

ARZNEIMITTEL-INDUZIERTE OSTEOPOROSE

Der durch eine Pharmakotherapie iatrogen verursachte Verlust von Knochensubstanz ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung einer Arzneimittel-induzierten Osteoporose. Von großer Bedeutung sind Glukokortikoide, Aromatasehemmer und Androgendeprivation; ebenso eine Therapie mit Antidiabetika, Antiepileptika, Calcineurin-Inhibitoren und Chemotherapien.

Heinrich Resch et al.*



Der iatrogen verursachte Knochensubstanzverlust durch eine Pharmakotherapie von nicht muskulo-skeletalen Krankheiten gewinnt zunehmend an Bedeutung. Er gilt mittlerweile als wichtiger Risikofaktor für die Entstehung der Arzneimittel-induzierten Osteoporose. Dieses klinische Krankheitsbild erinnert an klassische Formen einer sekundären Osteoporose. Die Wirkung dieser Medikamente auf den Knochenstoffwechsel tritt nach unterschiedlichem Expositionsintervall auf, das kürzeste dürfte für Kortikoide und Aromatasehemmer (Monate) und auch Cumarine bestehen; Langzeiteffekte sind für Protonenpumpenhemmer (PPI) nachgewiesen worden.

Zu den wichtigsten Medikamenten, die einen negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben, zählen neben Glukokortikoiden Aromatasehemmer, PPIs, Androgendeprivation, Antidiabetika, Antiepileptika, Chemotherapien und Calcineurin-Inhibitoren. Während man bei Kortikoiden einen bimodalen mode-of-action (vermehrte Resorption gefolgt von verminderter osteoanaboler Wirkung) annimmt, liegt den meisten anderen die Induktion einer vermehrten Knochenresorption zu Grunde. Unter den Osteoporose-induzierenden Medikamenten werden in der Folge nur die wichtigsten für die klinische Routine abgehandelt; auf Calcineurin-Hemmer, Thyroxin und Chemotherapie wird nicht Bezug genommen.

Antihormonelle Therapie

Aromatasehemmer

Aromatasehemmer gelten heute als erste Wahl für die adjuvante Therapie bei Frauen mit einem Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinom. Sie reduzieren die körpereigene Östrogen-Produktion um bis zu 80 bis 90 Prozent, indem sie die periphere Konversion von Androgenen zu Östrogen blockieren. Die Osteoporose, die sich unter diesen Therapien entwickeln kann, bezeichnet man auch als „Breast Cancer Treatment-induced Osteoporosis“ (BTIOP). In den vergangenen Jahren haben diese Substanzen den selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulator Tamoxifen als bevorzugte Behandlungsoption bei postmenopausalen Frauen ersetzt. Die in der klinischen Praxis am häufigsten verwendeten Aromatase-Inhibitoren sind Exemestan (steroidal), Anastrozol und Letrozol (beide nicht steroidal). Während Tamoxifen bei postmenopausalen Frauen osteoprotektiv wirkt (bei prämenopausalen Frauen zeigt sich die gegenteilige Wirkung auf den Knochenstoffwechsel), haben Aromataseinhibitoren negative Auswirkungen auf die Knochendichte (Bone Mineral Density, BMD) und möglicherweise auch auf das Frakturrisiko.

