind derzeit Standard für die Prävention und Therapie der GIOP [3]. Einerseits kommt es zu einem starken antiresorptiven Effekt inklusive einer gesteigerten Apoptose der Osteoklasten, andererseits wird die durch GC gesteigerte Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten antagonisiert. Es liegen zahlreiche Studien mit konsistent positivem Effekt auf die BMD sowie mit signifikanter Fraktursenkung durch Bisphosphonate bei GIOP vor [1, 3]. Auch die Wirksamkeit von Teriparatid bei GIOP (BMD-Anstieg und Senkung des Frakturrisikos) ist gut dokumentiert [8]. Teriparatid wird bei Patienten mit schwerer GIOP, bei sehr hohem Frakturrisiko bzw. bei Frakturen trotz adäquater Bisphosphonattherapie eingesetzt [3]. Denosumab kann als Alternative zur Therapie der GIOP angesehen werden, in einer Studie wurde ein Anstieg der BMD bei GC-behandelter rheumatoider Arthritis nachgewiesen [9], Frakturstudien mit Denosumab bei GIOP liegen derzeit nicht vor.

Es existieren verschiedene Richtlinien betreffend Prävention und Therapie der GIOP. Die Leitlinien gelten nicht für die inhalative oder Puls-Therapie mit GC. In *Arznei und Vernunft* 2010 wird bei einer GC-Therapie von ≥ 5 mg Prednisolonäquivalent/Tag über > 3 Monate Kalzium und Vitamin D als Basistherapie empfohlen, bei nachgewiesener Osteopenie ist zusätzlich eine spezifische Therapie mit einem Bisphosphonat erforderlich [10]. Weitere detaillierte Empfehlungen zur Prävention und Therapie der GIOP sind: Empfehlungen der österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) [11], Leitlinien Dachverband Osteologie (DVO) 2014 [12] und die Empfehlungen des American College of Rheumatology 2010 [13].

● Thyroxin

Thyroxin wird zur Behandlung einer Hypothyreose, aber auch einer euthyreoten Struma und zur Suppression des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) nach Operation bzw. Radiojodtherapie eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms eingesetzt. In der Nachbehandlung des differenzierten Schilddrüsenkarzinoms ist es das Ziel, die endogene TSH-Produktion zu hemmen und den peripheren TSH-Spiegel (Normwert 0,35–3,5 mU/l) auf $< 0,1$ mU/l („High-risk“-Patienten) bzw. auf 0,2–1,0 mU/l („Low-risk“-Patienten) zu senken [14],

dabei müssen die peripheren Werte für freies Trijodthyronin (fT3) und freies Thyroxin (fT4) im Normbereich sein. Wenn der TSH-Spiegel $< 0,35$ mU/l beträgt, liegt bei normalen Werten für fT3 und fT4 definitionsgemäß eine subklinische Hyperthyreose vor, die Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel, die Knochendichte und die Frakturrate hat [2]. Bei hyperthyreoter Stoffwechsellaage steigern T3 und T4 die Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten (gesteigertes Remodelling), wobei die Knochenresorption die Knochenneubildung überwiegt. Eine tendenziell milde Hyperkalzämie supprimiert PTH und senkt 1,25(OH)-Vitamin D, was eine verminderte intestinale Kalziumabsorption und eine gesteigerte renale Kalziumausscheidung zur Folge hat. Auch TSH hat einen resorptionshemmenden Effekt über den TSH-Rezeptor am Osteoklasten, sodass offensichtlich auch die TSH-Suppression selbst eine verstärkte Knochenresorption bewirkt [15].

Die Auswirkung einer subklinischen Hyperthyreose auf den Knochen [16] ist zunächst eine Abnahme der BMD bei postmenopausalen Frauen, insbesondere ist der kortikale Knochen (distaler Radius) betroffen. Wenig Evidenz besteht für eine Auswirkung auf den Knochen bei prämenopausalen Frauen, bei Männern sind die Daten kontrovers. Ein erhöhtes Frakturrisiko bei Wirbel- und Hüftfrakturen wurde bei subklinischer Hyperthyreose nachgewiesen, aber auch hier liegen divergierende Studienergebnisse vor [16]. Eine groß angelegte Metaanalyse, die 70.298 Personen (Männer und Frauen) in 13 Kohortenstudien erfasst, von denen 2219 eine subklinische Hyperthyreose hatten, konnte bei subklinischer Hyperthyreose im Vergleich zu Euthyreose vermehrte Knochenbrüche nachweisen. Dabei betrug die Hazard Ratio (HR) für alle Frakturen 1,28, für Hüftfrakturen 1,36 und für Wirbelfrakturen 1,51. Mit sinkendem TSH nahm die HR für Frakturen zu [17].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Ein TSH-Wert $< 0,3$ mU/l ist ein Risikofaktor für Osteoporose [12]. Für eine medizinisch notwendige TSH-Suppression sollte die niedrigst mögliche Thyroxin-Dosis gegeben werden, eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung sollte bei allen Patienten gewährleistet sein. Bei postmenopausalen Frauen ist eine osteologische Untersuchung mit Knochendichtemessung notwendig und gegebenenfalls muss eine antiresorptive Therapie begonnen werden. Bei Männern und prämenopausalen Frauen ist eine osteologische Abklärung bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren notwendig.

