

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Thiazide und Osteoporose

Pfeilschifter J, Ziegler R

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskelettale Erkrankungen

1999; 6 (1), 16-21

Homepage:

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

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

Member of the



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

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



THIAZIDE UND OSTEOPOROSE

Summary

Thiazide diuretics lower calcium excretion. Through this calcium-sparing effect and putative direct effects on bone metabolism, thiazides improve bone balance and partially inhibit age-associated bone loss. A reduced fracture incidence with thiazides has been observed in several studies. However, randomised prospective studies on the effects of thiazide diuretics on fracture rates are still lacking. The

beneficial effects of thiazides on calcium metabolism should be taken into consideration when choosing a treatment for a patient with hypertension, particular, when the patient suffers from osteoporosis or is at increased risk for developing osteoporosis. Thiazides may be particular suitable for the treatment of osteoporotic patients who exhibit hypercalciuria and/or nephrolithiasis, where oral calcium supplementation may be problematic.

ZUSAMMENFASSUNG

Thiazide hemmen die Kalziumausscheidung. Über diese kalziumsparende Wirkung und über mögliche zusätzliche direkte Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel üben sie eine günstige Wirkung auf die Umbau Bilanz des Knochens aus. Thiazide können dadurch den Altersverlust an Knochenmasse vermindern. In mehreren Studien wurde eine verminderte Frakturinzidenz unter Thiazideinnahme beobachtet. Eine randomisierte, prospektive Studie zur Wirkung der Thiazide auf die Frakturrate steht allerdings noch aus. Die positive Wirkung der Thiazide auf den Kalziumhaushalt sollte bei der Auswahl eines Antihypertensivums für einen Patienten mit einem arteriellen Hypertonus in die Entscheidung mit einbezogen werden, vor allem, wenn dieser Patient gleichzeitig eine Osteoporose hat oder ein Risiko für eine Osteoporose aufweist. Besonders günstig ist der Einsatz der Thiazide bei osteoporotischen Patienten mit einer Hyperkalziurie und Nephro-

lithiasis, bei denen eine zusätzliche Kalziumgabe problematisch wäre.

EINLEITUNG

Benzothiadiazinderivate (abgekürzt Thiazide) gehören zu den am meisten gebrauchten Therapeutika aus der Klasse der Diuretika. Ihren Einsatz finden sie bei arteriellem Hypertonus, einer Herzinsuffizienz und bei einer Leberzirrhose [1, 2]. Sie reduzieren die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität hypertensiver Patienten, zeichnen sich durch eine gute Verträglichkeit aus, lassen sich gut mit anderen Antihypertensiva kombinieren und sind preisgünstig. Die wichtigsten Vertreter sind Hydrochlorothiazid (Esidrix), Polythiazid (Drenasil), Chlortalidon (Hygroton) und Mefrusid (Baycaron). Alle genannten Substanzen wirken qualitativ und bezüglich des maximal erreichbaren Effekts ähnlich.

Überlegungen, daß Thiazide eine zusätzliche nützliche Wirkung bei Knochenerkrankungen haben

könnten, reichen 40 Jahre zurück. Lamberg und Kuhlback [3] haben schon Ende der 50er Jahre vermutet, daß die Hypokalziurie, die unter Thiazideinnahme zu beobachten ist, durch einen vermehrten Einbau des Nahrungskalziums in den Knochen zu erklären ist. Bereits 1966 schlug Rose den Gebrauch von Thiaziden für die Prävention einer Immobilisationsosteoporose vor [4]. Eine osteoprotektive „Nebenwirkung“ der Thiazide wäre in der Tat nicht unattraktiv, liegt doch bei vielen älteren Menschen, die wegen eines Hypertonus behandelt werden, gleichzeitig eine Osteoporose vor. Die Hinweise auf eine günstige Wirkung der Thiazide auf die Knochenstabilität haben sich in den folgenden Jahrzehnten verdichtet. Im folgenden soll eine Übersicht darüber gegeben werden, was zum heutigen Zeitpunkt über die Interaktion der Thiazide mit dem Knochenstoffwechsel und den zugrundeliegenden Wirkungsmechanismen bekannt ist, was vermutet werden kann, und was nach wie vor ungeklärt ist.

