

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Medikamenteninduzierte Osteoporose
jenseits der Glukokortikoide**

Finkenstedt G

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2008; 15 (1), 38-43

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. G Z 0 2 Z 0 3 1 1 0 8 M, 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



Medikamenteninduzierte Osteoporose jenseits der Glukokortikoide

G. Finkenstedt

Kurzfassung: Eine Reihe von Medikamentengruppen wird mit der Entstehung oder Verstärkung von Osteoporose bzw. mit Fragilitätsfrakturen in Zusammenhang gebracht: Antiepileptika, Antikoagulantien, Gonadotropin-releasing-Hormon-Analoga, Aromatasehemmer, Antiöstrogene, Antiandrogene, die hochaktive antiretrovirale Therapie, Immunsuppressiva (Calcineurin-Inhibitoren) und Zytostatika. Aber auch Medikamente, die man nicht mit Osteoporose in Verbindung bringen würde, haben offenbar negative Effekte auf das Skelett, wie Protonenpumpenhemmer, Antazida und Thiazolidindione (Glitazone). Die vor-

liegende Evidenz zum Einfluss dieser Substanzklassen auf das Skelettsystem wird vorgestellt und es wird der Versuch unternommen, eine Reihung der Medikamente in Bezug auf die Gefährdung in Richtung Osteoporose vorzunehmen.

Abstract: Drug-Induced Osteoporosis beyond Glucocorticoids. A number of classes of drugs may be associated with the development or deterioration of osteoporosis or fragility fractures: anticonvulsives, anticoagulants, gonadotropin-releasing hormone ana-

logues, aromatase inhibitors, antiestrogens, antiandrogens, the highly active antiretroviral therapy, immunosuppressives (calcineurin inhibitors) and cytotoxic chemotherapy. But other drugs commonly not thought of inducing osteoporosis apparently also have negative effects on bone such as proton pump inhibitors, antacids and thiazolidinediones (glitazones). The available evidence of the influence on the skeleton of these classes of drugs is presented and an attempt is undertaken to classify these drugs with respect to their potential of increasing the risk of osteoporotic fractures. **J Miner Stoffwechs 2008; 15 (1): 38–43.**

■ Einleitung

Eine Reihe von Medikamentengruppen wird mit der Entstehung oder Verstärkung von Osteoporose bzw. mit Fragilitätsfrakturen in Zusammenhang gebracht: Antiepileptika, Antikoagulantien, die medikamentöse Hormondeprivation mit Gonadotropin-releasing Hormon- (GnRH-) Analoga sowie mit Aromatasehemmern und Antiöstrogenen bei der Frau bzw. mit Antiandrogenen beim Mann, die hochaktive antiretrovirale Therapie, Immunsuppressiva (Calcineurin-Inhibitoren) und Zytostatika. Aber auch Mittel, die man nicht mit Osteoporose in Verbindung bringen würde, dürften negative Effekte auf das Skelett haben, wie Protonenpumpenhemmer, Antazida und Glitazone.

■ Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART)

Die HIV-Erkrankung ist in verschiedenen Querschnittsuntersuchungen mit einer erhöhten Prävalenz von Osteopenie bis 67 % und Osteoporose bis 20 % assoziiert. Die meisten der PatientInnen standen dabei unter einer HAART. Proteinaseinhibitoren und nukleosidische reverse Transkriptaseinhibitoren haben negative Einflüsse auf Knochenstoffwechsel und -mineralisation. Es gibt aber keine konsistenten Studienergebnisse, die den Einfluss dieser Mittel auf das Osteoporoserisiko, losgelöst von der Grundkrankheit, quantifizieren lassen. In einzelnen Studien wird sogar über eine Verbesserung berichtet. Ein Review zu diesem kontroversen Thema findet sich bei Amorosa und Tebas [1].

■ Calcineurin-Inhibitoren

Ähnliches gilt für Cyclosporine und Tacrolimus, die die Knochenresorption steigern und die Knochenbildung hemmen so-

wie den negativen Effekt von Kortison am Skelett verstärken. Calcineurin ist eine Serin/Threonin-Phosphatase, die den Transkriptionsfaktor NFATc1 dephosphoryliert, der sowohl für die Osteoklastendifferenzierung als auch Osteoblastenproliferation wichtig ist [2]. Ein Eingriff in diesen Signalweg kann somit unterschiedliche Effekte am Skelett haben.

Calcineurin-Inhibitoren werden fast immer gemeinsam mit Kortison verabreicht, so dass sich deren isolierte Wirkung am Skelett schwer quantifizieren lässt. Auch gibt es Studien, die durch eine Verbesserung der Grundkrankheit positive Auswirkung am Knochen zeigen. Eine rezente Fallkontrollstudie aus Dänemark findet denn auch kein erhöhtes Frakturrisiko bei PatientInnen, die Cyclosporin A nehmen, im Vergleich zu Nicht-Usern [3].

