

J. Miner. Stoffwechs. Muskuloskelet. Erkrank.
2020 · 27:2–7
<https://doi.org/10.1007/s41970-019-00095-5>
Online publiziert: 8. Januar 2020
© Der/die Autor(en) 2020



Rudolf W. Gasser

Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

Protonenpumpeninhibitoren und Osteoporoserisiko

Einleitung

Protonenpumpeninhibitoren (PPI) werden seit den späten 1980er-Jahren als wirksame Hemmer der gastralen Säuresekretion aus den Belegzellen (Parietalzellen) eingesetzt. Der erste klinisch eingeführte PPI war Omeprazol gefolgt von Analogsubstanzen wie Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol und Esomeprazol. PPI hemmen die H^+/K^+ -ATPase an der luminalen Seite der Belegzellen und reduzieren damit den Transport von Protonen (H^+) in den Magensaft. Indikationen für die Verabreichung von PPI sind magensäureassoziierte Erkrankungen, wie z. B. eine hyperazide Gastritis, Magen- und Duodenalulzera oder eine gastroösophageale Refluxkrankheit.

Beobachtungsstudien ergaben in der Folge einen Anstieg des osteoporotischen Frakturrisikos bei Einnahme von PPI [1–4]. Im Jahr 2010 veröffentlichte die U.S. Food and Drug Administration die Warnung über ein potenzielles Risiko für osteoporosebezogene Frakturen (Hüfte, Wirbelkörper, Radius) bei einer PPI-Therapie [5, 6]. Das somit schon länger bekannte Risiko von osteoporotischen Frakturen bei längerfristiger PPI-Therapie erfährt zunehmende Aktualität, da rezente Studien belegen, dass der Einsatz von PPI in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat. Daten aus Dänemark zeigen, dass der Verkauf von PPI im Zeitraum von 1999 bis 2016 eine Steigerung um 461% aufwies. Im Jahr 2016 erhielten 9% der Männer und 11,4% der Frauen zumindest eine Verschreibung von PPI, verglichen mit 3% bzw. 3,4% 1999 [7]. Ähnliche Daten über eine signifikante Zunahme der PPI-Einnahme gibt es aus den USA: 2002 wurden bei 4% von ambulanten Visiten

PPI verwendet, 2009 lag der Wert bei 9,2% [8]. In Schweden wurde 2010 festgestellt, dass eine von 9 älteren Personen eine langfristige PPI-Therapie (3 und mehr PPI-Verschreibungen pro Jahr) erhielt [9]. Weltweit hat der Einsatz von PPI in den letzten Jahren zugenommen. Weiterhin wurde festgestellt, dass PPI oft ohne strenge Indikation oder unnötig eingesetzt werden [6, 9]. Im Folgenden soll nun eine aktuelle Übersicht über die Auswirkungen einer PPI-Therapie auf den Knochen gegeben werden.

Assoziation von PPI-Einnahme und Frakturen

Seit den ersten Berichten über ein erhöhtes Frakturrisiko bei Einnahme von PPI [1, 2] wurden zahlreiche Studien publiziert, die die Assoziation von Knochenbrüchen mit einer PPI-Therapie bestätigten. Dazu wurden zuletzt ausführliche Übersichten veröffentlicht [6, 10–13]. In einzelnen Studien konnte allerdings diese generelle Assoziation zwischen PPI-Einnahme und erhöhtem Frakturrisiko nicht nachvollzogen werden [14, 15]. Vor allem die Mechanismen der Einwirkung von PPI auf das Frakturrisiko werden kontrovers diskutiert und sind noch nicht eindeutig geklärt. In den rezenten Übersichtsarbeiten und Metaanalysen wurden Beobachtungsstudien (Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien) berücksichtigt.

