



universität
wien

DIPLOMARBEIT

Titel der Diplomarbeit

**Ableitbarkeit von Arzneimittel-induzierten Interaktionen bei
Osteoporose durch biochemische Parameter und DEXA**

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Verfasserin:	Irma Kadic
Matrikel-Nummer:	0205018
Studienrichtung (lt. Studienblatt):	A 449 Pharmazie
Betreuerin:	ao. Univ-Prof. Dr. Oskar Hoffmann

Wien, November 2009

Für meine Großeltern

1. Einleitung	9
1.1. Definition der Osteoporose	9
1.2. Diagnostik der Osteoporose	9
1.2.1. Anamnese und klinische Untersuchung	9
1.2.2. DEXA	11
1.2.3. Konventionelles Röntgen	12
1.2.4. Laboruntersuchungen	12
1.2.4.1. Im Krankenhaus erhobene Laborparameter mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel	14
1.3. Risikofaktoren für Osteoporose	16
1.3.1. Allgemeine und genetische Risikofaktoren	16
1.3.2. Lebensstil	16
1.3.3. Hormonelle Veränderungen	17
1.3.4. Andere Erkrankungen	17
1.3.5. Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential	19
1.3.6. Zusammenfassung der Risikofaktoren	20
1.4. Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential	21
1.4.1. Glucocorticoide	25
1.4.2. Protonenpumpenhemmer	30
1.4.3. Antikonvulsiva	33
1.4.4. Schleifendiuretika	35
1.4.5. Schilddrüsenhormone	36
1.4.6. Vitamin K-Antagonisten	36
1.4.7. Andere Medikamente mit OIP	40
1.4.7.1. Immunsuppressiva	40
Cyclosporin A	40
Methotrexat	41
1.4.7.2. Antidepressiva	41
1.4.8. Einteilung der verwendeten Literatur bezüglich der Medikamente mit OIP in Evidenzgrade	42
1.4.9. Zusammenfassung der Medikamente mit OIP	45

2. Fragestellung und Methoden	47
2.1. Fragestellung	47
2.2. Methoden	47
2.2.1. Literaturrecherche	47
2.2.2. Datenerhebung	48
3. Ergebnisse	49
3.1. Grunddaten der Patienten	49
3.2. Osteoporose-Screening	50
3.3. Analyse der radiologischen Untersuchungen	55
3.4. Analyse der biochemischen Parameter	57
3.4.1. „crosslaps“-Marker des Knochenabbaus	55
3.4.2. Osteocalcin-Marker des Knochenaufbaus	59
3.4.3. Knochenspezifische AP-Marker des Knochenaufbaus	61
3.4.4. Vitamin D	63
3.4.5. Parathormon	65
3.5. Analyse der Medikation	66
3.6. Analyse der Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential	71
3.6.1. Analyse der Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential mittels biochemischer Parameter und DEXA	73
3.6.1.1. Glucocorticoide	76
3.6.1.2. Protonenpumpenhemmer	78
3.6.1.3. Antikonvulsiva	80
3.6.1.4. Schleifendiuretika	82
3.6.1.5. Schilddrüsenhormone	84
3.6.1.6. Vitamin K-Antagonisten	86
3.6.2. Analyse der Medikamente mit OIP nach zunehmender Zahl	88
3.6.2.1. DEXA-Scan	88
3.6.2.2. Biochemische Parameter	89
3.6.3. Entlassungsmedikation	94
3.7. ATC-Code	98

4. Zusammenfassung	111
4.1. Auswertung allgemeiner Daten und durchgeführter Untersuchungen im Krankenhaus	111
4.2. Analyse der gesamten Medikation	111
4.3. Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential	112
4.3.1. Zusammenfassung Medikamente mit OIP	114
 5. Diskussion	 116
 6. Verzeichnisse	 120
6.1. Tabellenverzeichnis	120
6.2. Abbildungsverzeichnis	122
6.3. Literaturverzeichnis	123
 7. Anhang	 137
7.1. Osteoporose-Erstdokumentation	137
 8. Danksagung	 140
 9. Lebenslauf.....	 141

Abkürzungsverzeichnis

ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
BMD	bone mineral density
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westergren
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CsA	Cyclosporin A
DEXA	dual energy x-ray absorptiometry
DPH	Diphenylhydantoin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DVO	Dachverband der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GT	Glutamyl-Transferase
GC	Glucocorticoide
GH	growth hormone
IGC	inhalative Glucocorticoide
IGF	insulin-like growth factor
IGFBP	insulin-like growth factor binding protein
IL	Interleukin
IOF	International Osteoporosis Foundation
LH	Luteinisierungshormon
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
MTX	Methotrexat
NCX	Na ⁺ /Ca ²⁺ -Exchanger
ÖGEKM	Österreichische Gesellschaft zur Erforschung des Knochen- und Mineralstoffwechsels
OIP	Osteoporose-induzierendes Potential
OPG	Osteoprotegerin
PB	Phenobarbital
PMCA	plasma membrane calcium pump
PPI	Protonenpumpenhemmer
PTH	Parathormon
RA	Rheumatoide Arthritis

RANK	receptor activator of nuclear factor- κ B
RANKL	receptor activator of nuclear factor- κ B ligand
SD	Standardabweichungen
SH	Schenkelhals
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TNF	tumor necrosis factor
TRAP	tartratesistente saure Phosphatase
TRPV	Transient Receptor Potential Vanilloid
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VDR	Vitamin D-Rezeptor
WHO	World Health Organisation

1. EINLEITUNG

1.1. Definition der Osteoporose

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird Osteoporose definiert als:

„...eine systemische Erkrankung des Skelettes, die durch eine erniedrigte Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochens gekennzeichnet ist. Daraus folgt eine zunehmende Brüchigkeit und ein gehäuftes Auftreten von Frakturen“ (Bartl, 2004).

Die Osteoporose in ihren verschiedenen Formen hat sich im vergangenen Jahrhundert zu einer der bedeutendsten Zivilisationskrankheiten entwickelt. Schätzungen zufolge haben in Österreich etwa 470.000 Frauen über 50 Jahren Osteoporose und etwa 200.000 Frauen befinden sich in ärztlicher Behandlung (Bröll et al., 2007). Vor allem hüftgelenksnahe Frakturen sind ein häufiger Grund für einen Spitalsaufenthalt. Neben der eingeschränkten körperlichen Funktion und den Schmerzen, die osteoporotische Frakturen nach sich ziehen, sind vor allem die soziale Isolation, die Abhängigkeit von anderen und das durch all diese Umstände beeinflusste seelische Befinden schwerwiegende Folgen dieser Erkrankung. Um dieses Problem unter Kontrolle zu bringen, ist die Prävention ein wichtiger Ansatz. Der Kampf gegen die Osteoporose sollte schon in der Jugend mit der Erziehung zu vernünftiger Ernährung, genügend sportlicher Aktivität und maßvollem Umgang mit Nikotin und Alkohol beginnen. Aber vor allem im fortgeschrittenen Alter sind die Aufnahme von Calcium und Vitamin D, körperliche Aktivität und nicht zuletzt die Vermeidung beziehungsweise Verringerung von Risikofaktoren, zu denen auch Medikamente mit schädigendem Effekt auf den Knochenstoffwechsel zählen, von großer Wichtigkeit (SIGN Guidelines, 2003; Bröll et al., 2007).

1.2. Diagnostik

1.2.1. Anamnese und klinische Untersuchung

Die frühe und zuverlässige Diagnosestellung der Osteoporose ist entscheidend für eine effektive Therapie und das Vermeiden von Knochenbrüchen. Am Anfang der Diagnostik steht die Anamnese. Die anamnestischen Angaben erlauben bereits bei

gesunden Probanden eine Risikoabschätzung hinsichtlich einer verminderten Knochendichte.

Einen wichtigen Faktor bei der Anamnese stellt die Familiengeschichte dar, da Personen, bei denen häufig in der Familie Osteoporosefälle beobachtet wurden, häufig auch selbst an Osteoporose erkranken. Besonderheiten der Ernährung, Einseitigkeit, Mangelversorgung, beziehungsweise der übermäßige Konsum von Genussmitteln (Nikotin, Alkohol, „Coca-Cola“ oder Kaffee) sollten ebenfalls bei der Diagnostik berücksichtigt werden. Der Lebensstil, lange Immobilitätsphasen und mangelnde Sonnenlichtexposition sind weitere Faktoren, die erfasst werden sollten. Bei Frauen ist der Beginn der Menopause, beziehungsweise ob eine Ovariectomie stattgefunden hat, zu erfragen. Ermittelt werden auch Einzelheiten über bestehende Vorerkrankungen und die langfristige Behandlung mit Medikamenten, die mit der Entstehung von Osteoporose in Zusammenhang gebracht werden (Pollähne et al., 1996; Kudlacek, 1998; DVO-Leitlinie 2003). (siehe weiter Kapitel 1.3. Risikofaktoren für Osteoporose)

Bei der körperlichen Untersuchung können ebenfalls Risikopatienten ermittelt werden. Körpergrößenverluste (> 4 cm) sind ein Hinweis für eine mit Wirbelkörperfrakturen einhergehende Osteoporose. Charakteristische Hautfalten vom Rücken zu den Flanken („Tannenbaumphänomen“) sowie eine Vorwölbung des Bauches („Osteoporose-Bäuchlein“) kommen durch den Größenverlust der Wirbelsäule zustande. Darüber hinaus führt diese Höhenminderung der Wirbelkörper zu einer schmerzhaften Berührung der Dornfortsätze („Baastrup“-Zeichen, „kissing-spine“). Bedingt durch die ausgeprägte Kyphose liegt der Körperschwerpunkt weiter vorne, was für den Betroffenen Gangunsicherheit, sowie ein erhöhtes Fall- und Frakturrisiko bedeuten kann. Ferner können durch die resultierende Fehlbelastung Arthrosen der Kniegelenke auftreten. Der keilförmige Einbruch der Brustwirbel führt zum typischen Rundrücken („Witwen-“ beziehungsweise „Witwerbuckel“). Der akute oder chronische Rückenschmerz kann ein Hinweis für bereits eingebrochene Wirbelkörper sein. Der akute Rückenschmerz wird durch Einbruch, Bruch oder Kollaps eines Wirbelkörpers verursacht, der chronische Rückenschmerz kommt dagegen durch die Fehlstatik des Achsenskelettes oder durch Über- und Fehlbelastung des Bewegungsapparates zustande. Da die im Zusammenhang mit osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen einhergehenden Schmerzen und Beschwerden wenig spezifisch sind, ist die Rückenschmerzdiagnostik von großer Wichtigkeit. Dabei sind Lokalisation, Dauer, Beginn, Charakter, Intensität und Beeinflussbarkeit des Schmerzes sowie sensorische und motorische Funktionseinschränkungen genau zu eruieren (Bartl, 2004).

1.2.2. DEXA (Dual energy X-ray absorptiometry)

Die Bestimmung der Knochendichte mit der DEXA-Methode gilt derzeit als der Goldstandard in der Diagnostik der Osteoporose. Diese Technik ermöglicht indirekt eine Messung der Knochenmasse über den Kalzium-Hydroxylapatit-Gehalt pro Flächeneinheit im Bereich von Hüfte und Lendenwirbelsäule (LWK1-LWK4). Dabei werden zwei Energiestrahlen unterschiedlicher Intensität durch das Skelett hindurch geschickt. Aus der Menge der Strahlung, die durch den Knochen gelangt, kann die Knochendichte errechnet werden (Pallamar et al., 2005).

Die WHO hat 1994 die Knochendichtebestimmung mittels DEXA für die Osteoporose-Klassifikation bei Frauen empfohlen. Im Jahr 2000 wurde diese Klassifikation von der International Osteoporosis Foundation (IOF) modifiziert. Die Werte orientieren sich an einem weiblichen Normalkollektiv und werden mit der maximalen Knochendichte von jugendlichen Normalpersonen verglichen. Demnach ist eine Osteoporose vorhanden, wenn der absolut gemessene Knochenmineraldichtewert einen Schwellwert von 2,5 Standardabweichungen unter der maximalen Knochendichte einer jungen und gesunden, erwachsenen Frau unterschritten hat (T-Score $\leq -2,5$ SD). Besteht zu diesem Zeitpunkt bereits eine osteoporotische Knochenfraktur, spricht man von einer manifesten Osteoporose (Tab.1).

Befund	T-Score*	Fraktur(risiko)
normal	$\geq 1,0$	kein erhöhtes Frakturrisiko
Osteopenie	-1,0 bis -2,5	mäßig erhöhtes Frakturrisiko
Osteoporose	$\leq -2,5$	hohes Frakturrisiko
schwere Osteoporose	$\leq -2,5$	bereits Fraktur(en)

**der T-Wert beschreibt das Ausmaß der Standardabweichung vom mittleren Normwert eines knochengesunden Kollektivs junger Erwachsener kaukasischer Ethnizität*

Tab.1: WHO-Diagnosekriterien (WHO,1994)

Zwischen der erniedrigten Knochendichte und dem erhöhten Frakturrisiko besteht ein direkter Zusammenhang. Das relative Risiko, einen osteoporotischen Knochenbruch zu erleiden, verdoppelt sich je Abnahme der Knochendichte um eine Standardabweichung von der maximalen Knochendichte junger Erwachsener (Pallamar, 2005).

Vorteile der DEXA-Methode sind die geringe Strahlenbelastung, die kurze Dauer der Messung, sowie die Tatsache, dass sie nicht invasiv ist und daher keine Belastung für den Patienten darstellt. Sie misst sehr genau die für Osteoporose empfindlichen und

frakturgefährdeten Skelettareale und ist ideal für Kontrollmessungen. Durch Spondylarthrose im Lendenwirbelsäulenbereich, ausgeprägte Adipositas oder überlagernde Verkalkungen wie zum Beispiel bei Arteriosklerose der Aorta abdominalis können die Resultate verfälscht und hohe Messungen vorgetäuscht werden. Auch weisen die Geräte unterschiedlicher Hersteller unterschiedliche Messergebnisse auf, so dass Kontrollen der Knochendichte nur am gleichen Gerät vergleichbar sind.

1.2.3. Konventionelles Röntgen

Röntgenaufnahmen des Skelettes lassen erst einen Knochendichteverlust von 20-40% erkennen und sind deswegen für die Frühdiagnose der Osteoporose nicht geeignet. Sie sind aber sehr wertvoll, um degenerative, traumatische oder entzündliche Knochenveränderungen zu erkennen (Pallamar, 2005). Auch abgelaufene stumme Frakturen oder Einbrüche können damit entdeckt und quantifiziert werden (Bartl, 2004). Neben der diagnostischen Bedeutung lässt die Feststellung einer vertebrale Fraktur auch eine Aussage über das zu erwartende Risiko für weitere Frakturen zu. Eine einmal aufgetretene vertebrale Fraktur hebt das Risiko für eine weitere vertebrale Fraktur um ein Vielfaches des ursprünglichen Risikos an und bedeutet auch eine Zunahme des Risikos für nichtvertebrale Frakturen (Lindsay et al., 2001). Außerdem sind konventionelle Röntgenbilder der Wirbelsäule unentbehrlich bei der Abklärung sekundärer Osteoporosen sowie unklarer Rückenschmerzen. Sie zeigen charakteristische Veränderungen bei Erkrankungen wie degenerativ-entzündlichen Gelenkveränderungen, Osteomalazie, malignen Knochenläsionen oder Hyperparathyreoidismus (Bartl, 2004).

1.2.4. Laboruntersuchungen

Bei der primären Osteoporose sind die üblichen Laborparameter in Blut und Urin im Normalbereich. Die Diagnose oder der Ausschluss einer Osteoporose können anhand von Laboruntersuchungen derzeit noch nicht erfolgen. Laboruntersuchungen als Teil der diagnostischen Kaskade dienen in erster Linie dem Nachweis oder Ausschluss sekundärer Ursachen einer Osteoporose (Tannenbaum et al., 2002). Folgendes laborchemisches Screening sollte bei Osteoporoseverdacht regelmäßig durchgeführt werden (Tab. 2):

Laborparameter	Wichtige damit verbundene Fragestellungen
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)/C-reaktives Protein (CRP)	↑Differentialdiagnose entzündlicher Ursachen von Wirbelkörperdeformationen
Serum-Calcium	↑primärer Hyperparathyreoidismus oder andere Ursachen einer Hypercalcämie ↓sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption
Serum-Phosphat	↓sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption
Alkalische Phosphatase (AP)	↑Osteomalazie
Gamma Glutamyl-Transferase (GT)	zur Differentialdiagnose einer hepatisch bedingten AP-Erhöhung
Serum-Kreatinin	↑ renale Osteopathie
Thyreoid-stimulierendes Hormon (TSH)	<0,3mU/l endogen oder durch L-Thyroxin-Medikation bedingt
Serum-Eiweißelektrophorese	Hinweis für multiples Myelom
Vitamin D-Spiegel	↓Hypovitaminose
Parathormon (PTH)	↑sekundärer Hyperparathyreoidismus
Calcium im 24-Stunden-Urin	↓Calciumdefizit ↑Hypercalciurie

Tab. 2: Basislabor nach den Empfehlungen der DVO (DVO-Leitlinie, 2006)

Sollte sich aufgrund von Anamnese, klinischem Befund, bildgebenden Verfahren oder Labordiagnostik der Verdacht auf eine sekundäre Osteoporose ergeben, sollte eine weiterführende laborchemische Diagnostik, vor allem hinsichtlich des Hormonstatus, eingeleitet werden.

Knochenumbau-marker gelangen ständig in den Blutstrom, können im Blut oder Urin gemessen werden und liefern Aufschluss über das Ausmaß des aktuellen Knochenauf- beziehungsweise Knochenabbaus. Sie ermöglichen die Einteilung in „high turnover“ oder „low turnover“ Osteoporose. Als Parameter des Knochenabbaus dienen vor allem Kollagenbausteine und Kollagen-Quervernetzungsprodukte, sogenannte „crosslinks“ oder „crosslaps“. Parameter der Knochenneubildung sind die knochenspezifische alkalische Phosphatase, Osteonectin sowie Osteocalcin (Bartl, 2004). Mit Hilfe der Knochenumbau-marker können ergänzende Informationen betreffend die Wirksamkeit einer Therapie gewonnen werden (Garnero et al., 1996). Nach Beginn einer antiresorptiven Therapie fallen bereits innerhalb weniger Tage die biochemischen Parameter der Knochenresorption ab. Auf diese Weise können die richtige Medikamenteneinnahme und das Ansprechen der Therapie rasch beurteilt werden (Bartl, 2004). Erhöhte biochemische Parameter des Knochenabbaus haben sich in Studien sogar als ein unabhängiger Risikofaktor für Frakturen erwiesen. Riis et al. beobachteten ein zweifach höheres Risiko für vertebrale und periphere Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit hohen Resorptionsmarkern im Vergleich zu Frauen mit

niedrigen Resorptionsmarkern. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch drei prospektive Studien (EPIDOS, Rotterdam, OFELY). In diesen Studien fand man ebenfalls heraus, dass das Frakturrisiko nicht nur mit der Abnahme der BMD zusammenhängt, sondern auch mit der Zunahme an Resorptionsmarkern steigt. Das erhöhte Risiko für Schenkelhalsfrakturen, vertebrale Frakturen und andere periphere Frakturen war zweifach erhöht bei Frauen mit Werten, die über dem oberen Grenzwert prämenopausaler Frauen lagen (Robbins et al., 2005; Garnero et al., 2000). Auch in einer „case-control“-Studie an älteren Männern konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten Resorptionsmarkern und Frakturrisiko beobachtet werden (Meier et al., 2005).

1.2.4.1. Im Krankenhaus erhobene Laborparameter mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel

Serumcalcium

Durch fein abgestimmte Regelmechanismen der calcitropen Hormone (PTH, Vitamin D, Calcitonin) wird der Calcium-Plasmaspiegel innerhalb enger physiologischer Grenzen gehalten, um wesentliche biologische Funktionen erfüllen zu können. Wegen der hormonellen Kontrolle reflektiert dieser Wert nicht die nutritive Calciumversorgung und in den meisten Fällen werden bei einer Osteoporose normale Spiegel gemessen. Tritt aber eine Hypercalcämie auf, so ist die häufigste Ursache dafür der primäre Hyperparathyreoidismus. Niedrige Calciumspiegel können bei Osteomalazie oder beim Hypoparathyreoidismus auftreten (Pollähne, 1996).

Parathormon (PTH)

PTH gilt als wichtigster Faktor der Calciumhomöostase. Sinkt die Calciumkonzentration im Blut, wird durch vermehrte Calciumfreisetzung aus dem Knochen, gesteigerte Wiederaufnahme in der Niere und die durch Stimulation von Calcitriol vermehrte Calcium-aufnahme im Darm der Serum-Calciumspiegel wieder erhöht. Kontinuierlich erhöhte PTH-Spiegel, die durch Calcium- oder Vitamin D-Mangel verursacht werden, wirken resorptiv und führen zum Verlust von Knochen (Bartl, 2006). Andauernde Hypocalcämie führt zu einer gesteigerten PTH-Ausschüttung und kann einen sekundären Hyperparathyreoidismus auslösen (Pollähne, 1996).

Vitamin D

Einseitige Ernährung, mangelnde Sonnenlichtexposition oder die nachlassende renale Hydroxylaseaktivität lassen besonders ältere Menschen eine Hypovitaminose erleiden,

welche zu Knochenmasseverlust und Frakturen führen kann. Eine Reihe chronischer Erkrankungen wird mit einem Vitamin D-Defizit in Zusammenhang gebracht: Malignome, kardiovaskuläre Erkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus, Niereninsuffizienz. Erhöhte Werte erfolgen kompensatorisch bei Vitamin D-Mangel, bei Vitamin D-Überdosierung, bei Hypothyreose oder bei primärem Hyperparathyreoidismus (Kudlacek, 2005).

Osteocalcin

Osteocalcin wird durch aktive Osteoblasten synthetisiert. Die Synthese wird durch $1,25(\text{OH})_2\text{VitaminD}$ stimuliert und Osteocalcin spiegelt die Aktivität der Knochenneubildung wieder. Erhöhte Werte treten auf bei Frakturen, Osteomalazie, Osteodystrophie, Knochenmetastasen, „high turnover“-Osteoporose, Hyperparathyreoidismus, sowie bei Hyperthyreose. Niedrige Werte deuten auf lang anhaltende Glucocorticoide-Osteopathie oder Hypoparathyreoidismus hin (Kudlacek, 2005).

Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (AP)

Die knochenspezifische AP, ein Glykoprotein, das auf der Osteoblastenoberfläche verankert ist, ist ebenfalls ein Marker für den Knochenaufbau. In der Postmenopause werden infolge des östrogendefizitär gesteigerten Knochenumsatzes Werte über dem oberen Normbereich gefunden. Auch Osteomalazie, der primäre und sekundäre Hyperparathyreoidismus, osteoblastische Knochenmetastasen oder „high turnover“-Osteoporose führen zur Erhöhung dieses Parameters (Pollähne, 1996).

„crosslaps“

Bei der Aufspaltung der Kollagene im Rahmen des osteoklastären Knochenabbaus gelangen die „crosslaps“ in den Blutkreislauf und werden renal eliminiert. Sie sind somit Marker des Knochenabbaus. Erhöhte Werte findet man bei Osteoporose, Knochenmetastasen, primärem Hyperparathyreoidismus, sowie bei Hyperthyreose (Pollähne, 1996).

1.3. Risikofaktoren für Osteoporose

1.3.1. Allgemeine und genetische Risikofaktoren

Risikofaktoren, die man nicht beeinflussen kann, haben genetische Ursachen. Dazu zählen ethnische Zugehörigkeit, das Geschlecht, Osteoporose der Eltern beziehungsweise Knochenbrüche in der Familie, ein grazier Körperbau und Genpolymorphismen (Bröll et al., 2007). Vor allem das Alter beeinflusst die Entstehung von Osteoporose (Burger et al., 1998). Ab dem 35. Lebensjahr setzt der genetisch vorprogrammierte Knochenschwund ein, bei Frauen etwas früher und stärker als bei Männern. Während bei Frauen mit Beginn der Menopause und dem Abfall der Östrogenproduktion das Risiko für Osteoporose und Frakturen kontinuierlich steigt, nimmt das Frakturrisiko bei Männern erst nach dem 75. Lebensjahr stetig zu (Bartl, 2004).

1.3.2. Lebensstil

Neben diesen Faktoren, die man nicht beeinflussen kann, existieren zahlreiche Risikofaktoren für Osteoporose, die durch eine gesunde Lebensführung vermeidbar wären. Rauchen verdoppelt sowohl das Osteoporoserisiko, als auch das Risiko für das Auftreten von Frakturen (van der Klift et al., 2004). Es führt zu einem Mangel an Vitamin C, zur Hemmung der Östrogenproduktion sowie zur Speicherung von toxischen Substanzen, welche die Calciumabsorption und die Mineralisation im Knochen beeinträchtigen. Ähnliche Folgen hat auch exzessiver Alkoholkonsum, der zu Mangelernährung, niedrigem Körpergewicht und zur Leberschädigung mit niedriger Calciumabsorption führt. Darüber hinaus stellen Bewegungsarmut, längere Immobilisationsphasen (vor allem während der Pubertät) und mangelnder Aufenthalt im Freien weitere Risikofaktoren für die Entstehung von Osteoporose dar (Bröll et al., 2007). Körperliche Aktivität wirkt sich in zweierlei Hinsicht positiv auf die Knochengesundheit aus. Sportlich aktive Menschen haben zum einen eine höhere Knochendichte und zum anderen werden das Sturzrisiko und damit das Frakturrisiko durch regelmäßige Bewegung gesenkt. Körperliche Aktivität verbessert nämlich die Balance und Koordination und führt zum Aufbau von Muskelmasse.

Einen wesentlichen Einfluss auf die Knochengesundheit scheint auch das Körpergewicht eines Menschen zu haben. Dieses spielt bei der Entstehung von Osteoporose eine wichtige Rolle. Bereits im Kindes- und Kleinkindesalter ist das Körpergewicht beim Knochenaufbau von großer Bedeutung und Patienten mit

Osteoporose haben durchschnittlich einen deutlich niedrigeren BMI als Patienten mit normaler Knochendichte.

Die Ernährung ist ein wesentlicher Faktor in der Gesunderhaltung des Knochens. Chronische Unterversorgung des Organismus mit Calcium auf Grund einer geringen Calciumzufuhr, vor allem über Milch und Milchprodukte, kann die Knochengesundheit gefährden. Eine Unterversorgung ist auch bei einer verminderten enteralen Calciumresorption durch einen Mangel an Vitamin D sowie erhöhte Mengen an Phytaten, Oxalaten oder Phosphaten beziehungsweise starke renale Verluste durch viel Protein, Kochsalz oder Koffein gegeben. Ebenso sollte auf ausreichende Versorgung mit Vitamin D und adäquate Sonnenlichtexposition geachtet werden, da es zu erhöhter Calciumabsorption, einer Steigerung des Knochenturnovers und wahrscheinlich auch der renalen Calciumresorption führt (Cooper et al, 2006). Aber auch andere Mineralstoffe wie Phosphor, Magnesium, Zink, Mangan, Selen und Strontium sollten in ausreichender Menge aufgenommen werden. Proteine, essentielle Fettsäuren und die Vitamine D, C, K, B₆, B₁₂ sowie Folsäure sind ebenfalls Nahrungsbestandteile, die für den Knochen besonders wichtig sind (Bartl, 2004).

1.3.3. Hormonelle Veränderungen

Eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Osteoporose spielt der Östrogenmangel. Er ist verantwortlich für den Verlust an Knochenmasse und korreliert direkt mit dem Risiko für Frakturen. Frauen haben durch das postmenopausale Östrogendefizit ein höheres Risiko für Osteoporose als Männer, wobei sich der Knochenverlust nach der Menopause mit der Zeit verlangsamt. Bei der Entwicklung von Osteoporose bei Männern dürfte ebenfalls ein Östrogendefizit von Bedeutung sein (Bartl, 2004). Auch Hypogonadismus, die Unterfunktion der Keimdrüsen, wirkt sich im Verlust von Knochenmasse aus. Eine frühe Menopause (<45 Jahren) sowie Amenorrhoe gehen mit einem Östrogenmangel einher und stellen somit Risikofaktoren für die Entstehung der Osteoporose dar (Bröll et al., 2007).

1.3.4. Andere Erkrankungen

Eine Reihe von Erkrankungen wurde mit der Entstehung von Osteoporose in Zusammenhang gebracht. Patienten mit chronischen Erkrankungen der Atemwege wie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) oder Asthma erleiden häufig eine im Vergleich zu gleichaltriger Normalbevölkerung vorzeitige Minderung der Knochendichte. Als mögliche zugrundeliegende Pathomechanismen bei COPD werden

die auf Grund der chronischen Entzündungsreaktion erhöhten TNF- α - und IL-6-Spiegel sowie die bei dieser Krankheit häufig gefundenen Risikofaktoren wie Nikotinabusus oder die meist über Jahre anhaltende Glucocorticoidtherapie diskutiert (van Staa 2002; Vestergaard et al., 2007). Die erhöhte Freisetzung von Entzündungsmediatoren, beziehungsweise die aus diesem Grund häufig eingesetzte Glucocorticoidtherapie sind auch die wichtigsten Gründe, die die Entstehung der Osteoporose bei Rheumatoider Arthritis oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Chron oder Colitis ulcerosa begründen. Bei CED wurden außerdem dauerhaft erniedrigte Knochenaufbauparameter und ein häufig erniedrigtes Körpergewicht der Patienten beobachtet (Vogelsang et al., 2008). Oft wurde auf Grund von CED eine Malabsorption von Vitamin D, Calcium und anderen Nährstoffen und ein in weiterer Folge erhöhtes Frakturrisiko zitiert (Cino et al., 2002).

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus ist die Folge des Calcium- und Vitamin D-Mangels. Da insgesamt zu wenig Calcium im Körper ankommt, wird in der Nebenschilddrüse vermehrt Parathormon gebildet. Dessen physiologische Aufgabe ist die Verhinderung einer Hypocalcämie. Aus diesem Grund wird dem Knochen ständig Calcium entzogen (Jehle, 2001). Die Folge sind der erhöhte Verlust von Knochenmasse und die steigende Anfälligkeit für Frakturen (Pils et al., 2007).

Ebenfalls konnte ein Zusammenhang zwischen Hyperthyreose und Osteoporose gefunden werden. Mehrere Studien zeigten, dass bei Schilddrüsenüberfunktion T3 die Differenzierung von Osteoklasten fördert. Zugleich wird die Aktivität der Osteoblasten stimuliert, sodass der Knochenumsatz erhöht ist. Die Bilanz ist jedoch negativ, es geht mehr Knochenmasse verloren als aufgebaut wird. Als Maß für den verstärkten Knochenabbau zeigen Patienten mit Hyperthyreose eine erhöhte Calciumausscheidung, sowie die Ausscheidung anderer Knochenabbauprodukte (Pyridinolin, Peptide des Kollagens) (Garnero et al., 1994).

Bei Diabetes könnte die eingeschränkte Osteoblastenfunktion zu einer Abnahme der Knochendichte führen. In einer Studie an älteren Frauen konnte man sogar ein erhöhtes Risiko für Frakturen bei Diabetes-Patienten erkennen (Schwartz et al., 2001; Schwartz et al., 2006).

Auch Niereninsuffizienz und Lebererkrankungen beeinflussen den Knochenstoffwechsel negativ (Pils et al., 2007). Mit abnehmender Nierenfunktion gehen immer mehr Tubuluszellen zugrunde und die Aktivität der 1 α -Hydroxylase sinkt. Das führt zu einem Mangel an 1,25(OH) $_2$ D $_3$, der direkt durch Wegfall der Stimulierung der Osteoblasten und indirekt durch Beteiligung an verschiedenen Regelkreisen (Calcium, Phosphaat, PTH) eine Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels zur Folge hat (Jehle, 2001). Auch bei Lebererkrankungen (primäre biliäre Zirrhose, Hämochromatose oder

alkoholische Lebererkrankung) ist die Aktivierung des Vitamin D gestört und das wirkt sich auf das „Remodeling“ und somit die Knochenmasse aus (Bartl, 2004).

1.3.5. Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential

Ein weiterer wichtiger Faktor für die Entstehung der Osteoporose beziehungsweise Osteoporose-bedingter Frakturen ist eine Vielzahl von Medikamenten, deren knochenschädigende Effekte in zahlreichen Studien belegt wurden. Dazu zählen Glucocorticoide, Schleifendiuretika, Antikoagulantien, Protonenpumpenhemmer, Antikonvulsiva, Schilddrüsenhormone, Immunsuppressiva, sowie Antidepressiva. In Kapitel 1.4. wird auf die einzelnen Medikamente näher eingegangen.

1.3.6. Zusammenfassung der Risikofaktoren

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung der in diesem Kapitel beschriebenen Risikofaktoren:

Allgemeine und genetische Ursachen:

- Alter
- Niedriges Körpergewicht (BMI < 19)
- Ethnische Zugehörigkeit
- Familienanamnese
- Weibliches Geschlecht

Lebensstil:

- Rauchen
- Alkohol
- Lange Immobilisationsphase
- Bewegungsarmut
- Niedrige Calcium und Vitamin D-Zufuhr
- Mangelnde Sonnenlichtexposition
- Sturzgefährdung
- Anamnestische Frakturen

Hormonelle Veränderungen:

- Frühzeitige Menopause (<45 Jahren)
- Späte Menarche
- Längere Phasen von Amenorrhoe
- Hypogonadismus
- Hyperparathyreoidismus
- Schilddrüsenüberfunktion

Andere Erkrankungen:

- Anorexia nervosa
- chronische Lebererkrankungen
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen
- chronische Nierenerkrankungen
- Rheumatoide Arthritis
- COPD
- IDDM
- Asthma
- Rezidivierende Durchfälle

Medikamente mit Osteoporose induzierendem Potential:

- Glucocorticoide
- Antikonvulsiva
- Schleifendiuretika
- Schilddrüsenhormone
- Antikoagulantien
- Immunsuppressiva
- Psychopharmaka

Tab. 3: Risikofaktoren für Osteoporose (Bartl, 2004; SIGN Guidelines 2003; Bröll, 2007; Resch, 2007)

1.4. Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential

Bei einer Reihe von Medikamenten ist der Einfluss auf den Knochenstoffwechsel bekannt. Der Wirkmechanismus ihrer Interaktion mit dem Knochenmetabolismus erfolgt auf drei Arten:

- Aktivierung von Osteoklasten
- Hemmung der Differenzierung von Ziellinien zu Osteoblasten
- Durch Eingriff in die normale Osteoid-Mineralisation (Tannirandorn et al., 2000), vor allem Calcium

Da die meisten Medikamente in den Calciummetabolismus eingreifen, wird hier näher auf die Calciumabsorption eingegangen:

Der menschliche Organismus enthält etwa 1,2 kg Ca^{2+} . 98% davon liegen im Knochen in Form von festem Hydroxylapatit vor. Die Plasmakonzentration beträgt zwischen 2,25 und 2,5 mmol/l, davon sind 40% proteingebunden (Aktories et al., 2005). Calcium spielt eine große Rolle in zahlreichen Vorgängen im Körper, wie zum Beispiel Muskelkontraktion, Apoptose oder Blutgerinnung. Besonders im Hinblick auf die Knochengesundheit ist die Aufnahme von Calcium sehr wichtig. Vor allem in der Wachstumsphase sollte durch eine gesunde Ernährung und Lebensführung darauf geachtet werden, dass eine maximale Knochendichte erreicht wird. Aber auch ab dem 35. Lebensjahr, wenn der Abbau des Knochens überwiegt, spielt Calcium eine bedeutende Rolle. Eine verminderte Aufnahme stellt nämlich sowohl in der Jugend als auch im höheren Alter einen der wichtigsten Einflussfaktoren hinsichtlich Osteoporoseentwicklung dar (Bartl, 2004; Bronner and Pansu, 1999; Boonen et al., 2006).

Der Knochen befindet sich ständig im Umbau, ca. 10% der Knochenmasse werden pro Jahr erneuert. Für den Knochenaufbau beziehungsweise um dem Knochenabbau entgegenzuwirken ist eine positive Calciumbilanz notwendig. Eine ausreichende Versorgung mit Calcium kann den Knochenabbau verlangsamen. Eine dauerhafte Unterversorgung führt jedoch zu einem verstärkten Abbau. Es kommt zum Verlust der Knochenmasse und in weiterer Folge zu Osteoporose (Boonen et al., 2006). Negative Calciumbilanzen stellen insofern ein Problem dar, da verlorenes Knochenmaterial sehr langsam ersetzt wird. Die Calciumbilanz ist abhängig von Calciumaufnahme, -absorption und -ausscheidung.

Calciumaufnahme

Die empfohlene tägliche Zufuhr beträgt für Erwachsene 1000 mg. Schwangere, stillende und postmenopausale Frauen, die keine Östrogensubstitution erhalten, haben einen erhöhten Bedarf und sollten 1200-1500mg zu sich nehmen (DVO-Leitlinie 2003). Weitere Risikogruppen, die ebenfalls einer Supplementierung bedürfen, sind Patienten mit Osteopenie, Osteoporose, Amenorrhoe, Laktoseintoleranz oder chronischer Glucocorticoidtherapie (Straub, 2007).