■ Zytostatika

Zytostatika können durch Gonadenschädigung einen Hypogonadismus induzieren, was sich negativ auf das Skelett auswirkt, und können auch direkte osteoblastenhemmende Effekte [4] am Knochen haben. Verschiedene Studien bei prämenopausalen Frauen mit Mammakarzinom unter Polychemotherapie (CMF, CAF) haben gezeigt, dass die Inzidenz einer Ovarialinsuffizienz bei 63–96 % liegt und dass es deshalb in den Folgejahren zu Verlusten an Knochendichte in der LWS bis zu –14 % kommt [5–7]. Auch bei Männern nach Polychemotherapie wegen hämatologischer Malignome finden sich niedrigere Knochendichtewerte, insbesondere wenn eine Leydigzell-Dysfunktion besteht [8, 9]. Bei den Lymphomen und Leukämien lässt sich allerdings der Effekt der häufig begleitenden Kortisontherapie nicht herausrechnen. Die stärksten negativen Einflüsse auf Gonaden bzw. Skelett dürften Cyclo-/Iphosphamid, Methotrexat und Procarbazine haben. Hochdosis-Methotrexat kann besonders bei Kindern zum Krankheitsbild der Methotrexat-Osteopathie führen, das hier aber nicht behandelt werden soll. Vereinzelt Fälle von typischer Methotrexat-Osteopathie mit Frakturen sind bei Erwachsenen auch bei niedrig dosierter Behandlung beschrieben [10]. Systematische Studien zum Frakturrisiko unter bzw. nach Polychemotherapien fehlen.

Korrespondenzadresse: Dr. Gerd Finkenstedt, Endokrinologische Ambulanz, Abteilung für Allgemeine Innere Medizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-Mail: gerd.finkenstedt@i-med.ac.at

■ Orale Antikoagulantien (OAK)

OAK bewirken eine Hemmung der γ -Carboxylierung von Knochenmatrixproteinen [11], dies führt u. a. zu einer erhöhten Ratio von nicht carboxyliertem zu carboxyliertem Osteocalcin [12], was negative Auswirkungen auf Knochendichte/-stabilität haben könnte. Bei PatientInnen, die wegen Vorhofflimmern mit Acenocoumarol oder Phenprocoumon behandelt wurden, fanden sich nach 12 Monaten signifikant niedrigere Osteocalcinspiegel im Vergleich zum Ausgangswert und zu Aspirin-behandelten Kontrollen [13]. Eine Reihe von Querschnittsuntersuchungen aus früherer Zeit scheint negative Effekte auf die Knochendichte zu bestätigen [14–17]. In der Studie von Philip et al. [16] konnte aber keine Korrelation der Knochendichte mit der Warfarin-Dosis, der INR oder der Behandlungsdauer gefunden werden. In einer Metaanalyse aus sieben Studien von Caraballo et al. lässt sich letztlich nur am ultradistalen Radius eine signifikante Knochendichteminderung nachweisen [18]. In den prospektiven Populationsstudien aus den USA, SOF bei postmenopausalen Frauen [19] und MrOs bei Männern [20], finden sich weder bei Studieneintritt noch im Beobachtungsverlauf Unterschiede in der Knochendichte im Vergleich zu Nicht-OAK-Usern. Auch bei den Frakturen konnte in dreieinhalb Jahren Follow-up kein Unterschied festgestellt werden. Diese Beobachtungen werden durch eine rezente Langzeituntersuchung bei Rhesusaffen untermauert, die zwar eine Mangelcarboxylierung von Osteocalcin nachweist, aber ansonsten unter Warfarin-Therapie keine negativen Einflüsse auf Knochenumsatz oder Knochendichte findet [21].

OAK haben marginal negative Effekte auf die Knochendichte, steigern aber nicht das Frakturrisiko.

■ Heparine

Unfraktioniertes Heparin (UFH)

Ganz anders ist es mit dem UFH. Bereits seit 1965 gibt es eine Vielzahl von Berichten über multiple Wirbel- und Rippenfrakturen bei PatientInnen, die mit UFH behandelt wurden. Das betrifft Indikationen wie Thromboembolie oder Vorhofflimmern, aber auch Thromboembolie-Prophylaxe in der Schwangerschaft. Es handelt sich jedoch fast ausschließlich um kleinere, nicht kontrollierte Studien. Von Griffith et al. wurde über Fragilitätsfrakturen bei 6/10 (60 %) mit UFH Behandelten nach 8–30 Behandlungsmonaten mit Dosen von 15.000–20.000 IE tgl. berichtet, während bei 107 PatientInnen mit Tagesdosen von 10.000 IE keine Frakturen beobachtet wurden [22]. In einer schwedischen Untersuchung waren es 3/48 (6,2 %) bei Schwangeren mit Tagesdosen von 26.500 IE und einer Behandlungsdauer ab 5 Monaten vs. 1/137 (0,7 %) bei Dosen von 16.500 IE [23]. In einer randomisierten Studie aus Spanien bei PatientInnen mit Thromboembolie hatten 6/40 (15 %) mit Dosen von 20.000 IE über 3 bis 6 Monate klinische Wirbelfrakturen [24]. Die Knochendichte zeigte hingegen im Vergleich zu Kontrollen nur eine geringe, nicht signifikante Verminderung bis zu –5 % [25, 26].

In verschiedenen Studien in vitro und im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass vor allem UFH die Knochenresorption

steigert und die Knochenbildung hemmt [27, 28]. Auch die biomechanische Stabilität des Knochens nimmt ab [29].

Eine kürzlich publizierte Untersuchung zum Wirkmechanismus von Heparin ergibt, dass die Bindung von Osteoprotegerin (OPG) an den RANK-Liganden durch Heparin blockiert wird, was zu einer Steigerung der osteoklastären Knochenresorption führt [30].