THIAZIDE UND KNOCHENDICHTE

Der goldene Standard zur quantitativen Erfassung der Knochenmasse in klinischen Studien ist die Knochendichtemessung. Der Etablierung dieses Analyseverfahrens folgten bereits nach kurzer Zeit erste Berichte über eine positive Assoziation von Thiazideinnahme und Knochendichte, zunächst der Entwicklung der Knochendichtemeßverfahren Rechnung tragend für den Radius und Calcaneus, später dann auch für die Lendenwirbelsäule und den

Schenkelhals. Fazit der meisten dieser Querschnittsuntersuchungen an zum Teil großen Probandenzahlen ist, daß Personen, die wegen eines arteriellen Hypertonus in unterschiedlicher Dosis und Dauer Thiazide eingenommen haben, im Vergleich zu altersgleichen Personen eine höhere Knochendichte haben. Bei Frauen fand sich diese positive Assoziation zwischen Thiazideinnahme und Knochendichte am Radius [5–7], an der Lendenwirbelsäule [6–8], am Schenkelhals [7, 8] und am Calcaneus [6]. In der Regel wurden ältere postmenopausale Frauen untersucht. In zwei Untersuchungen fanden sich allerdings auch negative Befunde [9, 10], ohne daß die Ursache für die Diskrepanz zu den anderen Untersuchungen klar wäre. Eine ähnlich günstige Wirkung der Thiazide auf die Knochendichte ließ sich auch für Männer für den proximalen Radius [7, 11], den Calcaneus [11] und den Schenkelhals [12] nachweisen. Untersucht wurden auch hier überwiegend ältere Männer mit einem arteriellen Hypertonus.

Inzwischen liegen auch mehrere longitudinale Untersuchungen zur Beziehung zwischen den Thiaziden und der Knochendichte vor: Wasnich und Mitarbeiter beobachteten bei 1017 älteren Männern über einen Zeitraum von 5 Jahren unter der Einnahme von im Mittel 25 mg Hydrochlorothiazid eine Reduktion des Knochenverlusts um 28 % am Radius und 49 % am Calcaneus gegenüber Männern ohne Thiazideinnahme [13]. Sowers et al. fanden bei 435 Frauen im Alter von 55–80 Jahren über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren eine geringere Abnahme der Knochen-

dichte am Radius bei den Frauen mit Thiazideinnahme (5 %) im Vergleich zu den Frauen ohne Thiazide (7,4 %) [14]. Dawson-Hughes und Harris beobachteten in einer Gruppe von 246 postmenopausalen Frauen bei denjenigen Frauen, die Thiazide einnahmen, über einen Zeitraum von 6 Monaten einen leichten Zugewinn an Knochenmasse in den Wintermonaten (+ 0,46 %), während Frauen ohne Thiazide in dieser Zeit einen leichten Verlust erlitten (–1,0 %) [15].

Alle genannten Untersuchungen sind assoziativ. Die Thiazideinnahme erfolgte nicht randomisiert, und ein Bias ist trotz sorgfältiger Adjustierungen in vielen Studien nicht auszuschließen. Es gibt aber auch zwei randomisierte placebo-kontrollierte Studien, in denen der Einfluß der Thiazide auf die Knochenmasse im Längsschnitt untersucht wurde: Die eine dieser beiden Studien wurde von Wasnich und Mitarbeiter an 113 postmenopausalen Frauen über 60 Jahre mit einem systolischen Bluthochdruck durchgeführt, die an der SHEP-Studie teilnahmen (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [16]. Dreiundvierzig Frauen nahmen Thiazide ein, die restlichen 70 Frauen erhielten keine Thiazide. Die Knochendichte wurde in einem mittleren Abstand von 4,3 Jahren am Radius und am Calcaneus gemessen. Während die Frauen ohne Thiazide am distalen Radius jährlich 0,91 % an Knochenmasse verloren, betrug der Verlust bei den Frauen mit Thiaziden nur 0,23 %. Am Calcaneus fand sich unter Thiazideinnahme sogar eine leichte Zunahme der Knochendichte (+ 0,44 % pro Jahr versus –0,56 % bei den Kontrollen), und