Absorption

Calcium wird täglich vor allem in Form von Milch und Milchprodukten aufgenommen. Bei saurem pH-Wert im Magen werden Ca^{2+} -Ionen freigesetzt, die etwa zu 30% im oberen Dünndarm resorbiert werden. Der Rest wird mit dem Urin und den Fäzes ausgeschieden (Thews et al., 1999).

Calcium kommt meistens in gebundener Form vor und muss in eine lösliche und ionisierte Form gebracht werden um absorbiert zu werden. Es wird behauptet, dass für die Lösung von Calcium aus diesen Komplexen in denen es vorliegt, der pH-Wert des Magens eine wichtige Rolle spielt. Zum Beispiel konnte in vitro gezeigt werden, dass die Disintegration und Dissolution von Calciumcarbonat abhängig ist vom pH-Wert. Es kam zu einem Abfall der Disintegration und Dissolution von 96% bei pH-Wert 1 auf 23% bei pH 6.1 (O'Connell et al., 2005). In anderen Studien konnten derartige drastische Unterschiede nicht beobachtet werden. Trotzdem sollte Calciumcarbonat mit einer Mahlzeit verabreicht werden, da die Absorption in diesem Fall nachweislich höher ist, als wenn es auf leeren Magen eingenommen wird. Begründet wird das einerseits durch die dabei erhöhte Säuresekretion im Magen und andererseits durch die verlangsamte Entleerung des Magens (Heaney et al., 1989).

Tatsächlich hängt der Einfluss des Magen-pHs auf die Absorption von Calcium davon ab, woran Calcium gebunden ist. Im Unterschied zu Calciumcarbonat kann Calciumcitrat auch unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (Straub, 2007).

Intestinale Calciumabsorption

Die größte Resorptionskapazität für Calcium hat das Duodenum. Wegen der längeren Verweildauer wird jedoch quantitativ der größte Anteil im Jejunum resorbiert. Die Resorption erfolgt auf zwei Arten: der aktive transzelluläre und passive parazelluläre Verlauf (Abbildung 1). In niedrigen Konzentrationen wird Calcium aktiv im Duodenum und oberen Jejunum absorbiert. Bei hohen Konzentrationen überlagert die passive

Komponente die aktive und erstreckt sich über den ganzen Darm (Hoenderop et al., 2005).

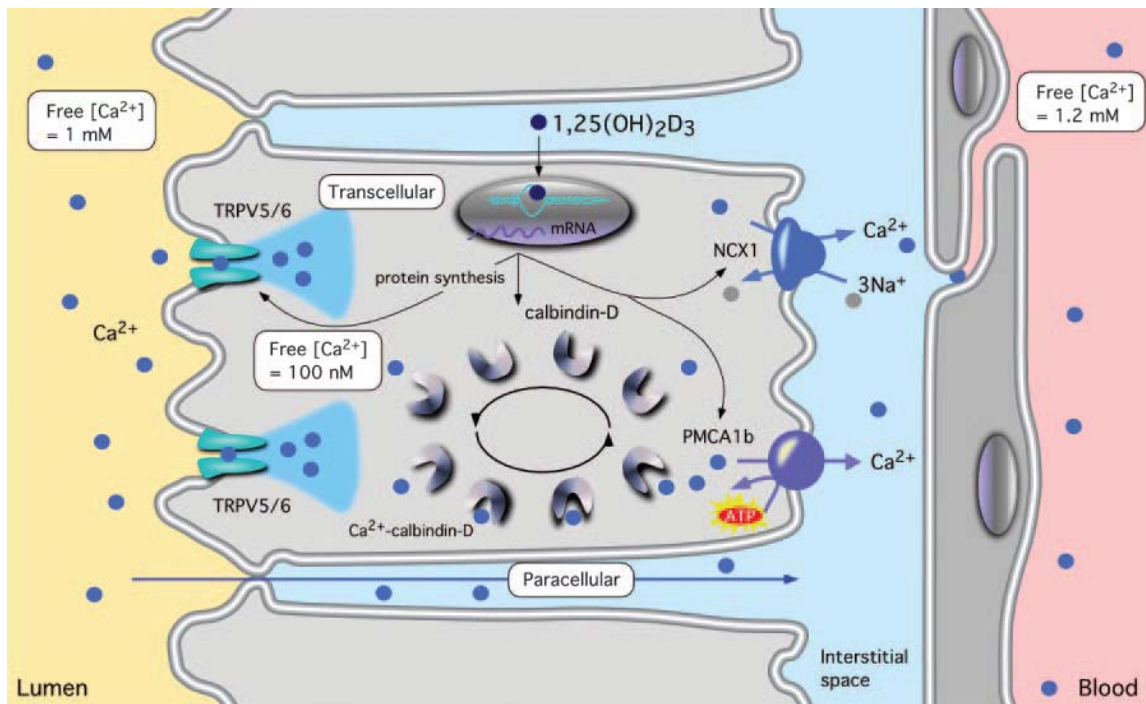


Abbildung 1: Calciumabsorption: parazellulärer und transzellulärer Verlauf (Hoenderop et al., 2005)

Der parazelluläre Verlauf findet über sogenannte „tight junctions“ statt. „Tight junctions“ sind intrazelluläre Strukturen, die einen engen Kontakt zwischen benachbarten Zellen in der Plasmamembran ermöglichen. Beim Transport von Calcium durch die „tight junctions“ handelt es sich um einen passiven Prozess, der von der Konzentration und dem elektrochemischen Gradienten für Calcium abhängig ist (Hoenderop et al., 2005). Bei hohen Konzentrationen überwiegt diese passive Komponente, da die Verweildauer im Darm kurz ist und die Proteine, die in den transzellulären Prozess verwickelt sind, down-reguliert sind (Pérez et al., 2008).

Der transzelluläre Calciumtransport setzt sich zusammen aus mehreren Stufen, beginnend mit dem Transfer von Calcium in die Enterocyten beziehungsweise renalen Epithelzellen durch die Ca^{2+} -Kanäle TRPV5 und TRPV6. Es folgt die Diffusion durch das Cytosol gebunden an Calbindin (Calcium bindendes Protein) und schließlich die Extrusion aus der Zelle mit Hilfe der Ca^{2+} -ATPase (PMCA1_b) und des $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -Exchangers (NCX1) (Hoenderop et al., 2005). Bei allen diesen Schritten spielt Calcitriol, die aktive Form des Vitamin D, eine wichtige Rolle. Calcitriol bindet an seinen nuklearen Rezeptor, den Vitamin D-Rezeptor (VDR). Der gebildete Komplex $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -VDR interagiert mit speziellen DNA-Sequenzen und bewirkt eine

Zunahme der Transkription und Expression von TRPV5/6, Calbindin und des Extrusion-Systems. Die Folge ist eine erhöhte Calciumabsorption (Pérez et al., 2008).

Teilweise werden diese Vorgänge auch durch Hormone beeinflusst. PTH und Calcitonin stimulieren die renale 1α -Hydroxylase und erhöhen dadurch die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -abhängige Absorption von Calcium. Ähnliche Effekte zeigen auch Schilddrüsenhormone und Östrogen. Die genauen Wirkmechanismen müssen jedoch noch geklärt werden (Pérez et al., 2008).

Niedrige $25(\text{OH})$ Vitamin D-Spiegel führen zu einer Minderung der intestinalen Absorption von Calcium. Diese beträgt bei chronischem Vitamin D-Mangel nur 10-15% und verändert sich in Abhängigkeit vom Vitamin D-Spiegel im Serum (Deborah, 2007). In einer Studie war die Absorption um 65% höher bei einem $25(\text{OH})$ Vitamin D-Spiegel von 86,5 nmol/L als bei einem Serum-Spiegel unter 50 nmol/L (Heaney et al., 2003).

Es konnte gezeigt werden, dass die Effizienz der Absorption mit höher zugeführter Dosis sinkt. Bei 200 mg täglich aufgenommenem Calcium beträgt die Absorption 45% und sinkt auf 15% bei der Einnahme von über 2000 mg/Tag (Heaney et al., 1989). Das bedeutet, dass bei niedrigeren Mengen eine Adaptation mit gesteigerter Effektivität der Calciumabsorption erfolgt. Um die beste Absorption zu gewährleisten, sollte eine Dosis Calcium 500 mg nicht überschreiten (Straub, 2007).

Die zusätzlich zugeführte Nahrung hat auch Einfluss auf die Calciumabsorption. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Absorption von 29% auf 37% ansteigt, wenn Calcium-haltiger Orangensaft gemeinsam mit Nahrung aufgenommen wird. Dieser Anstieg ist von Person zu Person verschieden, bei manchen ist er sehr gering, bei anderen kann er beträchtlich sein. Aus diesem Grund sollte Calcium-Supplementierung nicht auf leeren Magen erfolgen (Heaney et al., 1989). Negativen Einfluss auf die intestinale Calciumabsorption haben die in den meisten Cerealien zu findenden Phytate, Oxalate aus Spinat, Rhabarber oder Walnüssen, oder Tannin-haltiger Tee. Sie reduzieren die Absorption durch Bildung unlöslicher Komplexe. Im Gegensatz dazu wirken sich manche unverdauliche Kohlenhydrate und einige schwer verdauliche Oligosaccharide positiv auf die Absorption aus, da sie durch Erhöhung der bakteriellen Fermentation den pH-Wert senken (Guéguen et al., 2000).

Auch das Alter spielt bei der Calciumabsorption eine wichtige Rolle. Ab dem Alter von 40 Jahren nimmt die Absorption bei Frauen um 0,2% pro Jahr ab, ab dem Einsetzen des Östrogenverlustes in der Menopause kann dieser Abfall noch höher sein (Heaney et al., 1989). In einer Studie fand man heraus, dass die Calciumabsorption bei Frauen im Alter von 69-74 Jahren 34% betrug und auf 28% abfiel bei jenen Frauen, die über 85 waren (Ensrud et al., 2000).

Der BMI beeinflusst die Absorption positiv. Bei höherem Körpergewicht mit größeren Mengen an Körperfett steigt die Absorption (Ensrud et al., 2000).

Ausscheidung

Die Bioverfügbarkeit von Calcium kann auch vermindert werden, indem die Ausscheidung, vor allem über den Urin, erhöht ist. Zu einem Anstieg der Ausscheidung führen unter anderem proteinreiche Kost (v. a. tierisches Protein), eine hohe Aufnahme an Speisesalz, eine Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts sowie exzessiver Alkoholkonsum (Österreichischer Osteoporosebericht 2007) und der übermäßige Genuss von Koffein (Straub, 2007).

1.4.1. Glucocorticoide (GC)

Alle als Arzneistoffe verwendeten GC leiten sich strukturell von dem Nebennierenrindenhormon Cortisol ab. Sie sind die wirksamsten entzündungshemmenden Wirkstoffe. Erkrankungen wie Rheumatoide Arthritis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Asthma oder COPD sind nur einige der Gebiete, auf denen GC zum Einsatz kommen. Bereits 1932 beschrieb Harvey Cushing eine Abnahme der Calciumwerte im Skelett, gefolgt von einer erhöhten Frakturinzidenz bei Patienten mit adrenaler Hyperplasie. Diese Problematik ist seit der Einführung der Cortisoltherapie zunehmend ins Bewusstsein der Forschung gerückt, da GC als Langzeittherapie vieler Erkrankungen nicht ersetzbar sind.

Die GC-induzierte Osteoporose ist der häufigste Vertreter der durch Medikamente ausgelösten sekundären Osteoporose (Angeli et al., 2006; Bartl, 2004; Resch, 2007; DVO-Leitlinie 2003). Die Effekte auf den trabekulären Knochen sind stärker ausgeprägt als auf den kortikalen Knochen (van Staa, 2002). Vor allem eine hohe kumulative Dosis (> 10 g) zeigt drastische Veränderungen. Der Knochen wird viel dünner als bei niedrigeren Dosen oder bei postmenopausaler Osteoporose (van Staa, 2006). Bereits nach zwölf Wochen Therapie mit niedrig dosierten GC konnte eine statistisch signifikante Abnahme der BMD um 2% vermerkt werden (McKenzie et al., 2000). Zu Beginn der Therapie ist der Knochenverlust am größten, später kann es zu geringer Knochendichtezunahme kommen (van Staa, 2002). In der Anfangsphase kommt die beschleunigte Knochenresorption vor allem durch den direkten Effekt der GC auf die Osteoklasten zustande (Jia et al., 2006), später nimmt die Anzahl der Marker für Knochenumbau („crosslaps“, Osteocalcin) zu und es folgt die Phase mit einem „high bone turnover“ (Dovio et al., 2004).

In zahlreichen Studien wird der negative Effekt der GC auf den Knochen belegt. Der Wirkmechanismus beruht auf der Reduzierung der Knochenneubildung, Erhöhung der Knochenresorption und durch den Eingriff in den Knochenmetabolismus durch extraskelettale Effekte (Abbildung 2).

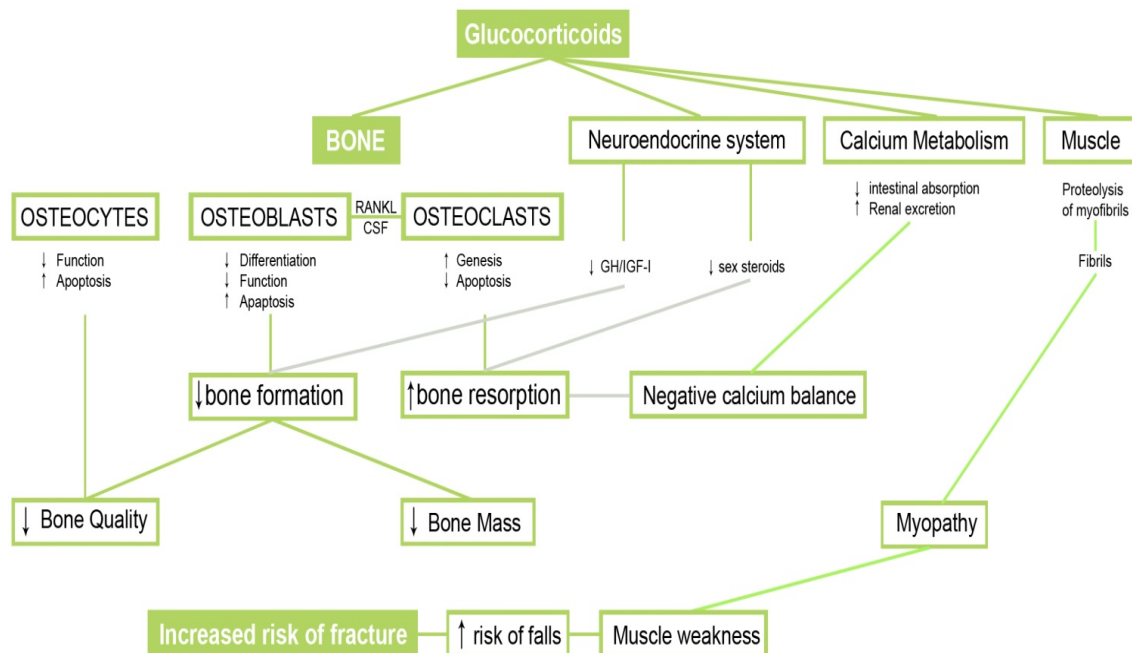


Abbildung 2: Direkter und indirekter Effekt der GC auf den Knochen mit der Erhöhung des Risikos für Frakturen (Canalis et al., 2007)

Direkte Wirkung der GC auf den Knochen

In einer in vivo Studie konnte gezeigt werden, dass GC durch direkten Einfluss auf Osteoklasten zu einer Erniedrigung der Knochendichte führen. Durch die Expression des Enzyms 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 2, welches die GC inaktiviert, konnte in transgenen Mäusen die GC-induzierte Apoptose von Osteoblasten und Osteocyten und die daraus resultierende Reduktion dieser Zellen verhindert werden (Jia et al., 2006). In menschlichen Zellen und Osteoblasten-Zellkulturen stimulieren GC die Expression von receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL), der eine wichtige Rolle bei der Bildung der Osteoklasten spielt (Hofbauer et al., 1999). RANKL bindet durch direkten Zell-Zell-Kontakt oder durch Diffusion an seinen Rezeptor receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) auf der Oberfläche von Osteoklastenvorläuferzellen. Die Folge dieser Bindung ist eine Signaltransduktionskaskade in Osteoklasten, welche zur Differenzierung und Reifung der Osteoklasten,

sowie zur Hemmung ihrer Apoptose führt und dadurch die osteoklastäre Knochenresorption stimuliert. Eine gesteigerte Expression von RANKL resultiert daher in vermehrter Knochenresorption und damit in Knochenverlust.

Hemmend auf die osteoklastäre Knochenresorption wirkt Osteoprotegerin (OPG). OPG gehört zu der TNF-Rezeptor-Superfamilie und existiert nur in löslicher Form. Es kann sowohl die lösliche als auch die zellgebundene Form von RANKL binden und so die Bindung von RANKL an RANK verhindern. GC führen zu einer verminderten Expression von OPG und bewirken durch die daraus resultierende vermehrte Bildung von RANKL eine erhöhte Osteoklastogenese (Hofbauer et al., 1999).

GC haben auch eine Apoptose-hemmende Wirkung auf Osteoklasten durch die Verlängerung der Lebenszeit von bereits vorhandenen Osteoklasten. Dieser Effekt ist vor allem am Beginn der GC-Therapie sichtbar (Weinstein et al., 2002).

Osteoblasten besitzen spezifische Rezeptoren mit hoher Affinität für GC. Eine Bindung hemmt ihre Funktion durch verminderte Replikation und Differenzierung von Knochenmarksvorläuferzellen zu Zelllinien der Osteoblasten, verkürzt ihre Lebenszeit und führt in der Folge zu einer reduzierten Knochenformation (O'Brien et al., 2004).

Osteocyten dienen im Knochen als Mechanosensoren, die den Bedarf für Knochenumbau fühlen. Eine Beeinträchtigung der Osteocyten-Funktion, beziehungsweise die durch GC ausgelöste Osteocyten-Apoptose schaltet die Hemmung für Resorption durch Osteoklasten aus (O'Brien et al., 2004).

Indirekte Wirkung der GC auf den Knochen

In einige Studien konnte im Rahmen einer GC-Therapie eine Verminderung der intestinalen Calciumabsorption beobachtet werden. Diese ist jedoch reversibel, wenn genug Vitamin D aufgenommen wird. Das deutet darauf hin, dass die verminderte Calciumabsorption kein direkter Effekt der GC ist, sondern durch eine Störung im Vitamin D-Metabolismus zustande kommt (van Staa, 2006). Weiter sollen GC die Expression spezifischer Calciumkanäle im Duodenum vermindern und dadurch den Calciumtransport beeinträchtigen (Canalis et al., 2007). Sie hemmen auch direkt das Calcium-bindende Protein (Calbindin D28-K-Gen) und erhöhen durch Verminderung der tubulären Calciumwiederaufnahme in der Niere die renale Calciumausscheidung (Olgaard et al., 1992). Die erniedrigte Calciumabsorption, Störungen im Calciumtransport und erhöhte Calciumausscheidung führen auf Dauer zu einer negativen Calciumbilanz. Daraus resultiert eine ständige PTH-Sekretion, was in weiterer Folge zum sekundären Hyperparathyreoidismus führen kann (Tannirandorn et al., 2000).

Die Verschlechterung der Synthese von Typ1 Kollagen und Inhibition der Produktion von insulin-like growth factor-I (IGF-I) haben negative Auswirkungen auf die Knochenneubildung. Die Synthese von Typ 1 Kollagen wird durch IGF-I und -II gesteigert. 95% der IGFs sind an insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) gebunden, von denen zurzeit sechs bekannt sind (IGFBP-1 bis IGFBP-6). Diese Proteine regulieren die Wirkung der IGFs und werden von Osteoblasten exprimiert. IGFBP-4 hemmt, IGFBP-5 stimuliert das Wachstum von Knochenzellen und verstärkt den Effekt von IGF-I. GC hemmen die Expression von IGFBPs und führen folglich zu einer verminderten Aktivität von IGF-I (Tannirandorn et al., 2000).

Auch andere Wachstumshormone, die durch direkte Interaktion mit growth hormon (GH)-Rezeptor auf Osteoblasten zur Induktion von IGF-I führen, sind wichtig für die Knochenneubildung. GC vermindern die Sekretion dieser Wachstumshormone und verhindern dadurch die Knochenneubildung (Malerba et al., 2005).

Außerdem ist die Produktion osteoprotektiver Sexualhormone durch GC vermindert. Sie führen sowohl zu einer Hemmung der hypophysären Gonadotropinsekretion (LH, FSH), als auch zu einem direkten negativen Einfluss auf die Hormonproduktion von Ovar und Testes. Die Hemmung der Östrogenproduktion bei Frauen beziehungsweise von Testosteron bei Männern beschleunigt die Knochenresorption (van Staa, 2006).

Es wurden auch direkte Effekte der GC auf den Muskel beobachtet. Muskelschwäche und Muskelschwund tritt meistens in den ersten Wochen bis Monaten der GC-Therapie auf. Hohe oral verabreichte Dosen können aber Veränderungen der Muskulatur innerhalb von Tagen bewirken und sogar zu Rhabdomyolyse führen (van Staa, 2006).

Frakturrisiko

Frakturen treten bei 30-50% der Patienten mit chronischer Therapie auf (Dovio et al., 2006), wobei Wirbelkörperfrakturen am häufigsten vertreten sind. Sie kommen meistens in der Anfangsphase der Einnahme vor, wenn der Knochenschwund massiv ist (van Staa, 2006). Interessant ist auch, dass Frakturen bei höheren BMD als bei postmenopausaler Osteoporose passieren (Canalis et al., 2007).

Die Gründe für Frakturen sind vielfältig und teilweise noch nicht restlos geklärt. Der rasche Abfall der BMD erklärt nur zum Teil das erhöhte Risiko für Frakturen (van Staa, 2006). Da bei der GC-induzierten Osteoporose vor allem der trabekuläre Knochen beteiligt ist und sich das oft nicht in der Abnahme der BMD äußert, müssen andere Mechanismen dafür verantwortlich sein (Canalis et al., 2007). Der Effekt auf die Muskeln, der zu Muskelschwäche beziehungsweise Myopathie führt und 60% der Patienten betrifft, könnte eine mögliche Ursache dafür sein (Canalis et al., 2007). Aber

auch die Erkrankung selbst steht in Zusammenhang mit der Risikoerhöhung für Frakturen. Patienten mit Asthma, COPD oder anderen Erkrankungen, bei denen die Lungenfunktion beeinträchtigt ist, sind häufig in der physischen Aktivität eingeschränkt und leiden unter Bewegungsarmut. Oft weisen sie Hypoxie oder Azidose auf, beziehungsweise haben Untergewicht, was mit einer Unterversorgung an Vitamin D einhergehen kann. Bei COPD-Patienten ist vor allem das Rauchen ein wichtiger Faktor, der zur Entstehung von Frakturen beiträgt (van Staa 2002; Vestergaard et al., 2007).

Bei der Rheumatoiden Arthritis sind neben der chronischen GC-Einnahme die inflammatorischen Cytokine für die Abnahme der BMD verantwortlich (van Staa 2002). Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) wie Morbus Chron oder Colitis ulcerosa trägt die Malabsorption von Vitamin D, Calcium und anderen Nährstoffen wesentlich zum erhöhten Frakturrisiko bei (Cino et al., 2002; Card et al., 2004).

Einerseits konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit von Frakturen zusätzlich durch andere Risikofaktoren wie das Alter, Rauchen, anamnestische Frakturen, frühzeitige Menopause oder die Unterversorgung mit Calcium und Vitamin D steigt (Angeli et al., 2006). Andererseits fand man in einer Metaanalyse heraus, dass die Einnahme von GC zur Entstehung von Frakturen, auch unabhängig von anamnestischen Frakturen beiträgt (Kanis et al., 2004).

In mehreren großen, voneinander unabhängigen Kohorten- und „case-control“-Studien konnte eine klare Dosisabhängigkeit des Frakturrisikos nachgewiesen werden (van Staa et al., 2000; Vestergaard et al., 2003). Bereits eine Dosis von 2,5 mg Prednisolon pro Tag erhöht das Risiko deutlich (van Staa et al., 2005).

Das Frakturrisiko steigt bereits innerhalb der ersten drei Einnahmemonate an (van Staa et al., 2002). Selbst bei einer Therapiedauer von bis zu 90 Tagen konnten in einer großen retrospektiven Studie ein sieben-fach höheres Risiko für Schenkelhalsfrakturen und 17-fach für Wirbelkörperfrakturen errechnet werden (Steinbuch et al., 2004).

Der Effekt der GC-Medikation auf den Knochen hält jedoch nicht sehr lange an. In einer Studie an Patienten mit rheumatoider Arthritis war die Knochendichte ein Jahr nach Beendigung einer zweijährigen GC-Therapie zwar unverändert niedrig, ein Absinken des Frakturrisikos konnte jedoch beobachtet werden (van Staa et al., 2000).

Inhalative Glucocorticoide (IGC)

IGC werden wegen ihrer antiinflammatorischen Wirkung erfolgreich zur Behandlung von Asthma und COPD eingesetzt. Da diese Erkrankungen einer Langzeittherapie bedürfen und ca. 3% der europäischen Bevölkerung diese Arzneistoffe verwendet, sind die als Nebenwirkung auftretenden Knochenveränderungen ein wichtiges Thema (Wong et al., 2000). In einigen Studien wurde eine negative Beeinflussung des Knochens beobachtet. Malerba et al. untersuchten die GH-Sekretion unter längerer IGC-Therapie bei Asthma-Patienten und konnten bei diesen Patienten niedrigere Osteocalcin-Werte erkennen, was mit einer niedrigeren Knochenneubildung einherging (Malerba et al., 2005). Die Dosis spielt dabei eine wichtige Rolle. Eine Dosis Beclomethasone von 1000-2000 µg/Tag über ein Jahr eingenommen führt zu einem deutlichen Knochenverlust im Vergleich zu Asthma-Patienten ohne GC-Therapie (Packer et al., 1992). Boulet et al. zeigten wiederum, dass die Dosis von 800 µg Beclomethasone oder Budesonid über 34 Monate zwar die Osteocalcin-Werte senkt, jedoch keine Auswirkungen auf die Knochendichte hat (Boulet et al., 1994). Auch die Ergebnisse einer randomisierten, prospektiven Vergleichsstudie, in der parallel 500 µg Fluticason und 800 µg Budesonid zweimal täglich inhaliert wurden, lassen darauf schließen, dass es zu keiner signifikanten Abnahme der Knochendichte kommt (Hughes et al., 1999).

Diese Studien geben keine Auskunft über die Langzeitbehandlung (über drei Jahre) mit IGC. Der Effekt auf den Knochen dürfte aber geringer sein als bei oralen GC (Tattersfield et al., 2001). Vor allem das Frakturrisiko wird weniger stark beeinflusst (McEvoy et al., 1998). In einer Kohortenstudie konnte gezeigt werden, dass das Risiko für Frakturen vergleichbar ist mit dem Risiko von Patienten, die nichtsteroidale Bronchodilatoren einsetzten. Vermutlich beeinflusst aber die reversible Obstruktion der Atemwege das Risiko für Frakturen auf einem nichtskelettalen Mechanismus. Physische Inaktivität, die begleitet wird von Muskelschwäche und reduziertem Koordinationsvermögen, könnte die Sturzgefahr erhöhen und somit zu Frakturen führen (van Staa, 2006).

1.4.2. Protonenpumpenhemmer (PPIs)

PPIs sind Mittel der 1. Wahl bei der Therapie von peptischen Ulzera und der Refluxösophagitis. Sie blockieren die H^+/K^+ -ATPase (Protonenpumpe) und erreichen durch eine fast vollständige Unterdrückung der Salzsäure-Sekretion eine Erhöhung des gastralen pH-Wertes (Mutschler et al., 2001). Es wird vermutet, dass diese Erhöhung zu einer Abnahme der Calciumabsorption führt und in weiterer Folge zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus (Vestergaard et al, 2006).

Senkung des Magen pH-Wertes und Auswirkung auf den Knochen

Calcium kommt meistens in gebundener Form vor. Um absorbiert zu werden, müssen diese Komplexe durch Verdauungsenzyme getrennt werden. Dadurch wird Calcium in eine lösliche und ionisierte Form gebracht. Um den Einfluss der Säure-Sekretion im Magen auf die Calciumabsorption zu überprüfen, untersuchten Bo-Linn et al. die Absorption von Calcium nach einer Mahlzeit. Den Probanden wurde eine hohe Dosis Cimetidin, welches die Säure-Sekretion im Magen hemmt, verabreicht. Daraufhin wurde die Calciumabsorption gemessen und mit derjenigen, die ohne Cimetidin gemessen wurde, verglichen. Es konnte kein Unterschied in der Absorption von Calcium festgestellt werden. In einer anderen Studie mit 40 mg Omeprazol konnte man ebenfalls keine Änderung der Calciumabsorption aus der Nahrung erkennen, auch wenn der pH-Wert durch die Einnahme des PPIs deutlich geändert wurde (Serfaty-Lacrosniere et al., 1995). In dieser Studie kam man zu der Schlussfolgerung, dass nur die Einnahme von schlecht löslichen Salzen, die auf leeren Magen genommen wurden, durch die Abnahme des Magen-pH-Wertes beeinträchtigt wird. Calciumcitrat oder Calcium aus der Milch konnte ohne weiteres absorbiert werden. In einer randomisierten Doppelblind-Studie konnte das aber widerlegt werden, denn man fand heraus, dass die tägliche Einnahme von 20 mg Omeprazol auf leeren Magen sieben Tage lang zu einer signifikanten Abnahme der Calciumabsorption führt (O'Connell et al., 2005).

Eine mögliche Ursache für diese widersprüchlichen Ergebnisse ist die Tatsache, dass die Absorption von Calcium von mehreren Faktoren abhängt. Vor allem das Alter spielt eine entscheidende Rolle. Diese Studie von O'Connell wurde an Frauen höheren Alters durchgeführt, die oben genannte Studie von Bo-Linn fand an jungen Probanden statt. Auch wurde in dieser Studie die Calciumabsorption auf leeren Magen gemessen, nach einer Nacht fasten. Davon abgesehen wurde in der Studie von O'Connell die Absorption von Calciumcarbonat untersucht und das ist die einzige Form von Calcium, die ein

saures Medium erfordert. Aber selbst diese Form von Calcium kann absorbiert werden, wenn die Einnahme nicht auf leeren Magen erfolgt (Serfaty-Lacrosniere et al., 1995). Die Absorption von Calcium aus der Nahrung wird durch die Senkung des Magen pH-Wertes nicht beeinflusst (Straub, 2007; Serfaty-Lacrosniere et al., 1995). Es wird ungelöst weiter-transportiert und kann im Darm, wie oben beschreiben (s. Seite 17 Intestinale Calcium-absorption), absorbiert werden.

Frakturrisiko

Eine Erhöhung des Frakturrisikos unter der Einnahme von PPIs konnte in mehreren voneinander unabhängigen Studien belegt werden. Vestergaard et al. zeigten in einer „case-control“-Studie ein leicht erhöhtes Risiko für Frakturen an Hüfte und LWS. Das Frakturrisiko war Dosis-unabhängig und bezog sich auf den Zeitraum von maximal einem Jahr nach Beendigung der Einnahme der Protonenpumpenhemmer. In einer anderen „case-control“-Studie konnte ebenfalls ein Anstieg des Risikos für Hüftfrakturen während der Einnahme von über einem Jahr festgestellt werden. In dieser Studie war jedoch der Effekt umso ausgeprägter, je länger die Einnahmedauer und je höher die Dosis der Protonenpumpenhemmer war. Außerdem konnte man einen stärkeren Anstieg des Risikos bei Frauen als bei Männern beobachten (Yang et al, 2006).

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Targownik et al. in einer kürzlich erschienen retrospektiven Kohortenstudie. Im Unterschied zu den oben erwähnten Studien fand man hier heraus, dass für einen statistisch signifikanten Anstieg des Risikos für Osteoporose-bedingte Frakturen die Einnahme über einen Zeitraum von sieben Jahren notwendig ist. Der Anstieg des Risikos für Hüftfrakturen konnte schon nach fünf Jahren beobachtet werden.

Eine mögliche Begründung für die doch deutlich voneinander abweichenden Daten bezüglich der Einnahmedauer der Protonenpumpenhemmer und der damit verbundenen Erhöhung des Frakturrisikos ist die Tatsache, dass nur in der Studie von Targownik et al. berücksichtigt wurde, seit wie vielen Jahren vor Beginn der Studie die Patienten Protonenpumpenhemmer nahmen. Sie behaupten auch, dass der Zeitraum von einem Jahr wahrscheinlich zu kurz ist um einen Effekt auf den Knochen zu sehen, da es sich bei der Mineralisation und Resorption des Knochens um Prozesse handelt, die mehrere Jahre dauern. Der Effekt eines Arzneimittels, welches diese Prozesse nur geringfügig beeinflusst, könnte demnach erst nach einigen Jahren sichtbar sein (Targownik et al., 2008).

1.4.3. Antikonvulsiva

Epilepsien gehören zu den häufigsten chronischen Erkrankungen des Zentralnervensystems, bei denen es zu wiederholten Anfällen kommt. Antikonvulsiva dienen der symptomatischen Behandlung der verschiedenen Epilepsieformen. Ob sie die Krankheit heilen oder lindern, wird kontrovers diskutiert (Aktories et al., 2005). Fest steht, dass sie meistens über einen langen Zeitraum eingenommen werden und dadurch die Gefahr von unerwünschten Wirkungen beträchtlich ist.

Der Einfluss der Antiepileptika auf die Knochendichte wird in vielen Studien bestätigt (Hunter et al., 1971; Petty et al., 2005; Ensrud et al., 2004; Onodera et al., 2001). In einer prospektiven Studie an 9704 Frauen kam es bei Patientinnen unter Antiepileptikatherapie zu einer doppelt so hohen Senkung der Knochendichte im Vergleich zu Patientinnen ohne Therapie. Signifikant war die Abnahme der BMD an Hüfte, die ein bis zwei Prozent pro Jahr betrug. Sie war deutlich sichtbar, wenn die Einnahmedauer über zwei Jahre betrug (Petty et al., 2005). Sowohl das Auftreten von Epilepsie, als auch die Entstehung von Osteoporose nahmen mit höherem Alter zu (Ensrud et al., 2004), wobei eine Erniedrigung der Knochendichte unter Antiepileptikatherapie schon ab einem Alter von 40 Jahren festgestellt werden konnte.

Wirkmechanismus

Diphenylhydantoin (DPH), Phenobarbital (PB), Carbamazepin oder die Kombination dieser Arzneistoffe bewirkt eine Veränderung im Calcium- beziehungsweise Vitamin D-Metabolismus. Es konnte vor allem eine Senkung der Calciumabsorption festgestellt werden. Unter der Einnahme von DPH kam es zu einer deutlich niedrigeren Absorption im Vergleich zu Placebo und PB, die ungefähr die gleichen Werte hatten (Koch et al., 1972). Die Vermutung früherer Studien, dass das Vitamin D-abhängige Calciumbindungsprotein (CaBP) in seiner Funktion beeinträchtigt wird und der Calciumtransport dadurch gestört ist (Caspary et al., 1971), konnte nicht bestätigt werden. Trotz erniedrigter Calciumabsorption war kein Unterschied bezüglich der Beeinflussung der CaBP-Aktivität zwischen DPH und PB im Vergleich zu Placebo nachweisbar (Koch et al., 1972). In vitro konnten aber Veränderungen der Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität beobachtet werden. Therapeutische Dosen von Phenytoin hemmen direkt die Ca-ATPase in Osteoblasten-ähnlichen Zellen und verhindern dadurch den Calciumeinstrom (Dziak et al., 1988).

Interessanterweise kommt Osteoporose bei Patienten, die mit Valproinsäure behandelt werden, kaum vor (Tannirandorn et al., 2000). Das liegt daran, dass der

Hauptwirkmechanismus des DPH die Induktion des Enzyms Cytochrom P450 in der Leber ist. Schon 1972 fand man heraus, dass Phenobarbital Veränderungen im Vitamin D-Metabolismus hervorruft. Vitamin D wird durch die gesteigerte Hydroxylierung und Glucuronidierung schneller zu polaren, biologisch unwirksamen Metaboliten abgebaut, was sich durch den erhöhten Verlust, sowohl biliär als auch mit dem Urin, bemerkbar macht (Hahn et al., 1972). Der Mangel an 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ führt in weiterer Folge zu gesenkter intestinaler Calciumabsorption, sekundärem Hyperparathyroidismus und zur Abnahme der Knochendichte (Ensurd et al., 2004; Hunter et al., 1971). Bestätigt wird diese Hypothese durch die Tatsache, dass Antikonvulsiva-induzierte Osteomalazie durch Vitamin D-Supplementation reversibel ist (Hahn et al., 1972). In einem Tierversuch konnte bei einer Gabe von 20 mg Phenytoin pro kg jeden Tag über fünf Wochen eine signifikant niedrigere Knochendichte gemessen werden. Bei gleichzeitiger Einnahme von Aldacalcidol, einem Derivat von Vitamin D₃, oder Calcitriol, der aktiven Form des Vitamin D₃, konnte die Abnahme der Knochendichte vermieden werden (Onodera et al., 2001).

