

Pharmazeutische Betreuung einer Osteoporose-Patientin mit Schilddrüsenunterfunktion

Rebekka Heumüller, Inga Kretschmer, Nele Döhler, Rüdiger Wittich, Markus Menzen, Jürgen Homann und Ulrich Jaehde, Bonn

Die Osteoporose wird von der Weltgesundheitsorganisation zu den zehn wichtigsten Erkrankungen gezählt. Häufig wird sie jedoch nicht erkannt und nicht behandelt. Da vor allem ältere Patienten betroffen sind, die eine komplexe Medikation erhalten, liegen oft arzneimittelbezogene Probleme vor. Im Folgenden wird die Arzneimitteltherapie einer 80-jährigen Osteoporose-Patientin mithilfe des SOAP-Schemas analysiert.

Die vorliegende Publikation entstand im Sommersemester 2008 im Rahmen des Wahlpflichtfachs Pharmazeutische Betreuung an der Universität Bonn in Zusammenarbeit mit den Evangelischen Kliniken Bonn gGmbH, Betriebsstätte Waldkrankenhaus.

Eine 80-jährige Patientin wurde aufgrund seit etwa 10 bis 12 Tagen bestehender, starker, unspezifischer Rückenschmerzen stationär aufgenommen. Zuvor wurde eine Röntgenuntersuchung durchgeführt, die keinerlei Anzeichen für die Schmerzen lieferte. Die durch den Hausarzt applizierten „Spritzen“ bewirkten keine Schmerzlinderung.

Im Krankenhaus wurden bei sorgfältiger Überprüfung der Organfunktionen keine Auffälligkeiten festgestellt. Die durchgeführte *Echokardiographie* ergab keinen Hinweis auf eine eingeschränkte Herzfunktion.

Eine *Computertomographie* zeigte als Grund der Schmerzen frische osteoporotische Frakturen an den Brustwirbelkörpern 8 und 9 und einen *Deckplatteneinbruch* am Lendenwirbel 3. Bis zur geplanten *Kyphoplastie* verblieb die Patientin neun Tage auf der Station der Inneren Medizin, anschließend wurde sie auf der chirurgischen Station weiterbehandelt.

Anamnese

Die Patientin gab an, in letzter Zeit an Körpergröße verloren zu haben. Sie war sehr schlank (BMI=19 kg/m²) und nahm zwei Gläser Sherry und zwei Tassen Kaffee pro Tag zu sich. Zusätzlich bestand ein Nicotinabusus mit etwa 10 bis 12 Zigaretten pro Tag.

Vor zwei bis drei Jahren erlitt die Patientin eine *Fraktur des proximalen Femurs*.

Nach der Geburt der Kinder (zwei Töchter, zwei Söhne) wurde die Gebärmutter entfernt.

Bestehende familiäre Erkrankungen waren eine Thrombose und Magenprobleme der Mutter sowie die multiple Sklerose des Sohns.

Die Medikation, mit der die Patientin ins Krankenhaus aufgenommen wurde, ist in **Tabelle 1** zusammengestellt.

Laut Patientenangabe erfolgte die Diagnose einer Schilddrüsenunterfunktion vor sechs Jahren und die eines erhöhten LDL-Cholesterolverts vor vier Jahren. Die Therapie mit Opipramol (z. B. Insidon®) – das inzwischen durch Citalopram (z. B. Cipramil®) ersetzt wurde – lässt vermuten, dass in der Vergangenheit Depressionen oder Angststörungen bei der Patientin festgestellt wurden. Welche exakten Gründe für die Verordnung der Antidepressiva ausschlaggebend waren, ist allerdings nicht bekannt.

Im Anschluss an die osteoporotisch bedingte Fraktur wurde die Einnahme eines Calciumpräparats empfohlen, eine spezifische Osteoporosetherapie erfolgte nicht. Die seit wenigen Tagen bestehenden, akuten starken Schmerzen wurden zu Beginn mit Metamizol (z. B. Novalgin®) und Tramadol (z. B. Tramal®) behandelt.

Im Krankenhaus wurde die bestehende Medikation übernommen und wie in **Tabelle 2** ersichtlich, ergänzt.

