

THE EFFECTS OF COMMONLY USED DRUGS ON OSTEOPOROSIS IN THE ELDERLY

VI Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz XVII Zjazd
Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy, Kraków
25-26.09.2015

L24

THE EFFECTS OF COMMONLY USED DRUGS ON OSTEOPOROSIS IN THE ELDERLY

Resch H.

Professor of Internal Medicine, Medical University Vienna
Head, Dept of Internal Medicine II (Rheumatology/Osteology&Gastroenterology)
Academic Teaching Hospital of the MUV
St. Vincent Hospital Vienna, 1060 Vienna
Center of Muculoskeletal Diseases, Therme MED Vienna

Key words: *osteoporosis, risk of fracture, glucocorticoids, heparin, warfarin, aromatase Inhibitors, thiazolidinediones, PPIs, cyclosporine*

The effects of commonly used drugs on osteoporosis in the elderly by definition Drug-induced osteoporosis is common especially in the elderly population and may result in significant morbidity and mortality. Many drugs have the potential to decrease bone mineral density. In the same time most of the disease states that are treated with these drugs also predispose the patient to low BMD, so the medication may be adversely affecting an already compromised bone structure.

Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIO) is the most common drug-induced osteoporosis.

Although fractures can occur early in treatment, the risk of fracture is time and dose dependent. An increased risk of fracture is seen with prednisolone (prednisone) doses as low as 2.5 to 7.5 mg (or equivalent); daily dosing may be associated with a higher risk than cumulative doses. Approximately 30% to 50% of patients undergoing long-term GC therapy experience a fracture, many of which are asymptomatic. Cancellous bone is most affected by GC use; therefore, fractures tend to occur in sites rich in cancellous bone, such as the vertebrae and femoral neck. GIO is due to both increased bone resorption and decreased bone formation. There is a rapid loss of bone early after GC initiation. BMD declines within the first 3 months, and bone loss peaks at 6 months. This is followed by a slower, steady loss with continued use. Impaired bone formation is due to the direct effect GCs have on osteoblasts and osteocytes. Increased bone resorption is due to the effect GCs have on osteoclast differentiation and longevity. GCs increase the expression of CSF-1 and RANKL while decreasing OPG, thus promoting osteoclastogenesis. GCs also inhibit apoptosis of mature osteoclasts. These actions result in an increase in the number and life span of osteoclasts. The loss of bone while using **Long-term unfractionated heparin** is time and dose dependent. Up to one-third of patients on long-term UH therapy have a subclinical reduction of BMD, and approximately 2% to 3% experience a symptomatic fracture. Bone loss associated with UH is due to both decreased bone formation and increased bone resorption. In theory, warfarin use may be associated with BMD loss. **Warfarin** is a vitamin K antagonist, and vitamin K is essential for the carboxylation of bone matrix proteins, including osteocalcin. **Aromatase Inhibitors (AIs)** are routinely used in postmenopausal estrogen receptor-positive breast cancer patients, either immediately following surgery or after a few years of tamoxifen therapy. Unlike tamoxifen, which has estrogen-like protective effects on the bone, AIs induce bone loss. AIs inhibit the aromatization of androgens, thereby suppressing peripheral estrogen production to below postmenopausal levels, resulting in a rapid loss of BMD. The use of **Thiazolidinediones (TZDs)** has been shown to have deleterious effects on BMD. TZDs should be avoided in patients with established osteoporosis or at high risk for fracture. Risk factors for fracture include female gender, advanced age (>65 years), and longer duration of treatment. BMD is compromised through an increase in bone resorption and a decrease in bone formation. A meta-analysis exploring long-term use and risk of fractures found that fracture risk was increased in women (but not men) while using rosiglitazone or pioglitazone. **PPIs** appear to increase the risk of hip fracture, but not in those without preexisting fracture risk. There is evidence that Loop Diuretics (LDs) are associated with a loss of BMD. Loop diuretics increase the renal excretion of calcium, which can result in a hypocalcemic state. Compensatory processes are thought to be responsible for the loss of bone. One study showed a significant increase in parathyroid hormone a few hours after a dose of bumetanide, which promotes bone resorption. **Cyclosporine (CsA)** has been shown to increase bone resorption in vivo. Since CsA is often taken with GCs,

it is difficult to discern the extent to which CsA contributes to adverse skeletal effects. CsA use is associated with an increase in osteocalcin levels. Since GCs lower osteocalcin, this is suggestive of a secondary process of increased bone turnover resulting from CsA use. Bone loss appears to be dose and time dependent. Transplant patients often have preexisting osteopenia or osteoporosis prior to surgery. Management of bone health includes a reduction in risk factors, supplementation with calcium and vitamin D, and physical exercise.

L24

SKUTKI POWSZECHNIE STOSOWANYCH LEKÓW NA OSTEOPOROZY U OSÓB STARSZYCH

Resch H.

