

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

**Osteoporose und
Antikoagulantientherapie**

Sieghart S

Journal für Mineralstoffwechsel

2003; 10 (3), 20-22

Homepage:

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

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

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

ÖSTERREICHISCHE GESELLSCHAFT
 **ÖGKM**
FÜR KNOCHEN UND MINERALSTOFFWECHSEL

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

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

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

Osteoporose und Antikoagulantientherapie

S. Sieghart

Die Langzeittherapie mit unfractioniertem Heparin (UF-Heparin) bei Patienten mit erhöhtem Thromboembolie-Risiko hat in verschiedenen klinischen Studien in Abhängigkeit mit der Dosierung und Dauer der Therapie einen negativen Effekt auf den Knochenstoffwechsel und Anstieg des vertebralen Frakturrisikos gezeigt. Dagegen konnten mit dem Einsatz von niedermolekularen Heparinen (LMW-Heparin) in der präventiven Dosierung weder im Tierversuch noch in klinischen Studien negative Einflüsse auf die Knochenneubildung, Knochendichte und Frakturhäufigkeit beobachtet werden. Weitere prospektive Studien mit therapeutischen Dosierungen von LMW-Heparinen in der Langzeittherapie sind notwendig, um einen Anstieg des Frakturrisikos auszuschließen. Epidemiologische Studien zeigen, daß bei Vitamin K-Mangel und/oder gestörter Resorption der Anteil des untercarboxylierten Osteokalzins ansteigt und das Frakturrisiko erhöht ist. Unter Antikoagulantien-Therapie mit Cumarinen wird in verschiedenen Studien die Knochendichte teils erniedrigt, teils unverändert gefunden, so daß in erster Linie vermutlich die Knochenqualität durch Vitamin K beeinflusst wird. Eine kürzlich erschienene Studie bestätigt den Anstieg des vertebralen Frakturrisikos und das Risiko für Rippenfrakturen in Abhängigkeit von der Dauer der Antikoagulantientherapie. Eine sorgfältige Evaluierung des Knochenstoffwechsels bei Osteoporose-Risikopatienten wird daher vor und während der Langzeittherapie mit Antikoagulantien empfohlen.

Menatetrenone, ein synthetisch hergestelltes Derivat von Vitamin K₂, wurde erstmals in Japan als Therapeutikum bei Patienten mit postmenopausaler Osteoporose eingesetzt. Das vertebrale Frakturrisiko war nach 2 Jahren Therapie signifikant reduziert, die Gerinnungsparameter waren unbeeinflusst. Weitere Studien sind notwendig, um die vielfältigen Funktionen von Vitamin K und ihre Bedeutung für den Knochenstoffwechsel zu erforschen sowie ihren Stellenwert in der Therapie der Osteoporose zu etablieren.

Several clinical studies on the long-term use of unfractionated heparins (UF-heparin) for prevention of thromboembolic risk have shown negative side effects on bone metabolism with increased fracture risk dependent on dose and duration of therapy. In contrast to these findings, the use of low molecular weight heparin for the same purpose did not influence bone remodelling, bone density or fracture risk. However, further studies are necessary to rule out negative effects on bone when high dose low molecular heparin is used in the therapeutic setting. Epidemiological studies recently indicated that Vitamin K deficiency and/or impaired resorption of Vitamin K are associated with increased levels of undercarboxylated osteocalcin and increased fracture risk. In several studies with the longterm use of Vitamin K antagonists, such as coumarins, bone mineral density was found to be decreased or unchanged indicating that Vitamin K may influence bone quality rather than bone density. In a recent study vertebral fracture risk and the risk of rib fractures was increased depending on duration of treatment with Vitamin K antagonists. According to these findings, it is recommended to evaluate patients on risk for osteoporosis before initiating long-term therapy with Vitamin K antagonists.

Interestingly, menatetrenone, a synthetic Vitamin K₂ derivative, first introduced in Japan for the treatment of patients with postmenopausal osteoporosis, showed reduced vertebral fracture risk after 2 years of treatment without influencing blood coagulation. Further research is necessary to evaluate the role of Vitamin K for bone health and to establish its therapeutic value for osteoporosis. **J Miner Stoffwechs 2003;10 (3): 20–22.**

Heparin und Knochenstoffwechsel

Die Indikationen für eine Langzeitantikoagulation sind vor allem rezidivierende Thromboembolien und chronisches Vorhofflimmern. Heparine werden besonders in der Schwangerschaft eingesetzt, weil Cumarine eine teratogene Nebenwirkung aufweisen.

