

BEURTEILUNG DER POSTTRANSPLANTATIONSOSTEOPATHIE
UNTER ORALER IBANDRONAT THERAPIE NACH
LEBERTRANSPLANTATION

EIN 5-JAHRES-FOLLOW-UP

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Stefanie Anna Sophie Lauer

geboren am 04.11.1988 in Leipzig

Gutachter

- 1. Prof. Dr. Utz Settmacher, Jena**
- 2. Prof. Dr. Gunter Wolf, Jena**
- 3. Prof. Dr. Dr. Hans Lippert, Magdeburg**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 06.01.2015

Abkürzungsverzeichnis

ap	Anteroposterior
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
DVO	Dachverband für Osteologie e.V.
DXA-Messung	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
EVA	Evaluation
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GIO	Glukokortikoid-induzierte Osteoporose
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IBA	Ibandronat
IGF-1	Insulin-Like-Growth-Factor-1
KDM	Knochenmineraldichtemessung
LH	Luteinisierendes Hormon
LTX	Lebertransplantation
LWS	Lendenwirbelsäule
M-CSF	Macrophage Colony-Stimulating Factor
MMF	Mycophenolat-Mofetil
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NF-kB	Nuclear-Factor-Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B-Cells
NTLC	Nutritiv-toxische Leberzirrhose
OPG	Osteoprotegerin
Ostase	Knochenspezifische Alkalische Phosphatase
PF	Proximaler Femur
PTH	Parathormon
PBC	Primäre Biliäre Zirrhose
RANK	Receptor-Activator-of-NF-kB
RANKL	Receptor-Activator-of-NF-kB-Ligand
SD	Standardabweichung
WHO	World Health Organisation

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Modernes Osteoporosemanagement im Rahmen einer LTX.....	33
Abbildung 2 BMD im Bereich LWS im Verlauf	37
Abbildung 3 Prozentuale Veränderung der lumbalen BMD im Verlauf	38
Abbildung 4 T-Score im Bereich LWS im Verlauf	39
Abbildung 5 BMD im Bereich PF im Verlauf	40
Abbildung 6 Prozentuale Veränderungen der femoralen BMD im Verlauf	41
Abbildung 7 T-Score im Bereich PF im Verlauf	42
Abbildung 8 DXA-Befunde IBA-Gruppe vs. Kontrollgruppe	44
Abbildung 9 DXA-Befunde IBA-Gruppe vs. Kontrollgruppe	45
Abbildung 10 Lumbale BMD (g/cm ²) nach 24 Monaten Ibandronattherapie	63
Abbildung 11 Femorale BMD (g/cm ²) nach 24 Monaten Ibandronattherapie.....	64
Abbildung 12 Lumbale BMD (g/cm ²) nach 36 Monaten Ibandronattherapie	65
Abbildung 13 Femorale BMD (g/cm ²) nach 36 Monaten Ibandronattherapie.....	65
Abbildung 14 Lumbale BMD (g/cm ²) nach 48 Monaten Ibandronattherapie	66
Abbildung 15 Femorale BMD (g/cm ²) nach 48 Monaten Ibandronattherapie.....	67
Abbildung 16 Lumbale BMD (g/cm ²) nach 60 Monaten Ibandronattherapie	67
Abbildung 17 Femorale BMD (g/cm ²) nach 60 Monaten Ibandronattherapie.....	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Grunderkrankungen der Vergleichsgruppen	32
Tabelle 2 Patientencharakteristik vor LTX	36
Tabelle 3 Pathologische Knochenfrakturen	46
Tabelle 4 Verteilung der Frakturen auf das Geschlecht.....	47
Tabelle 5 Parathormon der IBA-Gruppe (Norm: 17,3-72,9 ng/l)	48
Tabelle 6 25-Hydroxy-Vit-D der IBA-Gruppe (Norm: 25-150 nmol/l).....	48
Tabelle 7 1,25-Dihydroxy-Vit-D der IBA-Gruppe (Norm: 93-193 pmol/l).....	49
Tabelle 8 Ostase der IBA-Gruppe (Norm: 8-16,6 µg/l)	49
Tabelle 9 Osteocalcin der IBA-Gruppe (Norm: 9,9-27 ng/ml)	50
Tabelle 10 Pyridinolin der IBA-Gruppe (Norm: 95-215 µg/g Crea)	51
Tabelle 11 Desoxypyridinolin der IBA-Gruppe (Norm: 15-45 µg/g Crea).....	52
Tabelle 12 Creatinin der IBA-Gruppe (Norm: 390-2590 mg/l).....	52
Tabelle 13 Charakteristika der Altersgruppen.....	53
Tabelle 14 Korrelation BMD (g/cm ²) und PTH EVA=31,07±23,66 ng/l	55
Tabelle 15 Einteilung der PTH-EVA-Werte der IBA-Gruppe in 3 Gruppen	55
Tabelle 16 Verteilung der BMD zwischen den Gruppen	56
Tabelle 17 Gruppe 1: Korrelation BMD und PTH EVA<19,5 ng/l.....	56
Tabelle 18 Gruppe 2: Korrelation BMD und PTH EVA 19,5≤30,5 ng/l	57
Tabelle 19 Gruppe 3: Korrelation BMD und PTH EVA>30,5 ng/l.....	57
Tabelle 20 Korrelation BMD und 25-Hydroxy-Vit-D EVA=31,79±22,25 nmol/l.....	58
Tabelle 21 Korrelation BMD und 1,25-Dihydroxy-Vit-D EVA=60,85±40,21 pmol/l....	59
Tabelle 22 Korrelation BMD und Ostase EVA=19,08±8,37 µg/l	60
Tabelle 23 Korrelation BMD und Osteocalcin EVA=14,02±9,13 ng/ml	60
Tabelle 24 Korrelation BMD und Pyridinolin EVA=243,50±159,97 µg/g Crea	61
Tabelle 25 Korrelation BMD und Desoxypyridinolin EVA=33,61±23,12 µg/g Crea ...	61
Tabelle 26 Kumulative Dosis einer kontinuierlichen Steroidtherapie	62
Tabelle 27 Prednisolonmengen pro Jahr	62