Prof. Dr. Ulrich Jaehde, Stud. pharm. Rebekka Heumüller, Stud. pharm. Inga Kretschmer, Dipl.-Pharm. Nele Döhler, Pharmazeutisches Institut der Universität Bonn, An der Immenburg 4, 53121 Bonn, E-Mail: u.jaehde@uni-bonn.de
Prof. Dr. med. Jürgen Homann, Dr. med. Rüdiger Wittich, Dr. med. Markus Menzen, Evangelische Kliniken Bonn gGmbH, Betriebsstätte Waldkrankenhaus, Waldstraße 73, 53177 Bonn

Tab. 1. Ambulante Medikation der Patientin

Arzneistoff	Einnahme
Levothyroxin (z. B. Euthyrox®) 75 µg	1–0–0
Citalopram (z. B. Cipramil®) 20 mg	1–0–0
Simvastatin (z. B. Zocor®) 10 mg	0–0–0–1
Bemetizid 5 mg + Triamteren (z. B. Dehydro sanol tri®) 5 mg + 10 mg ^{1,2}	1–0–0 ¹
Oxazepam (z. B. Adumbran®) 10 mg ^{1,3}	Bei Bedarf 0–0–0–1 ¹
Calcium ¹	1–0–0 ¹

¹: Mündliche Angaben der Patientin, ²: vermutlich schon längere Zeit abgesetzt, ³: ca. 2-mal/Woche

Die Arzneimitteltherapie der Patientin wird im Folgenden mit Hilfe des SOAP-Schemas näher erörtert.

Pharmakotherapie der Schmerzen

Subjektive Beschwerden

Die Rückenschmerzen konnten trotz der additiven Schmerzmedikation nicht zufriedenstellend gelindert werden. Die Patientin klagte vor der Kyphoplastie über starke Schmerzen und war in ihrer Beweglichkeit stark eingeschränkt.

Objektive Probleme

Die Schmerzmedikation bestand präoperativ aus fünf verschiedenen Wirkstoffen. Das WHO-Schema zur Schmerztherapie (Abb. 1) wurde nur eingeschränkt befolgt. Die ABDA-Datenbank enthält die Empfehlung, die Kombination von Opioiden und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) vorsichtshalber zu überwachen.

Analyse

Bei Krankenhauseinweisung erfolgte die Schmerztherapie nach dem WHO-Schema: Mit Metamizol wurde zunächst ein Arzneimittel der ersten Stufe (Nichtopioid-Analgetikum) verordnet. Da dieses nicht ausreichte, wurde die Medikation durch Tramadol (WHO-Schema Stufe 2, mittelstarkes Opioid) ergänzt.

Metamizol wurde bei der Einlieferung mit 160 Tropfen/Tag (=4000 mg Metamizol-Natrium x 1 H₂O) dosiert, Symptome einer Überdosierung (z. B. Übelkeit, Erbrechen) wurden nicht festgestellt. Nach der Operation wurde die Patientin auf die empfohlene Tageshöchstdosis von 120 Tropfen/Tag eingestellt.

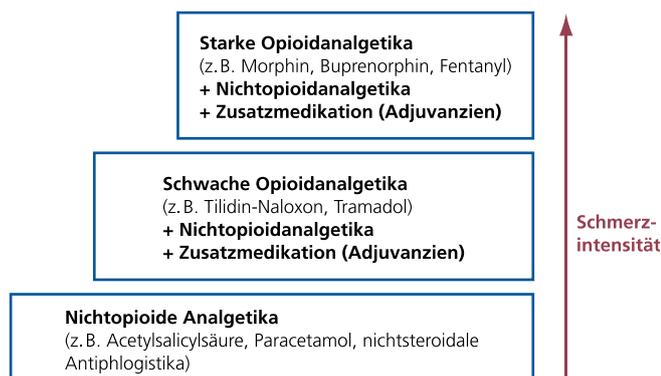


Abb. 1. Stufenschema der WHO zur Schmerztherapie

Glossar

Deckplatteneinbruch: Einbruch der den Wirbelkörper bedeckenden Abschlussplatte

DVO: Dachverband Osteologie e.V.