Niedrig molekulare Heparine (LMWH)

Die Auswirkungen der LMWH auf Knochenstoffwechsel und Knochendichte [31, 32] dürften insgesamt geringer als die von UFH sein, was aber nicht in allen (vor allem experimentellen) Studien zum Ausdruck kommt. Es dürfte auch das Frakturrisiko geringer sein. In einer spanischen randomisierten Studie hatte ein Patient von 40 (2,5 %) unter 2 x 5.000 IE Dalteparin tgl. eine klinische Wirbelfraktur, während es unter UHF 6 % waren [24].

UFH führt in Dosen ab 10.000 IE tgl. und einer Behandlungsdauer ab 2 Monaten zu einer deutlichen Erhöhung des Risikos für multiple Wirbel- und Rippenfrakturen, wobei kein Zusammenhang mit der Knochendichteänderung zu bestehen scheint – eine Situation, die stark an die Steroidosteoporose erinnert. LMWH haben diesbezüglich offenbar ein wesentlich geringeres Risiko.

■ Antiepileptika (AE)

PatientInnen mit Epilepsie haben ein bis ca. 6fach höheres Frakturrisiko als die normale Bevölkerung [33]. Dieses erhöhte Risiko wird durch Krampfanfälle und ein erhöhtes Sturzrisiko bedingt, zu dem eine Beeinträchtigung der kognitiven und neuromuskulären Funktion beiträgt. Hinzu kommt, dass verschiedene AE den Knochenumsatz steigern und den Knochenmineralverlust verstärken. AE können über Aktivierung des Pregnan-X-Rezeptors (PXR) und konsekutive Induktion von CYP-24 die Vitamin-D-Inaktivierung verstärken [34], was zu Vitamin-D-Mangel und sekundärem Hyperparathyreoidismus führt. Dieser Effekt der AE kann in Einzelfällen auch zu einer Osteomalazie führen, was heute aber selten ist. AE beeinflussen die Bildung von Geschlechtshormonen, Aromatase und SHBG, was eine verminderte Wirkung der Geschlechtshormone am Knochen zur Folge hat [35]. Und in vitro wurde eine direkte Hemmung der Osteoblastenproliferation [36] und Steigerung der osteoklastären Knochenresorption [37] nachgewiesen.

In der prospektiven Study of Osteoporotic Fractures (SOF) hat sich ein jährlicher Knochenmineralverlust von bis zu –2,68 % am Calcaneus und bis zu –1,16 % an der Gesamthüfte bei AE-behandelten Frauen gezeigt, wobei hier das Phenytoin mit dem stärksten Mineralverlust assoziiert war [38]. Eine sehr interessante Untersuchung bei bezüglich der Einnahme von AE diskordanten Zwillingen- und Geschwisterpaaren ergab, dass vor allem enzyminduzierende AE mit einer Einnahmedauer von mehr als zwei Jahren mit einer signifikant niedrigeren Knochendichte assoziiert sind, in der LWS sogar um –17 % [39]. Enzyminduzierende AE sind nach einer amerikanischen Studie mit einem erhöhten Prozentsatz mit Osteopenie (40,2 %

vs. 15,3 %) und Osteoporose (10,3 % vs. 0,6 %) bei unter 50-Jährigen assoziiert [40].

Das Frakturrisiko wird durch Oxcarbazin, Valproat, Carbamazepin, Phenytoin, Clonazepam und Phenobarbital, das mit dem höchsten Risiko belastet ist, um 15 % bis 80 % im Vergleich zu Nicht-Usern erhöht, wie eine Fallkontrollstudie aus Dänemark belegt [41] (Tab. 1). In dieser Studie konnte auch ermittelt werden, dass das Frakturrisiko für einige AE von der kumulativen Dosis abhängig ist und enzyminduzierende AE stärkere Auswirkungen als nicht induzierende haben (relatives Frakturrisiko 1,38 vs. 1,19, $p < 0,01$).

AE sind mit einem gesteigerten Knochenumbau und erhöhter Prävalenz von Osteopenie und Osteoporose verbunden, dies führt zu einem fast 2fach erhöhten Frakturrisiko. Enzyminduzierende AE haben stärker negative Auswirkungen als nicht enzyminduzierende.

■ Hormondeprivation bei der Frau

Aromataseinhibitoren (AI)

Die reversiblen, nicht steroidal AI, Letrozol und Anastrozol, und die irreversiblen steroidal AI, Exemestan und Formestan, werden in der Rezidivprophylaxe des Mammakarzinoms eingesetzt. Durch die starke Suppression der Östradiolbildung wird der Knochenumsatz um 40–50 % gesteigert [42, 43] und die Knochendichte nimmt in zwei Jahren in der LWS um bis zu –5,3 % vs. Placebo ab, im proximalen Oberschenkel ist der Verlust geringer [42–44].

Die jährlichen Frakturraten liegen unter Anastrozol bei 2–3 % [45]. Das Frakturrisiko unter Anastrozol und Letrozol ist gegenüber Tamoxifen um signifikante 42–100 % erhöht [46–48], während die 35%ige Risikosteigerung bei Exemestan nicht signifikant war [49] (Abb. 1). Dieser scheinbar geringere Effekt von Exemestan auf die Frakturinzidenz wird mit der intrinsischen androgenen Aktivität dieser Substanz erklärt, die durch das dem Androstendion verwandte Steroidgerüst bedingt ist.

Tabelle 1: AE – Risiko für jegliche Fraktur. Daten aus Gesundheitsregistern, Dänemark: Fallkontrollstudie, 124.655 Fx-Fälle vs. 373.962 Kontrollen (mod. nach [41]).