● Depot-Medroxyprogesteron-Acetat (DMPA)

DMPA wird zur Behandlung der Endometriose und als Kontrazeptivum angewandt. DMPA 3-monatlich intramuskulär oder subkutan hemmt die Gonadotropin-Sekretion, suppressiert die Östrogenproduktion und Ovulation und führt damit auch zu verstärkter Knochenresorption. Der BMD-Verlust beträgt 2–8 % und tritt vor allem in den ersten 2 Jahren der Anwendung auf, er ist reversibel nach Absetzen von DMPA [1]. Das Frakturrisiko steigt gering an, auch bei Frauen unter 30 Jahren, und ist am höchsten nach 2–3 Jahren Behandlung

[18]. Eine retrospektive Studie ergab, dass Frauen, die DMPA als Kontrazeptivum verwendeten, schon vor Anwendung des Medikaments eine höhere Frakturinzidenz aufwiesen als Non-Userinnen, möglicherweise durch unterschiedliche Lebensstilfaktoren bedingt [19]. Die Auswirkung von DMPA auf die Frakturinzidenz sollte daher durch weitere prospektive Studien geklärt werden.

Empfehlungen für die Frakturprävention

Eine BMD-Messung mittels DXA wird bei prämenopausalen Frauen nicht routinemäßig empfohlen. Es sollte eine Vitamin-D-Bestimmung und gegebenenfalls eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D und Kalzium erfolgen. Eine Bisphosphonattherapie wird bei jungen Frauen nicht empfohlen. Die Kombination von DMPA mit „Low-dose“-Östrogen kann dem Knochenmineralverlust vorbeugen [1]. Alternativen wie eine orale Kontrazeption mit Östrogen/Gestagen zur Vermeidung eines BMD-Verlustes können überlegt werden.

● Aromataseinhibitoren (AI)

Die selektiven Aromataseinhibitoren (Letrozol, Anastrozol, Exemestan) werden zur adjuvanten Therapie bei Östrogenrezeptor-positivem Mammakarzinom in der Postmenopause eingesetzt. Durch Hemmung der peripheren Konversion von Androgen zu Östrogen wird der Östrogenspiegel unter Werte gesenkt, die normalerweise in der Menopause vorliegen. Dies führt zu einem mindestens 2-fach erhöhten Knochenmineralverlust bei postmenopausalen Frauen mit Mammakarzinom und AI-Therapie als bei gesunden postmenopausalen Frauen. Dementsprechend findet sich bei einer AI-Therapie ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko, so etwa in einer 5-Jahres-Studie unter adjuvanter Anastrozol-Behandlung bei 11 % der Patientinnen [20, 21].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Bei Beginn einer AI-Therapie sollte eine DXA-Messung zur Erfassung der BMD erfolgen. Eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D ist notwendig. Zur Verhinderung eines Knochenmineralverlustes durch AI liegen mehrere Studien bzw. Empfehlungen betreffend die Gabe von Antiresorptiva (Bisphosphonat oder Denosumab) vor [1].

Ein entsprechender Algorithmus wurde von Hadji et al. vorgeschlagen, wobei gleichzeitig mit Therapiebeginn mit dem AI eine Bisphosphonattherapie ab einem T-Score von $< -2,0$ oder bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren empfohlen wird [22], der Belgian Bone Club empfiehlt Bisphosphonate schon ab einem T-Score $< -1,0$ [1]. Die UK-Expert Group empfiehlt bei AI-Therapie Bisphosphonate bei Frauen > 75 Jahren ab einem Risikofaktor unabhängig von der BMD, bei < 75 Jahren ab einem T-Score von $< -2,0$ [1]. Als wirksamstes Bisphosphonat hat sich parenterales Zoledronat erwiesen. Eine signifikante Senkung klinischer Frakturen um 50 % bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen unter AI-Therapie konnte in der ABCSG-18-Studie mit adjuvanter Denosumab (60 mg 2× jährlich) gezeigt werden [23]. Überraschend war, dass sowohl Patientinnen mit initial erniedrigter als auch normaler BMD dieselbe Fraktursenkung aufwiesen.

sen; dies würde bedeuten, dass eine antiresorptive Therapie von Beginn an bei jeder AI-Behandlung unabhängig von der BMD wirksam ist.