Griffith et al. [1] haben schon 1965 über Nebenwirkungen von UF-Heparinen auf den Knochen berichtet und den Begriff der „Heparin-Osteoporose“ geprägt. 1993 wurden von Dahmann und Mitarbeitern [2] diese Beobachtungen bestätigt und die Abhängigkeit von Dauer und Dosierung der Therapie, die einen Einfluß auf das vertebrale Frakturrisiko haben, beschrieben. Nach den Daten dieser Autoren ist die Inzidenz von Wirbelfrakturen um 2–3 % erhöht, wenn UF-Heparin länger als 3 Monate täglich in einer Dosierung von über 15.000 IE angewendet wird.

Es wurden verschiedene Mechanismen dieser Nebenwirkung auf den Knochenstoffwechsel diskutiert. Es gibt einerseits in vitro-Hinweise auf eine Steigerung der Knochenresorption durch direkte Aktivierung der Osteoklasten [3]. Eine indirekte Wirkung durch Hemmung der 1-Alpha-Hydroxylase in der Niere mit erniedrigter Calcitriol-Bildung und sekundärem Hyperparathyreoidismus könnte eine weitere Ursache darstellen [4, 5].

Auch die Hemmung der Knochenneubildung wird beschrieben. *In vivo* findet man erniedrigte Osteokalzinspiegel, *in vitro* ist die Osteoblastenneubildung in der Zellkultur vermindert und die alkalische Phosphatase erniedrigt. Bhandari hat 1999 diese Effekte in der Zellkultur

bestätigt und darüber hinaus zeigen können, daß das Molekulargewicht des verwendeten Heparins eine wesentliche Rolle spielt. Für LMW-Heparin muß die Dosierung das 6–8fache des UF-Heparins betragen, um denselben negativen Effekt auf die Osteoblasten-Neubildung zu erreichen [6, 7].

Diese in vitro-Daten konnten auch in einer klinischen Studie an schwangeren Frauen, die mit UF-Heparin oder LMW-Heparin behandelt wurden, bestätigt werden. Petilla et al. berichten, daß Patienten unter LMW-Heparin 52 Wochen *post partum* im Gegensatz zu Patienten unter UF-Heparin keine Änderung der BMD und keine Frakturen aufgewiesen haben [8, 9]. In einer Studie von Sanson und Mitarbeitern wird ebenfalls die Unbedenklichkeit einer Therapie mit LMW-Heparin in der Schwangerschaft bestätigt [10].

Als Schlußfolgerung all dieser Daten erscheint die Anwendung von LMW-Heparinen in der üblichen Dosierung auch für die Langzeittherapie im Vergleich zu UF-Heparin ohne erhöhtes Risiko für den Knochenstoffwechsel einherzugehen. Weitere prospektive Studien sind allerdings notwendig, um die mögliche Nebenwirkung der hochdosierten LMW-Heparin-Therapie auf den Knochenstoffwechsel zu etablieren.

Vitamin K und Knochenstoffwechsel

Als wichtigste Rolle von Vitamin K im Organismus wird seine Funktion als Co-Faktor für die Vitamin K-abhängige Carboxylase angesehen. Es handelt sich dabei um ein Enzym, das die posttranslationale Umwandlung eines spezifischen Glutaryl-Restes (GLU) zu Gamma-Carboxyl-Glutamyl- (GLA-) Rest in bestimmten Proteinen katalysiert. Zu diesen Proteinen gehören die für die Blutgerinnung bedeutenden Faktoren Prothrombin, Faktor II, VII, IX und X.

Korrespondenzadresse: OA Dr. med. Susanne Sieghart, 2. Medizinische Abteilung, Kaiserin Elisabeth-Spital Wien (Vorstand: Prim. Prof. Dr. H. Nissel), A-1150 Wien, Hugelgasse 1–3

Zusätzlich wurden mehrere für den Knochenstoffwechsel wichtige Proteine beschrieben, die ebenfalls eine Vitamin K-abhängige Carboxylase benötigen. Zu diesen gehören vor allem Osteokalzin (Bone-GLA-Protein) und Matrix-GLA-Protein. Osteokalzin wird von Osteoblasten gebildet und wird seit Jahren als Marker einer gesteigerten Knochenneubildung verwendet. Derzeit sind nicht alle Funktionen von Osteokalzin geklärt. Man nimmt jedoch an, daß die sog. GLA-Reste des Osteokalzins nach der Carboxylierung zu Kalzium-Ionen gebunden werden und somit Osteokalzin eine wichtige Schaltstelle zwischen organischen und anorganischen Bestandteilen der Knochen-Grundsubstanz darstellt.

Wenn ein Vitamin K-Mangel besteht oder durch Therapie mit Cumارين erzeugt wird, ist der nicht- oder untercarboxylierte Anteil des Osteokalzins im Knochen und Serum erhöht. Die Messung dieses Wertes wird als sensitiver Marker des Vitamin K-Haushaltes verwendet [11–14].