	OR, unkorrigiert (95 % CI)	OR, korrigiert (95 % CI)
Phenobarbital*	3,44 (3,20–3,70)	1,79 (1,64–1,95)
Clonazepam	2,16 (2,03–2,42)	1,27 (1,15–1,41)
Phenytoin*	2,47 (2,12–2,88)	1,20 (1,00–1,43)
Carbamazepin*	1,88 (1,78–2,00)	1,18 (1,10–1,26)
Valproat	1,93 (1,79–2,07)	1,15 (1,05–1,26)
Oxcarbazepin*	2,09 (1,93–2,26)	1,14 (1,03–1,26)
Topirammat	3,00 (2,36–3,82)	1,39 (0,99–1,96)
Primidon*	2,09 (1,72–2,54)	1,18 (0,95–1,48)
Lamotrigin	2,14 (1,93–2,37)	1,04 (0,91–1,19)
Vigabatrin	2,23 (1,82–2,74)	0,93 (0,70–1,22)
Tiagabin	2,21 (1,33–3,65)	0,75 (0,40–1,71)
Ethosuximid	1,47 (0,88–2,43)	0,75 (0,37–1,52)

* enzyminduzierend; OR = Odds Ratio, korrigiert für Confounders

Gegenüber Placebo war das Frakturrisiko in der MA-17-Studie mit Letrozol nach Tamoxifen um nicht signifikante 24 % höher [50]. Es ist zurzeit unklar, wie stark das Frakturrisiko im Vergleich zu postmenopausalen Frauen ohne Antihormontherapie gesteigert ist, da es fast nur den Vergleich mit Tamoxifen gibt bzw. die Patientinnen mit Tamoxifen vorbehandelt waren. Es ist auch unklar, ob Tamoxifen selbst, das positive Effekte auf Knochenumsatz und Knochendichte hat, das Frakturrisiko reduziert. Die Ergebnisse einer großen retrospektiven Kohortenstudie mit Daten aus Versicherungsdatenbanken in Amerika könnten diese Frage beantworten. Bei 1354 Patientinnen mit AI-Behandlung war das Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose und für klinische Frakturen im Vergleich zu 11.014 Kontrollen nach Korrektur für Alter und Komorbiditäten um signifikante 27 % bzw. 21 % höher [51]. Der gleich große Prozentsatz an Patientinnen mit Osteoporose und mit Frakturen legt den Schluss nahe, dass das erhöhte Frakturrisiko nicht nur mit der Abnahme der Knochendichte, sondern auch mit anderen Faktoren der Knochenqualität assoziiert sein dürfte.

Die Veränderungen in Knochendichte und Umsatz sind bei Exemestan nach Therapieende nach einem Jahr weitgehend reversibel [52], und auch die Frakturrate scheint sich nach einem Jahr Anastrozol-Therapiepause auf das Maß von Tamoxifen einzupendeln [53].

Den Verlust an Knochendichte durch AI kann man durch eine Bisphosphonatprophylaxe verhindern. Gezeigt wurde das in der Z-FAST-Studie, bei der Frauen ab Beginn der Letrozol-Behandlung 4 mg Zoledronat (plus Kalzium und Vitamin D) in 6-monatigen Abständen erhielten. Nach einem Jahr nahm die Knochendichte in der Zoledronatgruppe zu und bei den nicht Behandelten ab. Der Unterschied betrug in der LWS 4,4 % und in der Gesamthüfte 3,3 %, beide statistisch hoch signifikant [54]. Ähnliche Ergebnisse gibt es jetzt für Risedronat [55], Studien mit Denosumab sind im Laufen.

Aromataseinhibitoren steigern den Knochenumsatz, vermindern die Knochendichte und erhöhen das Frakturrisiko. Es ist nicht gesichert, dass Exemestan diesbezüglich wirklich einen Vorteil bietet. Der Knochendichteverlust kann durch Bisphosphonate verhindert werden.

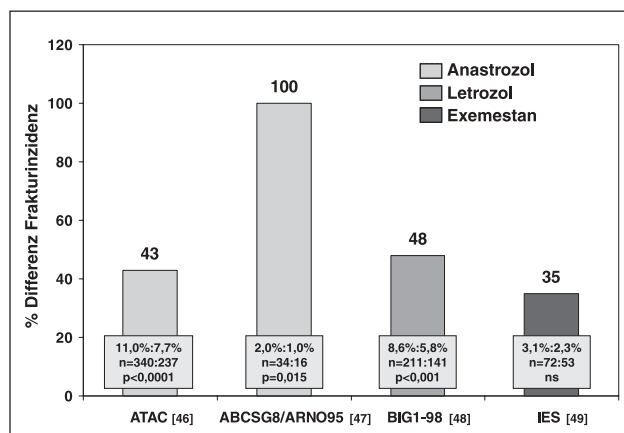


Abbildung 1: Frakturinzidenz AI vs. Tamoxifen (4 Mamma-Ca-Studien)

Östrogenrezeptorblocker

Der Östrogenrezeptorantagonist Fulvestrant wird ebenfalls in der Therapie des Mammakarzinoms eingesetzt und ist besser verträglich als die AI oder Tamoxifen. Fulvestrant blockiert dosisabhängig alle aktivierenden Funktionen des Östrogenrezeptors, ohne eine intrinsische Östrogenaktivität (im Gegensatz zu Tamoxifen) zu entfalten, und führt auch zur Rezeptor-degradation. Dennoch gibt es offenbar keine wesentlichen Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel [56, 57] und es existieren bisher keine Berichte über eine Induktion von Osteoporose oder Fragilitätsfrakturen.