am proximalen Radius verstärkte sich der dort beobachtete Zuwachs an Knochenmasse von + 0,39 % auf + 1,51 %. Die Unterschiede waren allerdings nur schwach signifikant, und nur 54 % der Frauen hatten ihre Medikation kontinuierlich eingenommen. Die zweite randomisierte Studie zur Wirkung der Thiazide auf den Knochenstoffwechsel wurde von Transbol und Mitarbeitern ebenfalls an postmenopausalen Frauen durchgeführt [17]. Dabei wurde die Knochendichte über einen Zeitraum von 3 Jahren am Radius mit und ohne Einnahme von Bendorflumethiazid gemessen. Bei den Frauen mit Thiazidmedikation kam es in den ersten 6 Monaten nach Beginn der Einnahme zu einer Reduktion des Knochenverlusts, der aber im darauffolgenden Zeitraum nicht anhaltend war. Allerdings war die Gruppengröße in dieser Studie relativ klein.

Gemessen an der Wirkung der Sexualhormone, der Bisphosphonate oder des Fluorids ist die Wirkung der Thiazide auf die Knochenbilanz älterer Personen somit vergleichsweise gering. Sie ähnelt aber dem Ausmaß der protektiven Wirkung einer Supplementierung mit Kalzium- und Vitamin D3 in dieser Altersgruppe und scheint somit ähnlich gut geeignet zu sein, den Knochenverlust im Alter zu verringern.

Hinweise auf eine osteoprotektive Wirkung der Thiazide auf die Knochenmasse finden sich auch im Tierversuch. So führt Hydrochlorothiazid zu einer teilweisen Hemmung des Knochenverlusts nach Ovariectomie [18]. Ein positiver Einfluß der Thiazide auf die Knochenmasse wurde auch bei intakten Ratten nachgewiesen [19].

THIAZIDE UND FRAKTUREN

Der entscheidende Prüfstein für den osteoprotektiven Nutzen einer Substanz ist der Nachweis, daß auch tatsächlich die Inzidenz von Frakturen abnimmt. In der Tat gibt es mehrere Querschnitts-Studien, die eine fraktursenkende Wirkung der Thiazide nahelegen. Eine Verminderung der Frakturrate wurde bei überwiegend postmenopausalen Frauen am Radius [20, 21] und am Schenkelhals [20, 21–23] beschrieben. Vor allem in Kohortenstudien wurden 50–70% weniger Hüftkopffrakturen beobachtet. Es gibt aber auch eine Studie, in der nach Adjustierung für andere Variablen sogar eine Tendenz zu einer 60%igen Zunahme von Hüftkopffrakturen beobachtet wurde [24]. In einigen Studien ließ sich ein protektiver Effekt der Thiazide nur nach mehrjähriger Einnahme nachweisen. Ray und Mitarbeiter fanden auch bei Männern mit Thiazideinnahme eine 50%ige Verminderung der Schenkelhalsfrakturrate bei mehr als 6-jähriger Einnahme [22]. Eine Reduktion der Frakturrate fand sich bei Männern auch in einer weiteren Studie, blieb aber in der multivariaten Analyse nicht signifikant [25]. Eine günstige Wirkung einer Thiazideinnahme auf die Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen wurde dagegen bisher weder für Frauen, noch für Männer nachgewiesen.

Angesichts der nur mäßigen Wirkungen der Thiazide auf die Knochenmasse ist die unter Thiazideinnahme beschriebene, zum Teil beträchtliche Senkung der Frakturrate erstaunlich. Dennoch erinnert die Wirkung der Thiazide auch hier an die Wir-