Epidemiologische Studien, wie z. B. die Nurse's Health Study und die Framingham Heart Study, haben ergeben, daß die niedrige Zufuhr von Vitamin K durch die Nahrung mit einem erhöhten Hüftfraktur-Risiko, nicht aber mit einer niedrigen Knochendichte assoziiert ist. Die EPIDOS-Studie hat weiters gezeigt, daß ein erhöhter untercarboxylierter Osteokalzinspiegel einen von der Knochendichte unabhängigen Risikofaktor für die Hüftfraktur darstellt [16, 17]. Aus diesen Ergebnissen wurde von Ernährungswissenschaftlern geschlossen, daß der tägliche Mindestbedarf an Vitamin K deutlich angehoben werden sollte. Zuletzt wurden Empfehlungen von 100–400 µg/die abgegeben, um einen möglichst hohen Spiegel der Carboxylierung von Osteokalzin zu erreichen [11].

In dänischen Studien hat sich gezeigt, daß auch durch die Gabe von Vitamin D der Grad der Carboxylierung des Osteokalzins verbessert werden kann, allerdings hat diese Therapie nur bei sehr alten, im Heim wohnenden Menschen tatsächlich zur Senkung des Frakturrisikos geführt [15].

Osteoporose und Therapie mit Vitamin K-Antagonisten

In den meisten Studien wird unter der Therapie mit Cumارين die Knochendichte im Vergleich zu einem altersgleichen Kollektiv als erniedrigt beschrieben. Es besteht jedoch keine Übereinstimmung, ob nur der trabekuläre Knochen und/oder auch der kortikale Knochen betroffen sind [18]. Es gibt nur wenige kontrollierte Studien, die sich mit dem Frakturrisiko unter Antikoagulantientherapie beschäftigen. Carabello et al. fanden in einer 1999 publizierten Longitudinal-Studie einen Zusammenhang zwischen Dauer der Therapie mit Vitamin K-Antagonisten und der Frakturhäufigkeit. Nach 12 Monaten Therapie waren die vertebrale Frakturen, die Rippenfrakturen, nicht aber die Hüftfrakturen signifikant häufiger als im Vergleichskollektiv [19].

Alle diese Daten legen den Schluß nahe, vor Beginn einer Langzeittherapie mit Antikoagulantien vor allem bei älteren Menschen eine sorgfältige Anamnese bezüglich des Osteoporose-Risikos zu erheben und eventuell eine Knochendichtemessung zu veranlassen. Die Osteoporose ist eine multifaktorielle Erkrankung, so daß der Einsatz von Medikamenten, die eine potentielle Nebenwirkung auf den Knochenstoffwechsel haben könnten, mit der entsprechenden Vorsicht und Begleittherapie eingesetzt werden

sollten. Die Prävention bzw. Therapie einer vorbestehenden Osteoporose richtet sich nach den üblichen Kriterien wie Alter, Geschlecht, Dauer der Menopause und dem Stadium der Erkrankung. Die Gabe von Kalzium und Vitamin D ist auch in dieser Situation die Basismaßnahme.

Osteoporose und Vitamin K-Therapie?

Zu den sog. Naphthochinonen gehören die natürlich vorkommenden Vitamine K1 und K2 sowie die synthetisch gebildeten Vitamine K3 und K4. Vitamin K1, auch Phyllochinon genannt, wird in Pflanzen synthetisiert und hat eine lipophile Seitenkette. Für die Aufnahme ist daher eine intakte Fettresorption erforderlich. Die höchsten Konzentrationen von Vitamin K1 finden sich in Spinat und Kohl. Die Resorptionsfähigkeit ist jedoch durch die feste Bindung an die pflanzlichen Chloroplasten im Vergleich zu Vitamin K2 deutlich schlechter.

Die sog. Menachinon-Familie von Vitamin K2-Homologen besteht aus einer Vielzahl von Vitaminen, charakterisiert durch ungesättigte Isoprenyl-Seitenketten von unterschiedlicher Länge (MK-n). Beim Menschen wird Vitamin K2 im Dickdarm durch die physiologische Darmflora gebildet, es ist aber auch in verschiedenen fermentierten Nahrungsmitteln wie z. B. in Käse enthalten. Die Resorptionsfähigkeit der Menachinone ist ca. 10fach im Vergleich zu Vitamin K1 und auch die Halbwertszeit im Blut ist deutlich länger. Damit haben daher die extrahepatischen Gewebe vermutlich mehr Nutzen von Vitamin K2 im Vergleich zu Vitamin K1.