Im Review von Maes et al. [6] wird ein 25–50% erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen mit der Einnahme von PPI assoziiert. Das Frakturrisiko scheint mit der Dosierung und der Dauer der PPI-Therapie positiv zu korrelieren [6]. Eine Fall-Kontroll-Studie aus Taiwan definierte die Dosierung der PPI-Therapie nach einer

WHO-Klassifikation – „defined daily doses“ (DDD). Ein höherer DDD-Wert entspricht einer höheren Exposition gegenüber dem Medikament. Dabei ergab sich bei 29–70 DDDs eines PPI verglichen mit keinem PPI-Gebrauch eine „adjusted odds ratio“ (OR) von 1,67 für das Risiko einer Hüftfraktur, bei >70 DDDs eine „adjusted OR“ von 2,51 [16]. Eine Fall-Kontroll-Studie bei Männern mit einem Alter von 45 Jahren und mehr ergab, dass das Hüftfrakturrisiko bei einer PPI-Therapie anstieg, je länger diese andauerte [17]. In der Canadian Multicenter Osteoporosis Study, einer Kohortenstudie, wurden 9423 Patienten über 10 Jahre beobachtet. Eine PPI-Therapie war dabei mit einem 40% erhöhten Risiko einer nichttraumatischen Fraktur assoziiert („hazard ratio“ [HR] 1,40) [18]. In einer prospektiven Kohortenstudie wurde bei Frauen mit einer PPI-Therapie von mindestens 2 Jahren ein erhöhtes Hüftfrakturrisiko gefunden („adjusted HR“ 1,36), eine länger andauernde PPI-Therapie war mit einem weiteren Anstieg des Hüftfrakturrisikos verbunden: „adjusted HR“ von 1,42 bei 4 Jahren Therapie und „adjusted HR“ von 1,55 nach 6–8 Jahren Therapie [19]. Eine weitere Metaanalyse von 11 Beobachtungsstudien ergab ein erhöhtes Hüftfrakturrisiko (relatives Risiko [RR] 1,30), ein erhöhtes Wirbelfrakturrisiko (RR 1,56) und ein erhöhtes Risiko für alle Frakturen (RR 1,16) assoziiert mit einer PPI-Therapie. In derselben Metaanalyse zeigten Histamin-2-Rezeptorblocker keine Assoziation mit einem erhöhten Frakturrisiko [20].

Weitere rezente Metaanalysen ergaben folgendes: PPI-User haben ein 26% erhöhtes Risiko einer Hüftfraktur verglichen mit PPI-Nonusern (17 Studien) [10]. Eine PPI-Therapie ist signifikant

mit einem erhöhten Hüftfrakturrisiko assoziiert (24 Studien, relatives Risiko RR 1,20) verglichen mit Patienten ohne PPI-Therapie [11]. Das Risiko für jedwede Fraktur (HR 1,30), für Hüftfrakturen (HR 1,22) und für Wirbelfrakturen (HR 1,49) ist bei PPI-Usern verglichen mit PPI-Nonusern erhöht (32 Studien) [12]. In der DVO-Leitlinie 2017 wird die Langzeiteinnahme von PPI als schwacher bis mäßiger Frakturrisikofaktor bewertet. Dabei wird ein Review von Abramowitz et al. zitiert mit folgenden Frakturwahrscheinlichkeiten unter PPI-Einnahme: für Wirbelfrakturen eine OR von 1,16–1,50, für Hüftfrakturen eine OR von 1,23–1,30 und für jedwede Fraktur eine OR von 1,20–1,56 [21, 22].

PPI und Osteoporose – Theorien zur Pathogenese

Der Großteil der Beobachtungsstudien ergab eine Assoziation von PPI-Therapie und einem erhöhten Frakturrisiko. Dies erlaubt aber keine Aussage über eine Kausalität. Der Mechanismus, wie eine

PPI-Therapie das Frakturrisiko erhöht, ist derzeit letztlich nicht geklärt. Diskutiert werden folgende Ursachen: Abnahme der Knochenmineraldichte (BMD), gestörte Absorption von Kalzium, Magnesium und Vitamin B₁₂, Hypergastrinämie und erhöhtes Sturzrisiko [6, 13].

Knochendichte – Knochenqualität

Einen möglichen Zusammenhang einer chronischen PPI-Therapie mit einem akzelerierten BMD-Verlust untersuchten 2 kanadische Studien. Eine signifikante Abnahme der BMD durch PPI konnte dabei nicht festgestellt werden [23, 24]. Eine rezent publizierte Studie dieser Arbeitsgruppe verglich PPI-User mit PPI-Nonusern mittels dreidimensionaler quantitativer Computertomografie (3D-QCT) am Femur. Die Patienten erhielten PPI mindestens über 5 Jahre. Dabei ergab sich zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied sowohl in der Standard-BMD-Messung (DXA) als auch in der volumetrisch gemessenen BMD (3D-QCT). Somit war keine Änderung der Knochen-