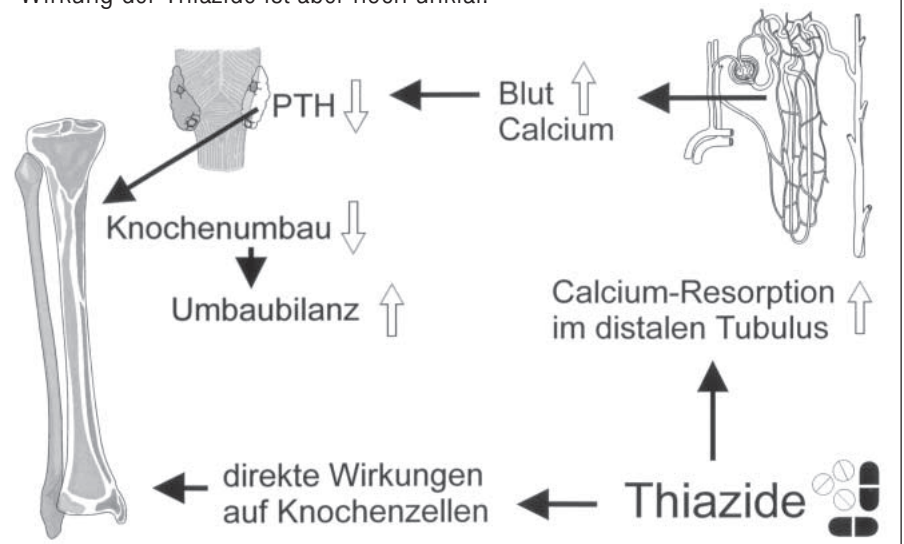
kung von Kalzium- und Vitamin D3-Supplementen, bei denen ebenfalls eine im Vergleich zu den Veränderungen der Knochenmasse überproportional große Senkung der Frakturrate beschrieben ist. Ob dies daran liegt, daß diese Substanzen möglicherweise durch die Minderung eines sekundären Hyperparathyreoidismus im Alter vor allem die Mikroarchitektur des Knochens oder die Knochenqualität beeinflussen, muß zum jetzigen Zeitpunkt unklar bleiben.

WIRKUNGSMECHANISMUS DER THIAZIDE AUF DEN KNOCHEN

Die antihypertensive Wirkung der Thiazide beruht auf ihrer natriuretischen Wirkung am distalen Nierentubulus. Verknüpft mit

dieser Wirkung ist eine Abnahme der Kalziumausscheidung, die von 25% bis 40% variieren kann [1]. Die verbesserte Kalziumbilanz führt zu einer Reduktion der PTH-Sekretion und einer konsekutiven Hemmung des Knochenumbaus mit einer Verminderung des „Remodeling Space“ (Abbildung 1). Damit ist kurzfristig ein Gewinn an Knochenmasse gegeben durch die Auffüllung eines Teils der Umbaueinheiten, und langfristig durch die Verringerung der negativen Umbaubilanz bei einer kleineren Zahl von Knochenumbaueinheiten. In der Tat sind niedrigere PTH-Serumkonzentrationen und niedrigere Serumkonzentrationen von Osteocalcin [26], der alkalischen Phosphatase [27] und der Hydroxyprolinausscheidung [28] unter Thiazideinnahme gemessen worden. Auch

Abbildung 1: Vermutlicher Wirkungsmechanismus der Thiazide auf den Knochenstoffwechsel: 1. Über eine Reduktion der Kalziumausscheidung und damit eine verbesserte Kalziumbilanz wird die Sekretion von Parathormon vermindert, und es resultiert ein geringerer Knochenumbau mit einer günstigeren Umbaubilanz. 2. Zusätzlich haben Thiazide auch direkte Wirkungen auf die Zellen des Knochenstoffwechsels. Die Relevanz dieses direkten Mechanismus für die osteoprotektive Wirkung der Thiazide ist aber noch unklar.



wurde histomorphometrisch eine Abnahme der erodierten Knochenoberfläche und der Formationsrate bei Patienten mit einer idiopathischen Hyperkalziurie unter Thiaziden beschrieben [29].