In den letzten 2 Jahren gibt es nun eine Flut von Literatur bezüglich der Bedeutung eines Vitamin K-Derivates, dem Menatetrenone oder Menachinon-7. Die Grundlage für die Entwicklung dieser Medikamentes für die Therapie der Osteoporose war die Beobachtung in Japan, daß Frauen, die ein Sojaprodukt „Nato“ als Nahrungszusatz erhalten haben, das reich an Vitamin K ist, in einer kontrollierten Studie signifikant seltener Hüftfrakturen aufwiesen als die Kontrollgruppe. Weiters wurden in verschiedenen Geweben unterschiedlich hohe Konzentrationen von Menachinon-7 gefunden. Im Gehirn, Niere, Pankreas, aber nicht in der Leber, waren die Konzentrationen besonders hoch [20]. Aus diesen Daten wurde geschlossen, daß Menatetrenone entweder einen anderen, zusätzlichen Wirkungsmechanismus hat oder aber auf Grund der guten Resorbierbarkeit eine hohe Konzentration in extrahepatischen Geweben aufweist [21]. Erstmals wurde Menatetrenone in einer Dosierung von 45 mg/die von Shiraki et al. bei 241 Frauen mit postmenopausaler Osteoporose eingesetzt. Die Kontrollgruppe erhielt nur Kalzium. Nach zwei Jahren waren in der Gruppe mit Kalzium 55 neue Wirbelfrakturen zu beobachten, während in der Therapiegruppe nur 33 vertebrale Frakturen dokumentiert wurden. Die Gerinnungsparameter waren unbeeinflusst. Menatetrenone ist derzeit in Europa noch nicht erhältlich [22, 23].

Weitere kontrollierte Studien sind notwendig, um die vielfältigen Funktionen der Vitamin K-Gruppe zu erforschen und ihre Bedeutung für die Therapie der Osteoporose zu etablieren.

Literatur:

1. Griffith GC. Heparin Osteoporosis. JAMA 1965; 193: 91–5.
2. Dahlmann TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy in 184 women undergoing thromboprophylaxes with heparin. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1265–70.

3. Goldhaber P. Heparin enhancement factors stimulating bone resorption in tissue culture. *Science* 1965; 147: 407–8.
4. van der Vijgh WJF. Inhibition of 25(OH)D 1-alpha-Hydroxylase in kidney homogenates of Japanese quail by heparin. *Calcif Tiss Int* 1983; 35 (Suppl): 192.
5. Aarshog D. Heparin-induced inhibition of 1,25(OH)₂ D formation. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 1141–2.
6. Wood AJS. LMW-Heparin. *N Engl J Med* 1997; 337: 688–98.
7. Bandhari M. The effects of standard and LMW-heparin on bone nodule formation in vitro. *Thromb Haemost* 1998; 80: 413–7.
8. Petilla V. Thromboprophylaxis with LMW-heparin in pregnancy. *Thromb Res* 1999; 96: 275–82.
9. Petilla V. Postpartum BMD in women treated for thromboprophylaxis with UF-heparin or LMW-heparin. *Thromb Hämost* 2002; 87: 182–6.
10. Sanson BJ. Safety of LMW-heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81: 668–72.
11. Weber P. Vitamin K and bone health. *Nutrition* 2001; 17: 880–7.
12. Shearer MJ. The role of Gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. *Curr Op Clin Nutr Metab Care* 2000; 3: 433–8.
13. Zittermann ???. Effects of Vitamin K on calcium metabolism. *Curr Op Clin Nutr Metab Care* 2001; 4: 483–7.
14. Berkner KL. The Vitamin K-dependent carboxylase. *J Nutr* 2000; 130: 1877–80.
15. Schaafsma A. Vitamin D3 and Vitamin K1 supplementation of Dutch postmenopausal women with normal and low bone mineral densities: effects on serum 25-hydroxy Vit D and carboxylated osteocalcin. *Eur J Clin Nutr* 2000; 55: 221–2, 305–7.
16. Booth SL. Dietary Vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1201–8.
17. Bickley NC. Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of undercarboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 1523–8.
18. Resch H. Decreased peripheral bone mineral content in patients under anticoagulant therapy with phenprocoumon. *Eur Heart J* 1991; 12: 439–41.
19. Carabello PJ. Longterm use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med* 1999; 159: ????
20. Sato T. Difference in the metabolism of Vitamin K between liver and bone in Vitamin K deficient rats. *Br J Nutr* 2000; 87: 307–14.
21. Yanaguchi M. Stimulatory effect of menaquinone-7 (Vitamin K2) on osteoblastic bone formation in vitro. *Mol Cell Biochem* 2001; 223: 131–7.
22. Shiraki M. Vitamin K2 (Menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 515–21, 794–5.
23. Asaku H. Vitamin K administration to elderly patients with osteoporosis induces no hemostatic activation, even in those with suspected Vit K deficiency. *Osteoporos Int* 2001; 12: 996–1000.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

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

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

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

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