● **Gonadotropin-Releasing Hormone- (GnRH) Agonisten und Androgen-Deprivationstherapie (ADT)**

GnRH-Agonisten werden bei Frauen zur Behandlung des polyzystischen Ovarsyndroms, der Endometriose, von Uterusmyomen und beim prämenopausalen Mammakarzinom eingesetzt. Beim Mann werden GnRH-Agonisten als ADT beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom angewendet. In der Folge kommt es durch Suppression der hypophysären Gonadotropinbildung zu einem Hypogonadismus, der bei der Frau der Menopause, beim Mann einer chemischen Kastration entspricht [1, 21]. Die ADT mit GnRH-Agonisten (Leuprorelin, Goserelin, Triptorelin, Histrelin) bewirkt einen Überlebensvorteil bei Männern mit invasivem bzw. metastasierendem Prostatakarzinom. Durch den Hypogonadismus kommt es zu einer Abnahme der BMD um 2–5 % im ersten Behandlungsjahr, das Risiko für Hüft- und Wirbelfrakturen steigt dann um 20–50 % nach 5 Jahren Therapie. Alter, BMD-Verlust, BMI < 25 und Dauer der ADT korrelieren mit dem Frakturrisiko [1, 24].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Als Basismaßnahmen werden eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D sowie eine DXA-Messung bei Beginn der ADT empfohlen. Zur Behandlung der Knochenschä-

digung bzw. der Verhinderung von Frakturen bei Männern mit Prostatakarzinom unter GnRH-Therapie sind Bisphosphonate, SERMs und Denosumab wirksam. Ein Bisphosphonat wird bei ADT-Beginn bei einem T-Score < –2,5 oder bei einem T-Score zwischen –1,0 und –2,5 bei Vorliegen von weiteren Risikofaktoren empfohlen [25]. Eine signifikante BMD-Zunahme und eine Prävention von Wirbelfrakturen konnte durch Gabe von Denosumab bei Männern mit ADT bei nicht-metastasierendem Prostatakarzinom nachgewiesen werden; neue Wirbelfrakturen traten nach 36 Monaten bei 1,5 % der Patienten unter Denosumab-Gabe auf, während dies bei 3,9 % der Patienten unter Placebo der Fall war [26]. Als Alternative zu GnRH-Agonisten kann beim Prostatakarzinom ohne Metastasen auch eine Antiandrogentherapie gegeben werden. Da diese die Testosteronbindung an den Androgenrezeptor verhindert, ohne den Testosteronspiegel zu senken, besteht keine negative Auswirkung auf den Knochen [1]. Bei prämenopausalen Frauen unter einer GnRH-Therapie können Bisphosphonate die Abnahme der BMD verhindern [1].

● **Thiazolidindione (TZD)**

Die TZD Rosiglitazon und Pioglitazon (Glitazone) sind Insulin-Sensitizer (PPAR γ -Agonisten), die in der Therapie des Diabetes mellitus Typ II eingesetzt werden. TZD stören die Differenzierung osteoblastärer Vorläuferzellen, indem vermehrt Adipozyten statt Osteoblasten gebildet werden. Damit hemmen TZD die Knochen-Neubildung. Weiters vermindern TZD die Aromatase-Aktivität und fördern die Osteoklastendifferenzierung. Somit wird auch die Knochenresorption gesteigert [1, 27]. Studien belegen eine BMD-Abnahme an der

Lendenwirbelsäule und Hüfte sowie eine Zunahme des Frakturrisikos unter TZD-Therapie. Das Frakturrisiko ist bei Frauen mit Typ-II-Diabetes unter TZD-Behandlung bis auf das Zweifache erhöht, auch bei jüngeren Frauen ohne zusätzliche Osteoporose-Risikofaktoren. In der Mehrzahl der Studien wurde jedoch bei Männern mit Typ-II-Diabetes unter TZD-Behandlung kein erhöhtes Frakturrisiko festgestellt [1, 28].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Vor Beginn einer TZD-Therapie sollte eine osteologische Evaluation mit Beurteilung des Frakturrisikos erfolgen (DXA, FRAX). Bei Patienten mit manifester Osteoporose oder mit erhöhtem Frakturrisiko sollten TZD nicht angewendet werden.