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	9
2	Einleitung	11
2.1	Grundlagen	14
2.1.1	Osteoporose	14
2.1.1.1	Lebererkrankungen	14
2.1.1.2	Immunsuppression	17
2.1.1.3	Lebertransplantation	21
2.1.2	Knochenumbaumarker	22
2.1.3	Hormone.....	24
2.1.4	Bisphosphonate.....	26
3	Ziele der Arbeit.....	29
4	Material und Methoden	30
4.1	Datenerfassung	30
4.2	Patientencharakteristik	31
4.3	Knochenmineraldichtemessung.....	32
4.4	Studiendesign	33
4.5	Labor	35
4.6	Frakturanalyse.....	35
4.7	Datenauswertung und Darstellung der Daten	35
5	Ergebnisse	36
5.1	BMD im Bereich LWS und PF.....	36
5.1.1	Gruppenvergleich	36
5.1.2	BMD im Bereich LWS.....	37
5.1.3	Prozentuale Veränderung der BMD im Bereich LWS	38
5.1.4	T-Score im Bereich LWS	39
5.1.5	BMD im Bereich PF	40
5.1.6	Prozentuale Veränderung der BMD im Bereich PF	41
5.1.7	T-Score im Bereich PF	42
5.2	Osteoporose und Frakturen	43

5.2.1	IBA- und Kontrollgruppe	43
5.2.1.1	Osteoporose vor und bis 5 Jahre nach Transplantation	43
5.2.1.2	Frakturen bis 5 Jahre nach Transplantation	46
5.3	Laborwerte	48
5.3.1	Parathormon	48
5.3.2	25-Hydroxy-Vitamin-D	48
5.3.3	1,25-Dihydroxy-Vitamin-D	49
5.3.4	Ostase	49
5.3.5	Osteocalcin	50
5.3.6	Crosslinks	51
5.3.6.1	Pyridinolin	51
5.3.6.2	Desoxypyridinolin	51
5.3.6.3	Creatinin	52
5.4	Einflussfaktoren auf die Knochenmineraldichte	53
5.4.1	Alter	53
5.4.2	Geschlecht	53
5.4.3	Grunderkrankung	54
5.4.4	Labor	55
5.4.4.1	Parathormon	55
5.4.4.2	25-Hydroxy-Vitamin-D	58
5.4.4.3	1,25-Dihydroxy-Vitamin-D	59
5.4.4.4	Ostase	59
5.4.4.5	Osteocalcin	60
5.4.4.6	Crosslinks	61
5.4.5	Prednisolontherapie	62
5.5	BMD und Dauer der Ibandronattherapie	63
5.5.1	24 Monate Ibandronattherapie	63
5.5.1.1	BMD (g/cm ²) im Bereich LWS	63
5.5.1.2	BMD (g/cm ²) im Bereich PF	64
5.5.2	36 Monate Ibandronattherapie	64