Unter Antikonvulsivatherapie zeigen Patienten neben niedrigen Calcium- und Vitamin D-Werten eine Zunahme der PTH-Spiegel und der alkalischen Phosphatase (Hunter et al., 1971). Auch ein erhöhter Metabolismus von Sexualhormonen wurde beobachtet. Antikonvulsiva steigern den Spiegel von Sexualhormonbindungsprotein und bewirken dadurch eine Abnahme von endogenem Estradiol und Testosteron (Isojärvi et al., 1990).

Frakturrisiko

Die erhöhte Anfälligkeit der Epilepsiepatienten, eine Fraktur zu erleiden, ist bekannt. In manchen Studien werden die häufigen Krampfanfälle dafür verantwortlich gemacht (Vestergaard et al., 1999). In anderen Studien fand man heraus, dass die Einnahme von Antiepileptika ein unabhängiger Faktor für die Risikoerhöhung von Frakturen ist. Die wichtigsten Mechanismen sind dabei die Senkung der BMD (Stephen et al., 1999) durch diese Pharmaka und der sedierende Effekt, durch den die Patienten häufiger zu Stürzen neigen (Sirven, 2001).

In einer retrospektiven Kohortenstudie über die Häufigkeit von Frakturen nach Stürzen wurden eine Gruppe von Patienten mit Epilepsie und eine Gruppe ohne Epilepsie verglichen. Das Alter der Patienten, das Geschlecht und die Form der Epilepsie wurden dabei berücksichtigt. Die Patienten mit Epilepsie hatten doppelt so oft eine Fraktur, wobei das höchste Risiko für Schenkelhalsfrakturen bestand. Das Risiko, eine beliebige Fraktur zu bekommen, war bei Männern größer als bei Frauen. Das Risiko für Hüftfrakturen war bei beiden Geschlechtern über einem Alter von 50 dreimal so hoch

(Souverin et al., 2005).

1.4.4. Schleifendiuretika

Wirkmechanismus

Schleifendiuretika hemmen den $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ Transport in der Henleschen Schleife, die tubuläre Calciumresorption nimmt ab und es kommt zur Erhöhung der renalen Calciumausscheidung. Als Antwort auf die erniedrigten Plasma-Calciumspiegel wird der PTH-Spiegel erhöht. Dieser stimuliert den Knochenumbau und beschleunigt den Knochenverlust (Rejnmark et al., 2001).

In einer randomisierten Doppelblind-Studie konnte gezeigt werden, dass die Einnahme von Bumetanid über ein Jahr zu einer Erhöhung der Knochenumbaumarker führt. Es konnte eine Abnahme der Knochendichte um 2% an der Hüfte, um 1,4% am gesamten Körper und um 1% an der Lendenwirbelsäule beobachtet werden. Auch wenn in dieser Studie nur Bumetanid untersucht wurde, lassen sich die Ergebnisse auch auf andere Schleifendiuretika wie z.B. Furosemid übertragen, da diese am gleichen Rezeptor wie Bumetanid im renalen Nephron angreifen (Rejnmark et al., 2006). Ähnliche Ergebnisse existieren von Ooms et al., die belegen, dass die Einnahme von Schleifendiuretika über fünf Jahre die BMD an der Hüfte um bis zu 5% senkt.

In den meisten Studien wird die täglich zugeführte Calciummenge nicht berücksichtigt. Wenn aber die Calciumaufnahme niedrig ist, induzieren Schleifendiuretika durch die erhöhte Calciumausscheidung eine negative Calciumbilanz und sind schädlich für den Knochen. Eine negative Calciumbilanz wird vermieden, indem täglich genug Calcium eingenommen wird (Rejnmark et al., 2001). Calcium- und Vitamin D-Supplementierung wird dann empfohlen, wenn Schleifendiuretika verschrieben werden müssen (Rejnmark et al., 2006). Sonst sollten Thiazide bevorzugt werden, da diese durch verlangsamte Calciumausscheidung den Calciumspiegel erhöhen (Rejnmark et al., 2001). Sie führen im Gegensatz zu Schleifendiuretika nicht zu tageszeitlichen Schwankungen der Marker für Knochenumbau und hemmen sogar das Risiko für Frakturen. In einer zehnjährigen prospektiven Studie kam es zu einer statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für Osteoporose-bedingte Frakturen um 22%. Ab einer Einnahme über acht Jahre betrug diese Senkung sogar 37%, eine Senkung des Risikos für Hüftfrakturen wurde jedoch nicht beobachtet (Feskanich et al., 1997). Ganz im Gegensatz zu Ray et al., die in einer „case-control“-Studie zu dem Ergebnis kamen, dass das Risiko für Hüftfrakturen

um die Hälfte reduziert wird, wenn Thiaziddiuretika über fünf Jahre eingenommen werden.

Frakturrisiko

Die Beeinflussung des Frakturrisikos durch Schleifendiuretika ist nicht gesichert. In einer „case-control“-Studie hatten Patienten unter Schleifendiuretikatherapie ein viermal so hohes Risiko für Hüftfrakturen (Heidrich et al., 1991). Auch Tromp et al. beobachteten ein erhöhtes Risiko, jedoch nur in Zusammenhang mit weiteren Risikofaktoren, wie niedrigem Körpergewicht, einer vorangegangenen postmenopausalen Fraktur oder geringer Mobilität.

1.4.5. Schilddrüsenhormone

Die Einnahme von Schilddrüsenhormonen erfolgt entweder als Begleittherapie bei thyreostatischer Therapie der Hyperthyreose, zur Substitution bei Hypothyreose, oder in hohen Dosen zur Suppression der TSH-Sekretion nach Thyreoidektomie und Radiojodbehandlung von Schilddrüsenmalignomen. Als Ersatztherapie bei Hypothyreose eingenommen ist der schädigende Effekt auf den Knochen minimal (Greenspan et al., 1999). Eine höhere Konzentration im Körper beschleunigt jedoch den Knochenumbau (Ross et al., 1987). Diesem Problem wurde erstmals Beachtung geschenkt, als 1891 von Recklingshausen eine erhöhte Knochenresorption aufgrund einer nichtbehandelten Thyreotoxikose beobachtet wurde (Uzzan et al., 1996). 1987 veröffentlichten Ross et al. die erste kontrollierte Studie. In dieser wurde eine signifikante Abnahme der Knochendichte bei prämenopausalen Frauen, die hohe Dosen von L-Thyroxin zur Suppression TSH-Sekretion erhielten, beobachtet.

Wirkmechanismus

Übermäßige Konzentration von Schilddrüsenhormonen im Körper erhöht die Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten, beschleunigen dadurch den Knochenumbau und führen zu einer erhöhten Knochenresorption. Als Folge davon tritt eine Abnahme der Knochendichte ein. Sowohl der spongiöse als auch der kortikale Knochen sind betroffen (Mosekilde et al., 1977), wobei die Auswirkungen auf den kortikalen Knochen stärker ausgeprägt sind (Ross et al., 1994). Durch die gesteigerte Mobilisierung der Knochenumbau-marker kommt es zum Anstieg von freiem Calcium, das eine

Unterdrückung von PTH bewirkt. Die renale Calciumausscheidung steigt und führt zu einer negativen Calciumbilanz. Außerdem hat der niedrige PTH-Spiegel eine erhöhte Phosphat-Reabsorption aus dem Urin zur Folge (Aktories et al., 2005). Hypercalciämie und Hyperphosphatämie senken den Serum $1,25\text{-(OH)}_2\text{-Vitamin D}_3$ -Spiegel und dadurch die intestinale Calciumabsorption.

Ob Schilddrüsenhormone die Knochendichte bei prämenopausalen Frauen tatsächlich negativ beeinflussen, wird kontrovers diskutiert. Es existieren dazu wohl einige „cross-sectional“ und prospektive Studien, die darauf hindeuten (Ross et al., 1987; Paul et al., 1988), aber auch solche, die das Gegenteil behaupten (Faber et al., 1994; Marcocci et al., 1994). In der oben erwähnten Studie von Ross et al. wurden Frauen untersucht, die mindestens zehn Jahre lang mit T4 behandelt wurden. Sie zeigten eine Abnahme der Knochendichte um 9%. In einer ähnlich aufgebauten Studie konnten Paul et al. eine Abnahme der Knochendichte um 12,8% am Oberschenkelhals und um 10,1% am Trochanter im Vergleich zu Frauen ohne T4-Therapie messen. Die Knochendichte auf der Wirbelsäule war hingegen unverändert. Zu ganz anderen Ergebnisse kamen Faber et al. in einer Metaanalyse. Sie stellten eine nicht-signifikante Abnahme der Knochendichte um 0,31% nach 8,51 Jahren Therapie mit L-Thyroxin fest. Ähnliche Ergebnisse lieferten auch Marcocci et al. Diese verabreichten einer Gruppe von 47 Frauen die niedrigste Dosis von L-Thyroxin, die nötig ist, um die TSH-Sekretion zu hemmen. Auch sie konnten keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von L-Thyroxin und niedriger BMD erkennen.

Bei postmenopausalen Frauen scheint der knochenschädigende Effekt jedoch als gesichert zu gelten. In einer Studie an postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 70 Jahren, die im Durchschnitt 15 Jahre lang mit L-Thyroxin behandelt wurden, konnte eine Abnahme der Knochendichte festgestellt werden. Die durchschnittliche Dosis war 120 µg L-Thyroxin pro Tag. Statistisch signifikant war der Verlust der BMD an der Hüfte bei Frauen mit bekanntem Hyperthyreoidismus (Adlin et al., 1991). Ebenfalls konnte in einer Metaanalyse ein jährlicher Verlust von 0,91% nach 9,9 Jahren Behandlung mit durchschnittlich 171 µg L-Thyroxin pro Tag festgestellt werden (Faber et al., 1994).

Bezüglich der Beeinflussung der Knochendichte durch Schilddrüsenhormone bei Männern existieren wenige und zum Teil widersprüchliche Daten. Marcocci et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von L-Thyroxin und niedriger BMD bei Männern erkennen. Jødar et al. beobachteten jedoch eine Abnahme der Knochendichte bei männlichen Patienten, denen hohe Dosen L-Thyroxin im Rahmen einer Schilddrüsenkrebstherapie verabreicht wurden. Die suppressive Therapie dauerte zwischen 29 und 288 Monaten. Wie stark die Auswirkungen auf den Knochen waren, war nicht angegeben.

Frakturrisiko

Schilddrüsenhormonersatztherapie wird definiert als die Dosis von L-Thyroxin, die notwendig ist, um einen normalen TSH-Spiegel von 0,5 bis 5,0 $\mu\text{U/mL}$ zu erreichen. Die empfohlene Dosis von L-Thyroxin um diesen Spiegel zu erreichen ist 1,7 μg pro kg Körpergewicht pro Tag für junge Erwachsene beziehungsweise 1,0 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht pro Tag für ältere Personen (Greenapan et al., 1999). In den meisten veröffentlichten Studien wird diese Dosis als nicht ausreichend für ein erhöhtes Frakturrisiko angesehen (Leese et al., 1992; Sheppard et al., 2002).

Gesenkte Serum-TSH-Konzentrationen, die mit der Behandlung mit L-Thyroxin einhergehen können, sind jedoch mit einem erhöhten Frakturrisiko verbunden. In der „Study of osteoporotic fractures“ hatten Frauen, die mindestens 65 Jahre alt waren, mit einer TSH-Konzentration $< 0,1 \text{ mU/l}$ ein dreifach erhöhtes Risiko für Wirbelkörperfrakturen im Vergleich zu Frauen mit einer normalen TSH-Konzentration. Eine Erhöhung des Frakturrisikos durch die Einnahme von Schilddrüsenhormonen wurde nicht beobachtet, wenn der TSH-Spiegel im Normalbereich lag (Bauer et al., 2001). In einer Nachanalyse des „Fracture intervention trials“ wiesen Frauen mit einer TSH-Konzentration $< 0,5 \text{ mU/l}$ ein höheres vertebrales Frakturrisiko auf als Frauen mit einer höheren TSH-Konzentration (Jamal et al., 2005).

1.4.6. Vitamin K-Antagonisten

Vitamin K ist erforderlich für die posttranslationale Prozessierung von Gerinnungsfaktoren. Es wirkt als Coenzym bei der γ -Carboxylierung von Glutaminsäure-hältigen Seitenketten. Die so entstandenen γ -Carboxylutamyl-Verbindungen sind in der Lage, Calciumionen komplex zu binden (Mutschler et al., 2001).

Wirkmechanismus

Vitamin K-Antagonisten wie Phenprocoumon oder Warfarin verhindern die Vitamin K vermittelte γ -Carboxylierung von Osteocalcin, einem wichtigen Protein des Knochens. Nicht-carboxyliertes Osteocalcin kann Calcium nicht effektiv binden. Sowohl im Tierversuch, als auch an postmenopausalen Frauen konnte eine Abnahme der Calciumausscheidung beobachtet werden, wobei zu erwähnen ist, dass die

Konzentration an nicht- γ -carboxyliertem Osteocalcin auch mit dem Alter zunimmt (Hara et al., 1993).

Erhöhte Serumspiegel von nicht-carboxyliertem Osteocalcin scheinen aber auch ein unabhängiger Faktor für die Abnahme der Knochendichte zu sein. Sie wurden sowohl bei Mangel an Vitamin K, als auch bei der Einnahme von Antikoagulantien beobachtet (Caraballo et al., 1999). Außerdem konnte mit Supplementation von Vitamin K der Wert für carboxyliertes Osteocalcin erhöht werden. In einer Studie an Mäusen konnte gezeigt werden, dass MK4 (Menatetrenon = Vitamin K₂) einerseits die Expression von RANKL und andererseits die Formation von Osteoklastenvorläuferzellen hemmt und dadurch die Osteoklastogenese verhindert. Ferner stimuliert es vermutlich die Osteoblastogenese. In der Gegenwart von 1,25(OH)₂D₃ wurde eine verbesserte Osteocalcin-Akkumulation beziehungsweise die Mineralisation von extrazellulärer Matrix in menschlichen Osteoblasten-Zellkulturen beobachtet (Takeuchi et al., 2000). Aus diesen Vorgängen lässt sich der Schluss ziehen, dass Vitamin K die Knochenneubildung unterstützt, beziehungsweise die Knochenresorption hemmt, und Vitamin K-Antagonisten vermutlich das Gegenteil bewirken.

Aber auch wenn es gesichert ist, dass Antikoagulation in den Knochenmetabolismus über verschiedene Wirkmechanismen eingreifen, scheint die Beeinflussung der Knochendichte klinisch nicht relevant zu sein. In einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass es zwar zu einer Senkung der BMD am ultradistalen Radius kam, die Abnahme an der Hüfte und der Wirbelsäule jedoch nicht signifikant war (Caraballo et al., 1999).

Frakturrisiko

In dieser Metaanalyse, die neun Studien umfasst, konnte ebenfalls kein erhöhtes Frakturrisiko beobachtet werden (Caraballo et al., 1999). Etwas aussagekräftiger ist eine „case-control“-Studie aus Dänemark, in der zwar ein Frakturrisiko beobachtet wurde, dieses jedoch sehr gering war. Betroffen waren nur Patienten mit einer niedrigen kumulativen Dosis während eines Behandlungszeitraumes von einem Jahr. Bei Langzeitpatienten, die mit höheren Dosen behandelt wurden, konnte man kein erhöhtes Risiko feststellen. Daraus lässt sich der Schluss ziehen, dass das erhöhte Frakturrisiko vermutlich nicht durch direkte pharmakologische Wirkung der Vitamin K-Antagonisten zustande kommt, sondern eher durch die zugrundeliegende Erkrankung, bei der diese Arzneistoffe zum Einsatz kommen (Rejnmark et al., 2006).

1.4.7. Andere Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential

1.4.7.1. Immunsuppressiva

Zu der Gruppe der Immunsuppressiva zählt man Medikamente, die entweder in Kombination mit Glucocorticoiden zur Unterdrückung des Immunsystems und Verhinderung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen oder zur Linderung der Symptomatik bei Autoimmunerkrankungen eingesetzt werden. Zum Schutz der Organe vor Transplantatabstoßung kommen hauptsächlich Calmodulin-Calcineurin Phosphatase-Hemmer, dabei vor allem Cyclosporin A und FK 506 (Tacrolimus) zum Einsatz.

Cyclosporin A (CsA)

Wirkung von CsA auf den Knochen

CsA erhöht sowohl die Osteoklasten- als auch die Osteoblastenaktivität und führt durch den gesteigerten Knochenumbau zu Knochenverlust (Wada et al., 1996). Weiters steigert es sowohl in Ratten, als auch in humanen Zellen die Expression von Entzündungsmediatoren (IL-1, IL-6 oder TNF α) und hat dadurch eine erhöhte Resorption zur Folge (Spolidorio et al., 2007).

Histomorphometrische Analysen an Ratten, welche zuvor mit CsA behandelt wurden, zeigten dosisabhängig ein vermindertes Volumen des trabekulären Knochens (Movsowitz et al., 1988). Vor allem an der Lendenwirbelsäule, gefolgt von der Abnahme am Femurhals, nimmt die Knochendichte in den ersten sechs Monaten stark ab. Diese Abnahme ist aber teilweise reversibel und stellt sich meistens innerhalb eines Jahres nach der Transplantation wieder ein (Wada et al., 1996).

Bei Patienten, die mit CsA behandelt werden, kommt es auch zu einem kleinen, aber statistisch signifikanten Abfall des Serum-Calciumspiegels, der auf die erhöhte renale Ausscheidung zurückzuführen ist (Spolidorio et al., 2007). Auch die Osteocalcin-Werte sind erhöht, was aufgrund der verminderten Ausscheidung durch die nephrotoxische Wirkung von CsA zustande kommen kann.

Die Mechanismen, durch die CsA den Knochenstoffwechsel beeinflusst, sind komplex und noch nicht restlos geklärt. Tatsächliche Effekte auf den menschlichen Knochen sind auch schwer nachweisbar, da CsA häufig mit anderen Medikamenten, vor allem GC eingesetzt wird und diese für den Großteil der Schäden verantwortlich sind (Spolidorio et al., 2007). In einer Studie an Patienten nach Nierentransplantationen

wurden die Effekte einer CsA-Monotherapie mit der Kombination CsA plus GC verglichen. Monotherapie mit CsA führte zu keinen signifikanten Veränderungen der Knochendichte. Dagegen konnte bei der Kombinationsgruppe mit CsA plus GC sehr wohl ein signifikanter Verlust an Knochenmasse festgestellt werden. Dies bestätigt die Hypothese, dass bei einer Kombinationstherapie mit GC und CsA nach einer Transplantation der knochenschädigende Effekt vor allem auf die GC-Therapie zurückzuführen ist (Aroldi et al., 1997).

Methotrexat (MTX)

MTX, ein Folsäurenantagonist, wird hochdosiert in der Krebstherapie, sowie in niedrigen Dosen in der Behandlung von Rheumatoider Arthritis und Hauterkrankungen, aber auch in der Abstoßungstherapie nach Organtransplantationen, eingesetzt. An einem Rattenmodell konnte gezeigt werden, dass MTX die Osteoblastenproliferation hemmt und zu einer signifikanten Abnahme des Knochenvolumens führt (Friedlaender et al., 1984). Die Zahl an Osteoklasten nimmt unter MTX-Therapie dagegen zu. Sowohl der kortikale, als auch der trabekuläre Knochen sind betroffen, wobei der trabekuläre Knochen von den Veränderungen stärker betroffen ist (Wheeler et al., 1995). Wie stark die Auswirkungen auf den humanen Knochen unter MTX-Therapie genau sind, ist noch weitgehend ungeklärt. Es wird aber angenommen, dass niedrige Dosen, wie 10 mg pro Woche, nicht ausreichen, um Knochenschäden hervorzurufen (Minaur et al., 2002). Auch bezüglich des Frakturrisikos konnte kein Zusammenhang zwischen der Einnahme von MTX und dem gehäuften Auftreten von Frakturen nachgewiesen werden (Vestergaard et al., 2006).

1.4.7.2. Antidepressiva

Vestergaard et al. untersuchten in einer großen „case-control“-Studie den Zusammenhang zwischen der Einnahme von Anxiolytika, Sedativa, Neuroleptika und Antidepressiva und dem Frakturrisiko. Sie stellten eine geringe, nicht signifikante Erhöhung des Risikos fest. Diese ist jedoch weniger auf die pharmakologische Wirkung der Arzneimittel auf den Knochenstoffwechsel, sondern eher auf die Nebenwirkung dieser Medikamente zurückzuführen. Arzneistoffe, die Wirkung auf das Zentralnervensystem haben, erhöhen allgemein das Sturzrisiko, da als Nebenwirkung Benommenheit, Schwindel oder Koordinationsstörungen auftreten. Aber auch die

Grunderkrankung selbst, welche die Einnahme dieser Medikamente erfordert, erhöht das Frakturrisiko. Starke Depressionen zum Beispiel sind oft mit langen Immobilisationsphasen verbunden, welche durch die Antriebslosigkeit und Bewegungsarmut der Patienten zustande kommen. Auch Mangelernährung, reduzierte Sonnenexposition und reduzierte körperliche Aktivität sind mit diesen Erkrankungen verbunden und stellen selbst Risikofaktoren zur Osteoporoseentstehung dar (Vestergaard et al., 2006).

1.4.8. Einteilung der verwendeten Literatur bezüglich der Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential in Evidenzgrade

Die Ergebnisse wissenschaftlicher Studien können in verschiedene Evidenzgrade klassifiziert werden. Aufgrund der Unterschiede der jeweiligen Studiendesigns sind die Resultate mehr oder weniger aussagekräftig. Da wissenschaftliche Resultate mit höherer und niedrigerer Evidenz existieren, kann mit Hilfe der Klassifizierung die Validität der Resultate verschiedener Studien verglichen werden. Dadurch werden auch Empfehlungen in Guidelines transparent und verständlich (Steurer, 2000).

Für die Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz des verwendeten Datenmaterials existieren verschiedene Kriterien. Hier wurden die Kriterien des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) abgewandelt und vereinfacht (Abbildung 3):

I*: randomisierte, kontrollierte Studie mit sehr guter Qualität

I: randomisierte, kontrollierte Studie mit Risiko für Verzerrung

II*: guter systematischer Überblick von Kohortenstudien oder „case-control“-Studien beziehungsweise gute Kohortenstudien oder „case-control“-Studien mit einem niedrigen Risiko für Verzerrung

II: Kohortenstudien oder „case-control“-Studien mit einem hohen Risiko für Verzerrung

III: Fallserien, Fallbeschreibungen

IV: Expertenmeinung, Konsensuskonferenz

Abbildung 3: Kriterien zur Bewertung der Evidenz des verwendeten Datenmaterials

Tab. 4 zeigt die Bewertung des in Kapitel 1.4.1. - 1.4.7. verwendeten Datenmaterials nach den in Abbildung 3 beschriebenen Kriterien:

Glucocorticoide			
Angeli et al., 2006	II+	van Staa et al., 2005	II+
van Staa et al., 2002	II+	van Staa et al., 2000	II+
van Staa et al., 2006	II+	Steinbuch et al., 2004	II+
Jia et al., 2006	Tierlit.	Vestergaard et al., 2003	II+
Dovio et al., 2004	III	Wong et al., 2005	III
Weinstein et al., 2002	Tierlit.	Packe et al., 1992	II-
Olgaard et al., 1992	II-	Boulet et al., 1994	II+
Tannirandorn et al., 2000	I+	Hughes et al., 1999	I-
Malerba et al., 2005	II-	Tattersfield et al., 2001	I-
Canalis et al., 2007	I+	Mc Evoy et al., 1998	II-
Vestergaard et al., 2007	II+	Card et al., 2004	II-
Cino et al., 2002	III	Kanis et al., 2004	II+
Protonenpumpenhemmer			
Vestergaard et al., 2006	II+	O'Connell et al., 2005	I-
Bo-Linn et al., 1984	III	Yang et al., 2006	II+
Serfaty-Lacroisniere et al., 1995	II+	Targownik et al., 2008	II+
Antikonvulsiva			
Petty et al., 2005	II-	Souverein et al., 2005	II-
Hunter et al., 1971	III	Hahn et al., 1972	III
Ensrud et al., 2004	II+	Isojärvi et al., 1990	II-
Onodera et al., 2001	Tierlit.	Vestergaard et al., 1999	II+
Koch et al., 1972	Tierlit.	Stephen et al., 1999	II-
Caspary et al., 1972	Tierlit.	Sirven et al., 2001	II+
Dziak et al., 1988	Tierlit.		
Schleifendiuretika			
Rejnmark et al., 2006	I-	Ray et al., 1989	II-
Rejnmark et al., 2001	I-	Heidrich et al., 1991	II-
Feskanich et al., 1997	III		
Schilddrüsenhormone			
Greenspan et al., 1999	II+	Adlin et al., 1991	II-
Uzzan et al., 1996	II-	Leese et al., 1992	II-
Mosekilde et al., 1977	II-	Sheppard et al., 2002	II+
Ross et al., 1994	II-	Bauer et al., 2001	II+
Paul et al., 1988	II-	Jamal et al., 2005	II-
Faber et al., 1994	II+	Jödar et al., 2001	II-
Marcocci et al., 1994	II-		
Vitamin-K-Antagonisten			
Hara et al., 1993	Tierlit.	Takeuchi et al., 2000	Tierlit.
Caraballo et al., 1999	II+		
Cyclosporin A			
Wada et al., 1996	Tierlit.	Movsowitz et al., 1988	Tierlit.
Spolidorio et al., 2007	Tierlit.	Aroldi et al., 1997	II-
Methotrexat			
Friedlaender et al., 1984	Tierlit.	Minaur et al., 2002	II-
Wheeler et al., 1995	Tierlit.	Vestergaard et al., 2006	II+
Antidepressiva			
Vestergaard et al., 2006	II+		

Tab. 4: Bewertung der verwendeten Literatur

Die Wirkung der GC auf den Knochen wird in randomisierten Doppelblind-Studien mit sehr kleinem Risiko für Verzerrung belegt. Die Beeinflussung der Knochenparameter beziehungsweise des Frakturrisikos gilt somit als gesichert.

Über die Beeinflussung der Knochendichte durch Protonenpumpenhemmer findet man widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur. Langzeitstudien bezüglich der Beeinflussung der Knochendichte unter PPI-Therapie fehlen. Diese wären aber notwendig, da in drei großen Studien mit geringem Risiko für Verzerrung ein erhöhtes Frakturrisiko unter PPI-Therapie beobachtet wurde (Vestergaard et al., 2006; Yang et al., 2006; Targownik et al., 2008).

Die Beeinflussung der Knochendichte sowie des Frakturrisikos durch Antikonvulsiva ist ebenfalls nicht restlos geklärt. Es existieren Kohorten- und „case-control“-Studien mit teilweise hohem Risiko für Verfälschung und Daten zu neuen Antiepileptika sind spärlich.

In einer randomisierten, Doppelblind-Studie konnte eine Abnahme der Knochendichte unter Schleifendiuretika-Therapie nachgewiesen werden. Die Beeinflussung des Frakturrisikos ist jedoch nicht gesichert, da nur Studien mit hohem Risiko für Verfälschung beziehungsweise Fallberichte zu finden sind.

Schilddrüsenhormone sollen vor allem bei postmenopausalen Frauen zu einer Abnahme der Knochendichte führen und das Frakturrisiko erhöhen. Vor allem niedrige Serum-TSH-Konzentrationen sind mit einer erhöhten Frakturrate verbunden, was in einigen Studien mit geringem Risiko für Verfälschung gezeigt werden konnte (Bauer et al., 2001; Jamal et al., 2005).

Die Abnahme der Knochendichte unter Vitamin K-Antagonisten scheint nicht signifikant zu sein und auch die Langzeiteinnahme stellt kein gesichertes Risiko für die Entstehung einer Osteoporose beziehungsweise osteoporotischer Frakturen dar. Dies wurde in „case-control“-Studien beobachtet, deren Aussagekraft jedoch nicht sehr hoch ist.

1.4.9. Zusammenfassung der Medikamente mit OIP

Tabelle 5 zeigt eine Zusammenfassung der in Kapitel 1.4.1. - 1.4.6. beschriebenen Medikamente. Angeführt sind die in der Literatur gefundenen Angriffspunkte bezüglich der Beeinflussung des Knochenstoffwechsels (Wirkung auf den Knochen und Änderung der Laborparameter). Des Weiteren ist auch dargestellt, ob es dadurch zu einer Abnahme der Knochendichte oder zur Erhöhung des Frakturrisikos kommt. Ebenfalls sind die nach derzeitigem Wissenstand notwendige Dosis und die Dauer der Einnahme für sichtbare Veränderungen am Knochen angeführt. In der letzten Spalte wurde die dafür herangezogene Literatur nach den Kriterien in Abbildung 3 bewertet.

Medikamentengruppe	Wirkmechanismus	Änderung der Laborparameter	Abnahme der Knochendichte	Erhöhung des Frakturrisiko	Dosis, die notwendig ist um Veränderung am Knochen zu sehen bzw. Frakturrisiko zu erhöhen	Dauer der Einnahme, die notwendig ist um Veränderung am Knochen zu sehen bzw. Frakturrisiko zu erhöhen	Evidenzgrad der verwendeten Literatur
Glucocorticoide	<u>direkte Wirkung auf den Knochen:</u> Expression von RANKL ↑ Expression von OPG ↓ Apoptose-hemmende Wirkung auf Osteoklasten Osteoblasten-Apoptose begünstigt Osteocyten-Apoptose begünstigt <u>indirekte Wirkung:</u> Calciumabsorption ↓ Calciumtransport gestört renale Calciumausscheidung ↑ Typ I-Kollagen und IGF ↓ Wachstums- und Sexualhormone ↓ Muskelschwäche	Knochenumbau ↑ Osteocalcin ↓ „crosslaps“ ↑ Calcium ↓ PTH ↑	ja	ja	2,5 mg/Tag	< 3Monaten	I+
Protonenpumpenhemmer	Calciumabsorption ↓	Calcium ↓	nicht gesichert	ja	k. A.	> 7 Jahre	I-
Antikonvulsiva	Cytochrom P-450-Induktion Calciumabsorption ↓	Calcium ↓ Vitamin D ↓ AP ↑ PTH ↑	ja	ja	20 mg/kg/Tag (Tierversuch)	> 2 Jahre	II-
Schleifendiuretika	Calciumausscheidung ↑	Calcium im Urin ↑ PTH ↑	ja	nicht gesichert	k. A.	> 1 Jahr	I-
Schilddrüsenhormone	Osteoblasten-Aktivität ↑ Osteoklasten-Aktivität ↑ Calciumabsorption ↓ Calciumausscheidung ↑	Calcium ↓ Vitamin D ↓ PTH ↓	ja	nicht gesichert	120-170 µg/Tag	ca. 10 Jahre	II+
Vitamin K-Antagonisten	Vitamin K-vermittelte γ-Carboxylierung von Osteocalcin wird verhindert	Osteocalcin ↓	nicht signifikant	nein	k. A.	k. A.	II-

Tab. 5: Zusammenfassung: Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential

2. FRAGESTELLUNG UND METHODEN

2.1. Fragestellung

Osteoporose, die sowohl bei Männern als auch bei Frauen in fortschreitendem Alter vorkommt, stellt weltweit ein großes Gesundheitsproblem dar. Von Ärzten wird die Krankheit häufig unterschätzt, da die Behandlung anderer Erkrankungen oft im Vordergrund steht. Viele Patienten halten Osteoporose für eine Begleiterscheinung des Alterns und legen nicht viel Wert auf Prävention. Zahlreiche Risikofaktoren tragen zur Entstehung dieser Krankheit bei. Einer davon sind Medikamente, die den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen. Bei einer Reihe von Medikamenten ist die Wirkung auf den Knochenstoffwechsel bekannt, vielfach jedoch aus Tier- oder in vitro-Versuchen. Untersuchungen am Menschen fehlen oder sind lückenhaft. Da die Vorgänge im Körper komplex sind, gibt es individuelle Unterschiede in Bezug auf den Metabolismus vieler Pharmaka. Die Ernährung, Genetik und andere Risikofaktoren spielen dabei eine wichtige Rolle. Viele Arzneistoffe sind auch nicht genau untersucht, man findet widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur.

Ziel meiner Diplomarbeit:

- Erfassung von Arzneistoffen, die nach derzeitigem Wissensstand einen negativen Einfluss auf die Knochenstruktur haben, mit dem Schwerpunkt auf Medikamenten, die einer Langzeittherapie bedürfen und klinisch relevant sind
- Einteilung der dafür herangezogenen Literatur in Evidenzgrade
- Analyse der Beeinflussung des Knochenstoffwechsels durch diese Medikamente mittels biochemischer Parameter und DEXA

2.2. Methoden

2.2.1. Literaturrecherche

Den Beginn der Arbeit stellte eine umfassende Literaturrecherche auf der Basis Literaturdatenbanken (Embase, Medline) zur Datenlage betreffend Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potenzial dar. Der Schwerpunkt wurde auf den Wirkmechanismus dieser Medikamente gesetzt, um eine kritische Beurteilung der

Beeinflussung einzelner Medikamente auf den Knochenstoffwechsel zu ermöglichen. Das Ziel war es zu erkennen, welche biochemischen Parameter durch die einzelnen Arzneistoffe verändert werden und ob diese Veränderung ausreicht, um Effekte am Knochen zu sehen. Für einen besseren Überblick über die Aussagekraft der Studien, wurde die Literatur in Bezug auf Medikamente, die den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussen, zusätzlich in Evidenzgrade eingeteilt (Kapitel 1.4.8.).

2.2.2. Datenerhebung

Der praktische Teil der Arbeit fand in der akutgeriatrischen Abteilung eines Wiener Krankenhauses mit Schwerpunkt Osteologie/Rheumatologie statt. In dem Zeitraum von drei Monaten sollten alle Patienten, die in dieser Zeit auf der Station aufgenommen wurden, einem Osteoporose-Screening unterzogen werden. Dieses inkludierte ein Aufnahmegespräch (Qualeffo, SF-36-Aufnahme), Laboruntersuchungen, radiologische Untersuchungen (Röntgen, DEXA) und ein zusätzliches Gespräch bei der Entlassung (SF-36-Entlassung). Daten aus der Krankengeschichte und den Patientenbriefen, welche den Patienten bei der Entlassung mitgegeben wurden, wurden erfasst. Fehlende Daten wurden durch das Patientengespräch ergänzt.

Erhobene Daten:

- allgemeine Daten der Patienten
- Risikofaktoren für Osteoporose
- Ergebnisse der im Krankenhaus durchgeführten Laboruntersuchung
- Ergebnisse der im Krankenhaus durchgeführten radiologischer Untersuchungen
- derzeitige Medikation und die Medikation bei der Entlassung allgemein
- derzeitige Medikation und die Medikation bei der Entlassung in Zusammenhang mit Osteoporose

Die Daten wurden in elektronischer Form im SPSS und Microsoft Excel erfasst und anschließend ausgewertet. Die gesamte Medikation der Patienten wurde in eine Access-Datenbank eingetragen, wobei jedes Medikament in Bezug auf Dosierung, Stärke und Frequenz genau dokumentiert wurde.

3. ERGEBNISSE

3.1. Grunddaten der Patienten

In dem Zeitraum Februar bis Mai wurden 203 Patienten aufgenommen, von denen während dem Krankenhausaufenthalt vier verstorben sind und nicht in die Analyse miteinbezogen wurden. Von den 199 Patienten, die untersucht wurden, waren 149 (74,9%) weiblich und 50 (25,1%) männlich (Abbildung 4).