Die Interpretation und Vergleichbarkeit von Studien über die Effekte von Aromataseinhibitoren auf das Skelettsystem wird durch die Verwendung von Tamoxifen als Vergleichspräparat sehr schwierig, unter anderem auch wegen Studiendesigns, in denen die Patientinnen als Vortherapie Tamoxifen erhalten hatten. Methodisch vergleichbare Daten der Effekte von verschiedenen Aromataseinhibitoren auf die Knochendichte und die Frakturrate fehlen derzeit. Ein erhöhter Knochensubstanzverlust von bis zu vier Prozent konnte beispielsweise in der ATAC-Studie (Arimidex, Tamoxifen, allein oder in Kombination), über zwei Jahre gezeigt werden. Ähnliches wurde auch in einer Studie mit Letrozol versus Placebo nach fünf Jahren Tamoxifen-Therapie gezeigt. In mehreren Studien wurde eine signifikante Zunahme der Frakturrate bei postmenopausalen Patientinnen mit Brustkrebs gesehen, obwohl die Vergleichbarkeit der Daten wiederum durch die Verwendung von Tamoxifen als Komparator und auch als Vortherapie methodisch schwierig ist. Zusammenfassend zeigt sich, dass die Therapie mit Aromatase-Inhibitoren mit einem signifikant höheren Frakturrisiko einhergeht als mit Tamoxifen. Um einen Knochensubstanzverlust unter der Therapie mit Aromataseinhibitoren zu verhindern, können sowohl Bisphosphonate (Zoledronsäure, Risedronat 35 mg) und Denosumab 60 mg eingesetzt werden; allerdings fehlen Daten zur Frakturreduktion. Beim Osteoporosemanagement wird bei allen postmenopausalen Frauen unter Therapie mit Aromataseinhibitoren eine BMD-Messung in einem Intervall von ein bis zwei Jahren empfohlen.

Androgendeprivationstherapie

Die Androgendeprivationstherapie beim Prostatakarzinom umfasst eine Reihe von Optionen, darunter rein operativ die bilaterale Orchidektomie und Pharmakotherapien mit Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga sowie rein antiandrogene Substanzen (Cyproteronacetat, Flutamid und Bicalutamid). Da diese Therapien in den vergangenen Jahren vermehrt eingesetzt werden, hat sich als häufige Komplikation eine Osteoporose entwickelt. Die Androgendeprivationstherapie geht mit einem deutlich vermehrten Knochensubstanzverlust einher und führt dadurch zu erhöhten Frakturraten. Die Datenanalysen von mehr als 50.000 Männern mit Androgendeprivationstherapie nach einem Prostatakarzinom und einer Mindestüberlebensdauer von »

Tab. 1: Mit Osteoporose assoziierte Medikamente

Antihormonelle Medikamente
 Glukokortikoide
 Thiazolidindione
 Protonenpumpenhemmer
 Heparin, Cumarine
 Antikonvulsiva
 Calcineurin-Inhibitoren
 Thyroxin
 Chemotherapie
 SSRIs

- » fünf Jahren nach der Diagnosestellung zeigen bei mehr als 19 Prozent der Patienten Frakturen. In einer weiteren retrospektiven Studie wurde die klinische Frakturrate bei Männern mit GnRH-Analoga-Behandlung bei 7,91/100 Personenjahren im Vergleich zu 6,55/100 Personenjahren bei Männern mit frühem Prostatakrebs, die nicht mit GnRH-Analoga behandelt wurden, errechnet. Das entspricht einem relativen Risiko (RR) von 1,23 (95 Prozent CI, 1,09–1,34). Besonders deutlich ist dabei das Hüftfrakturrisiko. Allerdings ist das Frakturrisiko auch bei Männern mit Prostatakrebs ohne Androgendeprivationstherapie erhöht. Antiresorptive Osteoporosetherapien wie etwa Raloxifen, Toremifen, Risedronat, Pamidronat, Zoledronsäure, Alendronat und Denosumab zeigen hier in einem ähnlichen Ausmaß einen Anstieg der Knochendichte und eine Verringerung des Frakturrisikos.

Glukokortikoide

Die systemische Glukokortikoid-Therapie ist einer der größten Risikofaktoren für niedrig-traumatische Frakturen. Die „Glukokortikoid-induzierte Osteoporose“ (GIOP) ist somit die wichtigste sekundäre Osteoporoseform. Sie tritt weitgehend unabhängig von Alter, Geschlecht und Ethnizität auf. Durch die Zulassung von modernen, oft Antikörper-basierten Therapien in den vergangenen Jahren war der Einsatz von Glukokortikoiden oft nicht erforderlich. Dennoch nehmen schätzungsweise 15 Millionen Menschen in der EU regelmäßig Glukokortikoide ein.