5.5.2.1	BMD (g/cm ²) im Bereich LWS	64
5.5.2.2	BMD (g/cm ²) im Bereich PF	65
5.5.3	48 Monate Ibandronattherapie	66
5.5.3.1	BMD (g/cm ²) im Bereich LWS	66
5.5.3.2	BMD (g/cm ²) im Bereich PF	66
5.5.4	60 Monate Ibandronattherapie	67
5.5.4.1	BMD (g/cm ²) im Bereich LWS	67
5.5.4.2	BMD (g/cm ²) im Bereich PF	68
6	Diskussion.....	69
6.1	Orales Ibandronat und BMD nach Lebertransplantation.....	69
6.1.1	Orales Ibandronat und BMD im Bereich LWS	72
6.1.2	Orales Ibandronat und BMD im Bereich PF	78
6.1.3	Dauer der Ibandronattherapie	82
6.2	Pathologische Knochenfrakturen.....	85
6.3	Prognostische Parameter	88
6.4	Prednisolontherapie.....	96
7	Schlussfolgerung.....	98
8	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	100
9	Anhang.....	107
9.1	Danksagung.....	107
9.2	Ehrenwörtliche Erklärung.....	108

1 Zusammenfassung

Ein Problem in der Langzeitbetreuung nach Organtransplantation ist die Posttransplantationsosteopathie. Die Therapie mit Bisphosphonaten in Kombination mit Kalzium und Vitamin D3 ist etabliert. In der vorliegenden Arbeit wurde erstmalig der Einfluss einer oralen Ibandronattherapie auf den Knochenmetabolismus während eines 5-jährigen Beobachtungszeitraumes nach Lebertransplantation (LTX) untersucht. Hauptaugenmerk lag in der Prävention pathologischer Knochenfrakturen und der Messung der Knochenmineraldichte im Bereich des proximalen Femur (PF) und der Lendenwirbelsäule (LWS) während und nach oraler Ibandronattherapie. Eine parenterale Ibandronattherapie überzeugte bereits mit einer absoluten Risikoreduktion für das Auftreten einer Fraktur des Achsenskeletts von 14% über einen Zeitraum von 3 Jahren nach Lebertransplantation. Eine weitere Studie bestätigte diese positiven Ergebnisse bis 2 Jahre nach Lebertransplantation mit einer 18,4% niedrigeren Frakturrate als Patienten ohne Ibandronatbehandlung. Unter einer oralen Ibandronattherapie wurden bereits Frakturraten von 5,4% innerhalb der ersten 2 Jahre nach Lebertransplantation beobachtet. Im Rahmen einer Langzeitbeobachtung über 5 Jahre galt es herauszufinden, ob eine orale Ibandronattherapie den Knochenmetabolismus langfristig stabilisieren und Knochenfrakturen verhindern kann.

Es wurden 57 Patienten in eine prospektive, randomisierte, einfach verblindete, klinische Studie zur Untersuchung der Posttransplantationsosteopathie unter oraler Ibandronattherapie aufgenommen. 40 Patienten konnten über einen Zeitraum von 5 Jahren beobachtet werden. Diese Patienten erhielten über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten orales Ibandronat in Kombination mit Kalzium und Vitamin D3. 33 Patienten wurden retrospektiv zu einer Kontrollgruppe zusammengeführt. Es wurden Laboruntersuchungen und Dual-Röntgen-Absorptiometrien vor und 3, 6, 12, 24, 36, 48 und 60 Monate nach Lebertransplantation durchgeführt.

Unter oraler Ibandronattherapie zeigte sich ab dem 6. Monat nach Organtransplantation eine signifikant höhere absolute lumbale Knochenmineraldichte als in der Kontrollgruppe. Einen signifikanten prozentualen Zugewinn an Knochenmineraldichte konnte zum Zeitpunkt 12, 48 und 60 Monate im Bereich der Lendenwirbelsäule erreicht werden. Im Bereich des proximalen Femur konnte eine signifikant höhere absolute Knochenmineraldichte 24 Monate nach Lebertransplantation nachgewiesen werden.

In dieser Arbeit wurde außerdem der Effekt einer präoperativen Glukokortikoidtherapie auf den Knochenmetabolismus untersucht. Diese beeinflusste signifikant die lumbale Knochenmineraldichte vor, 3 und 12 Monate nach Organtransplantation und verstärkte damit den bereits bekannten größten Knochenmineraldichteverlust der ersten 3 Monate nach Organtransplantation. Eine orale Ibandronattherapie ließ keine signifikanten Unterschiede nach Transplantation zwischen den Knochenmineraldichten der Patienten mit und ohne präoperativer Glukokortikoidtherapie zu.