stärke („bone strength“) und Knochenstruktur durch PPI nachweisbar [25]. Andererseits untersuchte eine Studie den Einfluss einer PPI-Therapie auf die BMD mittels pQCT im Bereich der Tibia. Dabei hatten PPI-User eine niedrigere trabekuläre BMD im Vergleich zu PPI-Nonusern, während die kortikale BMD nicht unterschiedlich war. Dieses Ergebnis legt nahe, dass PPI einen negativen Effekt auf den trabekulären Knochen haben und somit zu einer Osteoporose führen können [26]. Eine südkoreanische Studie untersuchte einen möglichen Einfluss von PPI auf den „trabecular bone score“ (TBS). Bei den gegenwärtigen PPI-Usern fand sich ein signifikant niedrigerer TBS verglichen mit Nonusern, nicht jedoch bei Patienten mit einer PPI-Einnahme in der Vergangenheit. Es wird gefolgert, dass eine laufende PPI-Therapie die trabekuläre Knochenqualität beeinträchtigt – ein Effekt, der möglicherweise reversibel ist [27]. Eine Untersuchung bei postmenopausalen Frauen in Deutschland ergab, dass PPI ein Risikofaktor für eine Osteoporose (ICD-10-Diagnose) darstellt (OR

Hier steht eine Anzeige.

1,62). Das Osteoporoserisiko steigt mit der Therapiedauer an [28].

Gestörte Absorption von Kalzium, Magnesium und Vitamin B₁₂

Die durch PPI verursachte Hypochlorhydrie wird als Ursache für eine verminderte intestinale Kalzium-Absorption angenommen. In weiterer Folge kommt es zu einem Anstieg von Parathormon (PTH), um durch vermehrte Knochenresorption Kalzium zu mobilisieren [13]. Eine kleine, aber gut geplante Studie an 18 gesunden Frauen (Alter 65–89 Jahre) untersuchte die Kalziumabsorption unter Omeprazol vs. Placebo in einem Zeitraum von 7 Tagen. Dabei zeigte sich, dass die Kalziumabsorption von 9,1% unter Placebo auf 3,5% unter Omeprazol reduziert wurde. Somit ergab sich eine signifikante Reduktion der Kalziumabsorption bei einer kurzfristigen PPI-Therapie. Es bleibt aber offen, ob dieser Effekt langfristig von Bedeutung ist ([29], zitiert in [6]). Der Einfluss einer PPI-Therapie über 26 Wochen auf den Knochen- und Mineralstoffwechsel verglichen mit Placebo wurde prospektiv und doppelblind an 115 gesunden postmenopausalen Frauen untersucht. Dabei ergab sich ein Anstieg der Knochenbaumarker Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid (P1NP) und C-terminales Telopeptid des Typ 1 Kollagens (CTX) in der PPI-Gruppe, allerdings innerhalb des Referenzbereichs. PTH sowie Serum- und Harnspiegel von Mineralstoffen zeigten aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, die Kalziumabsorption war nicht reduziert durch eine PPI-Therapie. In dieser relativ kurzfristigen Studie an einer kleinen Patientengruppe ergab sich somit kein klinisch bedeutsamer Effekt auf die Homöostase des Knochen- und Mineralstoffwechsels [30]. Auch eine verminderte Absorption von Magnesium durch die Hypochlorhydrie wird postuliert [13]. Ein Magnesiummangel vermindert die Osteoblastenaktivität, vermehrt die Osteoklastenzahl und kann die Knochensteifigkeit vermindern [13]. Die Absorption von Vitamin B₁₂ ist bei einer PPI-Therapie beeinträchtigt [31]. Ein Vitamin-B₁₂-Mangel führt zu Hyperhomocysteinämie, die

J. Miner. Stoffwechs. Muskuloskelet. Erkrank. 2020 · 27:2–7
<https://doi.org/10.1007/s41970-019-00095-5>
 © Der/die Autor(en) 2020