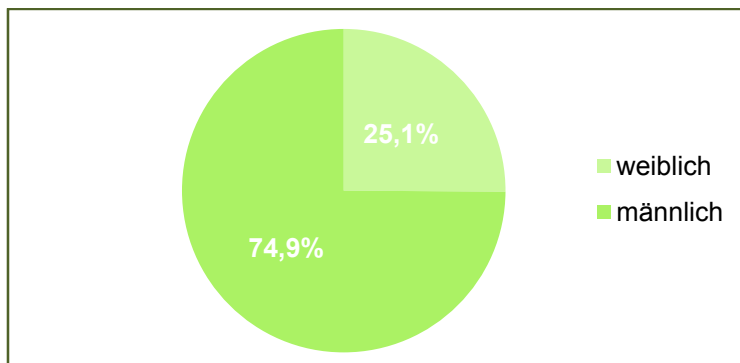


Abb. 4: Geschlecht

Tabelle 6 zeigt die für Alter, Körpergröße, Gewicht und BMI dokumentierten statistischen Parameter:

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw.
Alter (Jahre)						
Männer	N=50	75,2	77	55	95	10,373
Frauen	N=149	78,7	81	45	99	9,941
Gesamt	N=199	77,8	80	45	99	10,140
Größe (cm)						
Männer	N=49	174,9	174	167	188	5,302
Frauen	N=141	161,6	162	140	178	6,857
Gesamt	N=190	165,0	165	140	188	8,706
Gewicht (kg)						
Männer	N=49	77,9	76	42	148	17,465
Frauen	N=141	65,3	62	30	120	16,198
Gesamt	N=190	68,5	66	30	148	17,379
BMI						
Männer	N=49	25,5	24,1	14,5	50,6	5,700
Frauen	N=141	24,9	23,7	13,6	43,0	5,784
Gesamt	N=190	25,1	23,9	13,6	50,6	5,752

Tab. 6: Alter, Größe, Gewicht, BMI

3.2. Osteoporose-Screening

Die Patienten sollten einem Osteoporose-Screening unterzogen werden, welches sich aus radiologischen Untersuchungen (Röntgen, DEXA), sowie der Erfassung biochemischer Parameter zusammensetzt. Von den 199 Patienten wurden 151 Patienten (75,9%) tatsächlich untersucht (Abbildung 5):

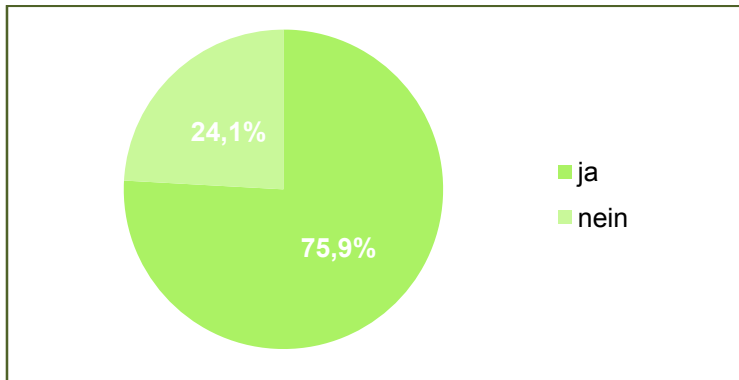


Abbildung 5: Untersuchung auf Osteoporose

Von diesen 151 Patienten, die untersucht wurden, erhielten 18 Patienten (11,9%) den Befund einer normalen Knochendichte, 20 Patienten (13,2%) hatten eine Osteopenie und 113 (74,8%) eine Osteoporose (Abbildung 6). In Abbildung 7 wird die im Krankenhaus gestellte Diagnose nach dem Geschlecht analysiert.

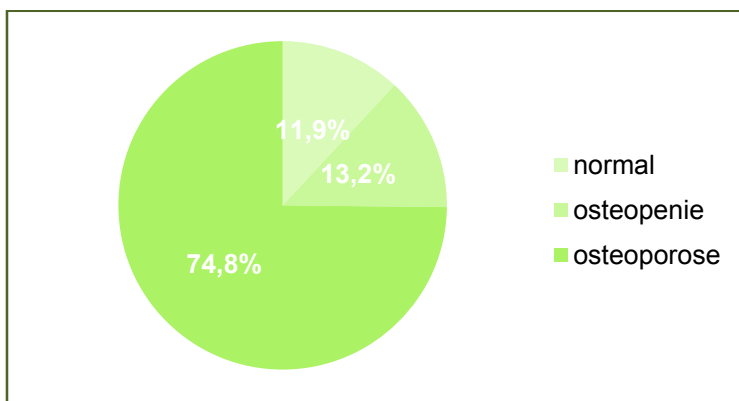


Abbildung 6: Diagnose im Krankenhaus

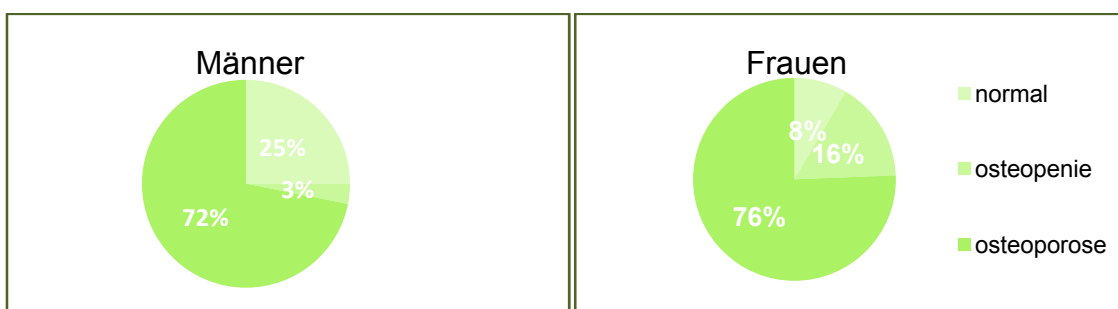


Abbildung 7: Diagnose im Krankenhaus nach Geschlecht

Von den 113 Patienten, bei denen während des Aufenthalts eine Osteoporose diagnostiziert wurde, war bei 57 Patienten (50,4%) zum Zeitpunkt der Aufnahme die Krankheit bekannt (Abbildung 8):

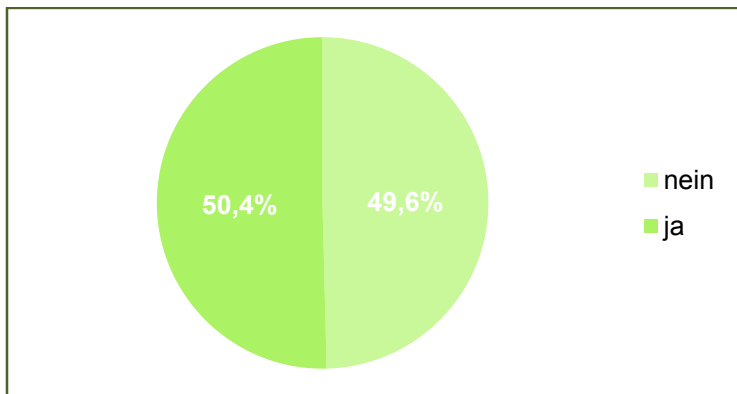


Abbildung 8: Krankheit bekannt zum Zeitpunkt der Aufnahme

Von den 113 Patienten, bei denen eine Osteoporose diagnostiziert wurde, erhielt auch die Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme eine Therapie (Abbildung 9):

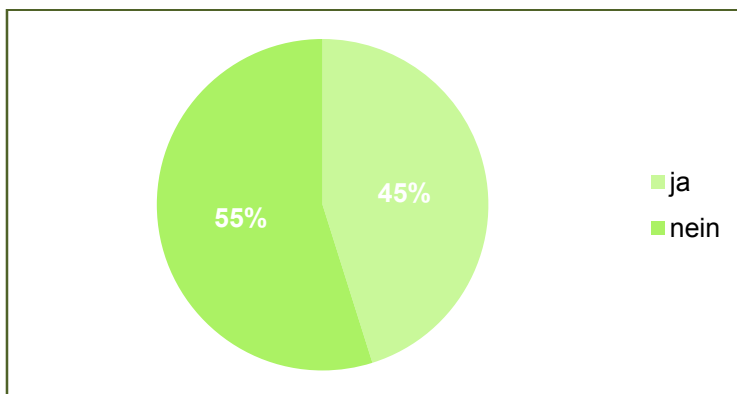


Abbildung 9: Osteoporose-Therapie zum Zeitpunkt der Aufnahme

Schwerwiegende Folgen der Krankheit Osteoporose sind osteoporotisch-bedingte Frakturen. Vom gesamten Patientenkollektiv (199 Patienten) war bei 76 Patienten (38,2%) eine Fraktur die Ursache für den Krankenhaus-Aufenthalt (Abbildung 10):

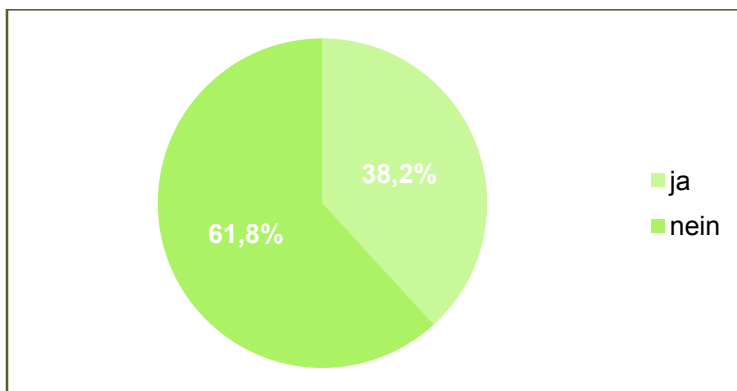


Abbildung 10: Fraktur als Grund für die Aufnahme

Die meisten Patienten (30,2%) wurden wegen einer Schenkelhalsfraktur aufgenommen (Abbildung 11), die häufigste Ursache für die Fraktur war ein adäquates Trauma (Abbildung 12):

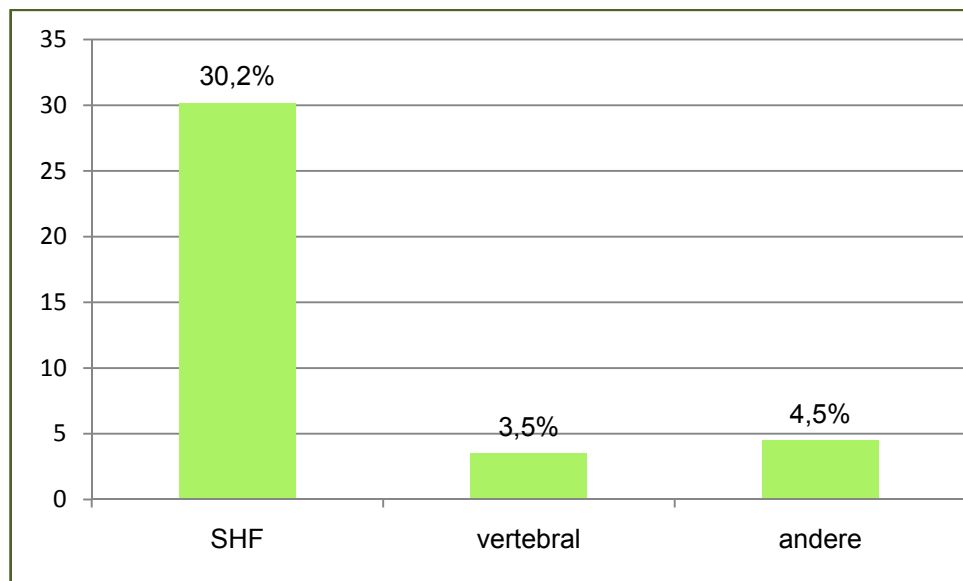


Abbildung 11: Lokalisation der Fraktur

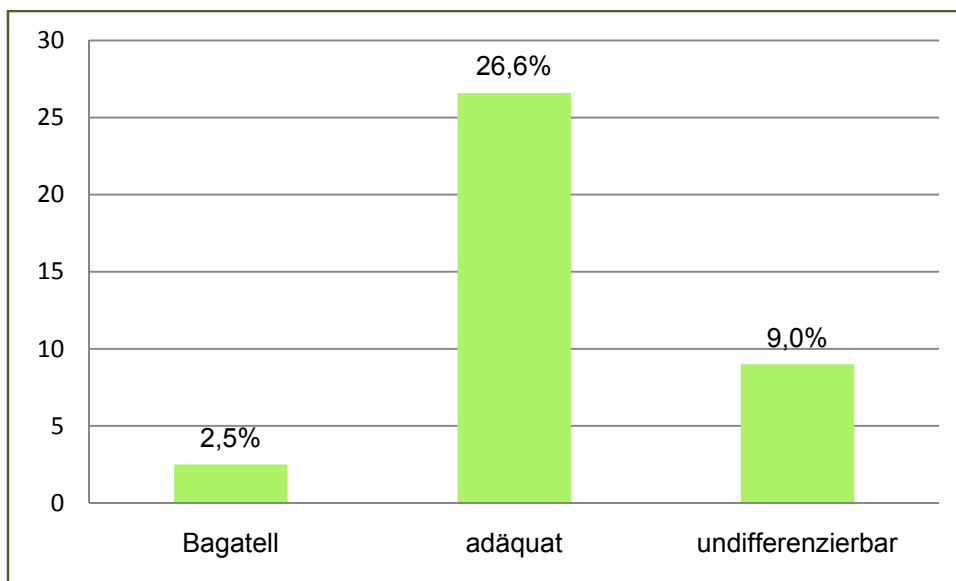


Abbildung 12: Frakturursache

Zahlreiche Risikofaktoren haben negativen Einfluss auf die Knochendichte und tragen zur Entstehung der Osteoporose bei. Tabelle 7 zeigt die Anzahl der Patienten mit den in Kapitel 1.3. beschriebenen Risikofaktoren für die Entstehung von Osteoporose, Abbildung 13 zeigt eine graphische Darstellung dieser Risikofaktoren:

Risikofaktoren	Häufigkeit N= 199	in Prozent (%)
Familienanamnese	15	6,6
Bewegungsarmut	166	72,8
niedrige Calcium und Vitamin D-Zufuhr	117	51,3
mangelnde Sonnenlichtexposition	168	73,7
Sturzgefährdung	139	61,0
Anamnestische Frakturen	83	36,4
Rauchen	31	13,6
Alkohol	18	7,9
Menopause < 45	19	8,3
Hyperparathyreoidismus	4	1,8
Schilddrüsenüberfunktion	8	3,5
Anorexia nervosa	1	0,4
Chronische Lebererkrankungen	5	2,2
Chronische Darmerkrankungen	1	0,4
Nierenerkrankungen	27	11,8
CP	17	7,5
COPD	22	9,6
Diabetes	44	19,3
Rezidivierende Durchfälle	7	3,1

Tab. 7: Risikofaktoren für Osteoporose

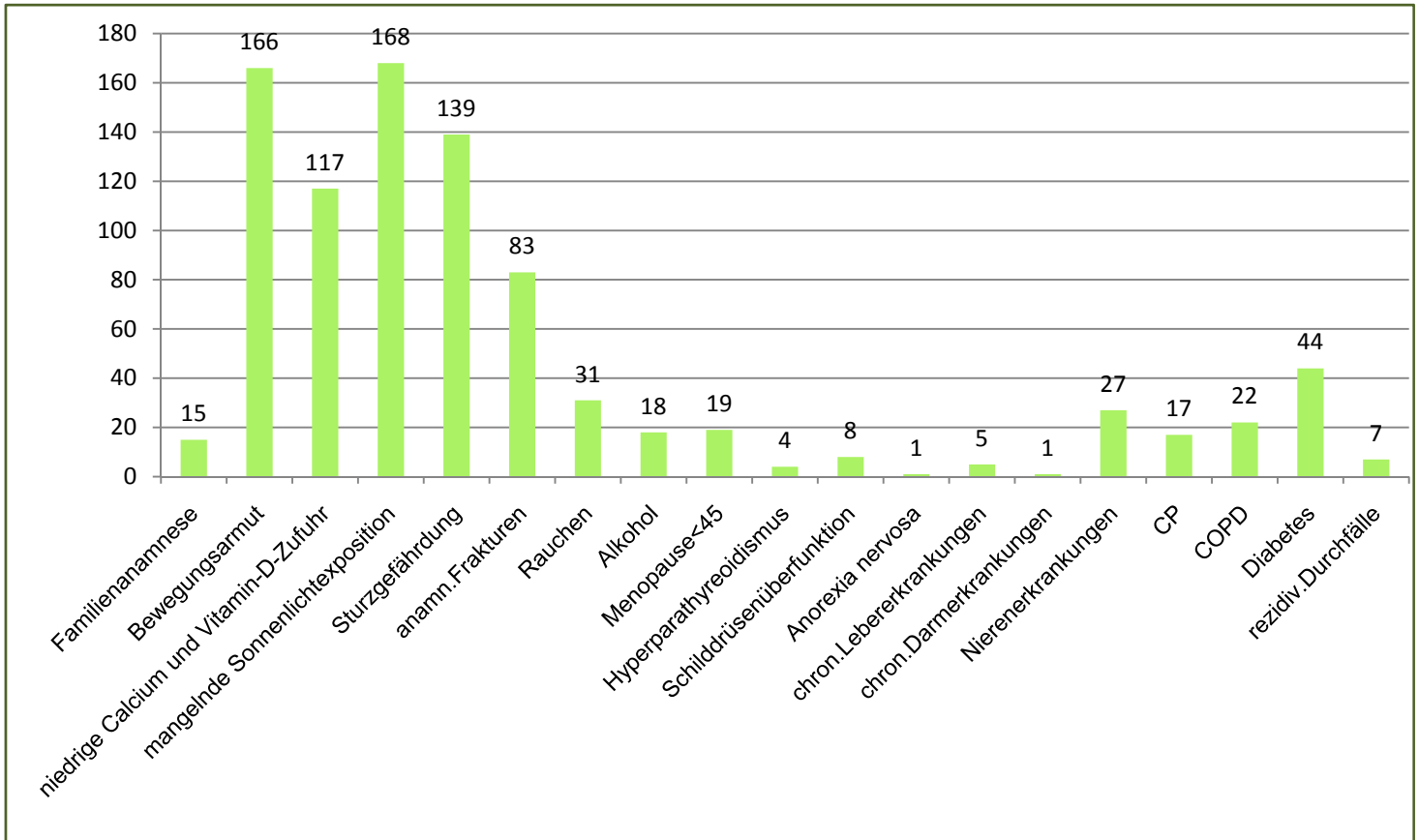


Abbildung 13 : Risikofaktoren für Osteoporose

3.3. Analyse der radiologischen Untersuchungen

DEXA-Scan

Die auf der Station aufgenommenen Patienten wurden im Rahmen des Osteoporose-Screenings einer Knochendichtemessung mittels DEXA unterzogen. Eine Messung am Schenkelhals (SH) war bei 95 Patienten möglich, an der Lendenwirbelsäule (LWS) nur bei 35 Patienten. Verglichen wurden die Werte der Patienten, die eine Osteoporose-Therapie bei der Aufnahme erhielten (siehe Abbildung 8 und 9) mit den Werten der Patienten, die keine Osteoporose-Therapie erhielten. Im Durchschnitt hatten Frauen sowohl am SH, als auch an der LWS, eine niedrigere Knochendichte als Männer (Tab. 8):

	Geschlecht	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
SH							
mit Therapie	Männer	N=6	-1,9	-2,1	-3,2	-0,5	0,987
	Frauen	N=29	-2,7	-2,4	-5,6	-1,3	1,008
	Gesamt	N=35	-2,5	-2,3	-5,6	-0,5	1,029
ohne Therapie	Männer	N=14	-1,8	-1,9	-3,2	-0,2	1,073
	Frauen	N=46	-2,5	-2,6	-4,5	0,6	0,952
	Gesamt	N=60	-2,4	-2,5	-4,5	0,6	1,025
LWS							
mit Therapie	Männer	N=0	-	-	-	-	-
	Frauen	N=14	-3,0	-2,6	-5,8	-1,7	1,326
	Gesamt	N=14	-3,0	-2,6	-5,8	-1,7	1,326
ohne Therapie	Männer	N=5	-1,7	-1,4	-3,3	-0,3	1,234
	Frauen	N=16	-2,5	-2,9	-4,6	0,0	1,140
	Gesamt	N=21	-2,3	-2,7	-4,6	0,0	1,179

Tab. 8: T-Score an SH und LWS analysiert nach Geschlecht

Tabelle 9 zeigt die ermittelten T-Scores analysiert nach dem Alter der Patienten, eingeteilt in fünf Gruppen:

	Alter	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
SH							
mit Therapie	50-59	N=2	-3,2	-3,2	-4,2	-2,2	1,414
	60-69	N=4	-2,3	-2,2	-2,8	-1,8	0,420
	70-79	N=14	-2,7	-2,5	-5,6	-1,3	1,165
	80-89	N=14	-2,2	-2,2	-3,5	-0,5	0,842
	90-99	N=1	-4,5	-4,5	-4,5	-4,5	-
ohne Therapie	50-59	N=4	-1,5	-1,7	-2,3	-0,3	0,909
	60-69	N=11	-1,4	-1,9	-2,8	0,6	1,087
	70-79	N=14	-2,4	-2,7	-3,9	-1,0	0,871
	80-89	N=26	-2,7	-2,7	-4,5	-0,8	0,808
	90-99	N=5	-3,4	-3,4	-4,2	-2,5	0,606
LWS							
mit Therapie	50-59	N=0	-	-	-	-	-
	60-69	N=3	-2,4	-2,2	-3,3	-1,8	0,777
	70-79	N=7	-3,6	-2,9	-5,8	-2,1	1,502
	80-89	N=4	-2,4	-2,0	-3,9	-1,7	1,013
	90-99	N=0	-	-	-	-	-
ohne Therapie	50-59	N=4	-1,6	-1,6	-2,9	-0,3	1,074
	60-69	N=5	-2,0	-2,3	-2,9	0,0	1,128
	70-79	N=6	-2,6	-3,2	-3,4	-1,0	1,068
	80-89	N=5	-2,8	-2,9	-4,6	-0,5	1,469
	90-99	N=1	-3,2	-3,2	-3,2	-3,2	-

Tab. 9: T-Score an SH und LWS analysiert nach Alter

In der nachfolgenden Tabelle (Tab. 10) wurden die Werte des DEXA-Scans nach der im Krankenhaus gestellten Diagnose analysiert. Die Patienten mit der Diagnose Osteoporose hatten die niedrigste Knochendichte:

	Diagnose	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
SH							
mit Therapie	normal	N=0	-	-	-	-	-
	Osteopenie	N=6	-1,9	-2,0	-2,4	-1,3	0,424
	Osteoporose	N=29	-2,7	-2,5	-5,6	-0,5	1,071
ohne Therapie	normal	N=5	-0,2	-0,3	-0,6	0,6	0,460
	Osteopenie	N=10	-1,7	-1,8	-2,1	-1,0	0,365
	Osteoporose	N=45	-2,7	-2,7	-4,5	-0,8	0,748
LWS							
mit Therapie	normal	N=0	-	-	-	-	-
	Osteopenie	N=1	-2,4	-2,4	-2,4	-2,4	-
	Osteoporose	N=13	-3,1	-2,7	-5,8	-1,7	1,368
ohne Therapie	normal	N=2	-0,2	-0,2	-0,3	0,0	0,212
	Osteopenie	N=6	-1,8	-2,0	-2,4	-0,5	0,723
	Osteoporose	N=13	-2,9	-3,0	-4,6	-1,0	0,880

Tab. 10: T-Score an SH und LWS analysiert nach Diagnose

3.4. Analyse der biochemischen Parameter

Im Folgenden werden die in Kapitel 1.2.4.1. beschriebenen biochemischen Parameter analysiert. Die im Krankenhaus geltenden Referenzwerte sind in Tabelle 11 zusammengefasst:

Referenzwerte	
Calcium	2,0-2,7 mmol/l
PTH	10-65 pg/ml
„crosslaps“	88-366 pg/ml
Osteocalcin	5-16 ng/ml
25OH-Vit D	>50 nmol/l
AP-Knochenmasse	15,0-41,3 U/l
Calcium-Harn	2,5-4,4 mmol/l

Tab. 11: Referenzwerte der im KH gemessenen Laborparameter

3.4.1. „crosslaps“-Marker des Knochenabbaus

In den folgenden drei Tabellen sieht man die gemessenen Spiegel an „crosslaps“ aufgegliedert nach Geschlecht (Tab. 12), Diagnose (Tab. 13) und Alter (Tab. 14) der Patienten. Wieder wurden die Werte der Patienten, die vor der Aufnahme ins Krankenhaus eine Osteoporose-Therapie erhielten, und die Werte der Patienten, die vor der Aufnahme keine Therapie erhielten, gesondert analysiert. Auffallend ist, dass Frauen die höheren „crosslaps“-Werte aufweisen und dass die Werte mit dem Alter zunehmen.

	Geschlecht	Anzahl N=141	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
mit Therapie	Männer	N=13	582,8	467,6	113,1	1389,0	414,782
	Frauen	N=38	431,8	403,1	42,1	1045,0	258,120
	Gesamt	N=51	470,3	429,0	42,1	1389,0	308,242
ohne Therapie	Männer	N=21	687,7	599,5	27,6	1384,0	393,309
	Frauen	N=69	797,2	702,9	141,7	1901,0	393,684
	Gesamt	N=90	771,7	679,1	27,6	1901,0	394,141

Tab. 12: „crosslaps“ analysiert nach Geschlecht

	Diagnose	Anzahl N=125	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
mit Therapie	normal	N=0	-	-	-	-	-
	Osteopenie	N=6	369,7	252,9	163,0	982,1	305,574
	Osteoporose	N=43	479,8	438,9	42,1	1389,0	310,547
ohne Therapie	normal	N=10	404,6	376,3	27,6	716,8	210,559
	Osteopenie	N=10	533,2	464,1	212,2	1263,0	279,125
	Osteoporose	N=56	835,8	829,2	141,7	1730,0	363,046

Tab. 13: „crosslaps“ analysiert nach Diagnose im KH

	Alter	Anzahl N=131	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
mit Therapie	50-59	N=2	279,6	279,6	113,1	446,1	235,467
	60-69	N=8	380,6	399,9	42,1	697,4	224,862
	70-79	N=16	503,6	423,0	110,3	1389,0	356,386
	80-89	N=22	508,0	430,6	180,5	1240,0	293,936
	90-99	N=3	382,5	197,3	50,2	899,9	454,106
ohne Therapie	50-59	N=5	613,5	435,8	277,2	1266,0	391,446
	60-69	N=10	740,6	547,4	27,6	1901,0	572,512
	70-79	N=24	763,8	640,2	145,7	1498,0	364,757
	80-89	N=42	798,7	753,3	141,7	1730,0	395,120
	90-99	N=9	789,2	685,6	524,7	1428,0	281,168

Tab. 14: „crosslaps“ analysiert nach Alter der Patienten

Tabelle 15 zeigt, dass der Großteil der Patienten mit Therapie (58,8%) erhöhte Werte an „crosslaps“ hatte, was auf einen gesteigerten Knochenumbau hinweist. Bei 37,3% der Patienten lagen die Werte im Normalbereich und bei 3,9% sogar darunter. Bei Patienten ohne Therapie konnte man erkennen, dass nahezu alle Patienten (89%) erhöhte Werte hatten:

„crosslaps“ 88-366pg/ml	mit Therapie N=51	in Prozent	ohne Therapie N=90	in Prozent
<88	2	3,9%	1	1,1%
88-366	19	37,3%	9	10,0%
>366	30	58,8%	80	88,9%

Tab.15: „Crosslaps“: Referenzbereich

3.4.2. Osteocalcin-Marker des Knochenaufbaus

Die Menge an Osteocalcin wurde ebenfalls bei 141 Patienten bestimmt. In den folgenden drei Tabellen sieht man die gemessenen Spiegel an Osteocalcin unterteilt in Geschlecht (Tab. 16), Diagnose (Tab. 17) und Alter (Tab. 18) der Patienten:

	Geschlecht	Anzahl N=141	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
mit Therapie	Männer	N=13	27,8	23,1	11,2	60,7	16,713
	Frauen	N=38	18,9	16,1	4,1	53,7	10,253
	Gesamt	N=51	21,2	18,0	4,1	60,7	12,663
ohne Therapie	Männer	N=21	22,6	18,7	7,9	47,0	11,830
	Frauen	N=69	27,8	26,2	3,6	105,2	16,623
	Gesamt	N=90	26,6	24,6	3,6	105,2	15,733

Tab. 16: Osteocalcin analysiert nach Geschlecht

	Diagnose	Anzahl N=125	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
mit Therapie	normal	N=0	-	-	-	-	-
	Osteopenie	N=6	22,9	18,3	11,1	53,7	15,626
	Osteoporose	N=43	20,2	17,2	4,1	60,7	11,285
ohne Therapie	normal	N=10	19,7	17,9	7,9	32,3	8,755
	Osteopenie	N=10	27,8	28,1	5,8	78,7	20,844
	Osteoporose	N=56	27,8	24,6	7,7	105,2	15,626

Tab. 17: Osteocalcin analysiert nach Diagnose im KH

	Alter	Anzahl N=141	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
mit Therapie	50-59	N=2	15,1	15,1	12,1	18,0	4,172
	60-69	N=8	22,2	22,8	11,8	31,3	6,736
	70-79	N=16	21,6	16,1	4,1	60,7	15,660
	80-89	N=22	21,4	16,7	6,4	57,9	13,383
	90-99	N=3	19,1	23,1	9,4	24,9	8,477
ohne Therapie	50-59	N=5	30,6	28,0	14,8	45,6	12,963
	60-69	N=10	33,1	27,3	7,9	78,7	20,994
	70-79	N=24	24,2	24,9	8,0	41,9	10,573
	80-89	N=42	26,3	23,6	3,6	105,2	17,313
	90-99	N=9	24,9	21,5	6,4	58,9	15,248

Tab. 18: Osteocalcin analysiert nach Alter der Patienten

Bei dem Großteil der Patienten, sowohl mit Therapie, als auch ohne Therapie, war der gemessene Osteocalcin-Wert erhöht. Zusammen mit den stark erhöhten „crosslaps“-Werten (Tab. 15) deutet das auf einen gesteigerten Knochenumbau hin (Tab. 19).

Osteocalcin 5-16 ng/ml	mit Therapie N=51	in Prozent	ohne Therapie N=90	in Prozent
<5	1	2,0%	1	1,1%
5-16	22	43,1%	23	25,6%
>16	28	54,9%	66	73,3%

Tab. 19: Osteocalcin: Referenzwert

Abbildung 14 zeigt die Korrelation zwischen den gemessenen „crosslaps“ und Osteocalcin Werten. Bei dem Großteil der Patienten waren beide Werte erhöht, was auf eine erhöhte Knochenumbaurate hinweist. Mit großer Wahrscheinlichkeit überwiegt jedoch der Knochenabbau die Knochenneubildung und das wird auch als „high turnover“-Osteoporose bezeichnet.

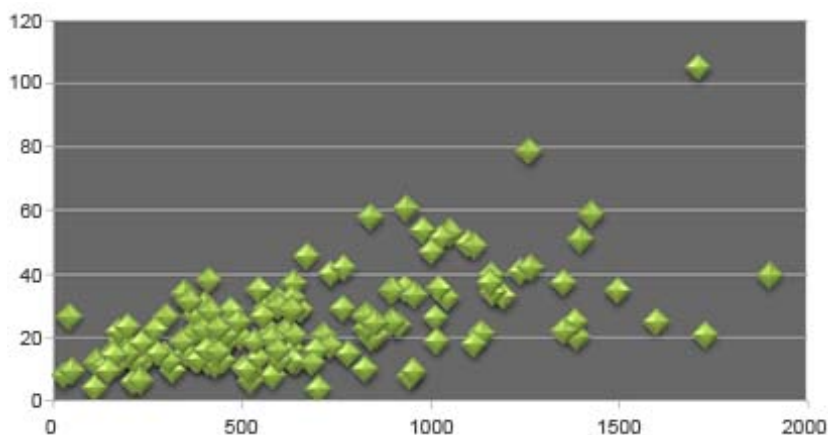


Abbildung 14: Korrelation: „crosslaps“-Osteocalcin

3.4.3. Knochenspezifische Alkalische Phosphatase-Marker des Knochenaufbaus

Die Messung der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase konnte bei 119 Patienten durchgeführt werden. In den folgenden drei Tabellen sind die gemessenen Werte analysiert nach Geschlecht (Tab. 20), Diagnose (Tab. 21) und Alter (Tab. 22) der Patienten dargestellt:

	Geschlecht	Anzahl N=119	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
mit Therapie	Männer	N=10	33,3	30,0	17,4	56,5	10,806
	Frauen	N=29	27,9	26,0	10,6	44,5	11,086
	Gesamt	N=39	29,3	29,4	10,6	56,5	11,126
ohne Therapie	Männer	N=20	37,3	26,9	10,2	140,2	33,134
	Frauen	N=60	35,7	25,9	8,0	139,8	25,368
	Gesamt	N=80	36,1	26,4	8,0	140,2	27,297

Tab. 20: Knochenspezifische Alkalische Phosphatase analysiert nach Geschlecht

	Diagnose	Anzahl N=108	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
mit Therapie	normal	N=0	-	-	-	-	-
	Osteopenie	N=3	22,8	19,4	13,5	35,5	11,387
	Osteoporose	N=35	29,9	29,9	10,6	56,5	11,255
ohne Therapie	normal	N=8	20,9	21,6	16,4	24,9	3,179
	Osteopenie	N=9	20,4	20,1	8,0	39,6	8,895
	Osteoporose	N=53	40,3	30,8	10,2	140,2	28,876

Tab. 21: Knochenspezifische Alkalische Phosphatase analysiert nach Diagnose im KH

	Alter	Anzahl N=119	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
mit Therapie	50-59	N=2	40,9	40,9	25,3	56,5	22,062
	60-69	N=7	28,7	29,4	13,5	44,5	13,076
	70-79	N=9	31,1	34,8	12,2	43,4	10,296
	80-89	N=18	27,9	27,5	10,6	44,4	10,380
	90-99	N=3	25,9	29,9	16,3	31,6	8,386
ohne Therapie	50-59	N=4	27,6	24,6	21,4	39,6	8,369
	60-69	N=8	31,6	23,8	16,4	88,6	23,656
	70-79	N=19	41,0	25,9	8,0	140,2	36,666
	80-89	N=40	36,6	27,4	12,3	139,8	27,063
	90-99	N=9	31,6	29,0	21,2	54,2	10,391

Tab. 22: Knochenspezifische Alkalische Phosphatase analysiert nach Alter der Patienten

Die gemessenen Werte der knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase lagen bei einem Großteil der Patienten (71,1%), die eine Therapie erhielten, im Normalbereich. Bei 15,8% der Patienten wurden Werte über, bei 13,2% unter dem Referenzbereich gemessen. Beim Großteil der Patienten ohne Therapie (71,3%) lagen die Werte ebenfalls im Normalbereich (Tab. 23):

Knochenspezifische AP 15-41,3 U/L	mit Therapie N=38	in Prozent	ohne Therapie N=80	in Prozent
<15	5	13,2%	4	5,0%
15-41,3	27	71,1%	57	71,3%
>41,3	6	15,8%	19	23,8%

Tab. 23: Knochenspezifische Alkalische Phosphatase: Referenzbereich

3.4.4. Vitamin D

Der Vitamin D-Spiegel wurde bei 142 Patienten gemessen und in den folgenden drei Tabellen nach Geschlecht (Tab. 24), Diagnose (Tab. 25) und Alter (Tab. 26) der Patienten analysiert. Bei Frauen wurden niedrigere Vitamin D-Spiegel gemessen und auffallend ist auch, dass die Werte mit höherem Alter abnehmen.

	Geschlecht	Anzahl N=142	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
mit Therapie	Männer	N=13	53,2	53,7	26,6	94,3	19,805
	Frauen	N=38	44,0	45,9	10,0	103,5	21,528
	Gesamt	N=51	46,3	47,0	10,0	103,5	21,291
ohne Therapie	Männer	N=21	35,0	28,0	10,5	68,3	17,729
	Frauen	N=70	26,4	24,6	10,0	78,5	14,519
	Gesamt	N=91	28,4	26,2	10,0	78,5	15,647

Tab. 24: Vitamin D analysiert nach Geschlecht

	Diagnose	Anzahl N=125	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
mit Therapie	normal	N=0	-	-	-	-	-
	Osteopenie	N=6	57,4	57,1	23,5	103,5	26,578
	Osteoporose	N=43	45,1	46,2	10,0	94,3	20,641
ohne Therapie	normal	N=10	32,6	33,7	10,0	65,2	19,966
	Osteopenie	N=10	29,3	29,7	10,0	54,6	16,351
	Osteoporose	N=56	27,0	27,7	10,0	68,3	12,838

Tab. 25: Vitamin D analysiert nach Diagnose im KH

	Alter	Anzahl N=142	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
mit Therapie	50-59	N=2	84,2	84,2	74,0	94,3	14,354
	60-69	N=8	44,0	45,9	25,2	61,1	11,820
	70-79	N=16	42,7	40,9	10,0	103,5	24,146
	80-89	N=22	46,8	51,4	10,0	78,5	21,032
	90-99	N=3	43,8	47,7	29,9	53,7	12,378
ohne Therapie	50-59	N=6	34,8	33,2	10,0	54,6	17,531
	60-69	N=10	38,1	42,7	10,0	65,2	19,092
	70-79	N=24	25,4	24,7	10,0	68,3	15,862
	80-89	N=42	27,0	26,1	10,0	78,5	14,802
	90-99	N=9	27,6	29,2	12,6	40,8	11,000

Tab. 26: Vitamin D analysiert nach Alter der Patienten

Tabelle 27 zeigt den Referenzbereich des gemessenen Vitamin D-Spiegels. Die Werte unter dem Normalbereich werden unterteilt in hochgradigen Vitamin D-Mangel, Vitamin D-Mangel und Vitamin D-Insuffizienz (Bröll et al., 2007). Bei den meisten Patienten mit Therapie (43,1%) lag der Vitamin D-Spiegel im Normalbereich, 41,2% der Patienten hatten eine Vitamin D-Insuffizienz. Die meisten Patienten ohne Therapie hatten einen Vitamin D-Mangel, bei 17,6% konnte sogar ein hochgradiger Vitamin D-Mangel festgestellt werden.