DXA (Dual energy X-ray absorptiometry)-

Untersuchungen: Dual-Röntgen-Absorptiometrie; vermessen wird meist der proximale Femur und/oder der 2. bis 4. Lendenwirbel. Hier werden Röntgenstrahlen niedriger Dosis verwendet. Die unterschiedliche Schwächung der Röntgenstrahlen je nach Materie an den gewählten Messpunkten ist ein Maß für die vorliegende Knochendichte. Die gemessene Knochendichte wird von einem Referenzwert (Mittelwert der Knochendichte von 30-jährigen Gesunden) subtrahiert, somit ergibt sich für die Osteoporose-Patienten ein negativer T-Wert.

Echokardiographie: Ultraschall-Kardiographie: nichtinvasive Methode der Herzdiagnostik

Fraktur des proximalen Femurs: Oberschenkelhalsbruch
fT₄: Freies Levothyroxin

Kyphoplastie: Therapie des Wirbelkörpereinbruchs durch Aufblasen des Wirbelkörpers mithilfe eines Ballons und anschließender Füllung mit Knochenzement

SOAP-Schema:

- S: Subjektive Beschwerden
- O: Objektive Probleme
- A: Analyse
- P: Plan

TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon

Ulcus ventriculi: Magengeschwür

Nach stationärer Aufnahme (Station Innere Medizin) wurde mit Etoricoxib (Arcoxia®) ein weiteres Arzneimittel der Stufe 1 hinzugenommen. Durch die Wahl des selektiven COX-2-Hemmers sollte ein Ulcus ventriculi und eine Verschlechterung der Nierenfunktion vermieden werden, wie sie bei einer Verordnung eines unselektiven NSAR häufig auftreten. Die Studienlage zu Etoricoxib reicht nicht aus, um ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auszuschließen [1]. Obwohl thrombotische Ereignisse in der Familienanamnese der Patientin vorlagen, war der Einsatz des COX-2-Hemmers durch die kurze Therapiedauer vertretbar. Außerdem wurde Oxycodon (retardiert, z. B. Oxygesic®) und Morphin (s. c., z. B. MSI Mundipharma®) hinzugenommen. Diese sind als starke Opioid-Medikamente der dritten Stufe des WHO-Schemas. Die so bestehende, präoperative Medikation konnte die Schmerzen der Patientin noch nicht zufriedenstellend lindern. Nach der Kyphoplastie bildeten Metamizol und Ibuprofen auf der chirurgischen Station, in Kombination mit Esomeprazol (Nexium®) zur Ulkusprophylaxe, die Stufe 1 im WHO-Schema. Als Adjuvantien gegen Muskelverspannungen im Wirbelsäulen- und Rückenbereich wurde Tetraxepam (z. B. Musaril®) gewählt. Am vierten Tag nach der Kyphoplastie wurden Tilidin + Naloxon (z. B. Valoron®) hinzugenommen, ein mittelstark wirksames Opioid, was im WHO-Schema der Stufe 2 entspricht.