R. W. Gasser

Protonenpumpeninhibitoren und Osteoporoserisiko

Zusammenfassung

Protonenpumpeninhibitoren (PPI) werden als Hemmer der Magensäuresekretion bei verschiedenen säureassoziierten Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltrakts eingesetzt. Zahlreiche Studien ergaben eine Assoziation einer PPI-Therapie mit einem erhöhten Risiko für osteoporosebezogene Frakturen (OR 1,20–1,56). Das Frakturrisiko erhöht sich mit der Dauer und mit steigender Dosis der PPI-Gabe. Die Ursache für die Assoziation einer PPI-Therapie mit einem erhöhten Frakturrisiko ist nicht eindeutig geklärt und wahrscheinlich multifaktoriell. Als Ursachen diskutiert werden eine durch Säuremangel verminderte Absorption von Kalzium und Vitamin B₁₂, ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, eine Abnahme der Knochenmineraldichte (BMD) und ein erhöhtes Sturzrisiko. Eine Kombination von Bisphosphonaten mit PPI reduziert die frakturhemmende Wirkung

von Bisphosphonaten, dadurch steigt das Frakturrisiko wieder. Ähnliches gilt für die Kombination von Teriparatid mit PPI. Die Gabe von Histamin-2-Rezeptorblockern ergab keinen Hinweis für ein erhöhtes Frakturrisiko, sodass diese Substanzen alternativ als Säurehemmer ohne negative Wirkung auf den Knochen gegeben werden können. Eine PPI-Therapie sollte nur bei eindeutiger Indikation und in möglichst kurzer Dauer verabreicht werden. Bei osteoporose- oder frakturgefährdeten Patienten sind bei einer PPI-Gabe besonders strenge Kriterien einzuhalten.

Schlüsselwörter

Protonenpumpeninhibitoren · Osteoporose · Fraktur · Bisphosphonate · Histamin-2-Rezeptorblocker

Proton pump inhibitors and risk of osteoporosis

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are used as inhibitors of gastric acid secretion in various acid-associated diseases of the upper gastrointestinal tract. Numerous studies have shown an association of PPI therapy with an increased risk of osteoporosis-related fractures (OR 1.20–1.56). The fracture risk increases with duration and with increasing dose of PPI administration. The cause of the association of PPI therapy with increased fracture risk is not clearly understood and is likely to be multifactorial. The causes discussed are a reduced absorption of calcium and vitamin B₁₂ by acid deficiency, secondary hyperparathyroidism, a decrease in BMD, and an increased risk of falls. A combination of bisphosphonates with PPIs reduces the fracture-inhibiting effect of bisphosphonates,

thereby increasing the risk of fractures. The same applies to the combination of teriparatide with PPIs. The administration of histamine-2 receptor blockers did not indicate an increased risk of fractures, so these substances can alternatively be given as acid inhibitors with no negative effect on the bone. PPI therapy should only be given if clearly indicated and for as short a time as possible. For patients at risk for osteoporosis or with fracture risk particularly stringent criteria must be adhered to when administering PPIs.

Keywords

Proton pump inhibitors · Osteoporosis · Fracture · Bisphosphonates · Histamine-2 receptor blockers

ihreerseits durch eine verminderte Qualität der Kollagenmatrix die Knochenqualität beeinträchtigen kann. Weiterhin kann ein Vitamin-B₁₂-Mangel zu neurologischen Erkrankungen führen und zu Muskelschwäche beitragen, sodass sich das Sturzrisiko erhöht [13].

Hypergastrinämie

Eine PPI-Therapie bewirkt über den Anstieg des pH-Wertes eine Stimulation der gastrinproduzierenden Zellen (G-Zellen) des Antrums und damit eine Hypergastrinämie, die Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel hat [10, 13]. Die Hypergastrinämie steigert die Histaminproduktion in den enterochrom-

Tab. 1 Osteoporose/erhöhtes Frakturrisiko bei Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren, in der Literatur diskutierte Ursachen (↓ Abnahme, ↑ Zunahme)