Vitamin D (nmol/l)	Definition	mit Therapie N=51	In Prozent	ohne Therapie N=91	in Prozent
<10	hochgradiger Vitamin D-Mangel	3	5,9%	16	17,6%
10-25	Vitamin D-Mangel	5	9,8%	27	29,7%
25-50	Vitamin D-Insuffizienz	21	41,2%	39	42,9%
>50	Normalbereich	22	43,1%	9	9,9%

Tab. 27: Vitamin D: Referenzbereich

3.4.5. Parathormon

Bei 139 Patienten wurde der Parathormon-Spiegel gemessen. In den folgenden drei Tabellen wurden die Werte analysiert nach Geschlecht (Tab. 28), Diagnose (Tab. 29) und Alter (Tab. 30) der Patienten:

	Geschlecht	Anzahl N=139	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
mit Therapie	Männer	N=12	55,2	44,5	23,8	160,7	36,576
	Frauen	N=36	57,1	48,6	19,9	155,1	30,691
	Gesamt	N=48	56,7	47,1	19,9	160,7	31,863
ohne Therapie	Männer	N=20	46,7	43,7	20,1	82,6	16,620
	Frauen	N=71	81,8	57,2	18,9	574,4	96,850
	Gesamt	N=91	74,1	53,5	18,9	574,4	86,986

Tab. 28: Parathormon analysiert nach Geschlecht

	Diagnose	Anzahl N=122	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
mit Therapie	normal	N=0	-	-	-	-	-
	Osteopenie	N=6	47,0	49,2	26,2	62,7	12,387
	Osteoporose	N=40	58,3	46,5	19,9	160,7	34,308
ohne Therapie	normal	N=9	104,8	60,6	22,0	451,0	135,159
	Osteopenie	N=10	69,0	65,7	31,5	131,1	28,680
	Osteoporose	N=57	73,9	53,0	18,9	574,4	94,516

Tab. 29: Parathormon analysiert nach Diagnose im KH

	Alter	Anzahl N=139	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
mit Therapie	50-59	N=2	69,8	69,8	66,8	72,7	4,172
	60-69	N=7	49,3	46,2	28,4	79,1	16,006
	70-79	N=16	68,2	47,2	26,2	160,7	45,627
	80-89	N=21	48,8	41,7	19,9	103,4	23,078
	90-99	N=2	59,1	59,1	51,2	66,9	11,102
ohne Therapie	50-59	N=6	51,7	52,2	29,9	72,6	14,467
	60-69	N=11	132,2	52,8	31,5	574,4	190,384
	70-79	N=24	63,5	46,7	20,1	240,3	48,939
	80-89	N=41	70,6	57,4	18,9	496,9	71,708
	90-99	N=9	62,0	44,4	40,9	161,9	38,687

Tab. 30: Parathormon analysiert nach Alter der Patienten

Tabelle 31 zeigt, dass die gemessenen Serum-Spiegel von Parathormon bei dem Großteil der Patienten im Normalbereich lagen (68,8% bei Patienten mit Therapie und 69,2% bei Patienten ohne Therapie). Kein Patient hatte Werte unter 10 pg/ml.

PTH 10-65 pg/ml	mit Therapie N=48	in Prozent	ohne Therapie N=91	in Prozent
<10	0	0,0%	0	0,0%
10-65	33	68,8%	63	69,2%
>65	15	31,3%	28	30,8%

Tab. 31: Parathormon: Referenzbereich

3.5. Analyse der Medikation

Die gesamte Medikation der Patienten wurde sowohl bei der Aufnahme, als auch bei der Entlassung erfasst und in eine Datenbank eingetragen. Bei der Auswertung dieser Datenbank ergab sich eine Summe von 1538 Medikamenten, die bei der Aufnahme verzeichnet wurden und 1928 Medikamenten, die bei der Entlassung verschrieben wurden (Tab. 32). Abbildung 15 zeigt eine graphische Darstellung der Medikamente, die pro Patient verschrieben wurden.

Aufnahme			Entlassung			
	Häufigkeit	In %	Gesamt	Häufigkeit	In %	Gesamt
0	3	1,5	0	1	0,5	0
1	4	2	4	1	0,5	1
2	4	2	8	2	1	4
3	10	5	30	5	2,5	15
4	20	10,1	80	10	5	40
5	11	5,5	55	10	5	50
6	22	11,1	132	7	3,5	42
7	23	11,6	161	9	4,5	63
8	23	11,6	184	27	13,6	216
9	15	7,5	135	29	14,6	261
10	21	10,6	210	21	10,6	210
11	19	9,5	209	14	7	154
12	9	4,5	108	26	13,1	312
13	4	2	52	10	5	130
14	5	2,5	70	10	5	140
15	1	0,5	15	3	1,5	45
16	3	1,5	48	5	2,5	80
17	0	0	0	2	1	34
18	1	0,5	18	4	2	72
19	1	0,5	19	1	0,5	19
20	0	0	0	2	1	40
Total	199	100	1538	Total	199	1928

Tab. 32: Anzahl Medikamente pro Patient: Aufnahme-Entlassung

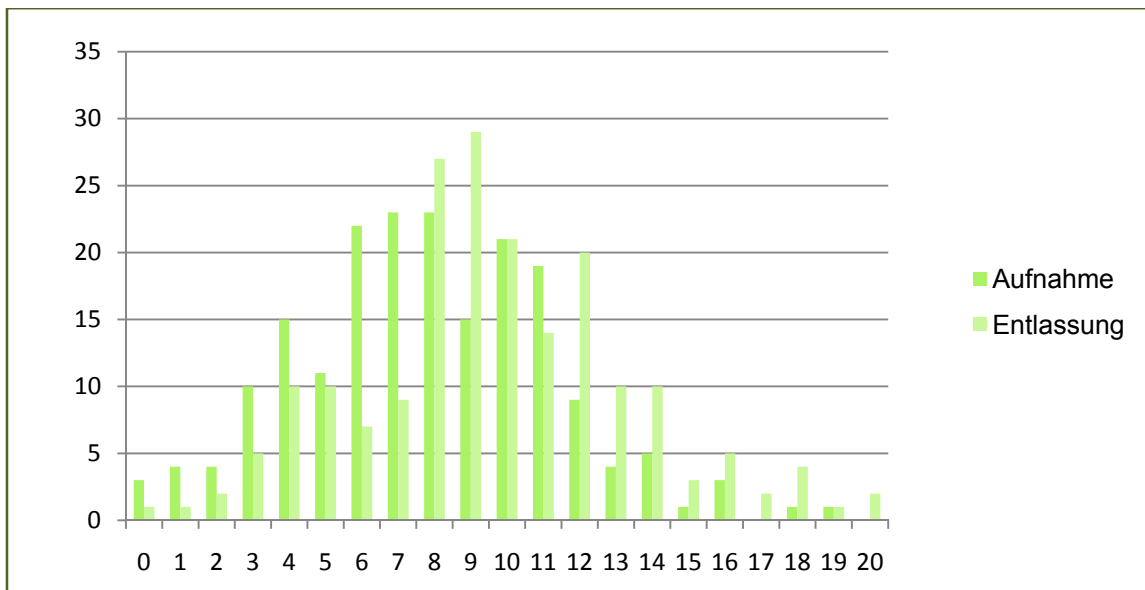


Abbildung 15: Anzahl Medikamente pro Patient: Aufnahme-Entlassung

Tabelle 33 zeigt die durchschnittliche Anzahl der verschriebenen Medikamente bei der Aufnahme (7,7) sowie bei der Entlassung (9,7):

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
Aufnahme	N=199	7,7	8	0	19	3,520
Entlassung	N=199	9,7	9	1	20	3,715

Tab.33: Anzahl Medikamente pro Patient: statistische Parameter

Die Differenz der Medikamente pro Patient bei der Aufnahme und der Entlassung ist aus Tabelle 34 ersichtlich, eine graphische Darstellung zeigt Abbildung 16. Prozentuell gesehen wurden den meisten Patienten (20,6%) bei der Entlassung zwei Medikamente mehr verschrieben im Vergleich zur Aufnahme:

Anzahl Medikamente Differenz	PATIENTEN GESAMT	
	Häufigkeit	in%
-5	1	0,5
-4	1	0,5
-3	3	1,5
-2	11	5,5
-1	17	8,5
0	25	12,6
1	27	13,6
2	41	20,6
3	28	14,1
4	14	7,0
5	12	6,0
6	8	4,0
7	5	2,5
8	3	1,5
9	1	0,5
10	1	0,5
11	1	0,5

Tab. 34: Anzahl Medikamente pro Patient: Differenz Aufnahme-Entlassung

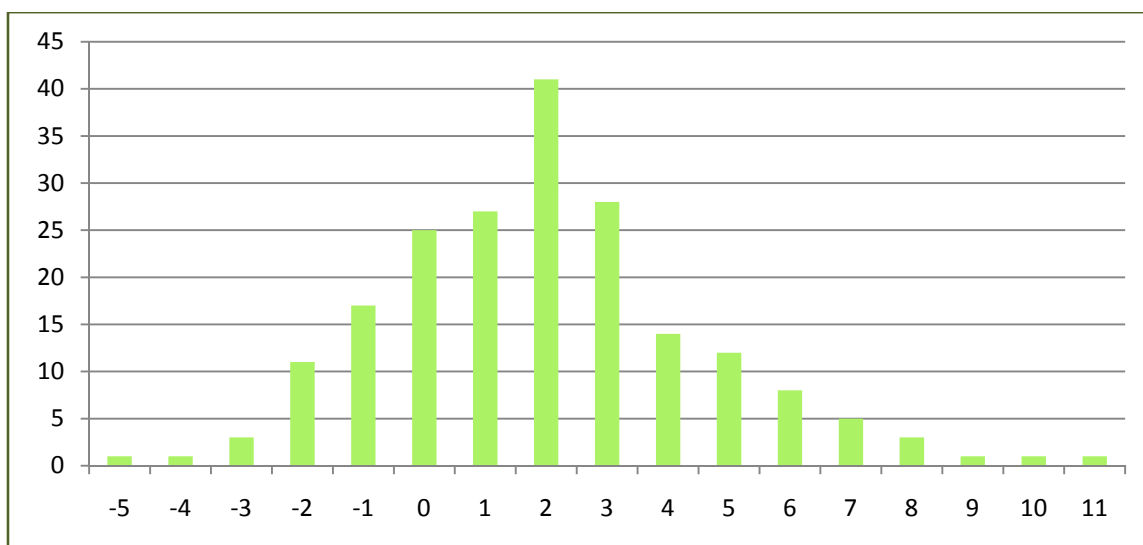


Abbildung 16: Anzahl Medikamente pro Patient: Differenz Aufnahme-Entlassung

Interessant war die Analyse der Medikamente nach der im KH gestellten Diagnose im Hinblick auf Osteoporose. Tabelle 34 zeigt, dass bei der Aufnahme Patienten mit der Diagnose normal die höchste Anzahl an Medikamente erhielten, die Zahl bei der Entlassung jedoch bei Osteoporose-Patienten am größten war. Wahrscheinlich hängt das mit der hohen Zahl an neu entdeckten Osteoporose-Fällen im Krankenhaus und der damit verbundenen Osteoporose-Entlassungstherapie zusammen.

	Anzahl N=113	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
Aufnahme						
normal	N = 18	8,5	8,5	3	16	4,396
Osteopenie	N = 20	6,4	6	0	18	4,246
Osteoporose	N = 113	7,9	8	0	19	3,202
Entlassung						
normal	N = 18	9,7	10	3	18	4,201
Osteopenie	N = 20	8,7	9	2	16	3,526
Osteoporose	N = 113	10,4	10	1	20	3,455

Tab. 35: Anzahl Medikamente pro Patient analysiert nach Diagnose

3.6. Analyse der Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential

In diesem Kapitel ist die Auswertung der Medikations-Datenbank im Hinblick auf Medikamente mit potentiell Osteoporose-induzierender Wirkung (Kapitel 1.4.1.-1.4.6) zu sehen. Analysiert wurden jene Patienten, die OIP bei der Aufnahme erhielten. GC wurden 24 Patienten verschrieben, 142 erhielten Protonenpumpenhemmer, 13 Antikonvulsiva, 27 Schilddrüsenhormone, 46 Schleifendiuretika und bei 17 Patienten wurde eine Einnahme von Vitamin K-Antagonisten dokumentiert (Abbildung 17):

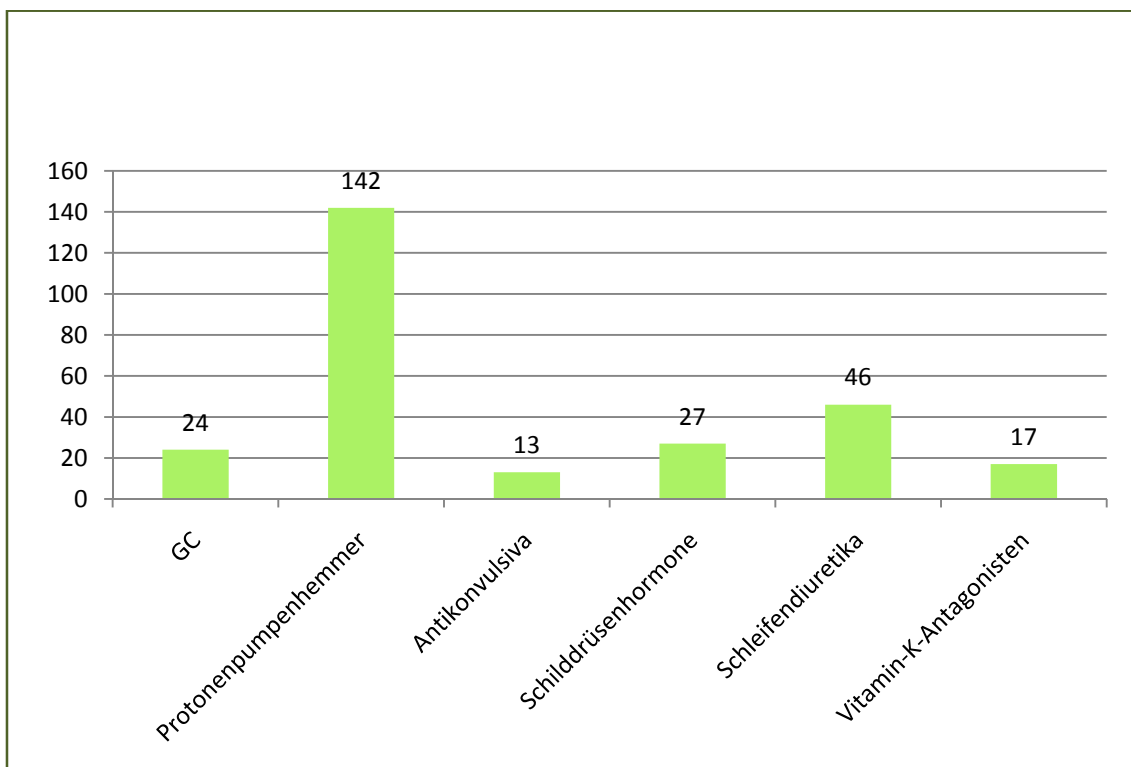


Abbildung 17: Anzahl der Patienten, die Medikamente mit OIP nehmen

Die Abbildungen 18a-18f zeigt prozentuell die Anzahl der Patienten, denen Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential verschrieben wurden, analysiert nach der Diagnose. In jeder Arzneistoffgruppe erhielten Osteoporose-Patienten die höchste Anzahl an Medikamenten:

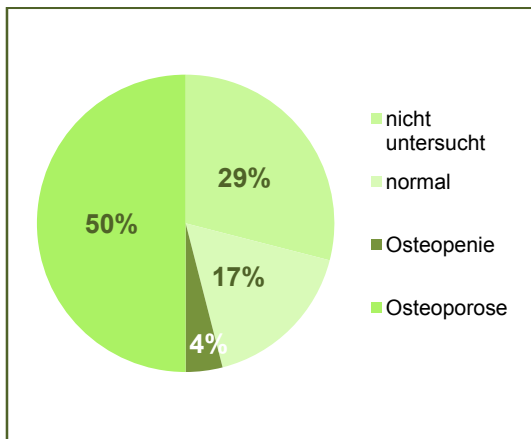


Abbildung 18a: Glucocorticoide

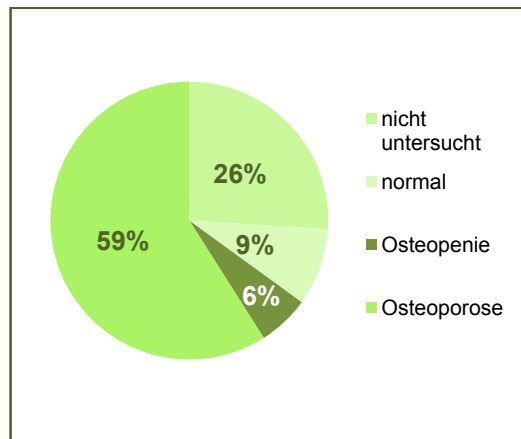


Abbildung 18b: Protonenpumpenhemmer

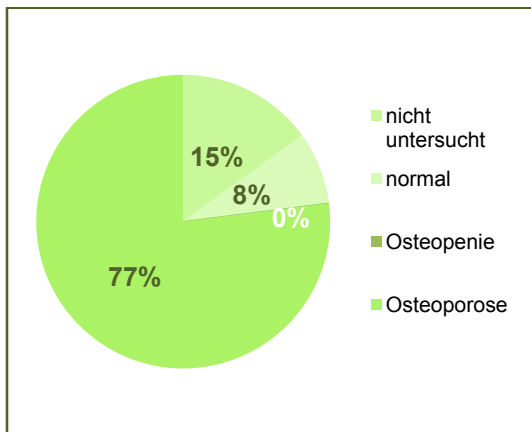


Abbildung 18c: Antikonvulsiva

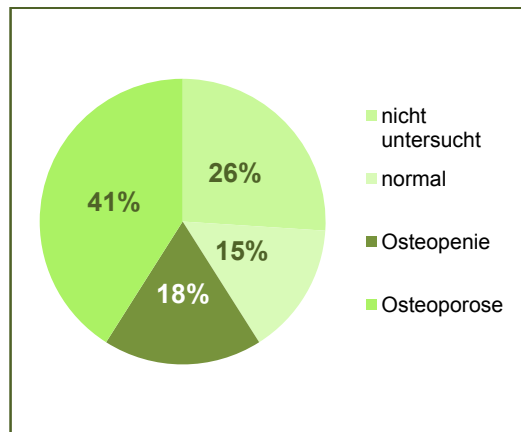


Abbildung 18d: Schleifendiuretika

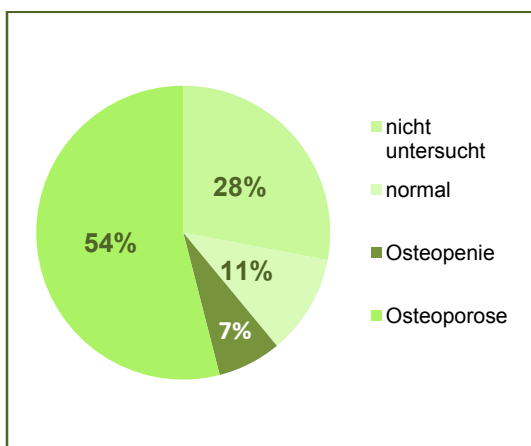


Abbildung 18e: Schilddrüsenhormone

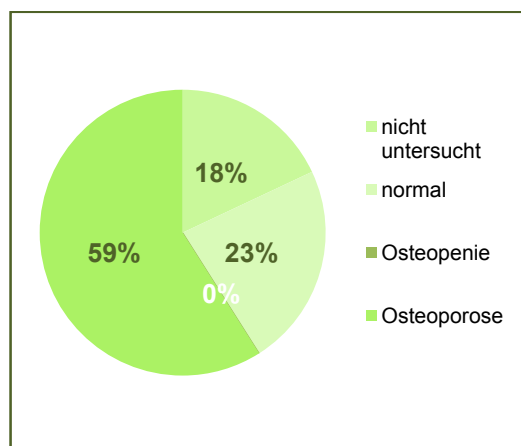


Abbildung 18f: Vitamin K-Antagonisten

Abbildung 18a-18f: Medikamente mit OIP analysiert nach der Diagnose

3.6.1. Analyse der Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential mittels biochemischer Parameter und DEXA

In den folgenden Tabellen wurden die Medikamente auf ihre potentiell Osteoporose-induzierende Wirkung mittels biochemischer Parameter und DEXA analysiert. Für die Analyse der biochemischen Parameter wurden die in Kapitel 1.2.4.1. beschriebenen Laborparameter mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel herangezogen. Tabelle 36 zeigt die Werte der Patienten, die keines der sechs Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential nehmen. Mit diesen Werten werden die gemessenen Spiegel in den folgenden Tabellen verglichen, um eine Verfälschung durch eines der anderen beschriebenen Medikamente (Kapitel 1.4.1.-1.4.6) mit potentiell Osteoporose-induzierender Wirkung auszuschließen.

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
„crosslaps“ (pg/ml)	N=24	537,1	446,9	141,7	1354,0	311,947
Osteocalcin (ng/ml)	N=24	24,0	21,5	9,4	53,7	11,047
knochenspezifische AP (U/l)	N=18	25,5	24,2	10,2	43,9	9,501
Vitamin D (nmol/l)	N=24	33,4	24,3	10,0	103,5	24,387
PTH (pg/ml)	N=24	55,9	55,3	26,2	100,3	17,592
Ca (mmol/l)	N=24	2,3	2,3	1,9	2,5	0,148

Tab. 36: Laborparameter: Patienten, die keines der sechs Medikamente nehmen

In Tabelle 37 werden die gemessenen Spiegel der Patienten ohne Medikation mit den Werten von Patienten verglichen, die eines der sechs beschriebenen Medikamente einnehmen. Die Werte der Patienten mit Medikation wurden farblich hervorgehoben:

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
„crosslaps“ (pg/ml)						
Patienten ohne Medikation	N=24	537,1	446,9	141,7	1354,0	311,947
Patienten mit Medikation	N=116	689,3	606,8	27,6	1901,0	404,617
Osteocalcin (ng/ml)						
Patienten ohne Medikation	N=24	24,0	21,5	9,4	53,7	11,047
Patienten mit Medikation	N=116	24,9	21,4	3,6	105,2	15,576
knochenspezifische AP (U/l)						
Patienten ohne Medikation	N=18	25,5	24,2	10,2	43,9	9,501
Patienten mit Medikation	N=100	35,5	29,0	8,0	140,2	24,962
Vitamin D (nmol/l)						
Patienten ohne Medikation	N=24	33,4	24,3	10,0	103,5	24,387
Patienten mit Medikation	N=117	35,1	31,7	10,0	94,3	18,916
PTH (pg/ml)						
Patienten ohne Medikation	N=24	55,9	55,3	26,2	100,3	17,592
Patienten mit Medikation	N=114	69,1	51,0	18,9	574,4	78,582

Tab. 37: Laborparameter-Vergleich: Patienten, die keines der sechs Medikamente nehmen vs. Patienten, die eines der sechs Medikamente nehmen (grün)

Auffallend sind die (stark) erhöhten „crosslaps“-Spiegel und (leicht) erhöhten Osteocalcin-Spiegel der Patienten mit Medikation. Das deutet auf einen gesteigerten Knochenumbau dieser Patienten hin. Der durchschnittliche Vitamin D-Spiegel ist ebenfalls höher im Vergleich zu Patienten ohne Medikation. Eine mögliche Erklärung dafür ist die Tatsache, dass der Großteil der Patienten mit einem der sechs beschriebenen Medikamente Osteoporose hatte und eine Vitamin D-Supplementation bei der Aufnahme dokumentiert wurde (Tab. 38).

Vitamin D bei Aufnahme			
	Anzahl Patienten, die Medikament nehmen	Anzahl Patienten, die Vitamin D erhalten	in %
GC	N=24	N=7	29,20%
Protonenpumpenhemmer	N=142	N=42	29,60%
Antikonvulsiva	N=13	N=3	23,10%
Schleifendiuretika	N=27	N=10	21,70%
Schilddrüsenhormone	N=46	N=7	25,90%
Vitamin-K-Antagonisten	N=17	N=4	23,50%

Tab. 38: Anzahl der Patienten mit Vitamin D-Supplementation bei der Aufnahme

Tabelle 39 zeigt die erhobenen Werte der Knochendichtemessung an Schenkelhals und Lendenwirbelsäule von Patienten, die keines der sechs Medikamente nahmen. Diese Werte wurden in Tabelle 40 mit den Werten der Patienten verglichen, die eines der sechs beschriebenen Medikamente erhielten.

	Anzahl	Mittelwert T-Score	Median T-Score	Minimum T-Score	Maximum T-Score	Stabw
SH	N=19	-2,1	-1,9	-4,2	-0,2	1,065
LWS	N=7	-2,3	-2,2	-3,9	-1,0	1,030

Tab. 39: DEXA-Resultate: Patienten, die keines der sechs Medikamente nehmen

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
SH						
ohne Medikation	N=19	-2,1	-1,9	-4,2	-0,2	1,065
mit Medikation	N=76	-2,5	-2,5	-5,6	0,6	1,006
LWS						
ohne Medikation	N=7	-2,3	-2,2	-3,9	-1	1,03
mit Medikation	N=4	-2,7	-2,8	-5,8	0,0	1,326

Tab. 40: DEXA-Resultate-Vergleich: Patienten, die keines der sechs Medikamente nehmen vs. Patienten, die eines der sechs Medikamente nehmen (grün)

3.6.1.1. Glucocorticoide

Patienten, die GC nehmen, wurden in Bezug auf die Knochendichte und Laborparameter analysiert. Verglichen wurden die Werte der Knochendichtemessung mit den gemessenen Werten der Patienten, die keines der sechs beschriebenen Medikamente mit OIP nehmen (Tab. 36). Die erhobenen Laborparameter wurden mit den Werten in Tabelle 37 verglichen.

Tabelle 41 zeigt bei Patienten, die GC nehmen, im Vergleich zu Patienten ohne GC-Therapie sowohl am SH, als auch an der LWS eine niedrigere Knochendichte:

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
SH						
ohne GC	N=19	-2,1	-1,9	-4,2	-0,2	1,065
mit GC	N=7	-2,5	-2,4	-4,4	-0,3	1,426
LWS						
ohne GC	N=7	-2,3	-2,2	-3,9	-1	1,03
mit GC	N=4	-3,3	-3,8	-5,5	-0,3	2,287

Tab.41: Patienten ohne GC-Therapie vs. Patienten mit GC-Therapie: DEXA

Tabelle 42 zeigt den Vergleich der gemessenen Laborparameter der Patienten ohne und mit GC-Therapie. Die Werte der Patienten mit GC-Therapie sind grün hervorgehoben. Es ist ersichtlich, dass sowohl Marker des Knochenabbaus, als auch Marker des Knochenaufbaus erhöht sind, wobei der Knochenabbau bei diesen Patienten wahrscheinlich überwiegt. Der durchschnittliche Vitamin D-Spiegel liegt in beiden Gruppen weit unter dem Normalwert. Der Calcium-Spiegel befindet im Normalbereich:

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
„crosslaps“ (pg/ml)						
ohne GC	N=24	537,1	446,9	141,7	1354,0	311,947
mit GC	N=10	656,2	407,5	155,6	1901	638,194
Osteocalcin (ng/ml)						
ohne GC	N=24	24,0	21,5	9,4	53,7	11,047
mit GC	N=10	24,1	18,1	11,8	45,6	12,354
knochenspezifische AP (U/l)						
ohne GC	N=18	25,5	24,2	10,2	43,9	9,501
mit GC	N=8	32,7	23,7	12,2	88,6	25,231
Vitamin D (nmol/l)						
ohne GC	N=24	33,4	24,3	<10,0	103,5	24,387
mit GC	N=10	27,0	26,4	<10,0	56,2	17,085
PTH (pg/ml)						
ohne GC	N=24	55,9	55,3	26,2	100,3	17,592
mit GC	N=8	48,3	41,1	29,9	103,4	23,822
Calcium (mmol/l)						
ohne GC	N=24	2,3	2,3	1,9	2,5	0,148
mit GC	N=14	2,3	2,3	2,1	2,4	0,113

Tab.42: Patienten ohne GC-Therapie vs. Patienten mit GC-Therapie: Laborparameter

Zusammenfassung:

Um die Ergebnisse ersichtlich darzustellen wurden die im Krankenhaus erhobenen Werte bezüglich der Änderung biochemischer Parameter sowie der Knochendichte durch die einzelnen Medikamente mit denen in der gefundenen Literatur verglichen (Tab. 43).

Bei Patienten, die GC nehmen, konnten höhere „crosslaps“- und Osteocalcin-Werte beobachtet werden, die auf einen gesteigerten Knochenumbau hinweisen. Die in der Literatur beschriebenen niedrigeren Calcium- beziehungsweise höheren PTH-Werte unter GC-Therapie konnten nicht verzeichnet werden.

GLUCOCORTICOIDE			
Biochemische Parameter		DEXA	
Literatur	KH	Literatur	KH
Knochenumbau ↑	Knochenumbau ↑	ja	ja
Calcium ↓	Ca und PTH im Normalbereich		
PTH ↑			

Tab. 43: Zusammenfassung: Glucocorticoide

3.6.1.2. PPIs

Bei der Auswertung der Medikations-Datenbank ergab sich eine Anzahl von 142 Patienten, die mit PPIs behandelt wurden. Diese Patienten wurden ebenfalls in Bezug auf die Knochendichte und Laborparameter analysiert. Verglichen wurden die Werte mit den gemessenen Werten der Patienten, die keines der sechs beschriebenen Medikamente mit OIP nehmen (Tab. 36).

Bei Patienten mit PPI-Therapie zeigt sich eine niedrigere Knochendichte am SH und an der LWS als bei Patienten, die keine PPIs nehmen (Tab. 44). Tabelle 45 zeigt die Analyse der erhobenen Laborparameter. Bei diesen Patienten zeigt sich ebenfalls ein gesteigerter Knochenumbau.

	Anzahl	Mittelwert T-Score	Median T-Score	Minimum T-Score	Maximum T-Score	Stabw
SH						
ohne PPIs	N=19	-2,1	-1,9	-4,2	-0,2	1,065
mit PPIs	N=32	-2,5	-2,7	-4,5	0,6	0,974
LWS						
ohne PPIs	N=7	-2,3	-2,2	-3,9	-1	1,03
mit PPIs	N=15	-2,6	-2,9	-3,9	0	0,941

Tab. 44: Patienten ohne PPI-Therapie vs. Patienten mit PPI-Therapie: DEXA

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
„crosslaps“ (pg/ml)						
ohne PPI	N=24	537,1	446,9	141,7	1354,0	311,947
mit PPI	N=48	727,1	639,4	42,1	1600,0	369,951
Osteocalcin (ng/ml)						
ohne PPI	N=24	24,0	21,5	9,4	53,7	11,047
mit PPI	N=48	25,5	23,5	3,6	78,7	14,023
knochenspezifische AP (U/l)						
ohne PPI	N=18	25,5	24,2	10,2	43,9	9,501
mit PPI	N=42	37,8	29,0	13,4	139,8	27,327
Vitamin D (nmol/l)						
ohne PPI	N=24	33,4	24,3	10,0	103,5	24,387
mit PPI	N=49	35,3	32,5	10,0	74,9	17,562
PTH (pg/ml)						
ohne PPI	N=24	55,9	55,3	26,2	100,3	17,592
mit PPI	N=49	49,5	46,9	18,9	131,1	21,435
Calcium (mmol/l)						
ohne PPI	N=24	2,3	2,3	1,9	2,5	0,148
mit PPI	N=69	2,2	2,2	1,6	2,5	0,168

Tab. 45: Patienten ohne PPI-Therapie vs. Patienten mit PPI-Therapie: Laborparameter

Zusammenfassung:

Trotz der hohen Anzahl an Patienten, die für diese Untersuchung in Frage kam (N=142), konnte keine Veränderung der Calcium-Werte beobachtet werden. Bei den meisten Patienten lag der Calcium-Spiegel im Normalbereich. Ein gesteigerter Knochenumbau konnte jedoch festgestellt werden. Die Auswertung der Knochendichtemessung ergab sowohl am Schenkelhals, als auch an der Lendenwirbelsäule niedrigere Werte bei Patienten mit PPI-Therapie, was der Behauptung in der Literatur entspricht (Tab. 46).

PROTONENPUMPENHEMMER			
Biochemische Parameter		DEXA	
Literatur	KH	Literatur	KH
Calcium ↓	Ca im Normalbereich	ja	ja
	Knochenumbau ↑		

Tab. 46: Zusammenfassung: Protonenpumpenhemmer

3.6.1.3. Antikonvulsiva

Bei 13 der untersuchten Patienten wurde die Einnahme von Antikonvulsiva dokumentiert. Die Ergebnisse der Knochendichtemessung wurden mit den Werten der Patienten verglichen, die keines der sechs Medikamente mit potentiell Osteoporose-induzierender Wirkung nahmen (Tab. 47). Am SH hatten Patienten mit Antikonvulsiva-Therapie verglichen mit Patienten ohne Therapie eine niedrigere Knochendichte. Für die Auswertung der BMD an der LWS stand nur der T-Score eines Patienten zur Verfügung. Bei diesem Patienten konnte keine Erniedrigung der Knochendichte beobachtet werden.

	Anzahl	Mittelwert T-Score	Median T-Score	Minimum T-Score	Maximum T-Score	Stabw
SH						
ohne Antikonvulsiva	N=19	-2,1	-1,9	-4,2	-0,2	1,065
mit Antikonvulsiva	N=2	-2,5	-2,5	-2,8	-2,2	0,424
LWS						
ohne Antikonvulsiva	N=7	-2,3	-2,2	-3,9	-1,0	1,035
mit Antikonvulsiva	N=1	-1,8	-1,8	-1,8	-1,8	-

Tab. 47: Patienten ohne Antikonvulsiva-Therapie vs. Patienten mit Antikonvulsiva-Therapie: DEXA

Tabelle 48 zeigt die gemessenen biochemischen Parameter der Patienten. Auffällig ist neben den erhöhten Werten des Knochenumbaus der hohe PTH-Spiegel der Patienten, die mit Antikonvulsiva behandelt wurden:

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
„crosslaps“ (pg/ml)						
ohne Antikonvulsiva	N=24	537,1	446,9	141,7	1354,0	311,947
mit Antikonvulsiva	N=7	714,6	697,4	299,7	1053,0	274,132
Osteocalcin (ng/ml)						
ohne Antikonvulsiva	N=24	24,0	21,5	9,4	53,7	11,047
mit Antikonvulsiva	N=7	31,0	26,4	15,8	53,2	13,922
knochenspezifische AP (U/l)						
ohne Antikonvulsiva	N=18	25,5	24,2	10,2	43,9	9,501
mit Antikonvulsiva	N=6	30,8	27,7	16,4	48,8	13,769
Vitamin D (nmol/l)						
ohne Antikonvulsiva	N=24	33,4	24,3	10,0	103,5	24,387
mit Antikonvulsiva	N=7	41,3	44,5	10,7	69,7	19,939
PTH (pg/ml)						
ohne Antikonvulsiva	N=24	55,9	55,3	26,2	100,3	17,592
mit Antikonvulsiva	N=7	128,7	53,1	37,2	574,4	197,161
Calcium (mmol/l)						
ohne Antikonvulsiva	N=24	2,3	2,3	1,9	2,5	0,148
mit Antikonvulsiva	N=8	2,4	2,4	1,6	3,4	0,490

Tab 48: Patienten ohne Antikonvulsiva-Therapie vs. Patienten mit Antikonvulsiva-Therapie: Laborparameter

Zusammenfassung:

Der Calcium-Spiegel und die Werte der alkalischen Phosphatase lagen bei den untersuchten Patienten im Normalbereich und entsprechen nicht den Beobachtungen in der Literatur. Auch die erniedrigten Vitamin D-Spiegel mit Antikonvulsiva-Therapie konnten nicht beobachtet werden. Hingegen waren die PTH-Werte bei Patienten mit Therapie deutlich erhöht und es konnte ebenfalls ein gesteigerter Knochenumbau festgestellt werden. Änderungen der Knochendichte wurden nur am Schenkelhals beobachtet (Tab. 49).