● Protonenpumpen-Hemmer (PPI)

Die langfristige Anwendung von PPI ist assoziiert mit einem Anstieg des osteoporotischen Frakturrisikos [29, 30], dieses ist abhängig von der Dauer und der Dosis der PPI-Behandlung. Mehrere Studien zeigen, dass die Einnahme von PPI länger als 1 Jahr zu einer Zunahme des Frakturrisikos der Hüfte um 20–62 % und der Wirbelkörper um 40–60 % führt, auch Unterarmfrakturen treten vermehrt auf. Die Odds Ratio (OR) für eine osteoporotische Fraktur beträgt nach 1 Jahr PPI-Therapie 1,44 und steigt nach 7 Jahren auf 4,55 [1]. Das Frakturrisiko ist bei einer Hochdosis-PPI-Therapie höher als bei niedriger Dosierung [31]. Die Knochenschädigung ist reversibel, nach Absetzen des PPI sinkt das Frakturrisiko wieder. Eine kurzfristige Anwendung von PPI hat keine negative Auswirkung auf den Knochen. Der Mechanismus der Knochenschädigung ist nicht genau bekannt. Wahrscheinlich kommt es durch eine supprimierte Säuresekretion zu einer verminderten intestinalen Kalzium-Absorption und dadurch letztlich durch einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu einer gesteigerten Knochenresorption. Durch die Kombination einer Bisphosphonattherapie mit PPI kann der Antifraktureffekt des Bisphosphonates signifikant reduziert werden, sodass das Frakturrisiko wieder ansteigt, es sollte daher möglichst keine langfristige Kombination eines Bisphosphonates mit PPI erfolgen [1, 32]. Alternativ zu PPI kann bei einer Bisphosphonattherapie ein H₂-Blocker gegeben werden.

Empfehlungen für die Frakturprävention

Prophylaktisch wird bei einer PPI-Therapie eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung empfohlen [1].

● Antiepileptika (AE)

AE bewirken eine Abnahme der Knochenmineraldichte (BMD) bei postmenopausalen Frauen, Männern > 65 Jahre und auch bei jungen Patienten. Bei Epileptikern findet sich ein etwa 2-fach erhöhtes Frakturrisiko gegenüber Gesunden, wobei neben der AE-Therapie auch die erhöhte Sturzneigung durch Anfälle oder neurologische Defizite ursächlich ist [1, 33, 34]. Cytochrom-P450-induzierende AE wie Carbamazepin, Phenytoin oder Phenobarbital beschleunigen die Vitamin-D-Inaktivierung durch vermehrte Bildung inaktiver Metaboliten, eine verminderte Kalziumabsorption führt dann über einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu akzeleriertem Kno-

chenverlust. Weiters hemmen AE im Tierversuch die Funktion der Osteoblasten mit einer reduzierten Bildung von karboxyliertem Osteocalcin. Nicht-enzyminduzierende AE wie Valproinsäure führen ebenfalls zur Abnahme der BMD und vermehrten Frakturen bei jedoch nicht ganz geklärtem Mechanismus [1]. Das Frakturrisiko ist abhängig von Dauer und kumulativer Dosis der AE-Therapie. Neuere AE wie Lamotrigin oder Levetiracetam scheinen weniger negativ auf die BMD zu wirken, wobei langfristige Frakturdaten bei diesen Medikamenten noch ausstehen [1].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Bei einer AE-Behandlung wird eine Überwachung des 25(OH)-Vitamin-D-Spiegels empfohlen: Vitamin-D-Bestimmung vor Therapiebeginn und alle 6–12 Monate [34]. Eine präventive Vitamin-D-Substitution sollte in folgender Dosis erfolgen: 1000–1200 IU Vitamin D₃/Tag bei nicht-enzyminduzierenden AE, 2000–4000 IU Vitamin D₃/Tag bei enzyminduzierenden AE, begleitet von einer adäquaten Kalziumsupplementation [1]. Im Falle einer Osteomalazie ist eine entsprechend höher dosierte Vitamin-D-Gabe notwendig. Bei langfristiger AE-Therapie wird ein osteologisches Monitoring mittels DXA bzw. FRAX empfohlen. Möglicherweise könnten in der Langzeitbehandlung neuere AE wie z. B. Levetiracetam weniger knochentoxisch sein.