Tab. 2. Medikation der Patientin im Krankenhaus

Wirkstoff	Station der Inneren Medizin			Chirurgische Station		
	4.3.–6.3.08	7.3.–10.3.08	11.3.–12.3.08	13.3.–16.3.08	17.3.08	18.3.08
Metamizol (z. B. Novalgin®) 500 mg/ml	4 x 40 Tr. (= 4 x 1000 mg) ¹	4 x 40 Tr. (= 4 x 1000 mg) ¹	4 x 40 Tr. (= 4 x 1000 mg) ¹	4 x 30 Tr. (= 4 x 750 mg) ¹	4 x 30 Tr. (= 4 x 750 mg) ¹	4 x 30 Tr. (= 4 x 750 mg) ¹
Etoricoxib (Arcoxia®) 60 mg	1–0–0	1–0–0	1–0–0			
Ibuprofen (z. B. Anco®) 600 mg				1–1–1	1–1–1	–
Esomeprazol (Nexium®) 20 mg				0–0–1	0–0–1	0–0–1
Tramadol (z. B. Tramal long®) 100 mg retard	1–0–1	1–0–1	1–0–1			
Tilidin + Naloxon (z. B. Valoron® N retard) 50 mg retard					1–0–1	1–0–1
Oxycodon (z. B. Oxygesic®) 10 mg		1–0–1	1–0–1			
Morphin (z. B. MSI Mundipharma®) 5 mg s. c.			1–1–1			
Tetrazepam (z. B. Musaril®) 50 mg				1–0–1	1–0–1	1–0–1
Levothyroxin (z. B. Euthyrox®) 75 µg	1–0–0	1–0–0	1–0–0	1–0–0	1–0–0	1–0–0
Simvastatin (z. B. Zocor®) 10 mg	0–0–0–1	0–0–0–1	0–0–0–1	0–0–0–1	0–0–0–1	0–0–0–1
Citalopram (z. B. Cipramil®) 20 mg	1–0–0	1–0–0	1–0–0	1–0–0	1–0–0	1–0–0
Oxazepam (z. B. Adumbran®) 10 mg	0–0–0–1	0–0–0–1	0–0–0–1			
Metoclopramid (z. B. Paspertin®) 4 mg/12 Tr.	3 x 25 Tr.	3 x 25 Tr.	3 x 25 Tr.	3 x 25 Tr.	3 x 25 Tr.	3 x 25 Tr.
Macrogol (z. B. Laxofalk®) 1 Beutel	1–0–0	1–0–0	1–0–0	1–0–0	1–0–0	1–0–0
Enoxaparin-Natrium (z. B. Clexane®) 4000 I. E. Anti-Faktor-Xa	0–1–0	0–1–0	0–1–0			
Nadroparin-Calcium (z. B. Fraxodi®) 3800 I. E. Anti-Faktor-Xa				0–1–0	0–1–0	0–1–0

Tr: Tropfen, s. c.: subkutan, ¹: die Dosis bezieht sich auf Metamizol-Natrium x 1 H₂O, I. E.: Internationale Einheiten

Die Patientin zeigte keine Symptome einer vermehrten Serotoninwirkung (Serotoninsyndrom: Schwitzen, Hyperthermie, Blutdruckschwankungen, neuromuskuläre oder mentale Störungen), obwohl in einigen Fallstudien unter der Kombination von Tramadol und SSRI eine verstärkte Serotonin-Wirkung beobachtet wurde [2] und bei der Kombination von Metoclopramid (z. B. Paspertin®) und SSRI gleichfalls serotoninerge Effekte verstärkt werden können.

Dieser Effekt kann wie folgt erklärt werden: Die SSRI erhöhen die Konzentration des Transmitters im synaptischen Spalt. Tramadol verursacht neben der Wirkung an Opioidrezeptoren eine verstärkte Serotonin-Freisetzung und für Metoclopramid wird eine periphere 5-Hydroxytryptamin-Rezeptor-4(5-HT₄)-agonistische Wirkung beschrieben.

Zusätzlich können durch die erhöhte Serotonin-Konzentration dopaminerge Neurone gehemmt und somit die Dopamin-Rezeptor-2(D₂)-antagonistische Wirkung von Metoclopra-

mid verstärkt und das Risiko für extrapyramidal-motorische Nebenwirkungen erhöht werden.

Plan

Mit der angegebenen Medikation aus Metamizol und Tilidin erfolgte nach der Operation eine ausreichende Reduktion der Schmerzen. Ein Schmerztagebuch, das der Patientin ausgehändigt wurde, eröffnet dem Arzt die Möglichkeit, die Schmerzintensität der Patientin zu verfolgen und die Schmerztherapie entsprechend anzupassen. Die Anpassung kann anhand des oben diskutierten WHO-Stufenschemas erfolgen. Im neuen Leitlinienentwurf des Dachverbands Osteologie e. V. (DVO) wird empfohlen, die Schmerztherapie nach dem individuellen Ansprechen und der Verträglichkeit auszurichten, was im Einzelfall ein Abweichen vom WHO-Stufenschema bedeuten kann [3].

Bezüglich der verstärkten Serotonin-Wirkung erfolgte eine Information an den behandelnden Arzt. Trotz bisher fehlender klinischer Symptome wurde ein besonderes Augenmerk auf die möglichen Anzeichen gerichtet.

Pharmakotherapie der Osteoporose

Subjektive Beschwerden

Die Patientin bemerkte einen Verlust ihrer Körpergröße.