Knochenfrakturen beeinflussen die Lebensqualität der Patienten durch die mit Frakturen assoziierten Schmerzen und Immobilität enorm. Das erste Jahr nach Organstransplantation prädisponiert vor allem aufgrund der Hochdosissteroidtherapie und intensiven Immunsuppression zu pathologischen Knochenfrakturen. Im gesamten Beobachtungszeitraum bestand ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der Knochenfrakturen von 5% in der Ibandronatgruppe und 42,4% in der Kontrollgruppe. Innerhalb der Ibandronatgruppe traten lediglich 2 zentrale Frakturen im ersten Jahr nach LTX auf. Diese Daten bestätigen die bereits bekannte Annahme, dass lumbaler Knochen wegen des mehrheitlich trabekulären Knochens und „high turnovers“ anfälliger für die hepatische Osteodystrophie ist. Im Vergleich dazu wird der periphere Knochen erst bei stark gestörten Knochenmetabolismus angegriffen. Aufgrund des Fehlens periphere Knochenfrakturen in der Ibandronatgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe, ist dies ein weiteres Argument dafür, dass Ibandronat den stark gestörten Knochenmetabolismus nach LTX stabilisieren kann.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass orales Ibandronat in einem Beobachtungszeitraum von 5 Jahren nach Lebertransplantation die Inzidenz pathologischer Knochenfrakturen senkte und die Knochenmineraldichte steigerte. Aufbauend auf den Ergebnissen dieser Arbeit kann therapeutisch in Zukunft besser auf die im Rahmen der Posttransplantationsosteopathie auftretenden Knochenfrakturen und damit assoziierte Einschränkung der Lebensqualität Einfluss genommen werden.

2 Einleitung

Die Lebertransplantation ist eine etablierte Behandlungsmethode für Patienten mit der Diagnose einer nicht rückbildungsfähigen, fortschreitenden oder genetischen Lebererkrankung zur Verlängerung des Überlebens und der Verbesserung der Lebensqualität (Santos Junior et al. 2008). Mit Erweiterung der Indikationsstellung für eine Lebertransplantation wird versucht, einer größeren Patientenpopulation die Möglichkeit einer kausalen Therapie ihrer Erkrankung zu geben. Das Angebot an Spenderorganen ist aber unzureichend und die Wartezeiten sind lang (Vintro et al. 2002). Laut Eurotransplant wurden 2012 922 Patienten in Deutschland lebertransplantiert. Ende 2012 standen 1868 Patienten auf der Warteliste für eine Lebertransplantation. Im Vergleich zu 2000 hat sich die Anzahl an Lebertransplantationen in Deutschland nahezu verdoppelt und die Anzahl der gelisteten Patienten mehr als verdreifacht (Eurotransplant).

Vor 30 Jahren lag die 1-Jahres-Überlebensrate nach LTX weltweit bei 28% (Schmidt et al. 2008). Heutige 1-Jahres-Überlebensraten von 80-90% zeigen den enormen Fortschritt der chirurgischen Technik und die Verbesserung des Immunsuppressionsregimes (Schmidt et al. 2008). 5 Jahre nach LTX sind Überlebensraten von 49% bei Hepatozellulärem Karzinom (HCC), 68% bei akutem Leberversagen und bis zu 80% bei Leberzirrhose heute Standard (van Hoek et al. 2012, Germani et al. 2012, Mergental et al. 2012).

Die Compliance des Patienten steigert den Operationserfolg, jedoch ist sie von den individuellen körperlichen, sozialen und mentalen Bedürfnissen des Patienten abhängig (Kizilisik et al. 2003). Die tägliche Einnahme von Medikamenten stellt für die Mehrheit der Patienten keine Einschränkung der Lebensqualität dar (Santos Junior et al. 2008). Hingegen stehen unerwünschte Nebenwirkungen und Komplikationen der medikamentösen Posttransplantationstherapie für viele Patienten im Vordergrund: Hypertonie 64%, Diabetes mellitus 17%, Osteopenie 40%, Osteoporose 26%, Herzkrankungen 17% (Kizilisik et al. 2003). 15 Jahre nach LTX entwickeln 38% ein de novo Malignom unter immunsuppressiver Therapie (Desai et al. 2008).