Die Glukokortikoid-Therapie hat auf alle drei Zellreihen des Knochens einen negativen Einfluss:

- 1) Die Differenzierung der Osteoblasten wird gehemmt. Dies geschieht unter anderem durch eine gesteigerte Sclerostin-Expression beziehungsweise erniedrigte BMPs (knochenmorphogenetische Proteine) und Wnt-Signal-Aktivität.
- 2) Die regulatorisch wichtigen Osteozyten werden apoptotisch.
- 3) Die gesteigerte RANKL-Aktivität führt zur vermehrten Bildung von knochenresorbierenden Osteoklasten. Darüber hinaus werden die Sexualhormone Testosteron und Östrogen unter Glukokortikoid-Therapie supprimiert und die Kalziumresorption erniedrigt.

Das Frakturrisiko unter Glukokortikoid-Therapie ist dosisabhängig und betrifft in erster Linie den vertebrealen Bereich. Bereits ab einer Dosis von 2,5 mg Prednisolonäquivalent kommt es zu einem erhöhten vertebrealen Frakturrisiko – mit deutlicher Zunahme bei steigender Dosis. Auch das Risiko für eine periphere Fraktur ist erhöht. Schon drei bis sechs Monate nach dem Beginn einer Therapie mit Glukokortikoiden kann man sowohl Wirbelkörperfrakturen als auch einen systemischen Knochendichteverlust beobachten. Nach einem Jahr ist der negative Effekt auf den Knochenstoffwechsel und das Frakturrisiko reversibel. Die frühzeitige Einschätzung des Frakturrisikos und der Beginn einer spezifischen Osteoporosetherapie ist unter Glukokortikoiden somit obligat.

Für das Management der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose stehen zahlreiche Leitlinien zur Verfügung. Meist wird eine osteologische Abklärung empfohlen, wenn die Glukokortikoid-

Therapie seit drei Monaten erfolgt oder voraussichtlich für zumindest drei Monate erfolgen wird. Die Dosierung und Notwendigkeit der Therapie sowie alternative Therapieoptionen sollen regelmäßig evaluiert werden. Für die spezifische Therapie der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose stehen die oralen Bisphosphonate Risedronat und Alendronat, das intravenöse Bisphosphonat Zoledronat, der RANKL-Antikörper Denosumab sowie das osteoanabole Teriparatid zur Verfügung. Bei Hochrisiko-Patienten scheint die osteoanabole Therapie mit Teriparatid jedoch der oralen Bisphosphonat-Therapie überlegen zu sein, vor allem im Hinblick auf die Risikoreduktion von Wirbelkörperfrakturen.

Antikoagulantien

Für eine Antikoagulation stehen derzeit drei Medikamentengruppen zur Verfügung, die in unterschiedlicher Weise auf den Knochenstoffwechsel, die Knochenmineraldichte und das Frakturrisiko wirken:

- 1) Heparin: entweder als unfraktioniertes Heparin (UFH) oder als fraktioniertes, niedermolekulares Heparin (NMH) – low molecular weight heparin (LMWH)
- 2) Vitamin-K-Antagonisten (VKA): Coumarine
- 3) DOAKs (direkte orale Antikoagulantien): Synonym NOAKs (Nicht-Vitamin K-abhängige orale Antikoagulantien)

Heparin und Vitamin-K-Antagonisten haben einen entscheidenden Einfluss auf den Knochenstoffwechsel, während bei DOAKs bisher keine gravierenden signifikanten negativen Effekte auf den Knochen nachgewiesen werden konnten.