Objektive Probleme

Die Computertomographie zeigte frische Frakturen an den Brustwirbelkörpern 8 und 9 und einen Deckplatteneinbruch am 3. Lendenwirbel. Außerdem erlitt die Patientin zwei oder drei Jahre zuvor eine Fraktur des linken Oberschenkelhalses. Auch der laut Patientin erfolgte Körpergrößenverlust ist ein typisches Symptom der Osteoporose.

Es wurde bisher keine DXA (Dual energy X-ray absorptiometry)-Untersuchung zur Bestimmung der Knochendichte vorgenommen, die eine Kontrolle des Krankheitsverlaufs der Osteoporose und ihrer Therapie ermöglicht [3]. Die Calciumionensubstitution wurde während des stationären Aufenthalts ausgesetzt. Die Medikation mit Oxazepam (z. B. Adumbran®) und Citalopram trägt zu einem erhöhten Frakturrisiko bei [3, 4].

Analyse

Die Patientin wies zahlreiche Risikofaktoren der primären Osteoporose auf: ihr Alter, ihr Geschlecht, ihre schlanke Statur, ihr Nicotinkonsum und ihre Schilddrüsenfunktionsstörung. Das erhöhte Frakturrisiko wurde bei der Verschreibung von Oxazepam und Citalopram vermutlich nicht beachtet.

Nach der Fraktur des proximalen Femur vor etwa drei Jahren, die das Vorliegen einer Osteoporose nahe legt, erhielt die Patientin ein Calciumpräparat. Es wurden keine weiteren Untersuchungen bezüglich der Osteoporose vorgenommen. Damit war die Patientin vor ihrem Krankenhausaufenthalt hinsichtlich ihrer Osteoporose unterversorgt.

Die ausreichende Versorgung mit Calciumionen ist eine wichtige Voraussetzung für den Erhalt der Knochenstabilität. Jedoch konnte die alleinige Einnahme des Calciumpräparats das Auftreten von Wirbelkörperfrakturen bei der Patientin nicht verhindern.

Plan

Eine Basisversorgung mit Vitamin D (400–1 200 I. E./Tag) und Calcium (1 000–1 500 mg/Tag) sollte in jedem Fall gewährleistet sein [3, 5].

Daneben nennt der Leitlinien-Entwurf des DVO spezifische Osteoporosetherapeutika mit dem Empfehlungsgrad A für die Risikoreduktion von Wirbelkörperfrakturen und peripheren Frakturen. Das sind die Bisphosphonate Alendron-, Risedron- und Zoledronsäure (z. B. Fosamax®, Actonel® und Zometa®) sowie Estrogene und Strontiumranelat (Protelos®) [3].

Estrogene sollten nur bei gynäkologischen Indikationen und erst nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung eingesetzt werden, da das Risiko für thromboembolische Ereignisse und

Tab. 3. Schilddrüsen-Laborwerte der Patientin

Schilddrüsenparameter	04.03.08	Normwerte
TSH	6,75 µU/ml	0,4–4,0 mU/l = 0,4–4,0 µU/ml
fT ₄	2,20 ng/dl	8–18 ng/l = 0,8–1,8 ng/dl

TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon, fT₄: freies Levothyroxin

das Wachstum Estrogen-Rezeptor positiver Mammakarzinome erhöht ist [5].

Der behandelnde Arzt plante, eine intravenöse Bisphosphonat-Therapie einzuleiten. Die Resorption peroraler Bisphosphonate ist sehr gering, daher muss die Einnahme nüchtern 30 bis 60 Minuten vor dem Frühstück und zusätzlich wegen der Verätzungsgefahr der Speiseröhre in aufrechter Position erfolgen. Die Patientin sollte zu diesem Zeitpunkt auch Levothyroxin (z. B. Euthyrox®) einnehmen. Eine verminderte Resorption beider Medikamente bei gleichzeitiger Einnahme wäre denkbar, daher wurde hier die i. v. Gabe des Bisphosphonats präferiert. Da in der Familienanamnese thrombotische Erkrankungen auftraten, ist die Entscheidung gegen Thrombose begünstigende Therapeutika (Estrogen, Strontiumranelat) begründet.