Neben diesem indirekten Eingriff der Thiazide in den Knochenstoffwechsel über die Kalziumbilanz haben die Thiazide möglicherweise auch direkte Wirkungen auf die Zellen des Knochenstoffwechsels. So fand sich auch bei parathyreoidektomierten Ratten ein Abfall der Hydroxyprolinausscheidung nach Thiazidgabe [30], was auch auf einen PTH-unabhängigen Mechanismus zur Reduktion des Knochenumbaus hinweist. Ähnliche Beobachtungen einer PTH-unabhängigen Wirkung dieser Substanzklasse auf den Knochenstoffwechsel liegen auch aus einer kürzlichen tierexperimentellen Studie mit dem den Thiaziden verwandten Diuretikum Indapamid vor [31]. *In vitro* Versuche haben gezeigt, daß Chlorothiazid die Resorption isolierter Rattenosteo-klasten direkt hemmt [32]. Auch osteoblastäre Zellen können über die Hemmung des Natrium-Chlorid Co-Transporters und dem damit verbundenen Anstieg des intrazellulären Kalziums in ihrer Aktivität direkt beeinflusst werden [33]. In einer osteoblastären Zell-Linie wurde eine Stimulation der Aktivität der alkalischen Phosphatase durch Thiazide beobachtet, dagegen eine Hemmung der Vitamin-D-induzierten Osteocalcin-Sekretion [34]. Die Bedeutung dieser *in vitro* Befunde ist aber unklar, vor allem, weil die für diese direkten Wirkungen benötigten Konzentrationen *in vivo* möglicherweise nicht erreicht werden.

THIAZIDE UND IDIOPATHISCHE HYPERKALZIURIE ALS SONDERFALL EINES OSTEOPOROSERISIKOS

Patienten mit einer idiopathischen Hyperkalziurie haben häufig eine niedrige Knochendichte durch eine kontinuierlich negative Kalziumbilanz [35, 36]. Bei diesen Patienten wirkt eine Thiazidbehandlung auf zweierlei Weise protektiv, indem sie der Nierensteinbildung durch die Verringerung der Kalziumausscheidung vorbeugt und die Knochenmasse durch die Verminderung des Kalziumabstroms erhält. Rico et al. [37] beobachteten unter der täglichen Gabe von 50 mg Chlorthalidon eine Zunahme der Ganzkörperknochendichte bei erwachsenen Patienten mit einer idiopathischen Hyperkalziurie, während die unbehandelten Patienten an Knochenmasse verloren. Ähnliche Beobachtungen einer protektiven Wirkung der Thiazide auf die Knochenmasse liegen auch für das Kindesalter vor [38].

NEBENWIRKUNGEN DER THIAZIDE

Neben der blutdrucksenkenden Wirkung, die einen Einsatz der Thiazide bei zur Hypotonie neigenden Patienten problematisch macht, ist vor allen die durch die Thiazide induzierte Hypokaliämie von Bedeutung [1, 2]. Besonders bei Patienten mit Herzerkrankungen und gleichzeitiger Digitalisgabe kann dies unbehandelt mit gravierenden Rhythmusstörungen verbunden sein. Die meisten

anderen metabolischen Nebenwirkungen, die für Thiazide beschrieben sind, wie z. B. auch eine Hypomagnesiämie, sind dagegen eher selten und treten erst bei hohen Dosierungen auf. Kreislaufregulationsprobleme, wie sie häufig bei anderen Antihypertensiva auftreten, sind bei niedrigdosierter Thiazideinnahme kaum zu erwarten. Das Sturzrisiko ist unter Thiaziden kreislaufbedingt also nicht nennenswert erhöht. Bei manchen Personen kann es unter einer Thiazid-Einnahme zu einer milden Hyperkalziämie kommen. Häufig wird in diesen Fällen eine andere zugrundeliegende Störung wie ein primärer Hyperparathyreoidismus demaskiert. Manchmal reicht die Thiazidgabe aber als alleinige Ursache aus, um die Hyperkalziämie zu unterhalten. In diesen Fällen sollte das Thiazid prompt abgesetzt bzw. der Patient auf ein anderes Antihypertensivum umgestellt werden. Eine kalziumreiche Diät oder eine Kalzium-Supplementierung unter Thiazideinnahme ist aber ohne eine begleitende andere Erkrankung des Kalziumstoffwechsels in der Regel unproblematisch. Dennoch sollte man unter Thiazideinnahme und vor allem bei einer Kombination von Thiaziden mit Kalzium und/oder Vitamin-D-Präparaten Kontrollen des Serumkalziums vornehmen, um eine Thiazid-induzierte Hyperkalziämie frühzeitig zu erfassen.

