

EDITORIAL

Liebe Kolleginnen und Kollegen
Liebe Mitglieder der SVGO

Im Übersichtsartikel dieses SVGO-Newsletters fasst Heike Bischoff-Ferrari Resultate epidemiologischer Studien zusammen, die der Frage nachgegangen sind inwieweit die Einnahme von Protonenpumpen-Inhibitoren (PPIs) mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert ist.

Der Einsatz von PPIs ist heute weit verbreitet, mit einer Zunahme der Anwendungen ist durch die Einführung von OTC-Präparaten zu rechnen. Umso mehr müssen wir uns über skeletale Langzeitriskien dieser Behandlung Gedanken machen.

Die möglichen Effekte von PPIs auf die Knochengesundheit werden in diesem Artikel gut zusammengefasst. Erlauben Sie mir dennoch ein paar kritische Bemerkungen zur Wertigkeit von epidemiologischen Studien in der Klärung des Zusammenhanges zwischen PPI-Einnahme und dem Auftreten von Frakturen. Eine Grundproblematik epidemiologischer Studien liegt in der Tatsache, dass trotz Bemühungen der Autoren in den jeweiligen Beobachtungsstudien für Komorbiditäten zu korrigieren, häufig ein „residual confounding“ übrig bleibt (1). Es ist nicht auszuschliessen, dass chronische Anwender von PPIs im Schnitt kränker sind und mehr Medikamente einnehmen als Nichtanwender von PPIs. Es gibt kaum ein Endpunkt der mit so vielen Komorbiditäten assoziiert ist wie Frakturen im Alter. Fast jede Krankheit und fast jedes Medikament ist mit einem erhöhten Sturz- und Frakturrisiko assoziiert, aber in vielen Fällen ist der Zusammenhang nicht kausal oder allenfalls über eine erhöhte Sturzgefahr erklärt.

Wie im Artikel beschrieben ist unbestritten, dass Langzeitanwender von PPIs mehr Frakturen haben. Die Frage ist aber, ob dies kausal ist, also ob die PPIs direkt daran beteiligt sind. Mögliche Gründe die gegen eine Kausalität sprechen, sind beispielsweise die Tatsache, dass bereits PPI-Kurzzeitanwender ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko aufweisen, was pharmakologisch schwer zu erklären ist. Dies würde aber darauf hinweisen, dass PPI-Anwender generell polymorbider sind und mehr Medikamente einnehmen als Nichtanwender. Im Weiteren ist die Assoziation zwischen PPI-Einnahme und BMD schlecht und mit nicht ein-

Protonen Pumpen Inhibitoren (PPI's) und Frakturrisiko

Magensäure-Hemmer stehen an Platz 2 der weltweit am häufigsten verkauften Medikamente. Am populärsten sind die PPIs und die Histamin-2 Rezeptor-Antagonisten. Anhand der weitverbreiteten Einnahme in der Bevölkerung und der häufigen Langzeiteinnahme dieser Medikamente, wird deren Verträglichkeit bezüglich Knochengesundheit in diesem SVGO Newsletter thematisiert. Dabei soll ausgehend von einer ersten grossen Beobachtungsstudie, die 2006 im JAMA von Yang et al. publiziert wurde (1), in der unter PPI Einnahme mit einem 44% erhöhtem Hüftbruchrisiko assoziiert wurde, die seither publizierte Literatur zusammengefasst werden. Als wichtige Einschränkung muss vorweg festgehalten werden, dass sich die Literatur zum Zusammenhang Magensäurehemmer und Knochenbruchrisiko auf Beobachtungsstudien beschränkt. Trotzdem kann aus einer konsistenten Datenlage einer grossen Mehrheit von Beobachtungs-Studien und einer Dosis-Wirkungs-Beziehung ein wichtiges klinisches Signal abgelesen werden.

Calcium Aufnahme – warum braucht es Magen-Säure?