ANTIKONVULSIVA			
Biochemische Parameter		DEXA	
Literatur	KH	Literatur	KH
Vitamin D ↓	Knochenumbau ↑	ja	ja (am SH)
Calcium ↓			
AP ↑	Ca und AP im Normalbereich		
PTH ↑	PTH ↑		

Tab. 49: Zusammenfassung: Antikonvulsiva

3.6.1.4. Schleifendiuretika

Die Werte der Patienten, die Schleifendiuretika nahmen, wurden in Bezug auf die Knochendichte und Laborparameter analysiert. Verglichen wurden sie mit den gemessenen Werten der Patienten, die keines der sechs beschriebenen Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential nahmen (Tab. 36). Tabelle 50 zeigt die gemessenen T-Scores der Patienten. Bei Patienten, die Schleifendiuretika nahmen, konnte sowohl am SH, als auch an der LWS eine niedrigere Knochendichte beobachtet werden im Vergleich zu Patienten ohne Therapie mit diesem Arzneimittel.

	Anzahl	Mittelwert T-Score	Median T-Score	Minimum T-Score	Maximum T-Score	Stabw
SH						
ohne Schleifendiuretika	N=19	-2,1	-1,9	-4,2	-0,2	1,065
mit Schleifendiuretika	N=11	-2,6	-2,2	-4,5	-1,2	0,972
LWS						
ohne Schleifendiuretika	N=7	-2,3	-2,2	-3,9	-1	1,030
mit Schleifendiuretika	N=2	-2,5	-2,5	-3,3	-1,7	1,131

Tab. 50: Patienten ohne Schleifendiuretika-Therapie vs. Patienten mit Schleifendiuretika-Therapie: DEXA

Tabelle 51 zeigt die Analyse der Laborparameter. Da Schleifendiuretika die Calciumausscheidung erhöhen sollen, wurde hier zusätzlich der Calcium-Spiegel im Harn der Patienten ausgewertet. Es konnte kein Unterschied zu Patienten ohne Schleifendiuretika-Therapie festgestellt werden. Der Knochenumbau war erhöht und der Vitamin D-Spiegel erniedrigt. Die restlichen Laborparameter lagen im Normalbereich.

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
„crosslaps“ (pg/ml)						
ohne Schleifendiuretika	N=24	537,1	446,9	141,7	1354,0	311,947
mit Schleifendiuretika	N=19	763,5	736,7	113,1	1712,0	434,937
Osteocalcin (ng/ml)						
ohne Schleifendiuretika	N=24	24,0	21,5	9,4	53,7	11,047
mit Schleifendiuretika	N=19	28,2	22,8	6,4	105,2	23,694
knochenspezifische AP (U/l)						
ohne Schleifendiuretika	N=18	25,5	24,2	10,2	43,9	9,501
mit Schleifendiuretika	N=17	41,8	35,5	8,0	140,2	29,379
Vitamin D (nmol/l)						
ohne Schleifendiuretika	N=24	33,4	24,3	10,0	103,5	24,387
mit Schleifendiuretika	N=19	34,9	26,6	10,0	94,3	23,796
PTH (pg/ml)						
ohne Schleifendiuretika	N=24	55,9	55,3	26,2	100,3	17,592
mit Schleifendiuretika	N=18	60,6	60,9	22,0	115,0	22,274
Calcium (mmol/l)						
ohne Schleifendiuretika	N=24	2,3	2,3	1,9	2,5	0,148
mit Schleifendiuretika	N=26	2,3	2,2	2,0	2,5	0,129
Calcium im Harn (mmol/l)						
ohne Schleifendiuretika	N=86	1,7	1,4	0,0	10,1	1,598
mit Schleifendiuretika	N=24	1,7	1,4	0,1	4,5	1,376

Tab. 51: Patienten ohne Schleifendiuretika-Therapie vs. Patienten mit Schleifendiuretika-Therapie: Laborparameter

Zusammenfassung:

Bei Patienten unter Schleifendiuretika-Therapie war kein wie in der Literatur beschriebener Anstieg des Calciums im Urin erkennbar. Auch die erhöhten PTH-Werte konnten nicht beobachtet werden. Niedrigere Vitamin D-Spiegel wurden jedoch dokumentiert. Die Knochendichte war bei Patienten mit Schleifendiuretika-Therapie

sowohl am Schenkelhals, als auch an der Lendenwirbelsäule erniedrigt und entspricht der Behauptung in der gefundenen Literatur (Tab. 52).

SCHLEIFENDIURETIKA			
Biochemische Parameter		DEXA	
Literatur	KH	Literatur	KH
PTH ↑	Vitamin D ↓	ja	ja
Calcium im Urin ↑	Ca im Urin im Normalbereich		

Tab.52 : Zusammenfassung: Schleifendiuretika

3.6.1.5. Schilddrüsenhormone

Die Werte der Patienten, die Schilddrüsenhormone nahmen wurden in Bezug auf die Knochendichte und Laborparameter analysiert. Verglichen wurden sie mit den gemessenen Werten der Patienten, die keines der sechs beschriebenen Medikamente mit potentiell Osteoporose-induzierender Wirkung nahmen (Tab. 36). Tabelle 53 zeigt, dass Patienten, die keine Schilddrüsenhormone nahmen, im Durchschnitt am SH eine niedrigere Knochendichte hatten als Patienten ohne Schilddrüsenhormontherapie. An der Wirbelsäule sind die Werte genau umgekehrt. Hier hatten Patienten ohne Therapie die niedrigere Knochendichte.

	Anzahl	Mittelwert T-Score	Median T-Score	Minimum T-Score	Maximum T-Score	Stabw
SH						
ohne Schilddrüsenhormone	N=19	-2,1	-1,9	-4,2	-0,2	1,065
mit Schilddrüsenhormonen	N=10	-2,3	-2,1	-3,1	-1,8	0,481
LWS						
ohne Schilddrüsenhormone	N=7	-2,3	-2,2	-3,9	-1	1,030
mit Schilddrüsenhormonen	N=5	-2,1	-2,4	-3,3	-0,5	1,021

Tab. 53: Patienten ohne Schilddrüsenhormon-Therapie vs. Patienten mit Schilddrüsenhormon-Therapie: DEXA

Tabelle 54 zeigt die biochemischen Parameter der Patienten mit Schilddrüsenhormon-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne Therapie. Bei Patienten, die Schilddrüsenhormone erhielten, sind der gemessene PTH-Spiegel und der Vitamin D-Spiegel erhöht.

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
„crosslaps“ (pg/ml)						
ohne Schilddrüsenhormonen	N=24	537,1	446,9	141,7	1354,0	311,947
mit Schilddrüsenhormonen	N=12	538,8	448,8	110,3	1389,0	382,307
Osteocalcin (ng/ml)						
ohne Schilddrüsenhormonen	N=24	24,0	21,5	9,4	53,7	11,047
mit Schilddrüsenhormonen	N=12	18,9	19,4	4,1	35,0	8,888
knochenspezifische AP (U/l)						
ohne Schilddrüsenhormonen	N=18	25,5	24,2	10,2	43,9	9,501
mit Schilddrüsenhormonen	N=10	23,6	23,0	12,3	34,8	7,736
Vitamin D (nmol/l)						
ohne Schilddrüsenhormonen	N=24	33,4	24,3	10,0	103,5	24,387
mit Schilddrüsenhormonen	N=12	41,1	38,5	10,0	71,5	17,173
PTH (pg/ml)						
ohne Schilddrüsenhormonen	N=24	55,9	55,3	26,2	100,3	17,592
mit Schilddrüsenhormonen	N=12	63,4	54,2	26,9	160,7	37,313
Calcium (mmol/l)						
ohne Schilddrüsenhormonen	N=24	2,3	2,3	1,9	2,5	0,148
mit Schilddrüsenhormonen	N=12	2,1	2,2	1,2	2,6	0,353

Tab. 54: Patienten ohne Schilddrüsenhormon-Therapie vs. Patienten mit Schilddrüsenhormon-Therapie: Laborparameter

Zusammenfassung:

Bei Schilddrüsenhormonen konnten die in der Literatur beschriebenen erniedrigten PTH- und Vitamin D-Spiegel nicht beobachtet werden. Die Patienten, die Schilddrüsenhormone nahmen, hatten sogar höhere PTH-Werte als Patienten ohne Therapie. Der Calcium-Spiegel lag bei den meisten Patienten im Normalbereich, der Knochenumbau war leicht erhöht. Die Auswertung des DEXA-Scans ergab bei Patienten, die Schilddrüsenhormone nahmen eine niedrigere Knochendichte sowohl am Schenkelhals als auch an der Wirbelsäule (Tab. 55).

SCHILDDRÜSENHORMONE			
Biochemische Parameter		DEXA	
Literatur	KH	Literatur	KH
PTH ↓	PTH↑	ja	ja
Calcium ↓	Ca im Normalbereich		
Vitamin D ↓	Knochenumbau↑		

Tab. 55: Zusammenfassung: Schilddrüsenhormone

3.6.1.6. Vitamin K-Antagonisten

Bei 17 Patienten wurde die Einnahme von Vitamin K-Antagonisten dokumentiert. Die gemessenen Werte dieser Patienten wurden mit denen jener Patienten verglichen, die keines der sechs Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential nahmen.

Tabelle 56 zeigt die Auswertung der Knochendichtemessung. Die BMD war am SH bei Patienten, die Vitamin K-Antagonisten nahmen leicht erniedrigt. Für die Messung der Knochendichte an der LWS standen keine Patienten mit Vitamin K-Therapie zur Verfügung.

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
SH						
ohne Vitamin K-Antagonisten	N=19	-2,1	-1,9	-4,2	-0,2	1,065
mit Vitamin K-Antagonisten	N=3	-2,2	-2,7	-3,5	-0,4	1,609
LWS						
ohne Vitamin-K-Antagonisten	N=7	-2,3	-2,2	-3,9	-1	1,030
mit Vitamin K-Antagonisten	N=0	-	-	-	-	-

Tab. 56: Patienten ohne Vitamin K-Antagonisten-Therapie vs. Patienten mit Vitamin-K-Antagonisten-Therapie: DEXA

In Tabelle 57 ist die Auswertung der Laborparameter zu sehen. Auffällig war der niedrige durchschnittliche „crosslaps“-Wert bei Patienten, die mit Vitamin K-Antagonisten behandelt wurden. Auch der Osteocalcin-Spiegel war bei diesen Patienten stark erniedrigt im Vergleich zu Patienten, die keine Vitamin K-Antagonisten einnahmen.

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
„crosslaps“ (pg/ml)						
ohne Vitamin K-Antagonisten	N=24	537,1	446,9	141,7	1354,0	311,947
mit Vitamin K-Antagonisten	N=4	220,6	269,1	27,6	316,7	134,393
Osteocalcin (ng/ml)						
ohne Vitamin K-Antagonisten	N=24	24,0	21,5	9,4	53,7	11,047
mit Vitamin K-Antagonisten	N=4	9,0	8,7	6,4	12,3	2,524
knochenspezifische AP (U/l)						
ohne Vitamin K-Antagonisten	N=18	25,5	24,2	10,2	43,9	9,501
mit Vitamin K-Antagonisten	N=4	20,4	17,9	10,6	35,0	10,356
Vitamin D (nmol/l)						
ohne Vitamin K-Antagonisten	N=24	33,4	24,3	10,0	103,5	24,387
mit Vitamin K-Antagonisten	N=4	31,7	25,9	10,0	65,2	25,734
PTH (pg/ml)						
ohne Vitamin K-Antagonisten	N=24	55,9	55,3	26,2	100,3	17,592
mit Vitamin K-Antagonisten	N=4	67,6	49,4	33,4	138,3	47,717
Calcium (mmol/l)						
ohne Vitamin K-Antagonisten	N=24	2,3	2,3	1,9	2,5	0,148
mit Vitamin K-Antagonisten	N=5	2,2	2,2	2,1	2,3	0,082

Tab. 57: Patienten ohne Vitamin K-Antagonisten-Therapie vs. Patienten mit Vitamin K-Antagonisten-Therapie: Laborparameter

Zusammenfassung:

Bei Patienten mit Vitamin K-Antagonisten-Therapie konnten lediglich niedrigere Osteocalcin-Werte festgestellt werden. Die in der Literatur beschriebene Abnahme der Knochendichte konnte nicht beobachtet werden (Tab. 58).

VITAMIN K-ANTAGONISTEN			
Biochemische Parameter		DEXA	
Literatur	KH	Literatur	KH
Osteocalcin↓	Osteocalcin↓	nein	nein

Tab. 58: Zusammenfassung: Vitamin K-Antagonisten

3.6.2. Analyse der Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential nach zunehmender Anzahl

Im folgenden Kapitel wurde die Beeinflussung der biochemischen Parameter und DEXA durch die in Kapitel 1.4.1.-1.4.6. beschriebenen Medikamente nach aufsteigender Anzahl der einzunehmenden Medikamente analysiert. Ziel war es, zu sehen, ob die Laborparameter beziehungsweise die T-Scores der Knochendichtemessung schlechter bei Patienten sind, die mehrere von diesen Medikamenten nehmen.

3.6.2.1. DEXA-Scan

In Tabelle 59 wurde die Knochendichte der Patienten am SH und an der LWS nach zunehmender Anzahl an Medikamenten analysiert. Je mehr Medikamente mit potentiell Osteoporose-induzierender Wirkung genommen wurden, desto niedriger war die durchschnittliche Knochendichte sowohl am SH, als auch an der LWS. Abbildungen 19 und 20 verdeutlichen die Ergebnisse durch eine graphische Darstellung.

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
SH						
0 Medikamente	N=20	-2,1	2,0	-4,2	-0,2	1,000
1 Medikament	N=34	-2,4	-2,5	-3,5	-0,4	0,796
2 Medikamente	N=23	-2,5	-2,4	-4,4	-0,3	0,940
3 Medikamente	N=7	-3,1	-2,8	-5,6	-1,8	1,216
LWS						
0 Medikamente	N=7	-2,3	-2,2	-3,9	-1,0	1,030
1 Medikament	N=13	-2,6	-2,7	-3,4	-1,8	0,508
2 Medikamente	N=9	-2,7	-2,9	-5,5	-0,3	1,728
3 Medikamente	N=1	-5,8	-5,8	-5,8	-5,8	-

Tab. 59: Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: DEXA

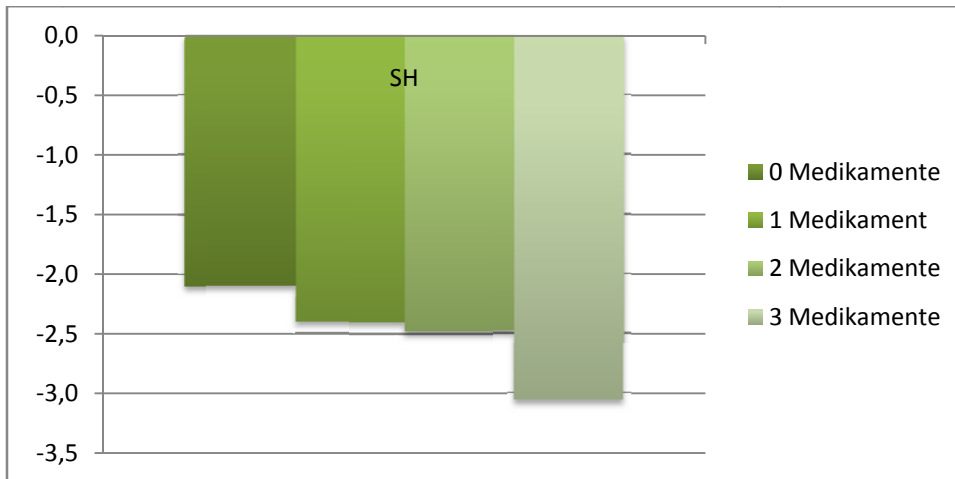


Abbildung 19: Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: T-Score am SH

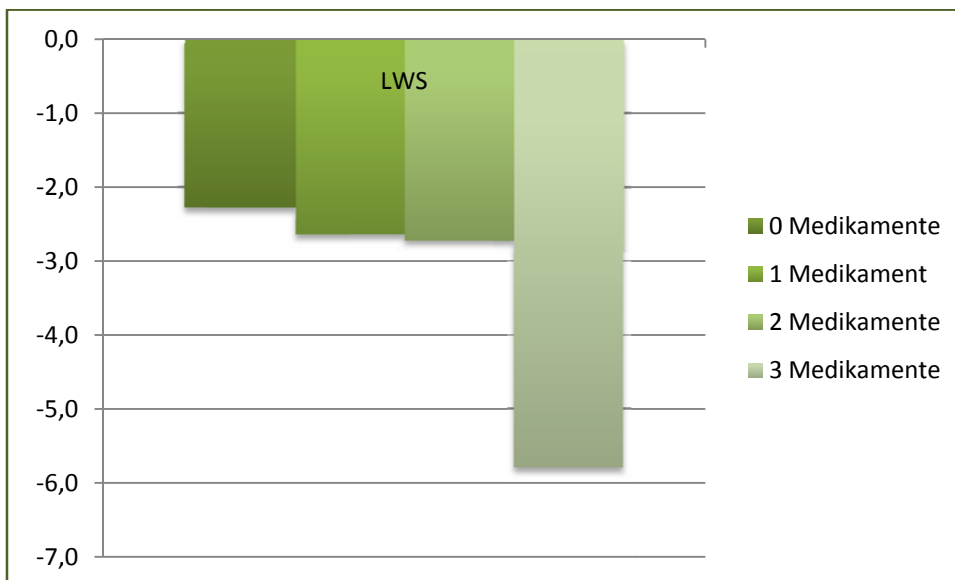


Abbildung 20: Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: T-Score an der LWS

3.6.2.2. Biochemische Parameter

In den folgenden Tabellen wurden die biochemischen Parameter analysiert nach aufsteigender Zahl an Medikamenten mit Osteoporose-induzierendem Potential.

„crosslaps“

Tabelle 60 sowie Abbildung 21 zeigen, dass die „crosslaps“-Spiegel zunehmen, je mehr Medikamente eingenommen werden.

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
0 Medikamente	N=26	527,2	446,9	141,7	1354	305,208
1 Medikament	N=11	663,5	557,6	246,2	1159	306,845
2 Medikamente	N=62	664,4	606,8	27,6	1399	363,972
3 Medikamente	N=38	684,1	539,8	113,1	1901	447,765
4 Medikamente	N=2	965,3	965,3	735,6	1195	324,845

Tab. 60: Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: „crosslaps“

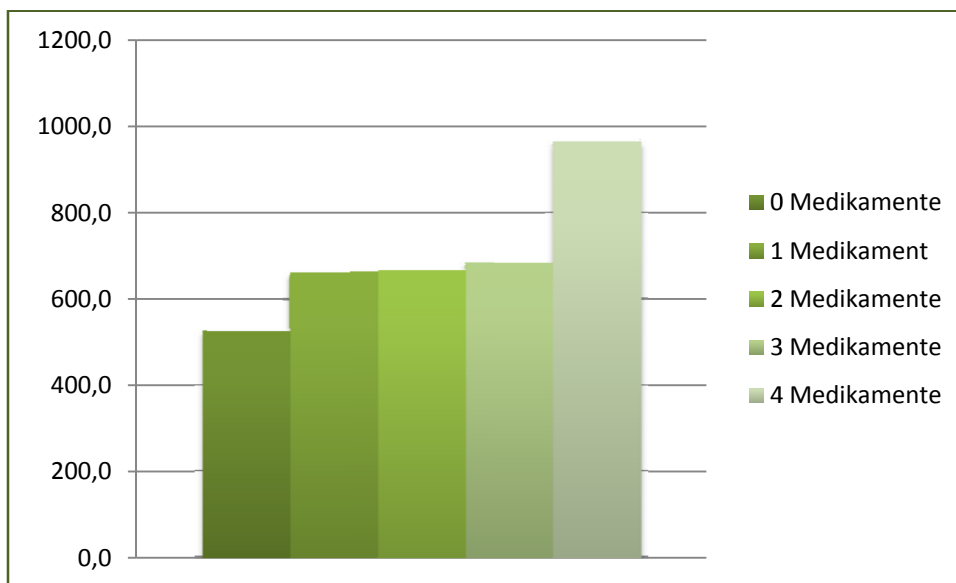


Abbildung 21: Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: „crosslaps“

Osteocalcin

In Tabelle 61 und Abbildung 22 werden die Werte von Osteocalcin analysiert nach zunehmender Zahl an verschriebenen Medikamenten. Eine Veränderung der Werte in Abhängigkeit von der Anzahl an eingenommenen Medikamenten kann nicht beobachtet werden.

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
0 Medikamente	N=26	23,1	21,2	8,0	53,7	11,097
1 Medikament	N=11	22,6	22,7	7,7	49,7	13,336
2 Medikamente	N=62	25,4	23,5	3,6	78,7	14,415
3 Medikamente	N=38	22,8	20,4	5,8	58,9	13,342
4 Medikamente	N=2	25,0	25,0	17,2	32,8	11,031

Tab. 61: Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: Osteocalcin

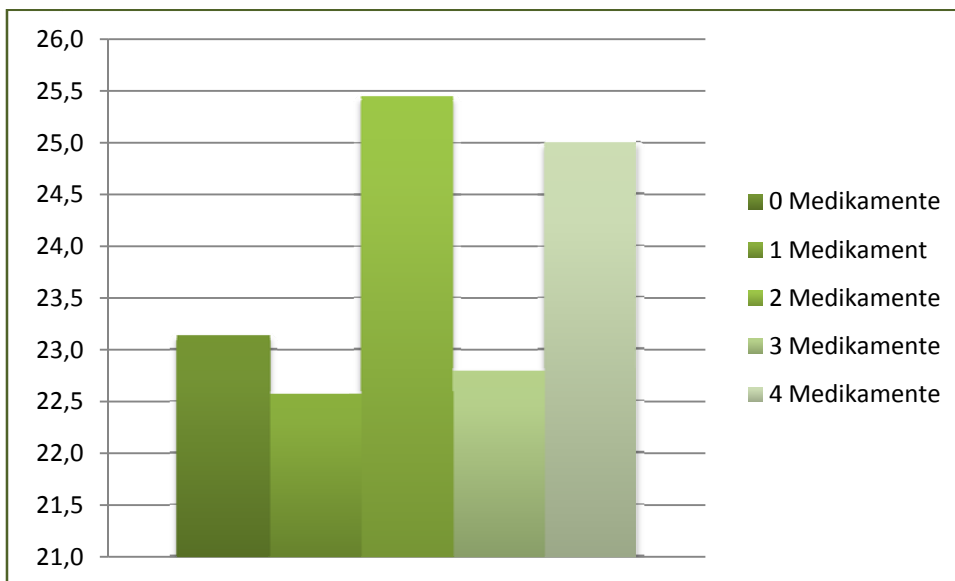


Abbildung 22: Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: Osteocalcin

Knochenspezifisch Alkalische Phosphatase

Tabelle 62 sowie Abbildung 23 zeigen die Auswertung der gemessenen Spiegel der knochenspezifischen AP. Die Werte nehmen mit aufsteigender Anzahl an eingenommenen Medikamenten zu. Bei der Anzahl von vier Medikamenten sinkt der Wert wieder. Der Grund dafür könnte die geringe Anzahl an Patienten sein, da nur zwei Patienten dieses Kriterium erfüllen.

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
0 Medikamente	N=20	24,9	24,2	9,4	10,2	43,936
1 Medikament	N=55	33,8	28,0	20,3	10,6	111,412
2 Medikamente	N=32	34,7	29,0	8,0	140,2	25,614
3 Medikamente	N=8	42,4	37,2	31,3	12,3	114,923
4 Medikamente	N=2	25,5	25,5	20,0	30,9	7,707

Tab. 62: Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: knochenspezifische AP

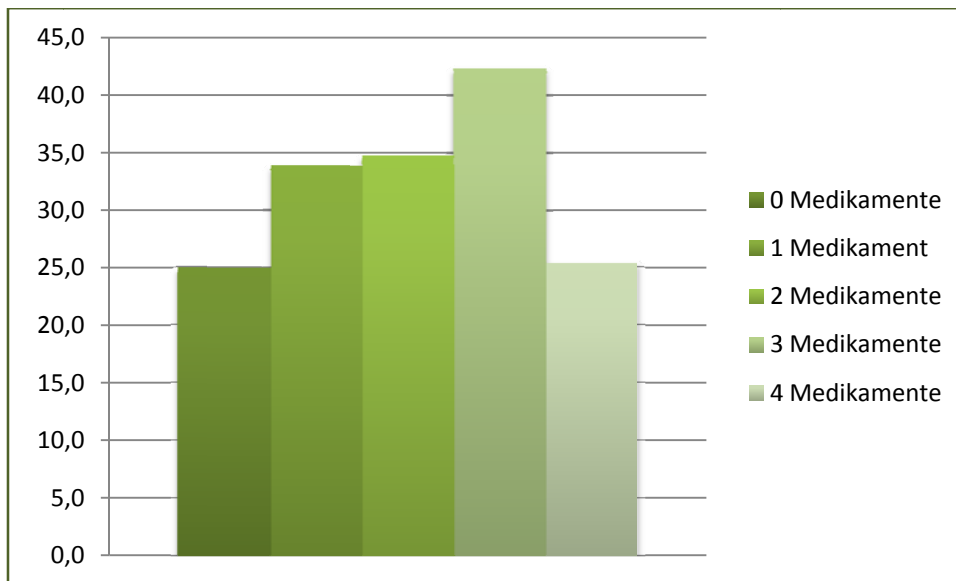


Abbildung 23: Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: knochenspezifische AP

Vitamin D

In Tabelle 63 und Abbildung 24 wurde die Auswertung der gemessenen Vitamin D-Spiegel dargestellt. Trotz zunehmender Zahl an Medikamenten mit Osteoporose-induzierendem Potential bleibt der Wert beinahe unverändert. Er ist aber in allen Gruppen im unteren Normalbereich. Der hohe Wert in der Gruppe mit vier Medikamenten lässt sich dadurch erklären, dass nur zwei Patienten für die Auswertung herangezogen werden konnten und bei einem der beiden Patienten ein hoher Vitamin D-Spiegel gemessen wurde.

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
0 Medikamente	N=26	34,7	25,8	10,0	103,5	24,033
1 Medikament	N=62	34,8	31,8	10,0	74,9	17,685
2 Medikamente	N=38	34,8	29,7	10,0	94,3	21,445
3 Medikamente	N=11	29,5	28,7	10,4	53,7	10,901
4 Medikamente	N=2	69,5	69,5	60,5	78,5	12,728

Tab. 63: Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: Vitamin D

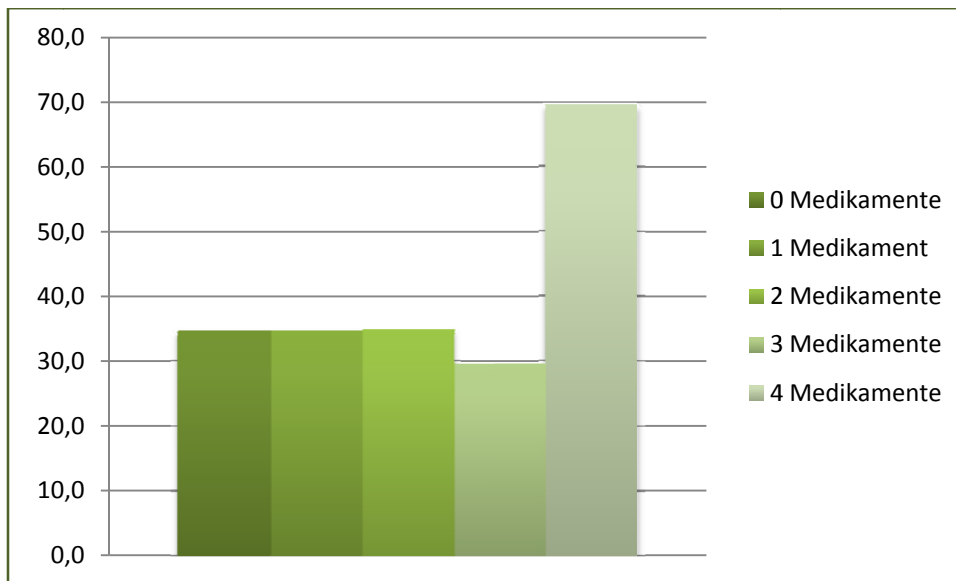


Abbildung 24: Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: Vitamin D

Parathormon

Tabelle 64 und Abbildung 25 zeigen die Auswertung der gemessenen PTH-Spiegel nach zunehmender Zahl an Medikamenten mit Osteoporose-induzierendem Potential. Ein Anstieg der Werte in Abhängigkeit von der Medikamentenanzahl konnte beobachtet werden.

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Stabw
0 Medikamente	N=26	62,8	55,3	26,2	240,3	39,950
1 Medikament	N=61	58,8	49,7	19,9	496,9	60,583
2 Medikamente	N=36	75,2	53,1	22,0	574,4	92,290
3 Medikamente	N=11	104,0	60,6	37,8	451,1	120,474
4 Medikamente	N=2	102,7	102,7	50,2	155,1	74,176

Tab. 64: Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: PTH

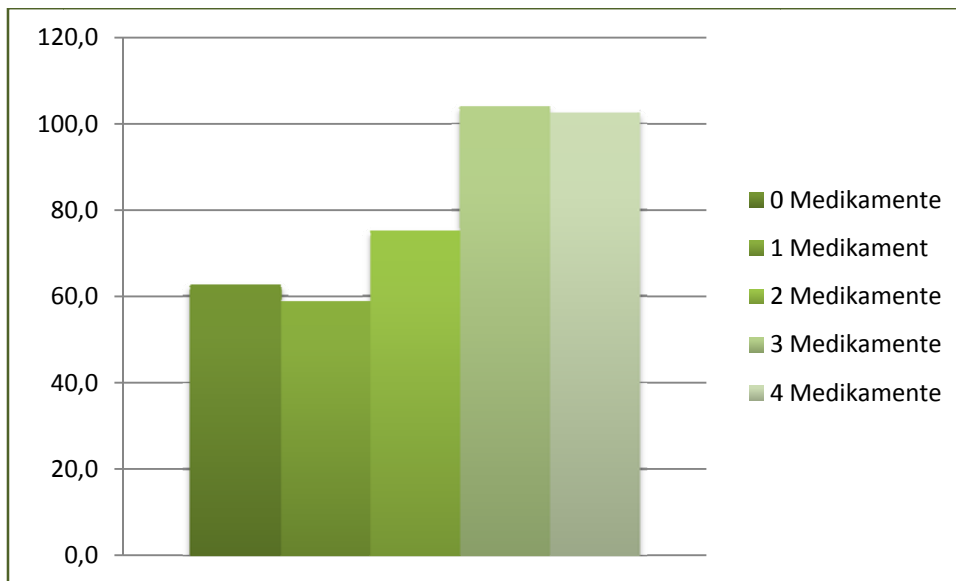


Abbildung 25: Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: PTH

3.6.3 Entlassungsmedikation

Die Medikationsdatenbank wurde ebenfalls ausgewertet in Bezug auf Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential, die bei der Entlassung verschrieben wurden. Tabelle 65 zeigt die Anzahl der Medikamente bei der Aufnahme und Entlassung im Vergleich. In Abbildung 26 ist der Vergleich graphisch dargestellt. Beinahe alle Medikamente wurden bei der Entlassung häufiger verschrieben als bei der Aufnahme.

	Aufnahme		Entlassung	
	Anzahl N=199	in Prozent	Anzahl N=199	in Prozent
GC	N=24	12,1%	N=31	15,6%
Protonenpumpenhemmer	N=124	62,3%	N=171	85,9%
Antikonvulsiva	N=13	6,5%	N=14	7,0%
Schilddrüsenhormone	N=27	13,6%	N=30	15,1%
Schleifendiuretika	N=46	23,1%	N=54	27,1%
Vitamin K-Antagonisten	N=17	8,5%	N=17	8,5%

Tab. 65: Vergleich Anzahl Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential: Aufnahme-Entlassung

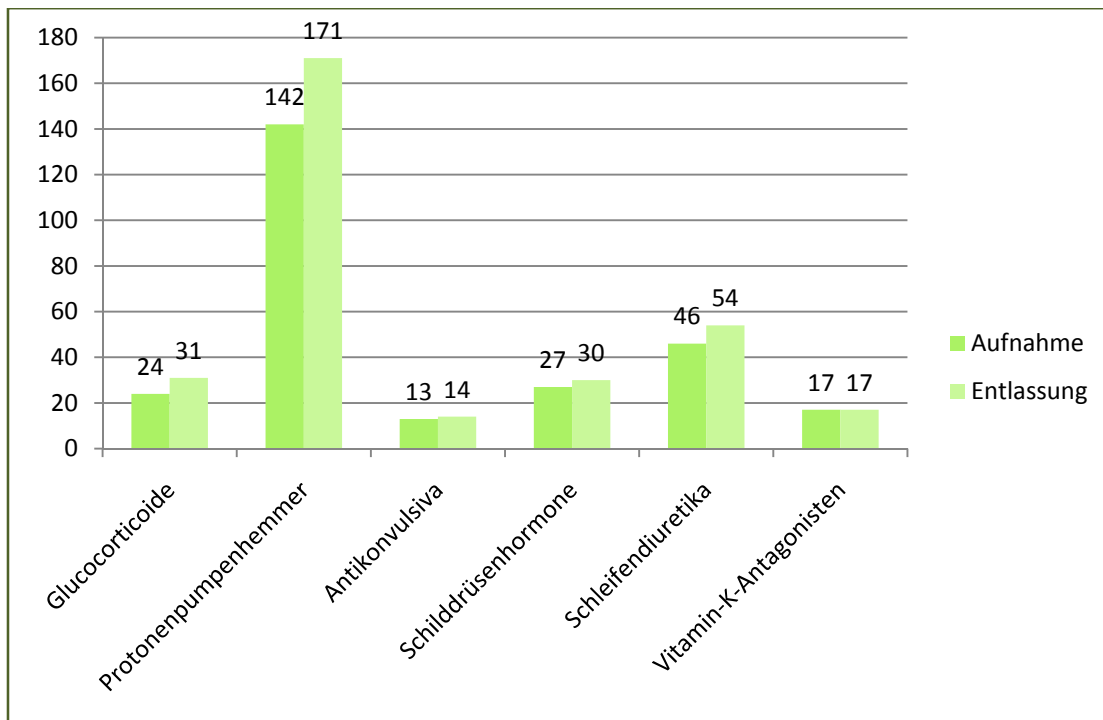


Abbildung 26: Vergleich Anzahl Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential: Aufnahme-Entlassung

In den meisten Guidelines wird bei der Einnahme von Medikamenten mit Osteoporose-induzierendem Potential eine Osteoporose-Therapie empfohlen (DVO-Leitlinie 2003; Bröll et al., 2007; SIGN 2004). Vor allem die Supplementation von Calcium und Vitamin D ist als Basistherapie bei Patienten mit Risikofaktoren angezeigt und sollte zur Unterstützung einer antiresorptiven, beziehungsweise osteoanabolen Osteoporose-Therapie erfolgen (Bröll et al., 2007). Tabelle 66 zeigt die bei der Entlassung verschriebenen Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential und die gleichzeitige Entlassungstherapie im Hinblick auf die Diagnose Osteoporose. Am häufigsten werden Calcium und Vitamin D verschrieben, entweder allein oder ergänzend zu einer antiresorptiven Therapie mit Bisphosphonaten.

Glucocorticoide			
Osteoporose-Therapie	ja		nein
	Häufigkeit N=22	in Prozent	Häufigkeit N=9
Calcium	22	100,0%	
Vitamin D	22	100,0%	
Actonel	4	18,2%	
Fosamax	2	9,1%	
Bonviva	8	36,4%	
Aclasta	1	4,5%	
Protelos	2	9,1%	

Protonenpumpenhemmer			
Osteoporose-Therapie	ja		nein
	Häufigkeit N=109	in Prozent	Häufigkeit N=62
Calcium	108	99,1%	
Vitamin D	108	99,1%	
Acotnel	34	31,2%	
Fosamax	15	13,8%	
Bonviva	28	25,7%	
Aclasta	2	1,8%	
Protelos	6	5,5%	

Antikonvulsiva			
Osteoporose-Therapie	ja		nein
	Häufigkeit N=10	in Prozent	Häufigkeit N=4
Calcium	10	100,0%	
Vitamin D	10	100,0%	
Acotnel	4	40,0%	
Fosamax	2	20,0%	
Bonviva	1	10,0%	
Aclasta	1	10,0%	
Protelos	0	0,0%	

Schilddrüsenhormone			
Osteoporose-Therapie	ja		nein
	Häufigkeit N=18	in Prozent	Häufigkeit N=12
Calcium	18	100,0%	
Vitamin D	18	100,0%	
Acotnel	4	22,2%	
Fosamax	1	5,6%	
Bonviva	4	22,2%	
Aclasta	1	5,6%	
Protelos	1	5,6%	

Schleifendiuretika			
Osteoporose-Therapie	ja		nein
	Häufigkeit N=30	in Prozent	Häufigkeit N=24
Calcium	30	100,0%	
Vitamin D	30	100,0%	
Acotnel	9	30,0%	
Fosamax	3	10,0%	
Bonviva	8	26,7%	
Aclasta	2	6,7%	
Protelos	2	6,7%	

Vitamin-K-Antagonisten			
Osteoporose-Therapie	ja		nein
	Häufigkeit N=10	in Prozent	Häufigkeit N=7
Calcium	10	100,0%	
Vitamin D	10	100,0%	
Acotnel	3	30,0%	
Fosamax	1	10,0%	
Bonviva	4	40,0%	
Aclasta	1	10,0%	
Protelos	1	10,0%	

Tab. 66: Bei der Entlassung verschriebene Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential und die gleichzeitige Osteoporose-Therapie

3.7. „Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem“ - ATC-Code

Im folgenden Kapitel wurden alle Medikamente, die in die Medikations-Datenbank eingetragen wurden, nach ihrer Indikation ausgewertet.