1) Hypochlorhydrie	↓ Absorption von Kalzium – sekundärer Hyperparathyreoidismus ↓ Absorption von Magnesium – ↑ Osteoklastenaktivierung, ↓ Osteoblastenaktivität, ↓ Knochensteifigkeit ↓ Absorption von Vitamin B ₁₂ – Hyperhomocysteinämie – Kollagensynthesestörung – neurologische und muskuläre Störungen – ↑ Sturzneigung
2) Hypergastrinämie	Sekundärer Hyperparathyreoidismus ↑ Histaminsekretion – ↑ Osteoklastenaktivierung
1 + 2 führen zu	↓ Knochenmineraldichte, Osteoporose und Störung der Knochenstruktur ↑ Sturzrisiko
Daraus resultiert ein erhöhtes Frakturrisiko	

affinen Zellen und stimuliert dadurch (frustran) die Belegzellen. Die Stimulation der G-Zellen durch PPI scheint ein kompensatorischer Versuch zu sein, trotzdem direkt und über Histamin die Belegzellen zu stimulieren und Säure zu erzeugen. Histamin bewirkt aber auch direkt eine Aktivierung der Osteoklasten [13]. Gastrin bewirkt weiterhin einen Anstieg von PTH (sekundärer Hyperparathyreoidismus), sodass auch dadurch die Knochenresorption gesteigert wird [32].

Sturzrisiko

Eine weitere diskutierte Erklärung für die Assoziation einer PPI-Therapie mit einem erhöhten Frakturrisiko ist ein durch PPI verursachtes erhöhtes Sturzrisiko. In einer prospektiven Studie aus Australien zeigte sich eine Assoziation einer längerfristigen PPI-Therapie (>1 Jahr) mit einem erhöhten Sturzrisiko („adjusted OR“ 1,51), auch objektive klinische Kriterien, wie z. B. der Timed-up-and-go-Test, waren durch die PPI-Therapie beeinträchtigt [33]. Der schon früher erwähnte mögliche Vitamin-B₁₂-Mangel bei PPI-Therapie kann über eine neurologische Störung wie eine periphere Neuropathie oder eine Gangstörung die Sturzneigung begünstigen. Betreffend das Sturzrisiko sind die Studienergebnisse aber widersprüchlich. So konnte eine Studie aus Großbritannien keine Assoziation einer laufenden PPI-Therapie mit einem erhöhten Sturzrisiko nachweisen [34].

Die in der Literatur diskutierten Ursachen für eine Osteoporose bzw. für ein

erhöhtes Frakturrisiko bei einer PPI-Therapie sind somit vielfältig und komplex. Dies wird in **Tab. 1** vereinfacht dargestellt.

Interaktionen zwischen PPI und Bisphosphonaten bzw. Teriparatid

Eine orale Bisphosphonattherapie kann Nebenwirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt (z. B. gastroösophagealer Reflux, Gastritis, Dyspepsie) verursachen, sodass säurehemmende Medikamente, meist PPI, zusätzlich verabreicht werden. Einige Studien ergaben nun den Hinweis, dass eine Kombination von Bisphosphonaten mit PPI den fraktursenkenden Effekt der Bisphosphonate reduziert bzw. dass das Frakturrisiko bei dieser Kombination weiter ansteigt. Eine koreanische Fall-Kontroll-Studie ergab eine OR von 1,30 für eine Hüftfraktur bei einer PPI-Therapie ohne Bisphosphonat. Die OR erhöhte sich auf 1,71 bei Patienten, die PPI in Kombination mit einem Bisphosphonat erhielten. Das Frakturrisiko stieg bei höheren kumulativen PPI-Dosen an [35]. Eine dänische Kohortenstudie ergab, dass eine gleichzeitige Therapie mit PPI und Alendronat mit einer dosisabhängigen Abschwächung der Risikoreduktion von Hüftfrakturen durch Alendronat assoziiert war, allerdings nur bei Patienten mit einem Alter von 70 Jahren und darüber. Bei Einnahme von Alendronat in Kombination mit einem H₂-Rezeptorblocker zeigte sich hingegen keine Abschwächung der Hüftfrakturrisikoreduktion [36]. Andererseits konnte in einer japanischen