Calcium wird in ionisierter Form absorbiert. Da Calcium aus der Ernährung und als Supplement überwiegend in unlöslichen Calciumsalzen zugeführt wird, setzt die Absorption von Calcium eine Auflösung dieser Salze durch Magensäure voraus (2,3). Eine Einschränkung der Calcium-Absorption kann in einem kompensatorischen sekundären Hyperparathyroidismus resultieren um eine Erhaltung des Serumkalzium-Spiegels sicherzustellen. Längerfristig trägt ein sekundärer Hyperparathyroidismus zu einem erhöhten Knochenverlust bei und begünstigt damit das Knochenbruchrisiko (2).

PPIs bewirken eine irreversible Blockade der Protonenpumpe der Parietalzellen im Magen, was den letzten Schritt der Säuresekretion darstellt. Damit wird eine sehr effektive, bis 99%-ige Suppression der Magensäureproduktion, erreicht. Die Histamin-2 Rezeptor-Antagonisten sind kompetitive Antagonisten von Histamin

an der Parietalzelle und führen zu einer weniger ausgeprägten Suppression der Säureproduktion.

PPI Einnahme und Hüftfrakturrisiko

In der ersten 2006 publizierten grossen Beobachtungsstudie (13'556 Hüftbruchfälle verglichen zu 135'385 Kontrollfälle), hatten Personen mit einer über 1-Jährigen Einnahme von PPIs ein 44% erhöhtes Hüftbruchrisiko (1). Ausserdem nahm das Hüftbruchrisiko mit einer zunehmenden Behandlungsdauer weiter zu: 1 Jahr: 22%; 2 Jahre: 41%; 3 Jahre: 54%; 4 Jahre 59%, und war am höchsten bei Personen mit einer hochdosierten Langzeiteinnahme (2.65; 95%KI: 1.80-3.90) (1).

Bereits 2011 wurde eine Meta-Analyse von 10 Beobachtungsstudien im Am J Med von Yu et al. publiziert (4). Der gepoolte Effekt zeigte ein 30% signifikant erhöhtes Hüftbruchrisiko unter PPI Einnahme an, wobei 5 der zusammengefassten Studien bereits auf der Studienebene eine signifikante Risikoerhöhung zeigten. Unter der Annahme, dass Magensäurehemmer vor allem über eine mangelnde Calciumabsorption das Knochenbruchrisiko erhöhen, wäre zu erwarten, dass Histamin-2 Rezeptor-Antagonisten das Hüftbruchrisiko weniger ausgeprägt erhöhen verglichen zu PPIs. Entsprechend zeigte die Meta-Analyse von Yu et al. für 8 Beobachtungsstudien eine weniger ausgeprägte und nicht signifikante Erhöhung des Hüftbruchrisikos unter Histamin-2 Rezeptor-Antagonisten (RR = 1.12; 95%KI: 0.97-1.30) (4).

Im BMJ wurde 2012 die neuste Arbeit zum Zusammenhang PPI und Hüftbruchrisiko publiziert, in der 79'899 Pflegefachfrauen mit Angaben zur PPI-Einnahme über 8 Jahre prospektiv verfolgt wurden. In dieser Zeit traten 893 neue Hüftbrüche auf, wobei Frauen mit einer PPI-Einnahme von mindestens 2 Jahren ein 35% erhöhtes Hüftbruchrisiko aufwies (95%KI

Inhalt

- Editorial	Seite 1-2
- PPI und Frakturrisiko	Seite 1-3
- Events	Seite 3

aktuell

SVGO
ASCO



deutigen Ergebnissen untersucht, was von Frau Bischoff-Ferrari klar herausgearbeitet wird. Auch hier würde ein pathophysiologischer Zusammenhang mit skeletalen Veränderungen zu erwarten sein. Ergänzend sei eine 2-Phasen-Fall-Kontrollstudie erwähnt. In dieser Studie (basierend auf der UK-GPRD) haben die Autoren alle möglichen Komorbiditäten mit einer Prävalenz >1% (bzw. einer OR >2.0) identifiziert (2). Nach Adjustierung für diese „confounding factors“ konnte mit der Einnahme von PPIs kein erhöhtes Frakturrisiko mehr assoziiert werden.

Sicherlich sollte, wie bereits von Heike Bischoff-Ferrari erwähnt, in der täglichen Praxis eine PPI-Gabe auf eindeutige Indikationen beschränkt bleiben, und eine hochdosierte Langzeittherapie von PPIs sollte bei Patienten mit hohem Frakturrisiko kritisch evaluiert werden.