Heparin

Heparin (UFH und LMWH) hemmt die Differenzierung und Funktion der Osteoblasten und führt damit zu einer verminderten Knochenneubildung. Zusätzlich bewirkt unfraktioniertes Heparin eine gesteigerte Knochenresorption über eine Hemmung der Osteoprotegerin(OPG)-Aktivität, was eine RANKL-induzierte Zunahme der Osteoklasten zur Folge hat. Bei niedermolekularem Heparin wurde im therapeutischen Bereich keine vermehrte Knochenresorption festgestellt, sodass dessen Anwendung eine geringere Schädigung des Knochens bewirkt als unfraktioniertes Heparin. Die Histologie der „Heparin-Osteoporose“ zeigt eine Rarefizierung der Spongiosa bei unveränderter Corticalis. Die Resorptionsoberflächen und die Osteoklastenzahl sind vermehrt (UFH), die Osteoblasten sind reduziert. Eine hochdosierte Langzeittherapie mit unfraktioniertem Heparin (≥ 10.000 IU/Tag) war früher bei speziellen Indikationen notwendig (zum Beispiel bei Schwangeren mit einer mechanischen Herzklappenprothese). Bis zu einem Drittel der Patienten entwickelte dabei eine signifikante Abnahme der Knochendichte bis zu zehn Prozent; Wirbelkörperfrakturen traten bei bis zu 15 Prozent auf. Eine Langzeittherapie mit niedermolekularem Heparin bewirkt ebenfalls eine Reduktion der Knochenneubildung, führt aber nicht zu einer relevanten Steigerung der Knochenresorption. Eine Meta-Analyse ergab, dass eine Behandlung mit niedermolekularem Heparin über drei bis sechs Monate das Fraktur-

- » risiko nicht steigert. Allerdings führte eine längere Therapie über drei bis 24 Monate zu einem Abfall der Knochenmineraldichte.

Zusammenfassend zeigt sich, dass eine langfristige Therapie mit unfraktioniertem Heparin die Knochenmineraldichte reduziert und ein erhöhtes Frakturrisiko mit sich bringt, während niedermolekulares Heparin längerfristig die Knochenmineraldichte reduziert, aber ein erhöhtes Frakturrisiko nicht eindeutig nachgewiesen ist.

Vitamin-K-Antagonisten: Cumarine

Aus der Gruppe der Cumarine werden für die orale Antikoagulation Phenprocoumon, Acecoumarol und Warfarin eingesetzt. Cumarine sind kompetitive Hemmer von Vitamin K, das als Kofaktor bei der Gamma-Carboxylierung von Gerinnungsfaktoren in der Leber und von intaktem Osteocalcin im Knochen notwendig ist. Bei Vitamin-K-Mangel oder Antagonisierung durch Cumarine wird nicht carboxyliertes oder untercarboxyliertes Osteocalcin gebildet, was eine gestörte Matrix-Mineralisation zur Folge hat. Der Effekt von Vitamin-K-Antagonisten auf Knochendichte und Knochenqualität zeigt in Studien kontroverse Ergebnisse. Meist – jedoch nicht in allen Studien – beobachtet man eine Abnahme der Knochendichte. Aufgrund der gut dokumentierten negativen Einwirkungen von Vitamin-K-Antagonisten auf den Knochenstoffwechsel scheint eine klinisch relevante Abnahme der Knochenmineraldichte bei einer Langzeittherapie wahrscheinlich, vor allem bei Personen mit Risikofaktoren für eine Osteoporose. In einer rezenten Metaanalyse von 23 Studien mit 1.121.582 Patienten zeigte sich eine gering erhöhte Frakturrate bei Frauen und über 65-Jährigen. Die Langzeittherapie mit Vitamin-K-Antagonisten kann somit zu einem erhöhten Frakturrisiko führen; die Assoziation ist jedoch nicht stark ausgeprägt.

DOAKs/NOAKs

Bei der Blutgerinnung sind DOAKs beziehungsweise NOAKs selektive Hemmstoffe von Faktor Xa (Apixaban, Edoxaban, Rivaroxaban) oder Faktor IIa (Dabigatran). Gravierende negative Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel durch diese Medikamente sind bisher nicht bekannt. Eine rezente vergleichende Studie ergab eine niedrige Knochendichte bei 42 Prozent der Patienten in der Kontrollgruppe, bei 50 Prozent in der DOAK-Gruppe und bei 66 Prozent in der Warfarin-Gruppe. Die trabekuläre Knochenstruktur, gemessen mittels TBS (Trabecular Bone Score) nahm substanzspezifisch in derselben Reihenfolge ab. Eine Zunahme des Frakturrisikos bei einer Therapie mit DOAKs wurde nicht nachgewiesen. In mehreren Studien wird die Frakturhäufigkeit bei der Gabe von Vitamin-K-Antagonisten mit der Gabe von DOAKs verglichen. Dabei zeigt sich ein signifikant reduziertes Frakturrisiko bei einer Therapie mit DOAKs. In einer aktuellen Metaanalyse bei 455.343 Patienten mit Vorhofflimmern oder venöser Thromboembolie zeigte sich ein signifikant erniedrigtes Frakturrisiko für alle DOAKs im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten.