Untersuchung eine größere Zunahme der BMD durch Risedronat festgestellt werden, wenn eine Kombination mit einem PPI erfolgte [37]. Es liegen 2 Metaanalysen zum Thema Kombination von Bisphosphonaten mit PPI vor [38, 39]. Die gepoolte Analyse von Yang et al. ergab ein signifikant höheres Gesamtfrakturrisiko (OR 1,52/p 0,025) bei der Bisphosphonat/PPI-Gruppe vs. der Bisphosphonatgruppe bei beträchtlicher Heterogenität der Studien. Daraus wird gefolgert, dass eine Interaktion assoziiert mit einem erhöhten Frakturrisiko zwischen Bisphosphonat- und PPI-Therapie besteht [39]. Als Ursache dafür werden eine möglicherweise beeinträchtigte Resorption oraler Bisphosphonate durch PPI oder eine direkte Interaktion von PPI und Bisphosphonaten am Osteoklasten diskutiert [40]. Falls PPI bei einer Bisphosphonattherapie indiziert sind, sollten diese so kurz wie möglich verabreicht werden unter Beachtung von möglichen Frakturrisikofaktoren. Als alternative säurehemmende Therapie sind Histamin-2-Rezeptorblocker geeignet, die keine Verminderung der fraktursenkenden Wirkung von Bisphosphonaten gezeigt haben [36, 41]. Andererseits ist bei Osteoporosepatienten, die eine PPI-Therapie benötigen, eine intravenöse Bisphosphonatgabe eine sinnvolle Option.

Teriparatid

In einer speziellen Auswertung der VERO-Studie wurde gezeigt, dass auch unter einer wirksamen fraktursenkenden Therapie mit Teriparatid vermehrt neue Wirbelfrakturen oder Verschlechterungen von Wirbelfrakturen bei einer gleichzeitigen Gabe von PPI auftraten im Vergleich dazu, wenn dies nicht der Fall war [42]. Eine Erklärung für diese Beobachtung konnte nicht gegeben werden.

Fazit für die Praxis

- Eine Protonenpumpeninhibitor(PPI)-Therapie ist mit einem erhöhten Risiko für osteoporosebezogene Frakturen assoziiert. Ab einer PPI-Anwendung über 3 Monate besteht laut DVO-Leitlinie das erhöhte Frakturrisiko.

siko, nach anderen Autoren ab einer Therapie von mehr als einem Jahr. Kurzfristiger PPI-Gebrauch ist nicht frakturgefährdend. Nach Absetzen der PPI sinkt das Frakturrisiko wieder. Mit steigender PPI-Dosis erhöht sich das Frakturrisiko.

- Die Ursache für die Assoziation einer PPI-Therapie mit einem erhöhten Frakturrisiko ist nicht eindeutig geklärt und multifaktoriell.
- Bei einer Kombination von PPI mit Bisphosphonaten wird die frakturhemmende Wirkung der Bisphosphonate durch PPI reduziert. Als alternative Säurehemmer können Histamin-2-Rezeptorblocker eingesetzt werden. Auch eine Umstellung von einer oralen auf eine intravenöse Bisphosphonattherapie ist möglich. Eine Kombination von Teriparatid mit PPI steigert ebenfalls das Frakturrisiko gegenüber dieser Therapie ohne gleichzeitige PPI-Gabe.
- Eine PPI-Therapie sollte nur bei eindeutiger Indikation und so kurz wie möglich erfolgen, bei osteoporose- bzw. frakturgefährdeten Patienten nach besonders strengen Kriterien.

Korrespondenzadresse



Ao. Univ.-Prof. Dr. Rudolf W. Gasser
 Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck
 Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich
 rudolf.gasser@i-med.ac.at

Funding. Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. W. Gasser gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die

ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2006) Proton pump inhibitors, histamin H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 79:76–83
2. Yang Y, Lewis J, Epstein S et al (2006) Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *J Am Med Assoc* 296:2947–2953
3. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ et al (2008) Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *Can Med Assoc J* 179:319–326
4. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE et al (2008) Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 83:251–259
5. Voelker R (2010) Proton pump inhibitors linked to fracture risk. *J Am Med Assoc* 304:29
6. Maes ML, Fixen DR, Linnebur SA (2017) Adverse effects of proton-pump inhibitor use in older adults: a review of the evidence. *Ther Adv Drug Saf* 8:273–297
7. Skjødt MK, Ostadahlmadli Y, Abrahamsen B (2019) Long term time trends in use of medications associated with risk of developing osteoporosis: nationwide data for Denmark from 1999 to 2016. *Bone* 120:94–100
8. Rotman S, Bishop T (2013) Proton pump inhibitor use in the US ambulatory setting, 2002–2009. *PLoS ONE* 8:e56060
9. Wallerstedt S, Fastbom J, Linke J et al (2017) Long-term use of proton pump inhibitors and prevalence of disease-related and drug-related reasons for gastroprotection—a cross-sectional population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 26:9–16
10. Hussain S, Siddiqui AN, Habib A et al (2018) Proton pump inhibitors' use and risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 38:1999–2014
11. Poly TN, Islam MM, Yang HC et al (2019) Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 30:103–114
12. Liu J, Li X, Fan L et al (2019) Proton pump inhibitors therapy and risk of bone diseases: an update meta-analysis. *Life Sci* 218:213–223
13. Thong BKS, Ima-Nirwana S, Chin KY (2019) Proton pump inhibitors and fracture risk: a review of current evidence and mechanisms involved. *Int J Environ Res Public Health* 16:1571
14. Kaye JA, Jick H (2008) Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 28:951–959
15. Harding BN, Weiss NS, Walker RL et al (2018) Proton pump inhibitor use and the risk of fractures among an older adult cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 27:596–603
16. Chiu H, Huang Y, Chang C et al (2010) Use of proton pump inhibitors increased the risk of hip fracture: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19:1131–1136
17. Adams AL, Black MH, Zhang JL et al (2014) Proton-pump inhibitor use and hip fractures in men: a population-based case-control study. *Ann Epidemiol* 24:286–290
18. Fraser LA, Leslie WD, Targownik LE et al (2013) The effect of proton pump inhibitors on fracture risk: report from the Canadian multicenter osteoporosis study. *Osteoporos Int* 24:1161–1168
19. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC et al (2012) Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *Br Med J* 344:e372
20. Yu EW, Bauer SR, Bain PA et al (2011) Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 124:519–526
21. DVO (2017) Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern. Leitlinie des Dachverbandes der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e. V. 2017. http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2017, S. 80–81. Zugegriffen: 5.10.2019
22. Abramowitz J, Thakkar P, Isa A et al (2016) Adverse event reporting for proton pump inhibitor therapy: an overview of systematic reviews. *Otolaryngol Head Neck Surg* 155:547–554
23. Targownik LE, Lix LM, Leung S et al (2010) Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 138:896–904
24. Targownik LE, Leslie WD, Davison K et al (2012) 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* 107:1361–1369
25. Targownik LE, Goertzen AL, Luo Y et al (2017) Long-term proton pump inhibitor use is not associated with changes in bone strength and structure. *Am J Gastroenterol* 112:95–101
26. Maggio M, Lauretani F, Ceda GP et al (2013) Use of proton pump inhibitors is associated with lower trabecular bone density in older individuals. *Bone* 57:437–442
27. Shin YH, Gong HS, Baek GH (2019) Lower trabecular bone score is associated with the use of proton pump inhibitors. *J Clin Densitom* 22:236–242
28. Jacob L, Hadji P, Kostev K (2016) The use of proton pump inhibitors is positively associated with osteoporosis in postmenopausal women in Germany. *Climacteric* 19:478–481
29. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM et al (2005) Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 118:778–781
30. Hansen KE, Nieves JW, Nudurupati S et al (2019) Dexlansoprazole and esomeprazole do not affect bone homeostasis in healthy postmenopausal women. *Gastroenterology* 156:926–934
31. Hartmann B, Donnelly-VanderLoo M, Watson T et al (2016) Proton-pump inhibitor therapy and vitamin B12 status in an inpatient hospital setting. *Appl Physiol Nutr Metab* 41:1071–1076
32. Hinson AM, Wilkerson BM, Rothman-Fitts I et al (2015) Hyperparathyroidism associated with long-term proton pump inhibitors independent of concurrent bisphosphonate therapy in elderly adults. *J Am Geriatr Soc* 63:2070–2073

33. Lewis JR, Barre D, Zhu K et al (2014) Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 29:2489–2497
34. Cea-Soriano L, Johansson S, Garcia Rodriguez LA (2013) Risk factors for falls with use of acid-suppressive drugs. *Epidemiology* 24:600–607
35. Lee J, Youn K, Choi NK et al (2013) A population-based case-control study: proton pump inhibition and risk of hip fracture by use of bisphosphonate. *J Gastroenterol* 48:1016–1022
36. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R (2011) Proton pump inhibitor use and the antifracture efficacy of alendronate. *Arch Intern Med* 171:998–1004
37. Itoh S, Sekino Y, Shinomiya K et al (2013) The effects of risedronate administered in combination with a proton pump inhibitor for the treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 31:206–211
38. Nyandeghe AN, Slattum PW, Harpe SE (2015) Risk of fracture and the concomitant use of bisphosphonates with osteoporosis inducing medications. *Ann Pharmacother* 49:437–447
39. Yang SD, Chen Q, Wei HK et al (2015) Bone fracture and the interaction between bisphosphonates and proton pump inhibitors: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 8:4899–4910
40. Bartl R, von Tresckow E (2012) Interaktionen der Protonenpumpenhemmer mit oralen Bisphosphonaten und Frakturrisiko. *Dtsch Med Wochenschr* 137:804–805
41. Panday K, Gona A, Humphrey MB (2014) Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 6:185–202
42. Kendler DL, Marin F, Geusens P et al (2019) Psychotropic medications and proton pump inhibitors and the risk of fractures in the teriparatide versus risedronate VERO clinical trial. *Bone* 130:115113