Es bleibt mir, Ihnen allen für Ihr Interesse an der SVGO zu danken und Ihnen schöne Weihnachten und ein gutes Neues Jahr zu wünschen!

PD Dr. Christian Meier
Präsident SVGO/ASCO

- 1) Bodmer M. et al, Drug Saf 2010, 33: 843
- 2) Kaye J.A. et al, Pharmacotherapy 2008, 28: 951

PPI und Frakturrisiko

1.13-1.62) und ein signifikanter Trend zwischen zunehmendem Hüftfrakturrisiko und zunehmender Therapiedauer dokumentiert wurde ($P(\text{trend}) < 0.01$) (5). Als wichtiger neuer Beitrag zeigten die Autoren, dass der negative Effekt von PPI-Einnahme unabhängig war vom Alter, BMI, einer bestehenden Osteoporose, einer Hormonersatztherapie und einem Kalziumsupplement. Allerdings hatten Raucher ein 51% erhöhtes Risiko im Vergleich zu Nicht-Rauchern, die kein signifikantes Risiko hatten (p -Wert Interaktion = 0.03)⁵. Weiter ergänzten die Autoren die Meta-Analyse von Yu et al. mit Ihren Daten und belegten ein 28% signifikant erhöhtes Hüftfrakturrisiko unter PPI-Einnahme in nun insgesamt 11 Studien (5).

PPI Einnahme und andere Frakturen

Der Zusammenhang zwischen PPI-Einnahme und dem Risiko aller Knochenbrüche, auch ausserhalb der Hüfte, wurde 2010 in einer prospektiven Analyse bei 130'487 Frauen (Alter 50 bis 79) der Women's Health Initiative Studie untersucht. Insgesamt traten 21'247 neue Knochenbrüche auf, wobei eine PPI Einnahme mit einem 25% (95%KI: 1.15-1.36) signifikant erhöhten Knochenbruchrisiko verbunden war. Neben dem 25% erhöhten Risiko aller Knochenbrüche unter PPI-Einnahme, beschrieben die Autoren ein 47% signifikant erhöhtes Risiko für klinische Wirbelkörperbrüche und ein 26% signifikant erhöhtes Risiko für Handgelenksbrüche (6).

Eine 2011 publizierte Meta-Analyse fasste das Ergebnis der Women's Health Initiative Studie und 9 weitere Beobachtungsstudien bezüglich PPI-Einnahme und Assoziation mit allen Knochenbrüchen zusammen⁷. Das Ergebnis war ein 29% signifikant erhöhtes Risiko für alle Knochenbrüche unter PPI Einnahme hin (95%KI: 1.18-1.41), wobei 9 von 10 Studien bereits auf der Studienebenen eine signifikante Risikoerhöhung unter PPI aufwiesen (7).

PPI-Einnahme und Knochendichte

Bezüglich dem Einfluss einer PPI-Einnahme auf die Knochendichte gibt es weniger Studien verglichen zum klinisch relevanten Frakturerendpunkt. In einer 2010 Analyse der Manitoba Datenbank in Kanada mit über 69'000 Personen zeigte sich kein Zusammenhang zwischen einer PPI-Einnahme und Osteoporose im Querschnitt und kein Zusammenhang zwischen PPI-Einnahme und einem longitudinalen Knochenmassenverlust (5). In der nachfolgend 2012 publizierten Analyse der Canadian Multicentre Osteoporosis Study war jedoch eine PPI-Einnahme im Querschnitt mit einer signifikant niedrigere Knochendichte an der Hüfte assoziiert, wobei die longitudinale Entwicklung der Knochendichte nicht in Zusammenhang mit PPI

Einnahme war (8). Trotzdem zeigte sich in einem 2013 publizierten 10-Jahres Follow-up der 9423 Teilnehmer der Canadian Multicentre Osteoporosis Study, dass eine PPI Einnahme mit einem 75% erhöhten Risiko einen ersten nicht-traumatischen Knochenbruch zu erleiden einhergeht ($HR = 1.75$; 95%KI: 1.41-2.17) (9). Nach Korrektur dieser Analyse mit multiplen anderen Risikofaktoren und der Knochendichte an der Hüfte, war das Risiko einen ersten nicht-traumatischen Knochenbruch zu erleiden immer noch 40% erhöht (95%KI 1.11-1.77) (9).