Gonadotropin-releasing-Hormon-Analoga

GnRH-Analoga werden bei prämenopausalen Frauen in der Therapie von Endometriose und Uterusmyom meist zeitlich begrenzt eingesetzt. Der massive Rückgang der Östradiolspiegel führt nach sechs Monaten Behandlung zu einer Steigerung des Knochenumsatzes um bis zu 160 %, gemessen an Knochenmarkern, wobei Abbaumarker stärker reagieren als Anbaumarker [58], und zu einer Abnahme der Knochendichte im Ausmaß von 2,5–5 %. Nach Beendigung der Therapie bessert sich die Knochendichte innerhalb eines Jahres, erreicht aber nicht den Ausgangswert [59–62]. Es gibt keine Daten zur Auswirkung auf das Frakturrisiko, was wohl mit dem niedrigen Alter der Patientinnen und der relativ kurzen Behandlungsdauer zu erklären ist. Es ist aber nicht auszuschließen, dass eine Behandlung mit GnRH-Analoga das Frakturrisiko in späteren Jahren erhöht, zumal offenbar irreversible negative Veränderungen der Mikrostruktur, die Trabekelkonnektivität betreffend, gesetzt werden [63].

Die negativen Effekte der GnRH-Therapie am Knochen können mit einer Östrogen- (+ Gestagen-) Add-back-Therapie verhindert werden [64].

■ Androgendeprivation beim Mann

Männer unter Therapie mit Gonadotropinanaloga und/oder Androgenrezeptorblockern wegen Prostatakarzinom haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Osteoporose und osteoporotischen Frakturen. Auf Details wird hier nicht eingegangen, da dieses Thema an anderer Stelle in dieser Ausgabe des Journals behandelt wird.

■ Protonenpumpen-Inhibitoren (PPIs) und Antazida

PPIs und Antazida erhöhen den pH-Wert des Magensafts und dürften so zu einer verminderten Resorption von schwer löslichen Kalziumsalzen führen. Aluminiumhaltige Antazida hemmen auch die Phosphatresorption und können zu Hypophosphatämie führen, was die Knochenmineralisation behindert. Diese Effekte scheinen sich negativ auf die Knochenstabilität auszuwirken, wie kürzlich in zwei großen Fallkontrollstudien aus Dänemark und England festgestellt wurde. Mit den Daten aus großen dänischen Gesundheitsdatenbanken finden Vestergaard et al. ein um 45 % bzw. 60 % signifikant erhöhtes Risiko für Hüft- bzw. Wirbelfrakturen bei 14.557 PatientInnen mit

Frakturen, die im letzten Jahr PPIs genommen haben, im Vergleich zu Nicht-UserInnen. Beim Gebrauch von Antazida war das Risiko um 80 % bzw. 103 % erhöht [65]. Ein sehr ähnliches Ergebnis liefern die Daten aus der General Practice Research Database in England bei 13.556 PatientInnen mit Hüftfrakturen, die PPIs länger als ein Jahr eingenommen hatten. Hier war das Risiko um 44 % erhöht. Das Hüftfrakturrisiko war auch von der Dosis und Therapiedauer abhängig [66].

Da es sich hierbei aber um retrospektive Ergebnisse aus Fallkontrollstudien aus Gesundheitsdatenbanken handelt, bei denen viele Variablen unbekannt sind, sollte in prospektiven Untersuchungen geklärt werden, welches Frakturrisiko beim Gebrauch von PPIs oder Antazida wirklich besteht.

■ Glitazone

Thiazolidindione (TZD), auch Glitazone genannt, sind PPAR γ -Agonisten, die in der Behandlung des Typ-2-Diabetes-mellitus als Insulinsensitizer eingesetzt werden. Bei der Aufarbeitung der unerwünschten Ereignisse (UE) in den großen klinischen Studien hat sich nun gezeigt, dass die Frakturrate in der ADOPT-Studie pro 100 PatientInnenjahre bei Rosiglitazon-behandelten Frauen 2,74 % betrug und bei den Glyburid-behandelten 1,29 % [67], was eine relative Risikosteigerung um 112 % bedeutet (Tab. 2). Auch in Studien mit Pioglitazon betrug die Frakturrate bei Frauen in der Verumgruppe (n = 8100) 1,9 % vs. 1,1 % in der Kontrollgruppe (Placebo oder anderes Antidiabetikum, n = 7400) [68], relative Risikozunahme 73 %. Die Risikosteigerung war bei beiden Substanzen signifikant und betraf Extremitätenfrakturen. Es fand sich kein Unterschied bei den Hüft- und Wirbelfrakturen. Da Frakturen als UE erfasst wurden, ist es denkbar, dass sich bei systematischen Röntgenuntersuchungen der Wirbelsäule ebenfalls Unterschiede gezeigt hätten. Bei Männern fand sich kein Unterschied in den Frakturraten.