● Psychopharmaka – selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) und Serotonin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI)

SSRI wie Fluoxetin, Sertralin, Paroxetin, Fluvoxamin, Citalopram und SNRI wie Duloxetin werden häufig bei Depression, Angststörungen sowie bei Fibromyalgie und chronischen muskuloskelettalen Schmerzen angewendet. Patienten unter einer SSRI-Therapie haben ein erhöhtes Risiko für Frakturen, wobei dieses höher für die Hüfte und nichtvertebrale Lokalisationen im Vergleich zur Wirbelsäule ist [1]. Eine longitudinale Kohortenstudie über 10 Jahre bei > 50-jährigen SSRI/SNRI-Usern ergab eine erhöhte Hazard Ratio von 1,69 für das Risiko einer Fragilitätsfraktur [35]. Mehrere Studien zeigen, dass das Frakturrisiko bei einer SSRI-Therapie am höchsten bei postmenopausalen Frauen und älteren Männern ist, das Frakturrisiko ist auch abhängig von der Dosis und Dauer der SSRI-Gabe [1]. Eine SSRI-Therapie hat auch einen negativen Einfluss auf die Osseointegration bei Zahnimplantaten [36]. Die Wirkung der SSRI/SNRI auf den Knochen ist komplex und die Beeinflussung der Knochenhomöostase ist unzureichend geklärt. An Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten finden sich Serotoninrezeptoren, die eine Regulation über endokrine, autokrine, parakrine und neuronale Mechanismen ermöglichen. Das erhöhte Frakturrisiko bei SSRI-Medikation korreliert nicht mit einer Abnahme der BMD [37].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Bei längerfristiger Therapie mit SSRI oder SNRI ist eine osteologische Überwachung erforderlich (DXA, FRAX), eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Versorgung wird emp-

fohlen, eine spezifische Osteoporosetherapie sollte nach individueller Befundkonstellation erfolgen.

● Antikoagulantien

Unfraktioniertes Heparin

Eine kurzfristige Anwendung von Heparin hat keine negative Auswirkung auf den Knochen, hingegen kommt es bei länger dauernder Heparinbehandlung (bereits in den ersten 6 Monaten) zu einer Abnahme der BMD und zu einer Zunahme von Frakturen (Rippen, Wirbel). Die Indikation zu einer Heparin-Langzeittherapie besteht während einer Schwangerschaft bei rezidivierenden Thromboembolien oder Herzklappenprothesen sowie bei einer Kontraindikation für orale Antikoagulantien. Bis zu 30 % Heparin-behandelter schwangerer Frauen weisen eine Abnahme der BMD auf, bei ca. 3 % treten trotz des jungen Alters Frakturen auf. Bei nichtschwangeren Frauen unter Heparin-Langzeittherapie traten Wirbelfrakturen in 15 % auf, oft in den ersten 6 Monaten der Behandlung. Die Abnahme der BMD ist dosisabhängig und nach Absetzen von Heparin reversibel [1]. Unfraktioniertes Heparin reduziert die Knochenneubildung durch eine Hemmung der Differenzierung und Funktion von Osteoblasten. Weiters führt Heparin zu einer Abnahme der Aktivität von Osteoprotegerin und fördert damit die RANKL-induzierte Differenzierung von Osteoklasten, es kommt zu gesteigerter Knochenresorption [38].

Eine Therapie mit **niedermolekularem Heparin** („low molecular weight heparin“ [LMWH]) ist mit weniger Fragilitätsfrakturen assoziiert, da LMWH nur die Knochenneubildung reduziert. Fondaparinux, ein neueres LMWH, zeigt in *In-vitro*-Versuchen keinen negativen Effekt auf Osteoblasten und hat somit möglicherweise keine negative Auswirkung auf den Knochen [39].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Derzeit gibt es keine publizierten Guidelines zur Prophylaxe Heparin-induzierter Frakturen, eine osteologische Observanz ist indiziert, eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D ist zu empfehlen. In der Regel werden heute bei einer Langzeit-Heparintherapie niedermolekulare Heparine angewendet, Fondaparinux ist möglicherweise „knochenneutral“, wobei klinische Studien dazu noch nicht vorliegen [1].