Professor of Internal Medicine, Medical University Vienna
Head, Dept of Internal Medicine II (Rheumatology/Osteology&Gastroenterology)
Academic Teaching Hospital of the MUV
St. Vincent Hospital Vienna, 1060 Vienna
Center of Muculoskeletal Diseases, Therme MED Vienna

Słowa kluczowe: osteoporoza, ryzyko złamania, glikokortykosterydy, heparyna, warfaryna, inhibitory aromatazy, tiazolidynodiony, IPP, cyklosporyna

Wpływ popularnie stosowanych leków na osteoporozę osób starszych – zgodnie z definicją osteoporozy polekowej – jest bardzo częsty, zwłaszcza w osób starszych i może prowadzić do znacznej chorobowości i śmiertelności. Wiele leków może potencjalnie zmniejszać gęstość mineralną kości. Jednocześnie większość stanów chorobowych, które są leczonych tymi lekami również predestynuje pacjentów do niskiej gęstości mineralnej kości, więc leczenie nimi może mieć niekorzystny wpływ na już zagrożone struktury kostne

Osteoporoza indukowana glikokortykoidami (OIG) jest najczęstszą osteoporozą polekową. Mimo, że do złamania może dojść już we wczesnej fazie leczenia, ryzyko złamania jest zależne od dawki i czasu. Zwiększone ryzyko złamań zaobserwowano już przy dawkach (prednizon) od 2,5 do 7,5 mg (lub odpowiednik); dawka dobową może być związana z większym ryzykiem niż dawka skumulowana. Około 30% do 50% pacjentów poddawanych długotrwałej terapii glikokortykoidami doświadcza złamań, z których wiele jest bezobjawowych. Glikokortykoidy (GKS) mają największy wpływ na kość gąbczastą; w związku z tym złamania często występują w miejscach bogatych w ten typ

kości: w kręgow i szyjce kości udowej. Osteoporoza indukowana glikokortykoidami jest spowodowana zarówno przez zwiększoną resorpcją kości jak i zmniejszenie tworzenia się kości. Występuje szybka utrata kości we wczesnym okresie po rozpoczęciu leczenia. BMD spada w ciągu pierwszych 3 miesięcy, z wartościami szczytowymi utraty kości w 6 miesiącu leczenia. W trakcie dalszego stosowania GKS obserwowany jest dalszy wolniejszy, ale stały spadek BMD. Upośledzona osteogeneza jest następstwem bezpośredniego wpływu GKS na osteoblasty i osteocyty. Zwiększona resorpcja kości jest spowodowana wpływem GKS na różnicowanie osteoblastów i ich trwałość. GKS zwiększają ekspresję polipeptydowego czynnika wzrostu CSF-1 i RANKL, przy jednoczesnym obniżeniu osteoprotegeryny, wspierając w ten sposób osteoklastogenezę. GKS hamują również apoptozę dojrzałych osteoklastów. Utrata masy kostnej podczas stosowania długoterminowej terapii **heparyną niefrakcjonowaną** (HN) jest zależna od dawki i czasu. Do jednej trzeciej pacjentów poddawanych długotrwałej terapii ma rozpoznane subklinicznego zmniejszenia BMD, a około 2% do 3% doświadcza bezobjawowych złamań. Utrata kości związana z HN jest wynikiem zarówno spadku kościotworzenia jak i zwiększonej resorpcji kości. Teoretycznie zastosowanie **warfaryny** może wiązać się ze spadkiem BMD. **Warfaryna** jest antagonistą witaminy K, witamina K jest niezbędna do karboksylowania białek macierzy kości, w tym osteokalcyny. **Inhibitory aromatazy (IA)** są rutynowo stosowane u pacjentek z pomenopauzalnym estrogeno-dodatnim rakiem sutka, zarówno bezpośrednio po operacji jak i po kilku latach leczenia tamoksyfenem. W przeciwieństwie do tamoksyfenu, który ma podobne do estrogenów działanie ochronne na kość, IA powoduje zmniejszenie masy kostnej. AI hamują aromatyzację androgenów, obniżając w ten sposób obwodową produkcję estrogenów do poziomów niższych od pomenopauzalnych, co skutkuje gwałtownym spadkiem BMD. Stosowanie **tiazolidynodionów (TZD)** okazało się mieć szkodliwy wpływ na BMD. Należy ich unikać u pacjentów z rozpoznaną osteoporozą lub z wysokim ryzykiem złamań. Do czynników ryzyka złamań należą: płeć żeńska, podeszły wiek (> 65 lat), i dłuższy czas trwania leczenia. BMD jest obniżone na skutek większej resorpcji kości i zmniejszenia kościotworzenia. Metaanaliza badająca długotrwałe stosownie i ryzyko złamań wykazała, że ryzyko złamania jest podwyższony u kobiet (ale nie u mężczyzn)

podczas terapii rozyglitazonem lub pioglitazonem. **Inhibitory pompy protonowej (IPP)** wydają się zwiększać ryzyko złamania szyjki kości udowej, ale nie przypadkach bez wcześniejszego ryzyka złamań. Istnieją dowody na to, że **diuretyki pętłowe (DP)** związane są z utratą masy kostnej. Diuretyki pętłowe zwiększają wydalanie wapnia, co może prowadzić do stanu hypocalcemi. Procesy kompensacyjne są uważane za odpowiedzialne za utratę kości. Jedno z badań wykazało znaczne zwiększenie poziomu parathormonu kilka godzin po dawce bumetanide, który promuje resorpcję kości. Wykazano, że **cyklosporyna** zwiększa resorpcję kości in vivo. Ponieważ często jest przyjmowana z GKS, trudno jest rozróżnić, w jakim stopniu to cyklosporyna przyczynia się do niepożądanych efektów szkieletowych. Jej stosowanie wiąże się ze wzrostem stężenia osteokalcyny. Ponieważ GKS obniżają osteokalcynę, sugeruje to wtórny proces zwiększonego obrotu kostnego w wyniku zastosowania cyklosporyny. Utrata tkanki kostnej wydaje się być zależne od dawki i czasu. Pacjenci po transplatacji często już przed operacją mieli osteoporozę lub osteopenię. Zarządzanie zdrowiem kości obejmuje zmniejszenie czynników ryzyka, suplementację wapnia i witaminy D oraz ćwiczenia fizyczne