OFFENE FRAGEN

Angesichts der Fülle der vorliegenden Daten zur Assoziation zwischen Thiaziden, Knochendichte und Frakturinidenz läßt sich eine positive Wirkung der Thiazide auf

die Knochenstabilität mit hoher Wahrscheinlichkeit annehmen. Gerade wegen der großen Verbreitung der Thiazide in der älteren Bevölkerung und der häufigen Koinzidenz mit einer Osteoporose in dieser Altersgruppe ist die potentielle Relevanz dieser Beobachtungen beträchtlich. Leider gibt es aber bis heute keine Studie, die die Wirkung der Thiazide auf die Frakturrate in einer randomisierten, prospektiven Studie überprüft hätte. Solange diese Daten nicht vorliegen, muß eine günstige Wirkung der Thiazide auf die Frakturrate als letztlich unbewiesen gelten. Zu bedenken ist auch, daß praktisch alle bisher durchgeführten Studien zur Interaktion der Thiazide mit dem Knochenstoffwechsel bei Patienten mit arteriellem Hypertonus durchgeführt wurden, von denen nur ein kleinerer Teil auch zufällig eine Osteoporose hatte. Explizite Studien zur Wirkung der Thiazide bei Patienten mit Osteoporose existieren nicht.

Ebenfalls ungeklärt ist, welche Thiaziddosis für eine protektive Wirkung erforderlich ist und ob es eine Dosis-Wirkungsbeziehung gibt. In einer der obengenannten Studien zur Knochendichte fand sich zum Beispiel für die weitverbreiteten Mischpräparate, die eine geringere Thiaziddosis enthalten, kein protektiver Effekt, während dies für reine Thiazidpräparate der Fall war [23]. Zur antihypertensiven Einstellung sind in der Regel niedrige Thiaziddosen ausreichend, da die Dosis-Wirkungskurve der Thiazide auf den Blutdruck relativ flach ist und die Inzidenz und der Schweregrad der unerwünschten Nebenwirkungen mit der Thiaziddosis zunehmen.

THIAZIDE UND OSTEOPOROSE: VERGLEICH MIT KALZIUM UND VITAMIN D3

Wie die oben aufgeführten Studien zeigen, ähneln die Wirkungen der Thiazide auf die Knochenmasse und die vermutete Wirkung auf die Knochenstabilität bei älteren Menschen im Ausmaß denen einer oralen Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D3. Dies läßt sich möglicherweise auf die letztlich ähnliche Verbesserung der Kalziumbilanz zurückführen. Dennoch muß konstatiert werden, daß für die orale Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D3 eine Senkung der Rate nichtvertebraler Frakturen randomisiert prospektiv dokumentiert ist [39, 40], während dieser Nachweis für die Thiazide aussteht. Interessant ist hier auch die Frage, inwieweit eine Thiazidgabe und eine Kalzium- und Vitamin-D3-Supplementierung voneinander unabhängige Wirkungen auf die Knochenmasse haben. Nur wenige der für Thiazide vorliegenden Studien enthalten getrennte Analysen der Wirkung der Thiazide auf die Knochendichte oder die Frakturrate für Personen mit niedriger oder hoher Kalziumzufuhr. In einer der Studien, in denen diese Fragestellung explizit untersucht wurde, ließ sich weder bei sehr niedriger Nahrungskalziumzufuhr von weniger als 500 mg täglich, noch bei kalziumreicher Diät von mehr als 1200 mg täglich eine günstige Wirkung auf die Frakturrate nachweisen, während dies bei einer dazwischen liegenden Kalziumzufuhr der Fall war [21]. In einer anderen Studie war die Fraktur-

senkung an Hüfte und Radius dagegen unabhängig von der Höhe der Kalziumzufuhr [20]. Bis zur definitiven Klärung des Nutzens der Thiazide in bezug auf die Frakturinzidenz erscheint es deshalb momentan ratsam, jedem Patienten mit einer Osteoporose oder einem erhöhten Risiko für eine Osteoporose eine Kalzium und Vitamin D3-Supplementierung als Basisedikation zukommen zu lassen, auch wenn dieser Patient ein Thiaziddiuretikum verwendet.