Zusammenfassend sind DOAKs/NOAKs im Vergleich zu Heparin oder Vitamin-K-Antagonisten im Hinblick auf die Knochen-

gesundheit weitgehend sicher und sollten aus osteologischer Sicht bevorzugt werden, falls keine Kontraindikation wie etwa eine Schwangerschaft besteht. Bei der Auswahl des Medikaments für eine langfristige Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin, Vitamin-K-Antagonisten oder DOAKs sollte ein allfälliges erhöhtes Frakturrisiko berücksichtigt werden – etwa bei einer bereits bestehenden Osteoporose.

Protonenpumpeninhibitoren (PPIs)

Eine langfristige Anwendung von PPIs ist assoziiert mit einem Anstieg des osteoporotischen Frakturrisikos – abhängig von der Dauer und der Dosis der PPI-Behandlung. Einer Studie zufolge steigt durch die Einnahme von PPIs länger als zwölf Monate das Risiko für eine Hüftfraktur zwischen 20 und 62 Prozent, jenes für eine Wirbelkörperfraktur zwischen 40 und 60 Prozent. Die Frakturwahrscheinlichkeit unter einer Einnahme von PPIs wird in der Literatur folgendermaßen angegeben: für Wirbelfrakturen eine Odds-Ratio (OR) von 1,16 bis 1,50; für Hüftfrakturen 1,23 bis 1,30 und für jedwede Fraktur 1,20 bis 1,56. Nach dem Absetzen von PPIs ist der Knochensubstanzverlust reversibel; das Frakturrisiko sinkt wieder. Die kurzfristige Einnahme von PPIs hat keine negativen Auswirkungen auf den Knochen.

Die Assoziation einer langfristigen PPI-Therapie mit einer erhöhten Frakturrate erlaubt noch keine kausale Erklärung. Die Ursachen für eine erhöhte Frakturrate sind vermutlich multifaktoriell und derzeit nicht eindeutig geklärt. Die Abnahme der Knochendichte, gemessen mit der DXA-Methode, scheint nicht der Hauptgrund für die erhöhte Frakturhäufigkeit zu sein. Allerdings zeigte sich ein negativer Effekt auf den trabekulären Knochen (Abnahme des TBS) unter der Einnahme von PPIs. Als eine weitere mögliche Ursache wird eine durch Säuremangel verminderte Absorption von Kalzium diskutiert. Die Hypokalziämie führt zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus mit gesteigerter Knochenresorption. Auch eine verminderte Magnesiumabsorption kann zur Aktivierung der Osteoklasten und zur Hemmung der Osteoblasten führen. Unter der Einnahme von PPIs wird die Absorption von Vitamin B12 reduziert, was über neurologische und muskuläre Störungen zu einer erhöhten Sturzneigung beiträgt. Ein Vitamin-B12-Mangel kann zu einer Hyperhomocysteinämie mit einer konsekutiven Kollagensynthesestörung führen. Der Anstieg des pH-Wertes unter einer PPI-Therapie bewirkt auch eine Hypergastrinämie, die sich negativ auf den Knochenstoffwechsel auswirkt. Schließlich werden auch eine Beeinträchtigung der extrazellulären Matrix und eine direkt negative Auswirkung auf den Kollagenstoffwechsel durch PPIs diskutiert.