Cumarine

Bei den für eine orale Antikoagulation bisher hauptsächlich verwendeten Cumarinen (Phenprocoumon, Acenocumarol und Warfarin) wurden in Studien kontroversielle Auswirkungen auf den Knochen festgestellt. Teilweise zeigte sich bei ihrer Anwendung eine Abnahme der BMD und eine Zunahme von Frakturen, vor allem von Rippen und Wirbel [40], in einigen Studien konnte dies jedoch nicht nachgewiesen werden [41]. Cumarine sind kompetitive Hemmer von Vitamin K, welches als Kofaktor bei der γ -Karboxylierung von Gerinnungsfaktoren und auch von Osteocalcin notwendig ist. Es wird unter Cumarin-Therapie nicht- oder untercarboxyliertes Osteocalcin gebildet, das nicht ordnungsgemäß in die Knochenmatrix eingebaut wird und auch reduzierte Kalzium-bindende Eigenschaften hat [1, 42].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Aufgrund der kontroversiellen Daten ist bei einer Cumarintherapie eine generelle Osteoporoseprophylaxe wahrscheinlich nicht notwendig. Sinnvoll erscheint es dennoch, bei einer Cumarin-Langzeittherapie (> 1 Jahr) den Knochenstoffwechsel zu überprüfen, das Frakturrisiko zu evaluieren und gegebenenfalls eine Osteoporosetherapie einzuleiten, zumindest sollte auch hier eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D gewährleistet sein [42].

Die zunehmend verwendeten **direkten oralen Antikoagulantien (DOACs)**, z. B. Rivaroxaban, haben nach vorläufigen Beobachtungen ein geringeres Risiko einer negativen Auswirkung auf die Knochengesundheit. Aussagekräftige klinische Studien zu Knochendichte und Frakturen unter DOAC-Therapie liegen noch nicht vor [42].

● Schleifendiuretika

Schleifendiuretika (Furosemid, Bumetanid, Torasemid) hemmen die Kalzium-Rückresorption in der aufsteigenden Henle'schen Schleife und im proximalen Tubulus der Niere und steigern damit die renale Kalziumexkretion, in der Folge nehmen die PTH-Sekretion und der Knochenumbau zu. Eine längerfristige Therapie mit Schleifendiuretika ist bei Männern und postmenopausalen Frauen mit einer mäßiggradigen Abnahme der BMD und einem etwas erhöhten Frakturrisiko assoziiert [2, 43, 44]. Eine Therapie mit Thiaziddiuretika (Hydrochlorothiazid) hingegen hemmt die renale Kalziumexkretion, steigert die BMD und führt zu einem geringeren Frakturrisiko [45].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Die Indikation für eine Langzeitbehandlung mit Schleifendiuretika muss kritisch gestellt werden und im Falle einer Therapie sollte eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D gewährleistet sein.

● Calcineurin-Inhibitoren

Calcineurin-Inhibitoren wie Cyclosporin oder Tacrolimus werden nach Organtransplantationen und bei Autoimmunerkrankungen als Immunsuppressiva eingesetzt. Calcineurin ist eine Phosphatase in T-Helfer-Lymphozyten und ist dort für die Bildung von Interleukin-2 (IL-2) notwendig. Calcineurin-Inhibitoren blockieren die Bildung von IL-2 und verringern damit die IL-2-abhängige Aktivierung von zytotoxischen T-Lymphozyten. Beide Medikamente sind Dosis- und Therapiedauerabhängig assoziiert mit BMD-Verlust und erhöhtem Frakturrisiko, die genauen Mechanismen der Knochenschädigung sind nicht geklärt. In Studien konnte eine gesteigerte Osteoklastogenese nachgewiesen werden, auch indirekte Effekte auf Osteocalcin und den Vitamin-D-Stoffwechsel mit konsekutivem sekundärem Hyperparathyreoidismus wurden beschrieben [1].

Der negative Effekt von Calcineurin-Inhibitoren auf den Knochen ist schwer abzugrenzen von der Störung des Knochenstoffwechsels im Rahmen der Grundkrankheit bei Transplantat-Empfängern und bei Autoimmunerkrankungen sowie von der Auswirkung der meist zusätzlich notwendigen Glukokortikoid-Therapie bei den betroffenen Patienten. Bei Transplan-

tationspatienten konnte in einigen Studien ein Anstieg von Fragilitätsfrakturen unter Calcineurin-Inhibitor-Therapie dokumentiert werden, in anderen Studien konnte dieser Zusammenhang vor allem bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht nachvollzogen werden [1].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Bei längerfristiger Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren ist eine osteologische Überwachung mit entsprechenden therapeutischen Konsequenzen erforderlich. So wird für Patienten nach Nierentransplantation schon bei einem T-Score ab $-2,0$ (DXA) neben Kalzium und Vitamin D eine Bisphosphonat-Gabe empfohlen [46].