Weiterhin sollten die Risikofaktoren der Patientin berücksichtigt werden: Die Schilddrüsenenerkrankung ist zu überprüfen und die Levothyroxin-Therapie zu optimieren, da eine falsch eingestellte Therapie zu einer sekundären Osteoporose führen kann. Außerdem sollte die Patientin auf die Risikofaktoren hingewiesen werden und zu einem verminderten Nicotinkonsum, zur Vermeidung der Oxazepam-Einnahme und zu einer leichten Körpergewichtszunahme angehalten werden. Ebenso ist für die optimale Therapie eine Ernährungs- und Bewegungsberatung erforderlich.

Pharmakotherapie der Schilddrüsenunterfunktion

Subjektive Beschwerden

Die Patientin nannte keine Beschwerden, die auf ihre Schilddrüsenunterfunktion zurückzuführen sind.

Objektive Probleme

Die Patientin erhielt eine Levothyroxin-Substitutionstherapie (75 µg/Tag) seit ihrem 75. Lebensjahr. Die Laborwerte vom Tag der Einweisung waren erhöht (Tab. 3).

Levothyroxin nahm die Patientin nicht nüchtern, sondern zusammen mit ihrem Calciumpräparat und dem Diuretikum nach dem Frühstück ein.

Analyse

Der erhöhte TSH-Wert deutet auf eine zu niedrig dosierte Levothyroxin-Substitutionstherapie hin. Im Widerspruch dazu steht die erhöhte Konzentration des freien T₄. Erhöhte Schilddrüsenhormonkonzentrationen führen zu einem verstärkten Knochenabbau und können Osteoporose verursachen. Levothyroxin sollte 30 Minuten vor dem Frühstück nüchtern eingenommen werden. Durch die Einnahme nach dem Frühstück zusammen mit anderen Medikamenten, vor allem mit

dem polyvalenten Kation Calcium, ist die Resorption deutlich vermindert.

Plan

Die Patientin wurde auf den richtigen Einnahmezeitpunkt des Levothyroxins hingewiesen.

Es sollte eine Anpassung der Substitutionstherapie erfolgen, bis sich der TSH-Wert im Normbereich befindet. Aufgrund des Alters und des geringen Körpergewichts der Patientin sollte die Levothyroxin-Therapie einschleichend erhöht werden. Die widersprüchlichen Laborwerte sollten durch eine weitere Blutanalyse überprüft werden.

Fazit

Der beschriebene Fall zeigt, dass nicht bei allen Patienten mit manifester Osteoporose eine leitliniengerechte Medikation verordnet wird. Wichtig ist, dass eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie rechtzeitig begonnen und der Patient über die sachgerechte Arzneimittelapplikation aufgeklärt wird.

Eine pharmazeutische Betreuung kann also, wie in dem hier gezeigten Fall, Versorgungslücken erkennen und in der Prävention von Frakturen durch aktive Beratung zu einer gesunden Lebensweise (Ernährung, Bewegung) beitragen. Außerdem zeigt die Analyse, dass durch eine pharmazeutische Betreuung von stationären Patienten die Arzneimitteltherapie

optimiert werden kann, indem mögliche Interaktionen frühzeitig entdeckt, Überdosierungen festgestellt und unzureichend eingestellte Substitutionstherapien erkannt werden.

Literatur

1. Aldington S, Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. Systematic review and meta-analysis of the risk of major cardiovascular events with etoricoxib therapy. *N Z Med J* 2005;118:U1684.
2. Hersh E, Pinto A, Moore P. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. *Clin Ther* 2007;29:2477–97.
3. Dachverband der deutschsprachigen Osteologischen Fachgesellschaften. Entwurf der DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose. <http://www.dv-osteologie.org> (Zugriff am 02.11.2009).
4. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007;167:188–94.
5. Dachverband der deutschsprachigen Osteologischen Fachgesellschaften. Osteoporose-Leitlinie 2006. <http://www.dv-osteologie.org> (Zugriff am 02.11.2009).

Zudem wurden die ABDA-Datenbank und aktuelle Fachinformationen verwendet.

Die MMP online lesen – gleich nach Erscheinen

<http://www.drugbase.de>

Alle MMP-Hefte von Januar 2003 bis heute im HTML-Format mit der Möglichkeit zur Volltextsuche. Melden Sie sich online für den kostenlosen 10-Tage-Testzugang an. Für Abonnenten wird der Zugang automatisch in einen freien Zugang umgewandelt (bitte bei der Anmeldung angeben, dass Sie die MMP abonniert haben).