Eine Kombination von oralen Bisphosphonaten mit PPIs reduziert die frakturhemmende Wirkung von Bisphosphonaten; dadurch steigt das Frakturrisiko wieder. Auch bei der gleichzeitigen Gabe von Teriparatid und PPIs sind vermehrt neue Wirbelfrakturen beobachtet worden im Vergleich zu einer Therapie ohne PPIs. Die Gabe von Histamin-2-Rezeptorblockern ergab keinen Hinweis auf ein erhöhtes Frakturrisiko,

sodass diese Substanzen alternativ als Säurehemmer ohne negative Wirkung auf den Knochen verordnet werden können. Andererseits ist bei Osteoporose-Patienten, die eine PPI-Therapie benötigen, eine intravenöse Bisphosphonat-Gabe eine sinnvolle Option.

Thiazolidindione (TZDs)

Thiazolidindione (TZDs) sind Liganden für den Peroxisom Proliferator-aktivierten Rezeptor- γ (PPAR γ) und werden weit verbreitet bei der Behandlung von Typ 2-Diabetes eingesetzt. Die Aktivierung von PPAR γ erhöht die Bildung von Adipozyten im Knochenmark und die Insulinsensitivität und unterdrückt die Knochenformation. In transgenen Mäusemodellen ist PPAR γ -Mangel mit einer hohen Knochenmasse verbunden, während die Aktivierung von PPAR γ Knochenverlust induziert. Die Mechanismen, durch die die Knochenneubildung unterdrückt wird, sind allerdings nicht vollständig geklärt. Die Wirkungen von Thiazolidindionen beim Menschen sind besonders relevant angesichts des per se erhöhten Frakturrisikos im Zusammenhang mit Typ 2-Diabetes. So konnte bei älteren Menschen, die an Diabetes mellitus leiden und mit Thiazolidindionen behandelt werden, ein erhöhter Knochensubstanzverlust gezeigt werden. In einer randomisierten kontrollierten Studie bei gesunden postmenopausalen Frauen konnte gezeigt werden, dass Rosiglitazon über 14 Wochen einen signifikanten Knochenschwund in der Hüfte (durchschnittlich 1,9 Prozent gegenüber 0,2 Prozent in der Placebogruppe) und eine signifikante Suppression der Knochenmarker zur Folge hatte. In der ADOPT-Studie (Diabetes Outcome Progression Trial), einer randomisierten kontrollierten Studie mit 4.360 Patienten mit Typ 2-Diabetes, wurden die Effekte der Behandlung mit Rosiglitazon mit denen von Metformin und Glibenclamid verglichen. Bei Frauen zeigte

sich ein statistisch signifikanter Anstieg der Häufigkeit von peripheren Frakturen an Fuß, Hand und Oberarm (9,3 Prozent in der Rosiglitazon-Gruppe gegenüber 1,54 Prozent in der Metformin-beziehungsweise 1,29 Prozent in der Glibenclamid-Gruppe). Alle Anzeichen deuten auf einen Arzneimittelklasseneffekt hin, der mit der Dauer der Behandlung korreliert. Einige Studien – wenn auch nicht alle – deuten darauf hin, dass Frauen und Männer gleichermaßen betroffen sind. Inwieweit Veränderungen der Kollagenvernetzung als Folge einer Bildung von fortgeschrittenen Glykolysierungsendprodukten und ein erhöhtes Sturzrisiko zur Fraktur neigung beitragen, sollte noch Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Antiepileptika

In mehreren Beobachtungsstudien wurde über einen Zusammenhang zwischen der durch Antiepileptika verringerten Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko berichtet. Die zugrundeliegende Pathogenese ist unklar. Vitamin-D-Mangel, Trauma während der Anfälle, erhöhtes Sturzrisiko und Begleitmedikation einschließlich Glukokortikoiden können dazu beitragen. Bei einigen wenigen Patienten mit einem schweren Vitamin-D-Mangel kann es zu Osteomalazie oder Rachitis kommen. Derzeit gibt es keine ausreichenden Daten, um zwischen den Auswirkungen auf das Skelett von spezifischen Antiepilepsie-Schemata zu unterscheiden.