Die Grundlage für die Auswertung stellt die international gültige Einteilung von Arzneimitteln nach dem ATC-Code („Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem“) dar. Diese Klassifikation gilt für Substanzen, welche auf fünf Kategorien in Gruppen eingeteilt und demnach codiert werden. Als Beispiel dient Aspirin (Wirkstoff: Acetylsalicylsäure) (Tab. 67) (EphMRA, 2009):

Kategorie	Codierung	Beschreibung	Beispiel	
1	1 Buchstabe	anatomische Hauptgruppe	B	Blut und blutbildende Organe
2	2 Ziffern	therapeutische Untergruppe	B01	Antithrombotische Arzneimittel
3	1 Buchstabe	pharmakologische Untergruppe	B01A	Antithrombotische Arzneimittel
4	1 Buchstabe	chemische Untergruppe	B01A C	Thrombozytenaggregationshemmer
5	2 Ziffern	chemische Substanz	B01A C06	Acetylsalicylsäure

Tab. 67: ATC-Code: Definition und Beispiel Aspirin (Acetylsalicylsäure)(EphMRA, 2009)

In Tab. 68 wird die Analyse der in der Datenbank erfassten Medikamente (bei der Aufnahme beziehungsweise bei der Entlassung) nach ihrem Indikationsgebiet dargestellt. Die Ergebnisse im linken Teil der Tabelle sind aufgegliedert basierend auf Ebene 3 des ATC-Codes dar. Im rechten Teil sind sie aufgeteilt in Untergruppen basierend auf Ebene 4 des ATC-Codes:

ATC Indikation	ATC Indikation Text	Anzahl Medikamente Aufnahme	Anzahl Medikamente Entlassung	ATC Indikation	ATC Indikation Text	Anzahl Medikamente Aufnahme	Anzahl Medikamente Entlassung
A01A	STOMATOLOGIKA	1	2	A01AB	Antiinfektiva und Antiseptika zur oralen Lokalbehandlung	1	2
A02A	ANTACIDA	1	0	A02AX	Antacida, andere Kombinationen	1	0
A02B	MITTEL BEI PEPTISCHEM ULKUS UND GASTROESOPHAGEALER REFLUXKRANKHEIT	154	176	A02BA	Histamin-H2-Rezeptorenantagonisten	8	1
				A02BC	Protonenpumpenhemmer	144	172
				A02BX	Andere Mittel b.peptischem Ulkus u.gastroesophagealer Refluxkrankheit	2	3
A03A	MITTEL BEI FUNKTIONELLEN STOERUNGEN DES DARMS	3	3	A03AX	Andere Mittel bei funktionellen Stoerungen des Darms	3	3
A03D	SPASMOLYTIKA IN KOMBINATION MIT ANALGETIKA	1	1	A03DB	Belladonna und Derivate in Kombination mit Analgetika	1	1
A03F	PROKINETIKA	10	18	A03FA	Prokinetika	10	18
A04A	ANTIEMETIKA UND MITTEL GEGEN UEBELKEIT	0	1	A04AA	Serotonin-5HT3-Antagonisten	0	1
A05A	GALLENTERAPIE	3	8	A05AA	Gallensaeeure-haltige Zubereitungen	1	1
				A05AX	Andere Mittel zur Gallentherapie	2	7
A05B	LEBERTHERAPIE, LIPOTROPE SUBSTANZEN	4	4	A05BA	Lebertherapie	4	4

A06A	LAXANTIEN	23	52	A06AB	Kontaktlaxanzien	2	2
				A06AD	Osmotisch wirkende Laxanzien	21	50
A07A	INTESTINALE ANTIINFEKTIVA	0	1	A07AA	Antibiotika	0	1
A07D	MOTILITAETSCHEMMER	3	1	A07DA	Motilitaetshemmer	3	1
A07E	INTESTINALE ANTIPHLOGISTIKA	0	1	A07EC	Aminosalicylsaeure und aehnliche Mittel	0	1
A07F	MIKROBIELLE ANTIDIARRHOIKA	3	3	A07FA	Mikrobielle Antidiarrhoika	3	3
A09A	DIGESTIVA, INKL. ENZYME	8	6	A09AA	Enzym-haltige Zubereitungen	8	6
A10A	INSULINE UND ANALOGA	17	17	A10AB	Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend	3	2
				A10AC	Insuline und Analoga zur Injektion, intermediaer wirkend	2	2
				A10AD	Insuline u. Analoga z. Inj., intermed. wirkend komb. m. schnell wirkend	12	13
A10B	ORALE ANTIDIABETIKA, EXKL. INSULINE	32	34	A10BA	Biguanide	10	11
				A10BB	Sulfonylharnstoff-Derivate	18	20
				A10BF	Alpha-Glukosidasehemmer	2	1
				A10BG	Thiazolidindione	1	1
				A10BX	Andere Antidiabetika, exkl. Insuline	1	1

A11A	MULTIVITAMINE, KOMBINATIONEN	1	0	A11AA	Multivitamine mit Mineralstoffen	1	0
A11C	VITAMIN A UND D, INKL. DEREN KOMBINATIONEN	4	9	A11CC	Vitamin D und Analoga	4	9
A11D	VITAMIN-B1, REIN UND IN KOMBINATION MIT VITAMIN-B6 UND VITAMIN-B12	9	12	A11DB	Vitamin-B1 in Kombination mit Vitamin-B6 und/oder Vitamin-B12	9	12
A12A	CALCIUM	47	121	A12AA	Calcium	1	1
				A12AX	Calcium, Kombinationen mit anderen Mitteln	46	120
A12B	KALIUM	10	6	A12BA	Kalium	10	6
A12C	ANDERE MINERALSTOFFE	9	12	A12CC	Magnesium	9	12
A16A	ANDERE MITTEL FUER DAS ALIMENTAERE SYSTEM UND DEN STOFFWECHSEL	1	0	A16AX	Sonstige Mittel fuer das alimentaere Systems und den Stoffwechsel	1	0
B01A	ANTITHROMBOTISCHE MITTEL	181	149	B01AA	Vitamin-K-Antagonisten	20	16
				B01AB	HeparinGruppe	92	45
				B01AC	Thrombozytenaggregationshemmer, exkl. Heparin	69	88
B02A	ANTIFIBRINOLYTIKA	0	1	B02AA	Aminosaeuren	0	1
B02B	VITAMIN K UND ANDERE HAEMOSTATIKA	1	1	B02BA	Vitamin K	1	1
B03A	EISEN-HALTIGE ZUBEREITUNGEN	6	7	B03AA	Eisen zweiwertig, orale Zubereitungen	5	5
				B03AE	Eisen in anderen Kombinationen	1	2

B03B	VITAMIN-B12 UND FOLSAEURE	8	11	B03BB	Folsaeure und Derivate	8	11
B03X	ANDERE ANTIANAEMIKA	8	8	B03XA	Andere Antianaemika	8	8
B05B	I.V.-LOESUNGEN	4	5	B05BA	Loesungen zur parenteralen Ernaehrung	1	1
				B05BB	Loesungen mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt	3	4
C01A	HERZGLYKOSIDE	14	15	C01AA	Digitalisglykoside	14	15
C01B	ANTIARRHYTHMIKA, KLASSE I UND III	2	1	C01BD	Antiarrhythmika, Klasse III	2	1
C01D	BEI HERZERKRANKUNGEN EINGESETZTE VASODILATATOREN	26	25	C01DA	Organische Nitrate	15	13
				C01DX	Andere bei Herzerkrankungen eingesetzte Vasodilatoren	11	12
C01E	ANDERE HERZMITTEL	1	1	C01EB	Andere Herzmittel	1	1
C02A	ANTIADRENERGE MITTEL, ZENTRAL WIRKEND	8	10	C02AC	Imidazolin-Rezeptoragonisten	8	10
C02C	ANTIADRENERGE MITTEL, PERIPHER WIRKEND	10	10	C02CA	Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten	10	10
C03B	LOW-CEILING-DIURETIKA, EXKL. THIAZIDE	17	19	C03BA	Sulfonamide, rein	17	19
C03C	HIGH-CEILING-DIURETIKA	49	55	C03CA	Sulfonamide, rein	49	55
C03D	KALIUM SPARENDE DIURETIKA	7	4	C03DA	Aldosteron-Antagonisten	7	4
C03E	DIURETIKA UND KALIUM SPARENDE MITTEL IN KOMBINATION	7	10	C03EB	High-ceiling-Diuretika und Kalium sparende Diuretika	7	10

C04A	PERIPHERE VASODILATATOREN	18	12	C04AD	Purin-Derivate	9	7
				C04AE	Mutterkorn-Alkaloide	6	4
				C04AX	Andere periphere Vasodilatoren	3	1
C05B	ANTIVARIKOSA	3	1	C05BA	Heparine oder Heparinoide zur topischen Anwendung	3	1
C05C	KAPILLARSTABILISIERENDE MITTEL	7	6	C05CA	Bioflavonoide	6	5
				C05CX	Andere kapillarstabilisierende Mittel	1	1
C07A	BETA-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONISTEN	56	48	C07AA	Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, nichtselektiv	4	4
				C07AB	Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv	48	39
				C07AG	Alpha- und Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten	4	5
C07B	BETA-ADRENOREZEPTOR-ANTAGONISTEN UND THIAZIDE	6	8	C07BB	Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten, selektiv, und Thiazide	4	6
				C07BG	Alpha- und Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten und Thiazide	2	2
C08C	SELEKTIVE CALCIUMKANALBLOCKER MIT VORWIEGENDER GEFAESSWIRKUNG	37	38	C08CA	Dihydropyridin-Derivate	37	38
C08D	SELEKTIVE CALCIUMKANALBLOCKER MIT DIREKTER HERZWIRKUNG	9	8	C08DA	Penylalkylamin-Derivate	3	3
				C08DB	Benzothiazepin-Derivate	6	5
C09A	ACE-HEMMER, REIN	54	50	C09AA	ACE-Hemmer, rein	54	50

C09B	ACE-HEMMER, KOMBINATIONEN	30	36	C09BA	ACE-Hemmer und Diuretika	30	36
C09C	ANGIOTENSIN-II-ANTAGONISTEN, REIN	17	18	C09CA	Angiotensin-II-Antagonisten, rein	17	18
C09D	ANGIOTENSIN-II-ANTAGONISTEN, KOMBINATIONEN	23	21	C09DA	Angiotensin-II-Antagonisten und Diuretika	22	21
				C09DB	Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker	1	0
C10A	MITTEL, DIE DEN LIPIDSTOFFWECHSEL BEEINFLUSSEN, REIN	39	42	C10AA	HMG-CoA-Reduktasehemmer	38	40
				C10AB	Fibrate	1	1
				C10AX	Andere Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen	0	1
C10B	MITTEL, DIE DEN LIPIDSTOFFWECHSEL BEEINFLUSSEN, KOMBINATIONEN	1	0	C10BA	HMG-CoA-Reduktasehemmer in Komb.m.a.Mtln.die den Lipidstoffw.beeinfl.	1	0
D01A	ANTIMYKOTIKA ZUR TOPISCHEN ANWENDUNG	2	2	D01AC	Imidazol- und Triazol-Derivate	2	2
D03A	WUNDBEHANDLUNGSMITTEL	0	1	D03AX	Andere Wundbehandlungsmittel	0	1
D07A	CORTICOSTEROIDE, REIN	1	0	D07AC	Corticosteroide, stark wirksam (Gruppe III)	1	0
G03C	ESTROGENE	0	1	G03CA	Natuerliche und halbsynthetische Estrogene, rein	0	1
G03F	GESTAGENE UND ESTROGENE IN KOMBINATION	1	1	G03FB	Gestagene und Estrogene, Sequenzialpraeparate	1	1
G03H	ANTIANDROGENE	1	1	G03HA	Antiandrogene, rein	1	1
G04B	ANDERE UROLOGIKA, INKL. SPASMOLYTIKA	10	9	G04BD	Urologische Spasmolytika	10	9

G04C	MITTEL BEI BENIGNER PROSTATAHYPERPLASIE	11	11	G04CA	Alpha-Adrenorezeptor-Antagonisten	7	7
				G04CB	Testosteron-5-alpha Reduktasehemmer	3	3
				G04CX	Andere Mittel bei benigner Prostatahyperplasie	1	1
H02A	CORTICOSTEROIDE ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG, REIN	13	18	H02AB	Glucocorticoide	13	18
H03A	SCHILDDRUESENPRAEPARATE	26	28	H03AA	Schilddruesenhormone	26	28
H03B	THYREOSTATIKA	2	3	H03BA	Thiouracile	1	1
				H03BB	Schwefel-haltige Imidazol-Derivate	1	2
H05B	NEBENSCHILDDRUESEN- ANTAGONISTEN	1	4	H05BA	Calcitonin-haltige Zubereitungen	1	4
J01C	BETALACTAM-ANTIBIOTIKA, PENICILLINE	1	6	J01CR	Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta- Lactamase-Inhibitoren	1	6
J01D	ANDERE BETA-LACTAM-ANTIBIOTIKA	0	2	J01DC	Cephalosporine der 2. Generation	0	1
				J01DH	Carbapeneme	0	1
J01E	SULFONAMIDE UND TRIMETHOPRIM	3	4	J01EA	Trimethoprim und Derivate	3	4
J01F	MAKROLIDE, LINCOSAMIDE UND STREPTOGRAMINE	0	2	J01FA	Makrolide	0	1
				J01FF	Lincosamide	0	1
J01M	CHINOLONE	3	3	J01MA	Fluorchinolone	3	3

J01X	ANDERE ANTIBIOTIKA	1	0	J01XX	Andere Antibiotika	1	0
J02A	ANTIMYKOTIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	2	1	J02AC	Triazol-Derivate	2	1
J04A	MITTEL ZUR BEHANDLUNG DER TUBERKULOSE	0	1	J04AM	Kombinationen von Mitteln zur Behandlung der Tuberkulose	0	1
L01B	ANTIMETABOLITE	10	9	L01BA	Folsaeure-Analoga	9	9
				L01BC	Pyrimidin-Analoga	1	0
L01X	ANDERE ANTINEOPLASTISCHE MITTEL	1	1	L01XC	Monoklonale Antikoeper	1	1
L02A	HORMONE UND VERWANDTE MITTEL	1	1	L02AE	Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga	1	1
L02B	HORMONANTAGONISTEN UND VERWANDTE STOFFE	3	3	L02BA	Antiestrogene	1	1
				L02BG	Enzym-Inhibitoren	2	2
L04A	IMMUNSUPPRESSIVA	6	7	L04AA	Selektive Immunsuppressiva	5	6
				L04AX	Andere Immunsuppressiva	1	1
M01A	NICHTSTEROIDALE ANTIPHLOGISTIKA UND ANTIRHEUMATIKA	48	41		Essigsaeure-Derivate und verwandte Substanzen	13	14
				M01AC	Oxicame	12	8
				M01AE	Propionsaeure-Derivate	22	18
				M01AG	Fenamate	1	1

M02A	TOPIISCHE MITTEL GEGEN GELENK- UND MUSKELSCHMERZEN	2	6	M02AA	Nichtsteroidale Antiphlogistika zur topischen Anwendung	1	6
M03B	MUSKELRELAXANTIEN, ZENTRAL WIRKENDE MITTEL	5	12	M03BC	Ether, chemisch den Antihistaminika verwandt	1	0
				M03BX	Andere zentral wirkende Mittel	4	12
M04A	GICHTMITTEL	14	10	M04AA	Urikostatika	14	10
M05B	MITTEL MIT EINFLUSS AUF DIE KNOCHENSTRUKTUR UND DIE MINERALISATION	31	97	M05BA	Bisphosphonate	30	91
				M05BX	Andere Mittel mit Einfluß auf die Mineralisation	1	6
N02A	OPIOIDE	41	76	N02AA	Natuerliche Opium-Alkaloide	8	21
				N02AB	Phenylpiperidin-Derivate	6	11
				N02AE	Oripavin-Derivate	9	10
				N02AX	Andere Opioide	18	34
N02B	ANDERE ANALGETIKA UND ANTIPYRETIKA	66	139	N02BA	Salicylsaeure und Derivate	1	0
				N02BB	Pyrazolone	31	89
				N02BE	Anilide	34	50
N03A	ANTIEPILEPTIKA	11	13	N03AF	Carboxamid-Derivate	3	3
				N03AG	Fettsaeure-Derivate	3	3

				N03AX	Andere Antiepileptika	5	7
N04B	DOPAMINERGE MITTEL	18	15	N04BA	Dopa und Dopa-Derivate	9	9
				N04BB	Adamantan-Derivate	1	1
				N04BC	Dopamin-Agonisten	7	5
				N04BD	Monoaminoxidase-B-Hemmer	1	0
N05A	ANTIPSYCHOTIKA	22	32	N05AD	Butyrophenon-Derivate	3	1
				N05AH	Diazepine, Oxazepine und Thiazepine	4	6
				N05AN	Lithium	1	1
				N05AX	Andere Antipsychotika	14	24
N05B	ANXIOLYTIKA	22	24	N05BA	Benzodiazepin-Derivate	22	24
N05C	HYPNOTIKA UND SEDATIVA	35	57	N05CD	Benzodiazepin-Derivate	29	42
				N05CF	Benzodiazepin-verwandte Mittel	6	11
				N05CM	Andere Hypnotika und Sedativa	0	4
N06A	ANTIDEPRESSIVA	64	69	N06AA	Nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer	4	5
				N06AB	Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	37	34

				N06AX	Andere Antidepressiva	23	30
N06C	PSYCHOLEPTIKA UND PSYCHOANALEPTIKA IN KOMBINATION	1	2	N06CA	Antidepressiva in Kombination mit Psycholeptika	1	2
N06D	ANTIDEMENTIVA	17	16	N06DA	Cholinesterasehemmer	5	12
				N06DX	Andere Antidementiva	12	4
N07A	PARASYMPATHOMIMETIKA	2	1	N07AA	Cholinesterasehemmer	1	1
				N07AB	Cholinester	1	0
N07C	ANTIVERTIGINOSA	2	1	N07CA	Antivertiginosa	2	1
N07X	ANDERE MITTEL FUER DAS NERVENSYSTEM	1	2	N07XX	Andere Mittel fuer das Nervensystem	1	2
P01A	MITTEL GEGEN AMOEBEN UND ANDERE PROTOZOEN- ERKRANKUNGEN	0	3	P01AB	Nitroimidazol-Derivate	0	3
R01A	DEKONGESTIVA UND ANDERE RHINOLOGIKA ZUR TOPISCHEN ANWENDUNG	2	0	R01AA	Sympathomimetika, rein	1	0
				R01AX	Andere Rhinologika	1	0
R03A	INHALATIVE SYMPATHOMIMETIKA	33	33	R03AC	Selektive Beta2-Adrenorezeptor-Agonisten	4	1
				R03AK	Sympathomimetika u.andere Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	29	32
R03B	ANDERE INHALATIVE MITTEL BEI OBSTRUKTIVEN ATEMWEGSERKRANKUNGEN	16	19	R03BA	Glucocorticoide	2	5
				R03BB	Anticholinergika	14	14

R03D	ANDERE MITTEL BEI OBSTRUKTIVEN ATEMWEGSEKRANKUNGEN Z.SYSTEM.ANWENDUNG	11	12	R03DA	Xanthine	11	12
R05C	EXPEKTORANZIEN, EXKL. KOMBINATIONEN MIT ANTITUSSIVA	3	3	R05CB	Mukolytika	3	3
R05F	ANTITUSSIVA UND EXPEKTORANZIEN, KOMBINATIONEN	1	2	R05FA	Opium-Derivate und Expektoranzien	1	2
R06A	ANTIHISTAMINIKA ZUR SYSTEMISCHEN ANWENDUNG	3	7	R06AA	Aminoalkylether	2	2
				R06AE	Piperazin-Derivate	1	5
S01B	ANTIPHLOGISTIKA	1	0	S01BC	Nichtsteroidale Antiphlogistika	1	0
S01C	ANTIPHLOGISTIKA UND ANTIINFEKTIVA IN KOMBINATION	1	0	S01CB	Corticosteroide/Antiinfektiva/Mydriatika in Kombination	1	0
S01E	GLAUKOMMITTEL UND MIOTIKA	12	12	S01EA	Sympathomimetika in der Glaukomtherapie	1	1
				S01EB	Parasympathomimetika	1	1
				S01ED	Beta-Adrenorezeptor-Antagonisten	6	6
				S01EE	Prostaglandinanaloga	4	4
S01X	ANDERE OPHTHALMIKA	9	13	S01XA	Andere Ophthalmika	9	13
V07A	ALLE UEBRIGEN NICHTTHERAPEUTISCHEN MITTEL	1	0	V07AT	Kosmetika	1	0

Tab.68: ATC-Code: Medikamente analysiert nach Indikationsgruppen (Aufnahme vs. Entlassung)

4. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

4.1. Auswertung allgemeiner Daten und durchgeführter Untersuchungen im Krankenhaus

Allgemeine Daten

Von den 199 aufgenommenen Patienten wurde bei 113 eine Osteoporose diagnostiziert. Von diesen 113 Patienten war bei 49,6% die Erkrankung zum Zeitpunkt der Aufnahme nicht bekannt. Fast 40% der Patienten wurden wegen einer Fraktur aufgenommen, wobei der häufigste Grund für die Aufnahme eine Schenkelhalsfraktur, verursacht durch ein adäquates Trauma, war. Bei der Betrachtung der Risikofaktoren war deutlich erkennbar, dass der Großteil der Patienten viele Risikofaktoren für Osteoporose aufwies. Vor allem das hohe Lebensalter und die damit verbundene Lebensführung (Bewegungsarmut, einseitige Ernährung, mangelnde Sonnenlichtexposition) wurden bei beinahe allen Patienten verzeichnet. Aber auch andere Krankheitsbilder und eine hohe Zahl an verschriebenen Medikamenten konnten beobachtet werden.

DEXA und biochemische Parameter

Bei der Analyse der durchgeführten radiologischen Untersuchungen wurde bei Frauen eine niedrigere Knochendichte als bei Männern festgestellt. Sie nahm bei beiden Gruppen, sowohl am SH, als auch an der LWS, mit zunehmendem Alter ab. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Analyse der biochemischen Parameter. Mit zunehmendem Alter kam es zu einer Verschlechterung der Werte. Sowohl Marker des Knochenabbaus, als auch Marker des Knochenaufbaus nahmen mit dem Alter zu. Im Allgemeinen deutet das auf einen erhöhten Knochenumbau hin, mit der Folge einer „high turnover“-Osteoporose. Fast alle Patienten wiesen einen Vitamin D-Mangel auf, bei einigen wurden sogar Werte unter 10 nmol/l gemessen.

4.2. Analyse der gesamten Medikation

Die gesamte Medikation der Patienten wurde sowohl bei der Aufnahme, als auch bei der Entlassung erfasst und in eine Datenbank eingetragen. Bei der Auswertung dieser Datenbank ergab sich eine Summe von 1538 Medikamenten, die bei der Aufnahme

verzeichnet wurden und 1928 Medikamenten, die bei der Entlassung verschrieben wurden. Die Zunahme der Zahl an verordneten Medikamenten hängt mit der hohen Zahl der im Krankenhaus neu entdeckten Osteoporose-Fälle zusammen und der damit verbundenen Osteoporose-Entlassungstherapie. Dies wird durch die Tatsache bestätigt, dass Osteoporose-Patienten im Durchschnitt die höchste Anzahl an Medikamenten bei der Entlassung haben (10,4 Medikamente pro Patient).

4.3. Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential

Zusammenfassung der biochemischen Parameter

Im ersten Teil der Arbeit wurden sechs Medikamente beschrieben, die mit der Entstehung der Osteoporose in Zusammenhang gebracht werden (Kapitel 1.4.1. - 1.4.6.). Bei der Auswertung der Medikationsdatenbank konnte beobachtet werden, dass 165 der 199 Patienten mindestens eines dieser sechs Medikamente nahmen.

In den Kapiteln 1.4.1. - 1.4.6. wurde ebenfalls näher auf den Wirkmechanismus dieser Arzneistoffe eingegangen, um zu sehen welche Laborparameter durch die einzelnen Medikamente beeinflusst werden und ob diese Arzneistoffe durch Veränderung des Knochenstoffwechsels zu einer Abnahme der Knochendichte führen. Die Werte der Patienten, die die einzelnen Medikamente nehmen, wurden mit den Werten jener Patienten verglichen, die keines dieser Arzneistoffe nehmen. In Tabelle 69 wurden die relevanten Parameter zusammengefasst:

Biochemische Parameter	
Glucocorticoide	Knochenumbau↑, Calcium und PTH im Normalbereich
Protonenpumpenhemmer	Calcium im Normalbereich, Knochenumbau↑
Antikonvulsiva	Knochenumbau↑, PTH↑, Calcium und AP im Normalbereich
Schleifendiuretika	Vitamin D↓, Calcium im Urin im Normalbereich
Schilddrüsenhormone	Knochenumbau↑, PTH↑
Vitamin K-Antagonisten	Osteocalcin↓

Tab. 69: Zusammenfassung: biochemische Parameter

Bei Patienten, die GC nahmen, konnten höhere „crosslaps“- und Osteocalcin-Werte beobachtet werden, die auf einen gesteigerten Knochenumbau hinweisen. Die in der Literatur beschriebenen niedrigeren Calcium- beziehungsweise höheren PTH-Werte unter GC-Therapie konnten nicht beobachtet werden. Bei Patienten unter PPI-Therapie

zeigte sich ebenfalls ein erhöhter Knochenumbau, die Calcium-Werte lagen hingegen im Normalbereich. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Auswertung der Laborparameter aller Patienten, die mit Antikonvulsiva behandelt werden. Hier waren die Werte des Knochenumbaus und der PTH-Spiegel erhöht, Calcium-Werte befanden sich im Normalbereich. Niedrigere Vitamin D-Spiegel wurden nicht beobachtet. Bei Patienten unter Schleifendiuretika-Therapie war kein Anstieg des Calciums im Urin erkennbar, niedrigere Vitamin D-Spiegel wurden dokumentiert. Bei Schilddrüsenhormonen konnten die in der Literatur beschriebenen erniedrigten PTH- und Vitamin D-Spiegel nicht beobachtet werden. Die Patienten, die Schilddrüsenhormone nahmen, hatten sogar höhere PTH-Werte als Patienten ohne Therapie. Bei Patienten unter Therapie mit Vitamin K-Antagonisten zeigten sich niedrigere Osteocalcin-Werte.

Zusammenfassung des DEXA-Scans

Des Weiteren wurden die Werte des DEXA-Scans aller Patienten, die mit den einzelnen Medikamenten behandelt wurden, mit den Werten der Patienten, die keine Arzneistoffe nahmen, verglichen. Tabelle 70 zeigt einen Überblick darüber, bei welchen Arzneistoffen eine niedrigere Knochendichte festgestellt werden konnte:

Niedrigere Knochendichte bei Patienten mit Therapie im Vergleich zu Patienten ohne Therapie	
Glucocorticoide	ja
Protonenpumpenhemmer	ja
Antikonvulsiva	ja (am SH)
Schleifendiuretika	ja
Schilddrüsenhormone	ja
Vitamin K-Antagonisten	nein

Tab.70: Zusammenfassung: Niedrigere Knochendichte bei Patienten mit Therapie im Vergleich zu Patienten ohne Therapie

Bei GC, PPIs, Schleifendiuretika und Schilddrüsenhormonen wurde eine niedrigere Knochendichte beobachtet im Vergleich zu Patienten, die keines dieser sechs Medikamente nahmen. Bei Antikonvulsiva war der T-Score nur am Schenkelhals niedriger. Für die Auswertung des T-Scores an der LWS von Patienten, die Vitamin K-Antagonisten nahmen, standen keine Patienten zur Verfügung. Am SH konnte keine Abnahme beobachtet werden.

Mit zunehmender Zahl an verordneten Medikamenten mit Osteoporose-induzierendem Potential zeigte sich sowohl am SH, als auch an der LWS eine Abnahme der Knochendichte. Die „crosslaps“-Werte und die knochenspezifische AP stiegen an, bei Osteocalcin konnte man keinen Zusammenhang erkennen. Der Vitamin D-Spiegel blieb trotz zunehmender Zahl an OIM nahezu unverändert, war aber in allen Gruppen unter dem Normalbereich. Bei PTH konnte man einen leichten Anstieg erkennen.

4.3.1. Zusammenfassung Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential

Tab. 71 zeigt eine Übersicht darüber, ob sich die in der Literatur beschriebene Änderung biochemischer Parameter und des DEXA-Scans unter der Einnahme der sechs beschriebenen Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential, bei den im Krankenhaus (KH) untersuchten Patienten widerspiegelt:

GLUCOCORTICOIDE			
Biochemische Parameter		DEXA	
Literatur	KH	Literatur	KH
Knochenumbau ↑	Knochenumbau ↑	ja	ja
Calcium ↓	Ca und PTH im Normalbereich		
PTH ↑			
PROTONENPUMPENHEMMER			
Biochemische Parameter		DEXA	
Literatur	KH	Literatur	KH
Calcium ↓	Ca im Normalbereich	ja	ja
	Knochenumbau ↑		
ANTI-KONVULSIVA			
Biochemische Parameter		DEXA	
Literatur	KH	Literatur	KH
Vitamin D ↓	Knochenumbau ↑	ja	ja (am SH)
AP ↑	Ca und AP im Normalbereich		
PTH ↑	PTH ↑		

SCHLEIFENDIURETIKA			
Biochemische Parameter		DEXA	
Literatur	KH	Literatur	KH
PTH ↑	Vitamin D ↓	ja	ja
Calcium im Urin ↑	Ca im Urin im Normalbereich		
SCHILDDRÜSENHORMONE			
Biochemische Parameter		DEXA	
Literatur	KH	Literatur	KH
PTH ↓	PTH↑	ja	ja
Calcium ↓	Ca im Normalbereich		
Vitamin D ↓	Knochenumbau↑		
VITAMIN K-ANTAGONISTEN			
Biochemische Parameter		DEXA	
Literatur	KH	Literatur	KH
Osteocalcin↓	Osteocalcin↓	nein	nein

Tab.71 : Zusammenfassung: biochemische Parameter und DEXA: Vergleich Literatur-KH

5. DISKUSSION

Im Rahmen dieser Arbeit sollten Interaktionen von Medikamenten mit Osteoporose-induzierendem Potential mittels DEXA und biochemischer Parameter untersucht und analysiert werden. Dafür herangezogen wurden Patienten, die von Februar bis Mai im Krankenhaus aufgenommen wurden. Aufgrund des kurzen Zeitraums ergab sich nur eine geringe Zahl an Teilnehmern, die für die jeweiligen Untersuchungen in Frage kamen. Eine kleine Tendenz in Bezug auf die Einnahme dieser Arzneistoffe und Osteoporose konnte jedoch erkannt werden.

Analyse der Ergebnisse

Im ersten Teil der Arbeit fand eine Literatursuche in Bezug auf Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential (Kapitel 1.4.1. - 1.4.6.) statt. Der Schwerpunkt wurde auf den Wirkmechanismus dieser Arzneistoffe gesetzt. Ziel war, es zu erkennen, welche biochemischen Parameter durch die einzelnen Medikamente verändert werden und ob diese Veränderung anhand von im Krankenhaus gemessenen Laborparametern und DEXA festzustellen ist. Die verwendete Literatur wurde in Evidenzgrade eingeteilt, um einen besseren Überblick über die Aussagekraft des Datenmaterials zu bekommen.

Bezüglich der Beeinflussung des Knochenstoffwechsels durch Glucocorticoide wurden randomisierte Doppelblind-Studien mit hoher Aussagekraft gefunden (Hughes et al., 1999; Tattersfield et al., 2001; Canalis et al., 2007; Tannirandorn et al., 2000). Bei der Auswertung der Ergebnisse konnte eine niedrigere Knochendichte bei Patienten mit GC-Therapie beobachtet werden. Die in der Literatur beschriebene Änderung der Laborparameter konnte nur zum Teil bestätigt werden (Canalis et al., 2007; van Staa, 2006; Olgaard et al., 1992; Tannirandorn et al., 2000). Erhöhte Marker des Knochenumbaus konnten erkannt werden, hingegen waren der Calcium- und Parathormon-Spiegel im Normalbereich. Eine mögliche Erklärung ist die Tatsache, dass der Calcium-Plasmaspiegel durch fein abgestimmte Regelmechanismen der calcitropen Hormone innerhalb enger physiologischer Grenzen gehalten wird und Veränderungen dadurch selten beobachtet werden (Jehle et al., 2001).

Über die Beeinflussung der Knochendichte durch Protonenpumpenhemmer wurden widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur gefunden (Vestergaard et al, 2006; Serfaty-Lacrosniere et al., 1995; O'Connell et al., 2005; Targownik et al., 2008). PPIs sollen durch die Herabsetzung des Magen-pH-Wertes zu einer Abnahme der

Calciumabsorption und in weiterer Folge zu einer Erniedrigung der BMD führen (Vestergaard et al, 2006). Wie in Kapitel 1.4. beschrieben, findet die Calciumabsorption jedoch hauptsächlich im Darm statt und die Herabsetzung der Magensäure dürfte keine große Rolle dabei spielen (Straub, 2007; Serfaty-Lacrosniere et al., 1995). Es ist auch unsicher, ob eine geringere Absorption von Calcium ausreicht, um Einfluss auf den Knochenumbau zu haben. In meiner Auswertung konnte trotz der großen Anzahl an Patienten, die PPIs nahmen (142 Patienten), keine Veränderung des Calcium-Spiegels beobachtet werden. Auch der Vergleich der Knochendichte bei Patienten mit PPI-Therapie zu Patienten ohne PPI-Therapie lieferte beinahe keine Unterschiede.

Die Beeinflussung der Knochendichte sowie des Frakturrisikos durch Antikonvulsiva ist nicht restlos geklärt. In den gefundenen Kohorten- und „case-control“-Studien mit teilweise hohem Risiko für Verfälschung soll der PTH-Spiegel unter Antikonvulsiva-Therapie ansteigen und der Vitamin D-Spiegel abfallen (Ensurd et al., 2004; Hunter et al., 1971). Bei den von mir untersuchten Patienten wurden hohe PTH-Werte gemessen, beim Vitamin D-Spiegel konnten keine Veränderungen im Vergleich zu Patienten, die keine Therapie hatten, beobachtet werden. Eine Ursache hierfür könnte die Tatsache sein, dass viele Patienten mit Antikonvulsiva-Therapie eine Vitamin D-Supplementation erhielten und deswegen hohe Vitamin D-Werte gemessen wurden (s. Tab. 37).

In einer randomisierten, Doppelblind-Studie konnte eine Abnahme der Knochendichte unter Schleifendiuretika-Therapie nachgewiesen werden (Rejnmark et al., 2006). In meiner Auswertung konnte vor allem am Schenkelhals bei Patienten, die Schleifendiuretika nahmen, eine deutlich niedrigere Knochendichte festgestellt werden. Bezüglich der biochemischen Parameter konnte die in der Literatur beschriebene Erhöhung des Calcium-Spiegels im Urin nicht beobachtet werden (Rejnmark et al., 2001).

Die Auswirkungen der Schilddrüsenhormone auf den Knochen sollten laut Literatur erst ab einer Einnahmezeit von zehn Jahren erkennbar sein (Ross et al., 1987). Bei der Auswertung der Daten meiner Patienten konnte am SH eine leichte Abnahme der Knochendichte festgestellt werden, an der LWS konnte man jedoch keinen Unterschied zu Patienten, die keine Schilddrüsenhormone nahmen, sehen. Da die Dauer der Therapie unbekannt ist, könnte eine kurze Einnahmezeit der Grund für dieses widersprüchliche Ergebnis sein.

Die Abnahme der Knochendichte unter Vitamin K-Antagonisten scheint nicht signifikant zu sein und auch die Langzeiteinnahme stellt kein gesichertes Risiko für die Entstehung einer Osteoporose dar (Caraballo et al., 1999). Auch bei den von mir untersuchten Patienten konnte keine Abnahme der Knochendichte festgestellt werden.