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.



Multimodale Schmerztherapie hilft Patienten mit hartnäckigen Schmerzen

Hoffnung für Menschen, die starke Schmerzen einfach nicht loswerden: Eine Studie von österreichischen Schmerzspezialisten zeigt, dass chronischen Schmerzpatienten mit multimodaler Schmerztherapie wirksam geholfen werden kann. 60 % der Teilnehmer verzeichneten eine deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität.

Bis zu 1,8 Millionen Menschen in Österreich sind von chronischen Schmerzen betroffen, bei 350.000 haben sich die Schmerzen zu einer eigenständigen schweren Erkrankung mit massiver Chronifizierung entwickelt. „Für diese meist sehr verzweifelten Menschen braucht es ein umfassendes, kombiniertes Angebot. Schmerztabletten allein richten da nichts mehr aus“, sagt Dr. Stefan Neuwersch, Vorstandsmitglied der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG), anlässlich der 19. Schmerzwochen der ÖSG. Dr. Neuwersch behandelt chronische Schmerzpatienten am Klinikum Klagenfurt am Wörthersee bereits seit 2012 mit einer maßgeschneiderten multimodalen Schmerztherapie. Inzwischen bestätigt auch eine Studie österreichischer Schmerzspezialisten die Wirksamkeit dieses Behandlungskonzeptes, die auf dem Jahreskongress der Europäischen Schmerzgesellschaft (EFIC) 2019 in Valencia präsentiert wurde.

Für die Studie waren 380 Patientinnen und Patienten befragt worden, die zwischen 2012 und 2015 eine multimodale Schmerztherapie durchlaufen hatten. Die Ergebnisse: 60 % der Patienten berichteten, dass durch die multimodale Behandlung ihr Gesundheitszustand deutlich oder sehr deutlich besser geworden sei. 93 % waren mit der Therapie zufrieden oder sogar sehr zufrieden. 60 % konnten nach der Behandlung wieder ihrem Beruf nachgehen. „Zusammenfassend kann man sagen, dass die multimodale Schmerztherapie bei einer Mehrheit der Patienten zu einer signifikanten Besserung der Schmerzsymptomatik

und zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität geführt hat“, resümiert Studien-Mitautor Dr. Neuwersch.

Multimodale Schmerztherapie: Vom körperlichen Training bis zur Patientenschulung

Im Klinikum Klagenfurt haben bisher rund 800 Menschen mit chronischen Rücken-, Kopf- oder muskuloskelettalen Schmerzen eine vier Wochen dauernde interdisziplinäre Therapie absolviert. Sie umfasst medizinische Trainingstherapie, Koordinationstraining, Ausdauer-Krafttraining, psychologische Gruppentherapie, Schmerzbewältigungs- und Entspannungstraining, Stressbewältigung, Patientenschulungen, ärztliche und psychologische Einzelgespräche sowie das Anpassen der medikamentösen Therapie. Die Umsetzung dieses vielfältigen Behandlungskonzeptes erfolgt täglich in Gruppen von acht bis zehn Personen und wird mit nachfolgenden „Refreshern“ sowie wiederholenden Übungsprogrammen für zu Hause ergänzt.

Literatur:

EFIC 2019 Abstracts: M. Köstenberger, W. Pipam, S. Neuwersch, R. Likar: Multimodal pain therapy and what then? A re-evaluation of the therapeutic success 3 years after completion of the treatment.

Quelle: Pressemitteilung, Februar 2020, zu den 19. Österreichischen Schmerzwochen der Österreichischen Schmerzgesellschaft (ÖSG)