SSRIs

Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) werden mit einer verringerten Knochendichte bei älteren Männern und Frauen und einem erhöhten Frakturrisiko in Verbindung gebracht. Während die Depression per se mit einem Osteoporose-Risiko assoziiert sein kann, dürfte Serotonin negative Effekte auf den Knochenstoffwechsel haben. ☉

Literatur bei den Verfassern

***) Univ. Prof. Dr. Heinrich Resch, Priv. Doz. Dr. Christian Muschitz, beide: Krankenhaus Barmherzige Schwestern, II. Medizinische Abteilung, Stumpergasse 13, 1060 Wien, Tel.: 01/599 88-2119, E-Mail: heinrich.resch@bhs.at; Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Roland Kocijan, I. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien; Univ. Prof. Dr. Rudolf W. Gasser, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck**

Lecture Board

Univ. Prof. Dr. Hans Peter Dimai, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz
Univ. Prof. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

II. Medizinische Abteilung, Krankenhaus Barmherzige Schwestern Wien

Tab. 2: Einfluss von antidiabetogenen Medikamenten*

Antidiabetogene Medikation	Kochendichte	Frakturrisiko
Metformin	↔/↑	↓/↔
Sulfonylharnstoffe	KD	↔/↑
Thiazolidindione	↓↓/↔	↑↑/↔
Insulin	↔	↑
Inkretinmimetika		
DPP4-Inhibitoren	↔	↓/↔
GLP1-Analoga	↑/↔	↔
SGLT2-Inhibitoren	↔	↔
Canagliflozin	↔	↑ (?)

* auf Knochendichte (bone mineral density, BMD) und Frakturrisiko in T2DM; ↑ Verbesserung/Erhöhung; ↓ Verminderung; ↔ unverändert; KD keine Daten; DPP4 Dipeptidyl-Peptidase-4-Inhibitor; GLP-1 Glucagon-like peptide-1 Analoga; SGLT2 Natrium-Glucose Cotransporter 2

1. Welches Antikoagulans ist bei einer längerfristigen Therapie für den Knochen am wenigsten schädlich? (eine Antwort richtig)	
a)	Niedermolekulares Heparin
b)	Vitamin-K-Antagonisten
c)	DOAK
d)	Unfraktioniertes Heparin
2. Die Knochenschädigung bei längerfristiger PPI-Einnahme ist multifaktoriell bedingt. Welche der angeführten möglichen Ursachen spielt in diesem Zusammenhang keine kausale Rolle? (eine Antwort richtig)	
a)	Abnahme des trabecular bone scores (TBS)
b)	Anstieg der Blutglukose
c)	Verminderte Vitamin-B12-Absorption
d)	Schädigung des Kollagen-Stoffwechsels
3. Welches Enzym/Peptid ist bei der Therapie des Diabetes mellitus mit Substanzen aus der Gruppe der Thiazolidindione maßgeblich für das erhöhte Frakturrisiko? (eine Antwort richtig)	
a)	Alkalische Phosphatase
b)	ATP. Die GC-Therapie hat auf alle drei Zellreihen des Knochens einen negativen Einfluss:
c)	PPAR γ
d)	Ostrix

4. Über welche Wirkungen auf die Knochenzellen beeinflussen Glukokortikoide den Knochen negativ? (drei Antworten richtig)	
a)	Osteoblastenhemmung
b)	Osteoklastenhemmung
c)	Osteozyten-Apoptose
d)	Osteoklastenaktivierung
5. Die antihormonelle Wirkung der Aromatase-Inhibitoren besteht hauptsächlich durch: (eine Antwort richtig)	
a)	direkte Wirkung auf ovarielles Gewebe.
b)	die Blockade des Östrogenrezeptors.
c)	Androgenüberproduktion.
d)	die Blockade der peripheren Konversion von Androgenen zu Östrogen.
6. Wie lautet die spezifische Osteoporosetherapie bei Männern unter Androgendeprivationstherapie und Prostatakarzinom? (drei Antworten richtig)	
a)	Bisphosphonate
b)	Denosumab
c)	Tamoxifen
d)	Teriparatid

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, um zwei DFP-Punkte im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer zu erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind.



www.aerztezeitung.at/DFP-Literaturstudium
 E-Mail: dfp@aerzteverlagshaus.at

Adresse:

.....

Name:

E-Mail-Adresse:

.....

ÖÄK-Arztnummer:

Telefon:

.....