In der Women's Health Initiative Studie wurde in einer Subgruppe von 10'833 Frauen die Knochendichte zu Beginn und nach 3 und 6 Jahren untersucht. Frauen mit einer PPI-Einnahme hatten nach 6 Jahren eine signifikant niedrigere Knochendichte an der Hüfte verglichen zu Frauen ohne PPI-Einnahme ($p = 0.04$), wobei an der Wirbelsäule kein signifikanter Unterschied dokumentiert wurde (6).

Zusammenfassung

Die heutige Datenlage aus grossen Beobachtungsstudien weist auf ein konsistentes Signal hin, dass eine Einnahme von PPIs mit einem 25 bis 30% erhöhten Knochenbruchrisiko einhergeht, insbesondere und zunehmend bei einer Langzeiteinnahme. Mechanistisch ist dieser Effekt am ehesten durch eine Verminderung der Calciumaufnahme erklärt. In der Praxis sollte damit eine PPI-Gabe auf eindeutige Indikationen beschränkt bleiben. Eine hochdosierte Langzeitgabe von PPIs sollte insbesondere bei Rauchern und Patienten mit einer bestehenden Osteoporose gut evaluiert werden und, falls klinisch vertretbar, vermieden werden oder auf kurzfristige Interventionen (<1 Jahr) beschränkt bleiben.

Heike A. Bischoff-Ferrari, Zürich

Literatur

1. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA 2006;296:2947-53.
2. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest 2005;115:3318-25.
3. Recker RR. Calcium absorption and achlorhydria. N Engl J Med 1985;313:70-3.
4. Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. Am J Med 2011;124:519-26.
5. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD.

- Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010;138:896-904.
6. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2010;170:765-71.
7. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. *Ann Fam Med* 2011;9:257-67.
8. Targownik LE, Leslie WD, Davison KS, et al. The relationship between proton pump inhibitor use and longitudinal change in bone mineral density: a population-based study [corrected] from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Am J Gastroenterol* 2012;107:1361-9.
9. Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE, Papaioannou A, Adachi JD. The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2013;24:1161-8.

EVENTS

IOF Advanced Training Course on Osteoporosis

5.-7. Februar 2014, Genf

WCO-IOF-ESCEO 2014

2.-5. April 2014, Sevilla

(www.wco-iof-esceo.org)

Osteologie 2014

12.-15. März 2014, München

(<http://www.osteologie14.de>)

ECTS 2014

17.-20. Mai 2014, Prag

(www.ectscongress.org/2014)

SVGO/SBMS Annual Meeting 2014

5. Juni 2014, Bern

(www.svggo.ch)

Herausgeber: SVGO - ASCO

Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose
Association Suisse contre l'Ostéoporose
www.svggo.ch

Redaktion

Prof. Robert Theiler, Zürich
Robert.Theiler@triemli.stzh.ch

Übersetzung

Dag Ivar Olsen (info@olsen-traductions.ch)
Nicole Stoll (nicole.stoll@sunrise.ch)

Druck

WBZ (Wohn- und Bürozentrum für Körperbehinderte)
4153 Reinach/BL

© Nachdruck nur mit Nennung der Quelle

Vorstand SVGO

Prof. Dr. M. Birkhäuser, Basel
PD Dr. Patrick Ammann, Genf
PD Dr. L.M. Benneker, Bern
Frau Prof. Heike Bischoff-Ferrari, Zürich
Prof. Dr. Serge Ferrari, Genève
Prof. R.W. Kressig, Basel
PD Dr. Marc-Antoine Krieg, Fribourg
PD Dr. Olivier Lamy, Lausanne
Prof. Dr. Kurt Lippuner, Bern
PD Dr. Christian Meier, Basel (Präsident)
Prof. Dr. Robert Theiler, Zürich
Frau PD Dr. Petra Stute, Bern
PD Dr. Daniel Uebelhart, Fribourg