FAZIT FÜR DIE KLINISCHE PRAXIS

1. Es gibt zahlreiche Hinweise für eine proktective Wirkung der Thiazide auf den Knochenstoffwechsel. Bei der Verschreibung antihypertensiver Medikamente bei einem Patienten mit einer Osteoporose oder einem Risiko für eine Osteoporose sollte Thiaziden daher der Vorzug gegeben werden, wenn die Wahl des Antihypertensivums durch keine wesentlichen anderen Gesichtspunkte festgelegt ist.
2. Als Basistherapie bei Osteoporose oder einem Osteoporose-Risiko sollte beim jetzigen Kenntnisstand auch bei mit Thiaziden behandelten Patienten auf eine Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D3 in individuell angepaßten Dosen nicht verzichtet werden. Eine Kontrolle des Serumkalziums erscheint unter einer kombinierten Therapie ratsam.
3. Bei Patienten mit einer idiopathischen Hyperkalziurie (> 4

mg Ca/kg/Tag) und bei Patienten, bei denen aufgrund einer hohen Kalziumausscheidung mit Nierensteinbildung zu rechnen ist, können die Thiazid-Diuretika eine günstige Wirkung auf die Kalziumbilanz haben und gleichzeitig die Inzidenz von Nierensteinen vermindern. Bei diesen Patienten sollten Thiazide daher bevorzugt eingesetzt werden.

Literatur:

- Velázquez H. Thiazide diuretics. *Renal Physiol* 1987; 10: 184–97.
- Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 387–95.
- Lamberg BA, Kuhlback B. Effect of chlorothiazide and hydrochlorothiazide on the excretion of calcium in urine. *Scand J Clin Lab Invest* 1959; 11: 351–7.
- Rose GA. Immobilization osteoporosis: a study of the extent, severity, and treatment with bendrofluazide. *Br J Surg* 1966; 53: 769–74.
- Sowers MR, Wallace RB, Lemke JH. Correlates of mid-radius bone density among postmenopausal women: a community study. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 1045–53.
- Wasnich RD, Ross PD, Heilburn LK, Vogel JM, Yano K, Benfante RJ. Differential effects of thiazide and estrogen upon bone mineral content and fracture prevalence. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 457–62.
- Morton DJ, Barrett-Connor EL, Edelstein SL. Thiazides and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1107–15.
- Orwoll ES, Bauer DC, Vogt TM, Fox KM. Axial bone mass in older women. *Ann Intern Med* 1996; 124: 187–96.
- Adland-Davenport P, Pharm BS, McKenzie MW, Notelovitz M, McKenzie LC, Pendergast JF. Thiazide diuretics and bone mineral content in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 630–4.
- Ooms ME, Lips P, Van Lingen A, Valkenburg HA. Determinants of bone mineral density and risk factors for osteoporosis in healthy elderly women. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 669–75.
- Wasnich RD, Benfante RJ, Yano K, Heilbrun L, Vogel JM. Thiazide effect on the mineral content of bone. *N Engl J Med* 1983; 309: 344–7.
- Glynn NW, Meilahn EN, Charron M, Anderson SJ, Kuller LH, Cauley JA. Determinants of bone mineral density in older men. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1769–77.
- Wasnich R, Davis J, Ross P, Vogel J. Effect of thiazide on rates of bone mineral loss: a longitudinal study. *Br Med J* 1990; 301: 1303–5.
- Sowers MR, Clark MK, Jannausch ML, Wallace RB. Body size, estrogen use and thiazide diuretic use affect 5-year radial bone loss in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1993; 3: 314–21.
- Dawson-Hughes B, Harris S. Thiazides and seasonal bone change in healthy postmenopausal women. *Bone Miner* 1993; 21: 41–51.
- Wasnich RD, Davis JW, He Y-F, Petrovich H, Ross PD. A randomized, double-masked, placebo-controlled trial of chlorthalidone and bone loss in elderly women. *Osteoporosis Int* 1995; 5: 247–51.
- Transbol I, Christiansen MS, Jensen GF, Christiansen C, McNair P. Thiazide for postponement of postmenopausal bone loss. *Metabolism* 1982; 31: 383–6.
- Ma YF, Stimpel M, Liang H, Pun S, Jee WS. Impact of antihypertensive therapy on the skeleton: effects of moexipril and hydrochlorothiazide on osteopenia in spontaneously hypertensive ovariectomized rats. *J Endocrinol* 1997; 154: 467–74.
- Pierce RO Jr, Perry A. The effects of thiazide diuretics on bone mineral metabolism. *J Natl Med Assoc* 1998; 90: 46–50.
- Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG, Black D, Browner W, Kuller LH, Nevitt MC. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls. *Ann Intern Med* 1993; 118: 666–73.
- Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA. A prospective study of thiazide use and fractures in women. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 79–84.
- Ray WA, Downey W, Griffin MR, Melton LJ. Long-term use of thiazide diuretics and risk of hip fracture. *Lancet* 1989; 1: 687–90.
- Felson DT, Sloutskis D, Anderson JJ, Anthony JM, Kiel DP. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Results from the Framingham study. *JAMA* 1991; 265: 370–3.
- Heidrich FE, Stergachis A, Gross KM. Diuretic drug use and the risk of hip fracture. *Ann Intern Med* 1991; 115: 1–6.
- Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 255–63.
- Perry HM, Jensen J, Kaiser FE, Horowitz M, Perry HM Jr, Morley JE. The effects of thiazide diuretics on calcium metabolism in the aged. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 818–22.
- Langford HG, Curb JD, Pressel S, Schneider KA. Effect of thiazide-based therapy on serum alkaline phosphatase. Hypertension detection and follow-up group. *J Hum Hypertens* 1991; 5: 333–8.
- Peh CA, Horowitz M, Wishart JM, Need AG, Morris HA, Nordin BE. The effect of chlorothiazide on bone-related biochemical variables in normal post-menopausal women. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 513–6.
- Steiniche T, Mosekilde L, Christensen MS, Melsen F. Histomorphometric analysis of bone in idiopathic hypercalciuria before and after treatment with thiazide. *APMIS* 1989; 97: 302–8.
- Goulding A, McIntosh J. Hydrochlorothiazide lowers urinary hydroxyproline in parathyroidectomized rats. *Horm Metab Res* 1985; 17: 50–1.
- Lalande A, Roux C, Graulet A-M, Schiavi P, De Vernejoul M-C. The diuretic indapamide increases bone mass and decreases bone resorption in spontaneously hypertensive rats supplemented with sodium. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1444–50.
- Hall TJ, Schaubelin M. Hydrochlorothiazide inhibits osteoclastic bone resorption *in vitro*. *Calcif Tissue Int* 1994; 55: 266–8.
- Barry EL, Gesek FA, Kaplan MR, Hebert SC, Friedman PA. Expression of the sodium-chloride cotransporter in osteoblast-like cells: effect of thiazide diuretics. *Am J Physiol* 1997; 272: C109–16.
- Aubin R, Menard P, Lajeunesse D. Selective effect of thiazides on the human osteoblast-like cell line MG-63. *Kidney Int* 1996; 50: 1476–82.
- Lemann J Jr, Gray RW. Idiopathic hypercalciuria. *J Urol* 1989; 141: 715–8.
- Wong CK, Pun KK, Tam SC, Tsui EY, Kung AW, Lam KS, Wang CC. Idiopathic hypercalciuria causing osteoporosis and hypocalcemia. *Nephron* 1992; 61: 224–6.
- Rico H, Revilla M, Villa LF, Arribas I, de Buerge MA. A longitudinal study of total and regional bone mineral content and biochemical markers of bone resorption in patients with idiopathic hypercalciuria on thiazide treatment. *Miner Electrolyte Metab* 1993; 19: 337–42.
- Reusz GS, Dobos M, Vasarhelyi B, Sallay P, Szabo A, Horvath C, Szabo A, Byrd DJ, Thole HH, Tulassay T. Sodium transport and bone mineral density in hypercalciuria with thiazide treatment. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 30–4.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637–42.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dalla GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670–6.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz.

Dr. med. Johannes Pfeilschifter
Medizinische Klinik und Poliklinik
der Ruprecht-Karls-Universität
Heidelberg
Abt. Innere Medizin I
(Endokrinologie und Stoffwechsel)
D-69115 Heidelberg, Luisenstr. 5

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](#)