Antiretrovirale Therapie (ART)

Zur Behandlung einer HIV-Infektion kommen antiretroviral wirkende Medikamente (Hemmstoffe der reversen Transkriptase und Hemmstoffe der HIV-Protease) zum Einsatz. Eine ART steigert die Osteoklastogenese und die Knochenresorption, weiters beeinträchtigt sie die Osteoblastenfunktion und Knochenneubildung. Dies führt zur BMD-Abnahme [2]. Die Prävalenz einer Osteoporose ist schon bei HIV-infizierten Patienten mehr als 3-fach höher als bei nicht infizierten Personen. Durch eine ART von HIV-Patienten ist die Prävalenz einer reduzierten BMD noch höher als bei HIV-Patienten ohne ART [47]. Der Knochenmineralverlust in der Wirbelsäule und Hüfte tritt nach Beginn der ART auf, im Langzeitverlauf der ART zeigen die Studien einen stabilen Befund der BMD [48]. Ein mäßiger Anstieg des Frakturrisikos bei HIV-Patienten konnte dokumentiert werden [48], allerdings wurde in den meisten Studien nicht differenziert zwischen HIV-Patienten mit und ohne ART [2].

Empfehlungen für die Frakturprävention

Empfehlungen für das osteologische Management bei einer HIV-Infektion wurden kürzlich publiziert, das individuelle Risiko einer Fragilitätsfraktur sollte mittels FRAX oder DXA je nach klinischer Situation ermittelt werden [49]. Eine Gabe von Vitamin D und Kalzium verringert nachweislich den initialen Knochenmineralverlust bei Beginn einer ART [50]. Gegebenenfalls ist auch eine antiresorptive Therapie zur Behandlung des Knochenmineralverlustes bei ART indiziert, für Zoledronat konnte ein BMD-Anstieg bei ART nachgewiesen werden [51].

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2014; 6: 185–202.
- Mazziotti G, Canalis E, Giustina A. Drug-induced osteoporosis: Mechanisms and clinical implications. *Am J Med* 2010; 123: 877–84.
- Rizzoli R, Adachi JD, Cooper C, et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2012; 91: 225–43.
- Mazzanti M, Di Munno O. Glucocorticoid-induced osteoporosis: 2013 update. *Reumatismo* 2014; 66: 144–52.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 777–87.

Relevanz für die Praxis

- Viele zum Teil häufig verwendete Medikamente haben als Nebenwirkung einen negativen Einfluss auf den Knochenumbau und/oder auf den Kalziumstoffwechsel.
- Dies kann einen Knochenmineralverlust bis hin zu einer Osteoporose mit erhöhter Frakturinzidenz bewirken.
- Potenziell knochentoxische Medikamente sind: Glukokortikoide, Thyroxin, Depot-Medroxyprogesteron-Acetate, Aromataseinhibitoren, GnRH-Agonisten, Thiazolidindione, Protonenpumpenhemmer, Anti-epileptika, selektive Serotonin- (und Noradrenalin-) Reuptake-Inhibitoren, Antikoagulantien, Schleifen-diuretika, Calcineurin-Inhibitoren und antiretroviral wirkende Substanzen.
- Die langfristige Anwendung dieser Medikamente sollte immer auch unter einem osteologischen Aspekt erfolgen, damit rechtzeitig präventive und therapeutische Maßnahmen gesetzt werden können.

- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1319–28.
- Van Staa T, Laan R, Barton I, et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3224–9.
- Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JB, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3346–55.
- Dore R, Cohen S, Lane N, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 872–5.
- Arznei und Vernunft 2010, Initiative Arznei und Vernunft. Osteoporose Knochenbruchkrankheit. 3. Auflage, Mai 2010.
- Rintelen B, Bobacz K, Höfle G, et al. Prophylaxe und Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose – rezente Leitlinien im Überblick. *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123: 633–44.
- Methodenreport der DVO-Leitlinie 2014 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen[®]. <http://www.dv-osteologie.org>
- Grossman J, Gordon R, Ranganath V, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 1515–26.
- Dietlein M, Luster M, Reiners C. Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: Behandlungsskizzen und interdisziplinäre Konzepte. *Thieme-Refresher Onkologie* 2013; 5: R1–32.
- Baliram R, Sun L, Cao J, et al. Hyperthyroid-associated osteoporosis is exacerbated by the loss of TSH-signaling. *J Clin Invest* 2012; 122: 3737–41.
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379: 1142–54.
- Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk: a meta-analysis. *JAMA* 2015; 313: 2055–65.
- Meier C, Brauchli YB, Jick SS, et al. Use of depot medroxyprogesteron acetate and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4909–16.
- Lanza LL, McQuay LJ, Rothman KJ, et al. Use of depot medroxyprogesteron acetate contraception and incidence of bone fracture. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 593–600.
- Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 69: 73–82.
- Meier C. Hormonale Ablationstherapie bei Mann und Frau: Folgen für den Knochen. *J Miner Stoffwechs* 2010; 17 (Suppl 1): 21–4.
- Hadji P, Aapro M, Body J, et al. Management of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with breast cancer: practical guidance for prevention and treatment. *Ann Oncol* 2011; 22: 2546–55.
- Gnant M, Pfeiler G, Dubsky PC, et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 433–43.
- John MB, Ithaa DH, Matthew KC, et al. Osteoporosis and fractures after androgen deprivation initiation for prostate cancer. *Can J Urol* 2007; 14: 3551–9.
- Greenspan SL. Approach to the prostate cancer patient with bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2–7.
- Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 745–55.
- Grey A. Thiazolidinedione-induced skeletal fragility – mechanisms and implications. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 275–84.
- Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180: 32–9.
- Yang Y, Lewis J, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947–53.
- Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1209–18.
- Yu E, Bauer S, Bain P, et al. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 2011; 124: 519–26.
- Nyandege AN, Slatum PW, Harpe SE. Risk of fracture and the concomitant use of bisphosphonates with osteoporosis-inducing medications. *Ann Pharmacother* 2015; 49: 437–47.

33. Souverein OS, Webb DJ, Petri H, et al. Incidence of fractures among epilepsy patients: a population-based retrospective cohort study in the general practice research database. *Epilepsia* 2005; 46: 304–10.
34. Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2011; 3: 235–43.
35. Moura C, Bernatsky S, Abrahamowicz M, et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population based Canadian multicentre osteoporosis study (CaMoS). *Osteoporos Int* 2014; 25: 1473–81.
36. Wu X, Al-Abedalla K, Rastikerdar E, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of osseointegrated implant failure: a cohort study. *J Dent Res* 2014; 93: 1054–61.
37. Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int* 2012; 23: 365–75.
38. Irie A, Takami M, Kubo H, et al. Heparin enhances osteoclastic bone resorption by inhibiting osteoprotegerin activity. *Bone* 2007; 41: 165–74.
39. Rajgopal R, Bear M, Butcher MK, et al. The effects of heparin and low molecular weight heparins on bone. *Thromb Res* 2008; 122: 293–8.
40. Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Int Med* 1999; 159: 1750–6.
41. Woo C, Chang LL, Ewing SK, et al. Single-point assessment of warfarin use and risk of osteoporosis in elderly men. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 1171–6.
42. Tufano A, Coppola A, Contaldi P, et al. Oral anticoagulant drugs and the risk of osteoporosis: new anticoagulants better than old? *Semin Thromb Hemost* 2015; 41: 382–8.
43. Abrahamsen B, Brixen K. Mapping the prescription to fractures in men – a national analysis of prescription history and fracture risk. *Osteoporos Int* 2009; 20: 585–97.
44. Carbone LD, Johnson KC, Bush AJ, et al. Loop diuretic use and fracture in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *Arch Int Med* 2009; 169: 132–40.
45. Solomon DH, Mogun H, Garneau K, et al. Risk of fractures in older adults using antihypertensive medications. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1561–7.
46. Kasiske B, Zeier M, Chapman J, et al. Kidney disease: Improving global outcomes. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int* 2010; 77: 299–311.
47. Brown TT, Qaqish B. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006; 20: 2165–74.
48. Compston J. Osteoporosis and fracture risk associated with HIV infection and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43: 769–80.
49. Brown TT, Hoy J, Borderi M, et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1242–51.
50. Overton ET, Chan ES, Brown TT, et al. Vitamin D and calcium attenuate bone loss with antiretroviral therapy initiation: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162: 815–24.
51. Bolland MJ, Grey AB, Horne AM, et al. Annual zoledronate increases bone density in highly active antiretroviral therapy-treated human immunodeficiency virus-infected men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1283–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)