Interpretation der für die Analyse herangezogenen Daten

Im Rahmen des im Krankenhaus stattgefundenen Osteoporose-Screenings wurden biochemische Parameter und die Knochendichte der Patienten gemessen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lagen in elektronischer Form auf der Station vor und wurden für die Analyse verwendet. Ein Teil der Daten wurde Patientenbriefen, die den Patienten bei der Entlassung mitgegeben wurden, entnommen. Für die Analyse einer Korrelation zwischen potentiell Osteoporose-induzierenden Medikamenten und Osteoporose sind die Daten jedoch lückenhaft. Genaue Informationen über die Dauer der Einnahme und die Compliance wären notwendig. Ebenso fehlen zur Zeit noch Vergleichsergebnisse nach einigen Monaten oder Jahren, die eine Änderung der Laborparameter verdeutlichen würden. Des Weiteren wäre eine höhere Anzahl an Patienten für die jeweiligen Untersuchungen von Vorteil.

Die Datenquelle für die Medikation bei der Entlassung stellt ebenfalls der Patientenbrief dar. Informationen über die Medikation bei der Aufnahme stammen zum einen aus der Dokumentation vorangegangener Stationsaufenthalte, zum anderen jedoch aus Patientengesprächen. Im Hinblick auf das hohe Durchschnittsalter und die Tatsache, dass es sich um multimorbide Patienten handelt, können diese Informationen zumindest bei einem Teil der Patienten nicht als vollständig angesehen werden.

Schlussfolgerung

Auf Grund der Daten mit zum Teil widersprüchlichen Ergebnissen, sowohl in der vorhandenen Literatur, als auch bei meinen Ergebnissen, lässt sich schließen, dass großer Forschungsbedarf besteht. Viele Mechanismen bezüglich der Beeinflussung der Laborparameter durch die einzelnen Wirkstoffe wurden nicht genau geklärt. Teilweise ist das schwierig, da viele Parameter berücksichtigt werden müssen. Durch die komplexen Vorgänge im Körper gibt es individuelle Unterschiede in Bezug auf den Metabolismus einzelner Pharmaka. Viele Risikofaktoren spielen dabei eine wichtige Rolle und können die Ergebnisse verfälschen. Auch die Kostenfrage ist ein Problem, denn die Messung von Knochenumbau markern (zum Beispiel Telopeptide, Resorptionsmarker Pyridinolin, Desoxypyridinolin und NTx), die aussagekräftigere Ergebnisse liefern und Frakturrisikoabschätzung ermöglichen, ist teuer. Häufig fehlt auch das Interesse, da die Krankheit Osteoporose noch immer unterschätzt wird. Es sind jedoch Studien notwendig, die Rückschlüsse geben über die genaue Dosis und die Dauer der Anwendung, die notwendig ist, um Auswirkungen auf den Knochen zu haben. Entscheidend ist dabei die Frage, ob potentiell Osteoporose-induzierende

Medikamenten das Frakturrisiko erhöhen oder nicht. Niedrige BMD ist der entscheidende Faktor bei der Entstehung von Frakturen und somit erhöht jeder Prozess, der die Resorption beschleunigt oder die Knochenneubildung verlangsamt, das Risiko für Frakturen (Tannirandorn et al., 2000). Solange es über die einzelnen Medikamente keine genauen Daten bezüglich der Beeinflussung der Knochendichte oder des Frakturrisikos gibt, beziehungsweise keine randomisierten Studien vorliegen, wäre von Seite der Ärzte eine Nutzen-Risiko-Abwägung und größere Vorsicht bei der Verschreibung von Medikamenten mit Osteoporose-induzierendem Potential notwendig.

6. VERZEICHNISSE

6.1. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	WHO-Diagnosekriterien	11
Tab. 2	Basislabor nach den Empfehlungen der DVO	13
Tab. 3	Risikofaktoren für Osteoporose	20
Tab. 4	Bewertung der verwendeten Literatur	43
Tab. 5	Zusammenfassung: Medikamente mit OIP	46
Tab. 6	Alter, Größe, Gewicht, BMI	49
Tab. 7	Risikofaktoren für Osteoporose	53
Tab. 8	T-Score an SH und LWS analysiert nach Geschlecht	55
Tab. 9	T-Score an SH und LWS analysiert nach Alter	56
Tab. 10	T-Score an SH und LWS analysiert nach Diagnose	57
Tab. 11	Referenzwerte der im KH gemessenen Laborparameter	57
Tab. 12	„crosslaps“ analysiert nach Geschlecht	58
Tab. 13	„crosslaps“ analysiert nach Diagnose im KH	58
Tab. 14	„crosslaps“ analysiert nach Alter der Patienten	59
Tab. 15	„crosslaps“: Referenzbereich	59
Tab. 16	Osteocalcin analysiert nach Geschlecht	60
Tab. 17	Osteocalcin analysiert nach Diagnose im KH	60
Tab. 18	Osteocalcin analysiert nach Alter der Patienten	60
Tab. 19	Osteocalcin: Referenzbereich	61
Tab. 20	Knochenspezifische Alkalische Phosphatase analysiert nach Geschlecht	62
Tab. 21	Knochenspezifische Alkalische Phosphatase analysiert nach Diagnose im KH	62
Tab. 22	Knochenspezifische Alkalische Phosphatase analysiert nach Alter der Patienten	62
Tab. 23	Knochenspezifische Alkalische Phosphatase: Referenzbereich	63
Tab. 24	Vitamin D analysiert nach Geschlecht	63
Tab. 25	Vitamin D analysiert nach Diagnose im KH	64
Tab. 26	Vitamin D analysiert nach Alter der Patienten	64
Tab. 27	Vitamin D: Referenzbereich	65
Tab. 28	Parathormon analysiert nach Geschlecht	65
Tab. 29	Parathormon analysiert nach Diagnose im KH	65
Tab. 30	Parathormon analysiert nach Alter der Patienten	66
Tab. 31	Parathormon: Referenzbereich	66

Tab. 32	Anzahl Medikamente pro Patient: Aufnahme-Entlassung	67
Tab. 33	Anzahl Medikamente pro Patient: statistische Parameter	68
Tab. 34	Anzahl Medikamente pro Patient: Differenz Aufnahme-Entlassung	69
Tab. 35	Anzahl Medikamente pro Patient analysiert nach Diagnose	70
Tab. 36	Laborparameter: Patienten, die keines der sechs Medikamente nehmen	73
Tab. 37	Laborparameter-Vergleich: Patienten, die keines der sechs Medikamente nehmen vs. Patienten, die eines der sechs Medikamente nehmen	74
Tab. 38	Anzahl der Patienten mit Vitamin D-Supplementation bei der Aufnahme .	75
Tab. 39	DEXA: Patienten, die keines der sechs Medikamente nehmen	75
Tab. 40	DEXA-Vergleich: Patienten, die keines der sechs Medikamente nehmen vs. Patienten, die eines der sechs Medikamente nehmen	75
Tab. 41	Patienten ohne GC-Therapie vs. Patienten mit GC-Therapie: DEXA	76
Tab. 42	Patienten ohne GC-Therapie vs. Patienten mit GC-Therapie: Laborparameter	77
Tab. 43	Zusammenfassung: Glucocorticoide	78
Tab. 44	Patienten ohne PPI-Therapie vs. Patienten mit PPI-Therapie: DEXA	78
Tab. 45	Patienten ohne PPI-Therapie vs. Patienten mit PPI-Therapie: Laborparameter	79
Tab. 46	Zusammenfassung: Protonenpumpenhemmer	80
Tab. 47	Patienten ohne Antikonvulsiva-Therapie vs. Patienten mit Antikonvulsiva- Therapie: DEXA	80
Tab. 48	Patienten ohne Antikonvulsiva-Therapie vs. Patienten mit Antikonvulsiva- Therapie: Laborparameter	81
Tab. 49	Zusammenfassung: Antikonvulsiva	82
Tab. 50	Patienten ohne Schleifendiuretika-Therapie vs. Patienten mit Schleifendiuretika -Therapie: DEXA	82
Tab. 51	Patienten ohne Schleifendiuretika -Therapie vs. Patienten mit Schleifendiuretika -Therapie: Laborparameter	83
Tab. 52	Zusammenfassung: Schleifendiuretika	84
Tab. 53	Patienten ohne Schilddrüsenhormon-Therapie vs. Patienten mit Schilddrüsenhormon -Therapie: DEXA	84
Tab. 54	Patienten ohne Schilddrüsenhormon -Therapie vs. Patienten mit Schilddrüsenhormon -Therapie: Laborparameter	85
Tab. 55	Zusammenfassung: Schilddrüsenhormone	86
Tab. 56	Patienten ohne Vitamin K-Antagonisten-Therapie vs. Patienten mit Vitamin K-Antagonisten -Therapie: DEXA	86

Tab. 57	Patienten ohne Vitamin K-Antagonisten -Therapie vs. Patienten mit Vitamin K-Antagonisten -Therapie: Laborparameter	87
Tab. 58	Zusammenfassung: Vitamin K-Antagonisten	87
Tab. 59	Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: DEXA	88
Tab. 60	Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: Crosslaps	90
Tab. 61	Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: Osteocalcin	90
Tab. 62	Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: knochenspezifische AP	91
Tab. 63	Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: Vitamin D	92
Tab. 64	Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: PTH	93
Tab. 65	Vergleich Anzahl Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential: Aufnahme-Entlassung	94
Tab. 66	Bei der Entlassung verschriebene Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential und die gleichzeitige Osteoporose-Therapie Entlassungstherapie	96
Tab. 67	ATC-Code: Definition und Beispiel Aspirin (Acetylsalicylsäure)	98
Tab. 68	ATC-Code: Medikamente analysiert nach Indikationsgruppen (Aufnahme vs. Entlassung)	99
Tab. 69	Zusammenfassung: biochemische Parameter	112
Tab. 70	Zusammenfassung: Niedrigere Knochendichte bei Patienten mit Therapie im Vergleich zu Patienten ohne Therapie	113
Tab. 71	Zusammenfassung: biochemische Parameter u. DEXA: Vergleich Literatur-KH	114

6.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Calciumabsorption: parazellulärer und transzellulärer Verlauf	23
Abbildung 2	Direkter und indirekter Effekt der Glucocorticoide auf den Knochen mit der Erhöhung des Risikos für Frakturen	26
Abbildung 3	Kriterien zur Bewertung der Evidenz des verwendeten Datenmaterials	42
Abbildung 4	Geschlecht	49
Abbildung 5	Untersuchung auf Osteoporose	50
Abbildung 6	Diagnose im Krankenhaus	50
Abbildung 7	Diagnose im Krankenhaus nach Geschlecht	50
Abbildung 8	Krankheit bekannt zum Zeitpunkt der Aufnahme	51
Abbildung 9	Osteoporose-Therapie zum Zeitpunkt der Aufnahme	51

Abbildung 10	Fraktur als Grund für die Aufnahme	51
Abbildung 11	Lokalisation der Fraktur	52
Abbildung 12	Frakturursache	52
Abbildung 13	Risikofaktoren für Osteoporose	54
Abbildung 14	Korrelation: Crosslaps-Osteocalcin	61
Abbildung 15	Anzahl Medikamente pro Patient: Aufnahme-Entlassung	68
Abbildung 16	Anzahl Medikamente pro Patient: Differenz Aufnahme-Entlassung	69
Abbildung 17	Anzahl der Patienten, die Medikamente mit OIP nehmen	71
Abbildung 18a-18f	Medikamente mit OIP analysiert nach der Diagnose	72
Abbildung 18a	Glucocorticoide	72
Abbildung 18b	Protonenpumpenhemmer	72
Abbildung 18c	Antikonvulsiva	72
Abbildung 18d	Schilddrüsenhormone	72
Abbildung 18e	Schleifendiuretika	72
Abbildung 18f	Vitamin-K-Antagonisten	72
Abbildung 19	Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: T-Score am SH	89
Abbildung 20	Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: T-Score an der LWS	89
Abbildung 21	Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: Crosslaps	90
Abbildung 22	Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: Osteocalcin	91
Abbildung 23	Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: knochenspezifische AP	92
Abbildung 24	Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: Vitamin D	93
Abbildung 25	Analyse nach aufsteigender Medikamentenanzahl: PTH	94
Abbildung 26	Vergleich Anzahl Medikamente mit Osteoporose-induzierendem Potential: Aufnahme-Entlassung	95

6.3. Literaturverzeichnis

- Adlin EV, Maurer AH, Marks AD, Channick BJ 1991 Bone mineral density in postmenopausal women treated with L-Thyroxine. Am J Med **90**:360-366
- Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K 2005 Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Elsevier GmbH, München, Deutschland.

- Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, De Feo D, Giannini S, Giorgino R, Moro L, Giustina A 2006 High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in postmenopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* **39**:253-259.
- Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Cocucci C, Ponticelli C 1997 Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* **63**:380-386.
- Bartl R 2006 *Antiosteoporotika – Osteologische Grundlagen, Pharmakologie und klinische Anwendung*, 1. Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, Stuttgart, Deutschland.
- Bartl R, Bartl C 2004 *Osteoporose-Manual: Diagnostik, Prävention und Therapie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Deutschland.
- Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL 2001 Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* **134**:561-568
- Bo-Linn GW, Davis GR, Buddrus DJ, Morawski SG, Santa Ana C, Fordtran JS 1984 An evaluation of the importance of gastric acid secretion in the absorption of dietary calcium. *J Clin Invest* **73**:640-647
- Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P 2006 Calcium and Vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis-a clinical update. *J Int Med* **259**:539-552
- Boulet LP, Giguere MC, Milot J, Brown J 1993 Effects of long-term use of high-dose inhaled steroids on bone density and calcium metabolism. *J Allergy Clin Immunol* **94**:796-803
- Bröll H, Abendroth K, Beck A, Böhmer F, Concin H, Dambacher M, Dobnig H, Dunky A, Erlacher L, Fahrleitner A, Galvan G, Gasser R, Holzer G, Huber J, Klaushofer K, Kotz R, Kraenzlin M, Leb G, Leodolter S, Minne H, Peichl P, Peterlik M, Pietschmann P, Preisinger E, Resch H, Sator M, Schütz W, Sieghart S, Windhager R 2003 Konsensus-Statement: Osteoporoseprävention und –therapie. *CliniCum*, Perchtoldsdorf, A.

- Bröll H, Resch H, Pietschmann P, Sieghart S, Dobnig H, Erlacher L, Finkenstedt G, Holzer G, Pecherstorfer M, Pirich C 2006 Konsensus-Statement: Therapie der postmenopausalen Osteoporose – Anwendungsbereiche von parenteralen Bisphosphonaten. *Journal für Mineralstoffwechsel* **13**(Sonderheft 2): 3-6.
- Bröll J, Resch H, Böhmer F, Concin H, Dimai HP, Dobnig H, Erlacher L, Fahrleitner-Pammer A, Finkenstedt G, Gasser R, Holzer G, Huber J, Klaushofer K, Kotz RL, Kränzl M, Leodolter S, Minne HW, Peichl P, Peterlik M, Pietschmann P, Preisinger E, Rieder A, Sator M, Schütz W, Sieghart S, Wicker A, Windhager R 2007 Konsensus-Statement: Osteoporose – Prävention & Therapie. *Journal für Mineralstoffwechsel* **14**:185-197.
- Bronner F, Pansu D 1999 Nutritional aspects of calcium absorption. *J Nutr* **129**:9-12
- Burger H, de Laet CE, van Daele PL, Weel AE, Witteman JC, Hofman A, Pols HA 1998 Risk factors for increased bone loss in an elderly population: the Rotterdam Study. *Am J Epidemiol* **147**:871-879
- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP 2007 Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* **18**:1319-1328.
- Caraballo PJ, Gabriel SE, Castro MR, Atkinson EJ, Melton LJ 3rd 1999 Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* **9**:441-448.
- Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, Silverstein MD, O'Fallon WM, Castro MR, Melton LJ 3rd 1999 Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med* **159**:1750-176.
- Card T, West J, Hubbard R, Logan RF 2004 Hip fractures in patients with inflammatory bowel disease and their relationship to corticosteroid use: a population based cohort study. *Gut* **53**:251-255.
- Caspary WF 1972 Inhibition of intestinal calcium transport by diphenylhydantoin in rat duodenum. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **274**:146–153.

- Cino M, Greenberg GR 2002 Bone mineral density in Crohn's disease: a longitudinal study of budesonide, prednisone, and nonsteroid therapy. *American Journal of Gastroenterology* **97**: 915-921
- Cooper C, Westlake S, Harvey N, Javaid K, Dennison E, Hanson M 2006 Review: developmental origins of osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* **17**: 337–347
- Dovio A, Perazzolo L, Saba L, Termine A, Capobianco M, Bertolotto A, Angeli A 2006 High-dose glucocorticoids increase serum levels of soluble IL-6 receptor alpha and its ratio to soluble gp130: an additional mechanism for early increased bone resorption. *Eur J Endocrinol* **154**:745-751.
- Dovio A, Perazzolo L, Saba L, Termine A, Capobianco M, Bertolotto A, Angeli A 2006 High-dose glucocorticoids increase serum levels of soluble IL-6 receptor α and its ratio to soluble gp 130: an additional mechanism for early increased bone resorption. *Eur J Endocrinol* **154**: 745-751
- DVO-Leitlinie 2003: <http://www.uniklinikum-giessen.de/med3/leitlinien/osteologie>
- DVO-Leitlinie 2006: <http://www.uniklinikum-giessen.de/med3/leitlinien/osteologie>
- Dziak R, Vernillo A, Rifkin B 1988 The effects of phenytoin on calcium uptake in osteoblastic cells. *J Bone Miner Res* **3**:415-420.
- Ensrud KE, Duong T, Cauley JA, Heaney RP, Wolf RL, Harris E, Cummings SR 2000 Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of osteoporotic fracture research group. *Ann Intern Med* **132**:345-353
- Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, Ensrud ER, Bowman PJ, Stone KL 2004 Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology* **62**:2051-2057.
- EphMRA 2009: <http://www.ephmra.org/classification/anatomical-classification.aspx>

- Faber J, Galloe AM 1994 Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* **130**:350-356.
- Feskanich D, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA 1997 A prospective study of thiazide use and fractures in women. *Osteoporos Int* **7**:79-84
- Friedlaender GE, Tross RB, Doganis AC, Kirkwood JM, Baron R 1984 Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. *J Bone Joint Surg Am* **66**:602-607.
- Garnero P, Delmas PD 1996 New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int Suppl* **1**:2-9
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD 2000 Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* **15**:1526-1536
- Greenspan SL, Greenspan FS 1999 The effect of thyroid hormone on skeletal integrity. *Ann Intern Med* **130**:750-758.
- Guéguen L, Pointillart A 2000 The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr* **19**:119-136
- Hahn TJ, Birge SJ, Scharp CR, Avioli LV 1972 Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism. *J Clin Invest* **51**:741-748.
- Hara K, Akiyama Y, Tajima T, Shiraki M 1993 Menatetrenone inhibits bone resorption partly through inhibition of PGE₂ syntheses in vitro. *J Bone Miner Res* **8**:535-542.
- Heaney RP, Dowell SM, Hale CA, Bendich A 2003 Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-Hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* **22**:142-146
- Heaney RP, Smith KT, Recker RR, Hinders SM 1989 Meal effects on calcium absorption. *Am J Clin Nutr* **49**:372-376

- Heidrich FE, Stergachis A, Gross KM 1991 Diuretic drug use and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* **115**:1-6.
- Hoenderop JGJ, Nilius B, Bindels RJM 2005 Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* **85**:373-422
- Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, DunstanN CR, Spelsberg TC, Khosla S 1999 Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* **140**:4382-4389.
- Hughes JA, Conry BG, Male SM, Eastell R 1999 One year prospective open study of the effect of high dose inhaled steroids, fluticasone propionate, and budesonide on bone markers and bone mineral density. *Thorax* **54**: 223-229
- Hunter J, Maxwell JD, Stewart DA, Parsons V, Williams R 1971 Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsants. *Br Med J* **4**:202-204.
- Isojärvi JI 1990 Serum steroid hormones and pituitary function in female epileptic patients during carbamazepine therapy. *Epilepsia* **31**:438-445
- Jamal SA, Leiter RE, Bayoumi AJ, Bauer DC, Cummings SR 2005 Clinical utility of laboratory testing in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* **16**:534-540
- Jehle PM, Deuber HJ 2001 *Renale Osteopathie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Deutschland.
- Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS 2006 Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology* **147**:5592-5599.
- Jødar E, Martínez-Díaz-Guerra G, Azriel S, Hawkins F 2001 Bone mineral density in male patients with L-Thyroxine suppressive therapy and graves' disease. *Calcif Tissue Int* **69**:84-87.

- Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, De Laet C, Melton III LJ, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HA, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D 2004 A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* **19**:893-899.
- Koch HU, Kraft D, Von Herrath D, Schaefer K 1972 Influence of diphenylhydantoin and phenobarbital on intestinal calcium transport in the rat. *Epilepsia* **13**:829-834.
- Kudlacek S 1998 Diagnostik der Osteoporose. *Journal für Mineralstoffwechsel* **5**:21-26
- Kudlacek S 2005 Bedeutung einer Supplementation bei Osteopenie mit einer Kombination aus Kalzium und Vitamin D. *Journal für Mineralstoffwechsel* **12**:101-104
- Leese GP, Jung RT, Guthrie C, Waugh N, Browning MC 1992 Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH on those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol (Oxf)* **37**:500-503.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E 2001 Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture *JAMA* **285**:320-323
- Malerba M, Bossoni S, Radaeli A, Mori E, Bonadonna S, Giustina A, Tantucci C 2005 Growth hormone response to growth hormone-releasing hormone is reduced in adult asthmatic patients receiving long-term inhaled corticosteroid treatment. *Chest* **127**:515-521.
- Marcocci C, Golia F, Bruno-Bossio G, Vignali E, Pinchera A 1994 Carefully monitored Levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol* **78**:818-823
- McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, Niewoehner DE 1998 Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **157**:704-709.

- McKenzie R, Reynolds JC, O'Fallon A, Dale J, Deloria M, Blackwelder W, Straus SE 2000 Decreased bone mineral density during low dose glucocorticoid administration in a randomized, placebo controlled trial. *J Rheumatol* **27**: 2222-2226
- Meier C, Tuan VN, Center JR, Seibel MJ, Eisman JA 2005 Bone resorption and osteoporotic fractures in elderly men: the dubbo osteoporosis epidemiology study. *J Bone Miner Res* **20**:579-587
- Minaur NJ, Kounali D, Vedi S, Compston EJ, Beresford JN, Bhalla AK 2002 Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. In vivo effects on bone mineral density. *Rheumatology* **41**:741-749
- Mosekilde L, Melsen F, Bagger JP, Myhre-Jensen O, Sschwartz-Sorensen N 1977 Bone changes in hyperthyroidism: interrelationships between bone morphometry, thyroid function and calcium-phosphorus metabolism. *Acta Endocrinol (Copenh)* **85**:515-525.
- Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S 1988 Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* **123**:2571-257.
- Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M 2001 Mutschler Arzneimittelwirkungen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, 8. Auflage, Stuttgart, D.
- O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS 2004 Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone. *Endocrinology* **145**: 1835-41
- O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ 2005 Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* **118**:778-781

- Olgaard K, Storm T, Van Woweren N, Daugaard H, Egjford M, Lewin E, Brandi L 1992 Glucocorticoid-induced osteoporosis in the lumbar spine, forearm, and mandible of nephritic patients: a double-blind study on the high-dose, long-term effects of prednisone versus deflazacort. *Calcif Tissue Int* **50**:490-497.
- Onodera K, Takahashi A, Mayanagi H, Wakabayashi H, Kamei J, Shinoda H 2001 Phenytoin-induced bone loss and its prevention with alfacalcidol or calcitriol in growing rats. *Calcif Tissue Int* **69**:109-116.
- Ooms ME, Lips P, Van Lingen A, Valkenburg HA 1993 Determinants of bone mineral density and risk factors for osteoporosis in healthy elderly women. *J Bone Miner Res* **8**:669-675.
- Packe GE, Douglas JG, McDonald AF, Robins SP, Reid DM 1992 Bone density in asthmatic patients taking high dose inhaled beclomethasone dipropionate and intermittent systemic corticosteroids. *Thorax* **47**:414-417
- Pallamar M, Friedrich M 2005 Aktuelle Diagnose der Osteoporose. *Journal für Mineralstoffwechsel* **12**:94 –100.
- Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT 1988 Long-term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* **259**:3137-3141.
- Pérez AV, Picotto G, Carpentieri AR, Rivoira MA, López MEP, de Talamoni NGT 2008 Minireview on regulation of intestinal calcium absorption. *Digestion* **77**:22-34
- Petty SJ, Paton LM, O'Brien TJ, Makovey J, Erbas B, Sambrook P, Berkovic SF, Wark JD 2005 Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures. *Neurology* **65**:1358-1365.
- Pils K, Resch H, Bischoff-Ferrari H, Böhmer F, Bröll H, Dovjak P, Gasser R, Krejs GJ, Leixnering M, Müller M, Pietschmann P, Pinter G, Talasz H 2007 Konsensus-Statement: Osteoporose 75+. *CliniCum*, Wien, A.

- Pollähne W, Grieser T, Pfeifer M, Minne HW 1996 Diagnostik und Differentialdiagnostik primärer und sekundärer Osteoporosen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Deutschland.
- Ray WA 1991 Thiazide diuretics and osteoporosis: time for a clinical trial? *Ann Intern Med* **115**:64-65
- Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L 2006 Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. *J Bone Miner Res* **21**:163-170.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L 2001 Loop diuretics alter the diurnal rhythm of endogenous parathyroid hormone secretion. A randomized-controlled study on the effects of loop- and thiazide-diuretics on the diurnal rhythms of calcitropic hormones and biochemical bone markers in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* **31**:764-772.
- Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L 2007 Fracture risk in users of oral anticoagulants: a nationwide case-control study. *Int J Cardiol* **118**:338-344.
- Riis BJ, Hansen MA, Jensen AM, Overgaard K, Christiansen C 1996 Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study. *BONE* **19**:9-12
- Robbins JA, Schott AM, Garnero P, Delmas PD, Hans D, Meunier PJ 2005 Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study *Osteoporos Int* **16**:149-154
- Ross DS, Neer RM, Ridgway EC, Daniels GH 1987 Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine. *Am J Med* **82**:1167-1170.
- Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, Cauley JA, Tabor HK, Schreiner PJ, Jamal SA, Black DM, Cummings SR 2001 Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* **86**:32-38

- Schwarz 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 2006 Thiazolidinedione (TZD) use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* **91**:3349-3354
- Serfaty-Lacrosniere C, Wood RJ 1992 Gastric acidity, atrophic gastritis, and calcium absorption. *Nutr Rev* **50**:33-40
- Sheppard MC, Holder R, Franklyn J 2002 Levothyroxine treatment and occurrence of fracture of the hip. *Arch Intern Med* **162**:338-343
- SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2004 Management of osteoporosis – A national clinical guideline. Update. Scottish International Guidelines network, Edinburgh, Scotland.
- Sirven J, Sperling MR, Wingerchuk DM 2001 Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane database of systematic reviews* (3):CD001902
- Souverein PC, Webb DJ, Petri H, Weil J, Van Staa TP, Egberts T 2005 Incidence of fractures among epilepsy patients: a population-based retrospective cohort study in the General Practice Research Database. *Epilepsia* **46**:304-310.
- Spolidorio LC, Nassar PO, Nassar CA, Spolidorio DM, Muscara MN 2007 Conversion of immunosuppressive monotherapy from cyclosporine A to tacrolimus reverses bone loss in rats. *Calcif Tissue Int* **81**:114-123.
- Steinbuch M, Youket TE, Cohen S 2004 Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int* **15**: 323-328
- Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH, Shapiro D, Dominiczak MH, Sills GS, Brodie MJ 1999 Bone density and antiepileptic drugs: a case-controlled study *Seizure* **8**: 339–342
- Steurer J 2000 Von der Evidenz zur Guideline. *Schweizerische Ärztezeitung* **81**:461-463

- Straub DA 2007 Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. *Nutr Clin Pract* **22**:286-296
- Takeuchi Y, Suzawa M, Fukumoto S, Fujito T 2000 Vitamin K(2) inhibits adipogenesis, osteoclastogenesis, and ODF/RANK ligand expression in murine bone marrow cell cultures. *Bone* **27**:769-776.
- Tannenbaum C, Clark J, Schwartzman K, Wallenstein S, Lapinski R, Meier D, Luckey M 2002 Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* **87**:4431-4437
- Tannirandorn P, Epstein S 2000 Drug-induced bone loss. *Osteoporosis Int* **11**:637-659
- Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD 2008 Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis related fractures. *CMAJ* **179**:319-326
- Tattersfield AE, Town GI, Johnell O, Picado C, Aubier M, Braillon P, Karlström R 2001 Bone mineral density in subjects with mild asthma randomized to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax* **56**:272-278
- Thews G, Mutschler E, Vaupel P 1999 *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*, 5.Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, Stuttgart, Deutschland.
- Tromp AM, Ooms ME, Popp-Snijders C, Roos JC, Lips P 2000 Predictors of fractures in elderly women. *Osteoporosis Int* **11**:134–140
- Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY 1996 Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* **81**:4278-4289.
- Van der Klift M, de Laet C, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HA 2004 Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* **19**:1172-1180

- Van Staa TP 2006 The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* **79**:129-137.
- Van Staa TP, Geusens P, Pols HAP, Laet CD, Leufkens HGM, Cooper C 2005 A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients using oral glucocorticoids. *Q J Med* **98**:191-198
- Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C 2000 Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* **15**:993-1000.
- Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C 2002 The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* **13**:777-787.
- Vestergaard P, Olsen ML, Paaske Johnsen S, Rejnmark L, Sorensen HT, Mosekilde L 2003 Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark. *J Intern Med* **254**:486-493.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L 2006 Methotrexate, azathioprine, cyclosporine, and risk of fracture. *Calcif Tissue Int* **79**:69-75.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L 2006 Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* **79**:76-83.
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L 2007 Fracture risk in patients with chronic lung diseases treated with bronchodilator drugs and inhaled and oral corticosteroids. *Chest* **132**:1599-1607
- Vestergaard P, Tiganas S, Rejnmark L, Tiganas C, Dam M, Mosekilde L 1999 Fracture risk is increased in epilepsy. *Acta Neurol Scand* **99**:269-275.
- Vogelsang H, Eser A 2008 Osteoporose im Kontext gastroenterologischer Erkrankungen. *Journal für Mineralstoffwechsel* **15**:14-21

- Wada C, Kataoka M, Seto H, Hayashi N, Kido J, Shinohara Y, Nagata T 2006 High-turnover osteoporosis is induced by cyclosporin A in rats. *J Bone Miner Metab* **24**:199-205.
- Weinstein RS, Chen RJ, Powers CC, Stewart SA, Landes RD, Bellido T, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC 2002 Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest* **109**:1041–1048.
- WheelerDL, Vander Griend RA, Wronski TJ, Miller GJ, Keith EE, Graves JE 1995 The short- and long-term effects of methotrexate on the rat skeleton. *Bone* **16**:215-221.
- Wong CA, Walsh LJ, Smith CJP, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R, Cawte S, Green DJ, Pringle M, Tattersfield AE 2000 Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* **355**: 1399-403
- Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC 2006 Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* **296**:2947-53.

7. ANHANG

7.1. Osteoporose - Erstdokumentation

PatientIn:

Telefonnummer:

Station:

Pat. Code:

Datum:

Gewicht: ____ Grösse: ____ BMI: ____ (kg/m²) Alter: ____

Andere Diagnosen:

Diabetes mellitus: Ja ☐ Nein ☐

KHK (St. p. MCI): Ja ☐ Nein ☐

Arterielle Hypertonie: Ja ☐ Nein ☐

PAVK: Ja ☐ Nein ☐

St. p. Insult: Ja ☐ Nein ☐

Demenz: Ja ☐ Nein ☐

Depressio: Ja ☐ Nein ☐

Osteoporosediagnose bei der Aufnahme: Ja ☐ Nein ☐

Anamnese und Risikofaktoren:

Anamnestische Wirbelkörperfraktur nach dem 50. LJ. Ja ☐ Nein ☐

Anamnestische Schenkelhalsfraktur nach dem 50. LJ. Ja ☐ Nein ☐

chronische Polyarthritis Ja ☐ Nein ☐

Rauchen derzeit Ja ☐ Nein ☐

Rauchen anamnestisch Ja ☐ () Nein ☐

Alkohol Ja ☐ Nein ☐ Wieviel Einheiten/d:

(1 Einheit Alkohol entspricht: 0,3l Bier, 1/8l Wein; 1,5 Einheiten = 1 Schnaps oder andere harte Getränke)

Cortison je eingenommen Ja ☐ Nein ☐

Familienanamnese: Hüftfraktur eines Elternteils: Ja ☐ Nein ☐

Sozialanamnese (Beruf):

Ethnische Herkunft:

Fraktur Ursache für KH-Aufenthalt: Ja ☐ Nein ☐

Art der Fraktur: SHF ☐ vert. Fraktur ☐ andere Fraktur ☐ trifft nicht zu ☐

Frakturursache: Bagatelltr. ☐ adäq. Trauma ☐ undiffer. ☐ trifft nicht zu ☐

Osteoporosetherapie zum Zeitpunkt der Aufnahme: Ja ☐ Nein ☐

Calcium Ja ☐ Nein ☐ Start: Dosis:

Vitamin D Ja ☐ Nein ☐ Start: Dosis:

Bisphosphonate
(spez.) Ja ☐ Nein ☐ Start: Dosis:

Raloxifen Ja ☐ Nein ☐ Start: Dosis:

Strontium-Ranelat Ja ☐ Nein ☐ Start: Dosis:

Parathormon Ja ☐ Nein ☐ Start: Dosis:

HRT Ja ☐ Nein ☐ Start: Dosis:

Schmerztherapie zum Zeitpunkt der Aufnahme: Ja ☐ Nein ☐

NSAR: Ja ☐ Nein ☐

Opiate: Ja ☐ Nein ☐

Andere: Ja ☐ Nein ☐ Welche: _____

DXA – Messung je gemacht: Ja ☐ Nein ☐ Wann zuletzt:

VAS (1-10): zum Zeitpunkt der Aufnahme:

QUALEFFO 41: zum Zeitpunkt der Aufnahme:

SF- 36: zum Zeitpunkt der Aufnahme

Laborbefunde - bitte folgende Befunde veranlassen – nicht nüchtern:

BSG	CRP	Calcium	Phosphor
Blutbild	Kreatinin	AP	GPT
GGT	Bas TSH	EW-Phor.	Gesamt-EW
PTH	Crosslaps	Osteocalcin	25-OH-Vit D

Harn: Calcium / Kreatinin – Quotient im Spontanharn (kein Morgenharn):

Röntgen – Befunde: (falls nicht vorhanden, bitte Röntgen **BWS, LWS, Beckenübersicht** und **DXA-Messung** veranlassen)

a) Wirbelkörperfraktur: Ja ☐ BWK : ☐ wie viele: Nein ☐
LWK : ☐ wie viele:

b) Wirbelkörperdeformationen: Ja ☐ BWK : ☐ wie viele: Nein ☐
LWK : ☐ wie viele:

DXA (T –Score): Schenkelhals: möglich : Ja ☐ -__,__ Nein ☐
LWS: Mittelwert möglich : Ja ☐ -__,__ Nein ☐

Densitometrischer Befund nach WHO: normal ☐ Osteopenie ☐ Osteoporose ☐
T < -1 T -1 bis -2,5 T > -2,5

Welche Osteoporosetherapie erhält der Patient bei der Entlassung:

Begründung für diese Therapieentscheidung: _____

Kontrolltermin in der Ambulanz am: _____

8. DANKSAGUNG

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Mag. Dr. Robert Terkola für die Betreuung bei der Planung meiner Diplomarbeit, sowie für die Hilfestellung bei der Arbeit im Kaiser-Franz-Josef Spital in Wien.

Ein großer Dank ergeht an Herrn Univ.-Doz. Dr. Ludwig Erlacher für die Ermöglichung der Durchführung des praktischen Teils der Arbeit an seiner Abteilung.

Ein großes Dankeschön gilt Herrn ao. Univ.-Prof. Dr. Oskar Hoffmann für die fachliche Beratung und die Korrektur meiner Diplomarbeit.

Vor allem und ganz besonders bedanke ich mich bei meinen Eltern für die Ermöglichung des Studiums, sowie für die Geduld und das Verständnis in all den Jahren. Meiner Schwester, die sich zum Korrekturlesen zur Verfügung gestellt hat, und meinem Freund danke ich ebenfalls für liebevolle Unterstützung während meiner Studienzeit.

9. LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name: Irma Kadic

Geburtstag: 29.07.1983

Geburtsort: Zvornik, Bosnien-Herzegowina

Staatsbürgerschaft: Österreich

Schulbildung

1990-1992: Volksschule in Zvornik, Bosnien-Herzegowina

1992-1994: Volksschule Neustift, Forchtenstein, Burgenland

1994-1995: Hauptschule Mattersburg, Burgenland

1995-2000: BG&BRG Mattersburg, Burgenland

2000-2002: BRGII Vereinsgasse, Wien

2002-2009: Studium der Pharmazie an der Universität Wien

Berufsbildung

2000-2002: Nachhilfeunterricht, Promotions

2005: Praktikum bei Morawa

2003-2009: Apotheke zur Hoffnung