Diese Erkenntnisse sind nicht ganz unerwartet, da die TZD über die Aktivierung von PPAR γ zu einem Shift der Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen zu Adipozyten anstelle von Osteoblasten führen. Bei Mäusen wurde das für Rosiglitazon gezeigt, das eine Verminderung des Knochenolumens durch verminderte Knochenbildung und bei alten Mäusen zusätzlich eine gesteigerte osteoklastäre Resorption

Tabelle 2: PatientInnen mit Frakturen im ADOPT (mod. nach [67])

	Rosiglitazon		Glyburid	
	n (%)	Rate/100 PJ	n (%)	Rate/100 PJ
Frauen	n = 645; 2187 PJ		n = 605; 1631 PJ	
Mit Frakturen	60 (9,30)	2,74	21 (3,47)	1,29
Untere Extremität	36 (5,58)	1,65	8 (1,32)	0,49
Obere Extremität	22 (3,41)	1,01	9 (1,49)	0,55
Wirbelsäule	1 (0,16)	0,05	1 (0,17)	0,06
Andere	5 (0,78)	0,23	4 (0,66)	0,25
Männer	n = 811; 2767 PJ		n = 836; 2613 PJ	
Mit Frakturen	32 (3,95)	1,16	28 (3,35)	1,07

PJ = PatientInnenjahre

Tabelle 3: Frakturrisiko

Hoch	UF Heparin Androgendeprivation Antazida (?) Antiepileptika
Gering / mäßig	Aromatasehemmer Glitazone bei Frauen PPIs (?) Zytostatika (→ Hypogonadismus) LMWH Orale Antikoagulantien Calcineurin-Inhibitoren
Kein / unsicher	GnRH-Analoga bei prämenopausalen Frauen Fulvestrant HAART Nicht-Hochdosis-Methotrexat

über eine Steigerung der RANKL-Expression bewirkt [69]. In der Health, Aging and Body Composition Study, einer Observationsstudie bei älteren DiabetikerInnen, waren die TZD mit einem signifikant höheren jährlichen Knochendichteverlust an allen Messorten zwischen -0,61 % (Gesamtkörper) und -1,23 % (LWS) bei Frauen, aber nicht bei Männern, im Vergleich zu Nicht-TZD-Userinnen, verbunden [70]. In der ersten prospektiven randomisierten Studie zu diesem Thema konnten Grey et al. zeigen, dass die Behandlung von gesunden postmenopausalen Frauen mit Rosiglitazon über 14 Wochen zu einer signifikanten Reduktion von Knochenanbaumarkern von 10 % bis 13 % und der Knochendichte in der Gesamthüfte von -1,7 % (geringer in der LWS mit -1 %) im Vergleich zu Placebo führte [71]. Hochgerechnet auf ein Jahr wäre der Knochendichteverlust in der Gesamthüfte 6,3 %, wenn man einen gleich bleibenden Verlust voraussetzt. Damit werden die Ergebnisse der Health-ABC-Studie bestätigt.

Diese Erkenntnisse zur Skelettwirkung ergeben einen neuen negativen Sicherheitsaspekt im ohnehin schon umstrittenen Nutzen-Risiko-Profil der TDZ.

Thiazolidindione (Glitazone) vermindern die Knochendichte und können das Frakturrisiko bei Frauen auf das bis zu 2fache erhöhen.

■ Zusammenfassung

Zusammenfassend kann man festhalten, dass eine Reihe von Medikamenten mit einem erhöhten Osteoporose- bzw. Frakturrisiko assoziiert ist. In Tabelle 3 wird versucht, eine Reihung nach dem Risiko vorzunehmen. Dieses erhöhte Risiko sollte in die Risikostratifizierung für osteoporotische Frakturen mit einfließen, so wie das bei anderen Risikofaktoren der Fall ist (niedrige Knochendichte, eine schon erlittene Fraktur, Cortisontherapie, Hüftfraktur der Eltern, Rauchen etc.), um das individuelle 10-Jahres-Frakturrisiko zu bestimmen. Dementsprechend sollten dann Maßnahmen wie frühzeitige Knochendichtemessung und Prophylaxe bzw. Therapie der Osteoporose getroffen werden.

Literatur:

- Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 108–14.
- Winslow MM, Pan M, Starbuck M, Gallo EM, Deng L, Karsenty G, Crabtree GR. Calcineurin/NFAT signaling in osteoblasts regulates bone mass. *Dev Cell* 2006; 10: 771–82.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Methotrexate, azathioprine, cyclosporine, and risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 69–75.
- Davies JH, Evans BA, Jenney ME, Gregory JW. In vitro effects of chemotherapeutic agents on human osteoblast-like cells. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 408–15.
- Bruning PF, Pit MJ, de Jong-Bakker M, van den Ende A, Hart A, van Enk A. Bone mineral density after adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1990; 61: 308–10.
- Headley JA, Theriault RL, LeBlanc AD, Vassilopoulos-Sellin R, Hortobagyi GN. Pilot study of bone mineral density in breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *Cancer Invest* 1998; 16: 6–11.
- Vehmanen L, Saarto T, Elomaa I, Makela P, Valimaki M, Blomqvist C. Long-term impact of chemotherapy-induced ovarian failure on bone mineral density (BMD) in premenopausal breast cancer patients. The effect of adjuvant clodronate treatment. *Eur J Cancer* 2001; 37: 2373–8.
- Holmes SJ, Whitehouse RW, Clark ST, Crowther DC, Adams JE, Shalet SM. Reduced bone mineral density in men following chemotherapy for Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 1994; 70: 371–5.
- Howell SJ, Radford JA, Adams JE, Shalet SM. The impact of mild Leydig cell dysfunction following cytotoxic chemotherapy on bone mineral density (BMD) and body composition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 609–16.
- Zonneveld IM, Bakker WK, Dijkstra PF, Bos JD, van Soesbergen RM, Dinant HJ. Methotrexate osteopathy in long-term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 184–7.
- Haffa A, Krueger D, Bruner J, Engelke J, Gundberg C, Akhter M, Binkley N. Diet- or warfarin-induced vitamin K insufficiency elevates circulating undercarboxylated osteocalcin without altering skeletal status in growing female rats. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 872–8.
- Menon RK, Gill DS, Thomas M, Kernoff PB, Dandona P. Impaired carboxylation of osteocalcin in warfarin-treated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 59–61.
- Knapen MH, Hellemons-Boode BS, Langenberg-Ledeboer M, Knottnerus JA, Hamulyak K, Price PA, Vermeer C. Effect of oral anticoagulant treatment on markers for calcium and bone metabolism. *Haemostasis* 2000; 30: 290–7.
- Resch H, Pietschmann P, Krexner E, Willvonseder R. Decreased peripheral bone mineral content in patients under anti-coagulant therapy with phenprocoumon. *Eur Heart J* 1991; 12: 439–41.
- Rosen HN, Maitland LA, Suttie JW, Manning WJ, Glynn RJ, Greenspan SL. Vitamin K and maintenance of skeletal integrity in adults. *Am J Med* 1993; 94: 62–8.
- Philip WJ, Martin JC, Richardson JM, Reid DM, Webster J, Douglas AS. Decreased axial and peripheral bone density in patients taking long-term warfarin. *QJM* 1995; 88: 635–40.
- Lafforgue P, Daver L, Monties JR, Chagnaud C, de Boissezon MC, Acquaviva PC. Bone mineral density in patients given oral vitamin K antagonists. *Rev Rhum Engl Ed* 1997; 64: 249–54.
- Caraballo PJ, Gabriel SE, Castro MR, Atkinson EJ, Melton LJ 3rd. Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 1999; 9: 441–8.
- Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 829–32.
- Chang LL, Shinoff CW, Ewing SK, Cummings SR, Bauer DC. Warfarin use and risk of osteoporosis in elderly men: a prospective study. 28th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research 2006; SU283: <http://www.asbmr.org/meeting/abstracts.cfm>
- Binkley N, Krueger D, Engelke J, Suttie J. Vitamin K deficiency from long-term warfarin anticoagulation does not alter skeletal status in male rhesus monkeys. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 695–700.
- Griffith GC, Nichols G Jr, Asher JD, Flanagan B. Heparin osteoporosis. *JAMA* 1965; 193: 91–4.
- Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1265–70.
- Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994; 71: 7–11.
- Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, LoVerde ME, Heddleston LN, Lear JL, Baron AE, Barton PL. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 862–9.
- Casele HL, Laifer SA. Prospective evaluation of bone density in pregnant women receiving the low molecular weight heparin enoxaparin sodium. *J Matern Fetal Med* 2000; 9: 122–5.
- Muir JM, Hirsh J, Weitz JI, Andrew M, Young E, Shaughnessy SG. A histomorphometric comparison of the effects of heparin and low-molecular-weight heparin on cancellous bone in rats. *Blood* 1997; 89: 3236–42.
- Matzliolis G, Perka C, Disch A, Zippel H. Effects of fondaparinux compared with dalteparin, enoxaparin and unfractionated heparin on human osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 370–9.
- Folwarczna J, Janiec W, Sliwinski L. Effects of heparin and low-molecular-weight heparins on bone mechanical properties in rats. *Thromb Haemost* 2004; 92: 940–6.
- Irie A, Takami M, Kubo H, Sekino-Suzuki N, Kasahara K, Sanai Y. Heparin enhances osteoclastic bone resorption by inhibiting osteoprotegerin activity. *Bone* 2007; 41: 165–74.
- Backos M, Rai R, Thomas E, Murphy M, Dore C, Regan L. Bone density changes in pregnant women treated with heparin: a prospective, longitudinal study. *Hum Reprod* 1999; 14: 2876–80.
- Pettila V, Leinonen P, Markkola A, Hilesmaa V, Kaaja R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated

- heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost* 2002; 87: 182–6.
33. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk – a meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 277–86.
34. Pascucci JM, Robert A, Nguyen M, Walrant-Debray O, Garabedian M, Martin P, Pineau T, Saric J, Navarro F, Maurel P, Vilareim MJ. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2005; 115: 177–86.
35. Valsamis HA, Arora SK, Labban B, McFarlane SI. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab (Lond)* 2006; 3: 36.
36. Feldkamp J, Becker A, Witte OW, Scharff D, Scherbaum WA. Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density – evidence for direct drug effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 37–43.
37. Takahashi A, Onodera K, Shinoda H, Mayanagi H. Phenytoin and its metabolite, 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin, show bone resorption in cultured neonatal mouse calvaria. *Jpn J Pharmacol* 2000; 82: 82–4.
38. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, Ensrud ER, Bowman PJ, Stone KL. Anti-epileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology* 2004; 62: 2051–7.
39. Petty SJ, Paton LM, O'Brien TJ, Makovey J, Erbas B, Sambrook P, Berkovic SF, Wark JD. Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures. *Neurology* 2005; 65: 1358–65.
40. Pack AM, Olarte LS, Morrell MJ, Flaster E, Resor SR, Shane E. Bone mineral density in an outpatient population receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 169–74.
41. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2004; 45: 1330–7.
42. Lonning PE, Geisler J, Krag LE, Erikstein B, Bremnes Y, Hagen AI, Schlichting E, Lien EA, Ofjord ES, Paolini J, Polli A, Massimini G. Effects of exemestane administered for 2 years versus placebo on bone mineral density, bone biomarkers, and plasma lipids in patients with surgically resected early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5126–37.
43. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE. Effect of an aromatase inhibitor on BMD and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1215–23.
44. Perez EA, Josse RG, Pritchard KI, Ingle JN, Martino S, Findlay BP, Shenker TN, Tozer RG, Palmer MJ, Shepherd LE, Liu S, Tu D, Goss PE. Effect of letrozole versus placebo on bone mineral density in women with primary breast cancer completing 5 or more years of adjuvant tamoxifen: a companion study to NCIC CTG MA.17. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3629–35.
45. Locker GY, Eastell R. The time course of bone fractures observed in the ATAC ("Arimidex", Tamoxifen, Alone or in Combination) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 25 (abstract 98).
46. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, Hochtin-Boes G, Houghton J, Locker GY, Tobias JS. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60–2.
47. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, Hilfrich J, Kwasny W, Menzel C, Samonigg H, Seifert M, Gademann G, Kaufmann M, Wolfgang J. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455–62.
48. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Colleoni M, Lang I, Del Mastro L, Smith I, Chirgwin J, Nogaret JM, Pienkowski T, Wardley A, Jakobsen EH, Price KN, Goldhirsch A. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007; 25: 486–92.
49. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, Jones SE, Alvarez I, Bertelli G, Ortmann O, Coates AS, Bajetta E, Dodwell D, Coleman RE, Fallowfield LJ, Mickiewicz E, Andersen J, Lonning PE, Cocconi G, Stewart A, Stuart N, Snowdon CF, Carpentieri M, Massimini G, Bliss JM, van de Velde C. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081–92.
50. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, Castiglione M, Tu D, Shepherd LE, Pritchard KI, Livingston RB, Davidson NE, Norton L, Perez EA, Abrams JS, Therasse P, Palmer MJ, Pater JL. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793–802.
51. Mincey BA, Duh MS, Thomas SK, Moyneur E, Marynchenko M, Boyce SP, Mallett D, Perez EA. Risk of cancer treatment-associated bone loss and fractures among women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Clin Breast Cancer* 2006; 7: 127–32.
52. Geisler J, Lonning PE, Krag LE, Lokkevick E, Risberg T, Hagen AI, Schlichting E, Lien EA, Ofjord ES, Eide GE, Polli A, di Salle E, Paolini J. Changes in bone and lipid metabolism in postmenopausal women with early breast cancer after terminating 2-year treatment with exemestane: A randomized, placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2968–75.
53. Buzdar A, Howell A, Cuzick J, Wale C, Distler W, Hochtin-Boes G, Houghton J, Locker GY, Nabholz JM. Comprehensive side-effect profile of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: long-term safety analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 633–43.
54. Brufsky A, Harker WG, Beck JT, Carroll R, Tan-Chiu E, Seidler C, Hohnaker J, Lacerna L, Petrone S, Perez EA. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 829–36.
55. Confavreux CB, Fontana A, Guastalla JP, Munoz F, Brun J, Delmas PD. Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole. Prevention with bisphosphonates. *Bone* 2007; 41: 346–52.
56. Donnez J, Hervais Vivanco B, Kudela M, Audebert A, Jadoul P. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial comparing fulvestrant with goserelin in premenopausal patients with uterine fibroids awaiting hysterectomy. *Fertil Steril* 2003; 79: 1380–9.
57. Buzdar AU, Robertson JF. Fulvestrant: pharmacologic profile versus existing endocrine agents for the treatment of breast cancer. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1572–83.
58. Amama EA, Taga M, Minaguchi H. The effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on type I collagen C-telopeptide and N-telopeptide: the predictive value of biochemical markers of bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 333–8.
59. Uemura T, Mohri J, Osada H, Suzuki N, Katagiri N, Minaguchi H. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on the bone mineral density of patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1994; 62: 246–50.
60. Taga M, Minaguchi H. Reduction of bone mineral density by gonadotropin-releasing hormone agonist, nafarelin, is not completely reversible at 6 months after the cessation of administration. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 162–5.
61. Matsuo H. Prediction of the change in bone mineral density induced by gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for endometriosis. *Fertil Steril* 2004; 81: 149–53.
62. Makita K, Ishitani K, Ohta H, Horiguchi F, Nozawa S. Long-term effects on bone mineral density and bone metabolism of 6 months' treatment with gonadotropin-releasing hormone analogues in Japanese women: comparison of buserelin acetate with leuprolide acetate. *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 389–94.
63. Compston JE, Yamaguchi K, Croucher PI, Garrahan NJ, Lindsay PC, Shaw RW. The effects of gonadotropin-releasing hormone agonists on iliac crest cancellous bone structure in women with endometriosis. *Bone* 1995; 16: 261–7.
64. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD001297. DOI: 10.1002/14651858.CD001297.
65. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 76–83.
66. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947–53.
67. GlaxoSmithKline-Brief an die FDA: http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Avandia_GSK_Ltr.pdf
68. Takeda-Brief an die FDA: www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Actosmar0807.pdf
69. Lazarenko OP, Rzonca SO, Hogue WR, Swain FL, Suva LJ, Lecka-Czernik B. Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone. *Endocrinology* 2007; 148: 2669–80.
70. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, Palermo L, Lecka-Czernik B, Feingold KR, Strotmeyer ES, Resnick HE, Carbone L, Beamer BA, Park SW, Lane NE, Harris TB, Cummings SR. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3349–54.
71. Grey A, Bolland M, Gamble G, Wattie D, Horne A, Davidson J, Reid IR. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1305–10.

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](#)