Psychische Probleme treten sowohl vor als auch nach Transplantation auf (Gotardo et al. 2008). Transplantatabstoßung, soziale Isolation und das Wiederauftreten einer viralen Infektion werden als Ursachen genannt (Santos Junior et al. 2008). Haupterwartungen des Patienten an die Transplantation sind körperliche Rehabilitation und

Wiederaufnahme der Arbeit (Santos Junior et al. 2008). 50% der Patienten können bereits 1,5 Jahre nach Transplantation ihre Arbeit wieder aufnehmen und einer noch größeren Anzahl gelingt eine soziale Reintegration in die Gesellschaft (Santos Junior et al. 2008).

Alter beeinflusst die Lebensqualität als negativer Faktor signifikant (Desai et al. 2008). Das mittlere Alter Transplantiertes steigt: waren 1990-91 noch 10% der Transplantierten über 60 Jahre, so waren es 1997-99 bereits 21%. Mit dem Alter steigt die Rate an Komplikationen bedingt durch die Komorbiditäten (Kniepeiss et al. 2012).

In den vergangenen Jahren rückte in der Therapie nach Transplantation die Steigerung der Lebensqualität in den Mittelpunkt (Gotardo et al. 2008). Wichtiger Bestandteil derselben ist, unabhängig vom transplantierten Organ, die Osteoporoseprävention (Kniepeiss et al. 2012). Prädiktoren für eine manifeste Osteoporose sind hohes Alter und das weibliche Geschlecht (Desai et al. 2008). Die Osteoporose- und Frakturprävalenz steigt mit Höhe des Lebensalters bei Transplantation nachweislich (Kniepeiss et al. 2012). Durch verbesserte Therapiemethoden bei der Behandlung von Komplikationen der Leberzirrhose wie Aszites, Ösophagusvarizen und portaler Hypertension rückt das Management der hepatischen Osteodystrophie bei steigendem Lebensalter der Patienten weiter in den Vordergrund (Tsuneoka et al. 1996). Osteoporose ist signifikant assoziiert mit erhöhter Morbidität infolge chronischer Schmerzen, Deformierungen und Immobilität aufgrund von Frakturen (Loria et al. 2010, Kasturi et al. 2010). Spezifische Risikofaktoren für Osteoporose bei chronischen Lebererkrankungen sind Alkoholabusus, Nikotinabusus, stattgehabte Frakturen, Malnutrition und Muskelatrophie (Loria et al. 2010). Nach Lebertransplantation erhöht eine Hochdosissteroidtherapie und verlängerte Immobilität, beispielsweise durch postoperative Komplikationen, die Frakturhäufigkeit (Ninkovic et al. 2002).

Loria et al. fordern die Etablierung einer standardisierten osteologischen Diagnostik mit Knochenmineraldichtemessung und Bestimmung biochemischer Marker vor Transplantation (Loria et al. 2010). Eine fehlende Osteoporoseprophylaxe vor Transplantation erhöht Osteodystrophieraten von 7% vor auf 40% 3 Monate nach LTX (Loria et al. 2010). Standardisierte Leitlinien des Dachverbandes für Osteologie e.V. (DVO) zur Diagnose und Therapie einer Osteopenie oder Osteoporose vor bzw. nach Organtransplantation fehlen. Aktuell wird die Gabe von Bisphosphonaten mit

Kalzium und Vitamin D3 diskutiert. Eine Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien zeigte im ersten Jahr nach LTX eine Steigerung der Knochenmineraldichte und eine Minderung des Knochenabbaus im Bereich der LWS bei Gabe von Alendronat, Etidronat, Zoledronat und Pamidronat. Ernsthaftige Nebenwirkungen der Bisphosphonattherapie wie Osteonekrosen wurden nicht beobachtet (Kasturi et al. 2010).

Aktuelle klinische Studien zur Beurteilung der Posttransplantationsosteopathie unter Ibandronattherapie lieferten lediglich Daten über einen Zeitraum von 2 bis 3 Jahren nach LTX. 3 Jahre nach LTX konnte der Knochenmineraldichteverlust unter parenteraler Ibandronattherapie im Bereich des Schenkelhalses und des Trochanter und das Auftreten von vertebrale Frakturen signifikant im Posttransplantationszeitraum gesenkt werden (Wagner et al. 2012). 7,4% der Patienten erlitten nach 2 Jahren und 3,7% nach 3 Jahren eine vertebrale Fraktur unter parenteraler Ibandronattherapie in Kombination mit Kalzium und Vitamin D3 im Gegensatz zu vergleichbaren Kontrollen mit 25,8% und 12,9% (Wagner et al. 2012, Kaemmerer et al. 2010).

Der Knochenstoffwechsel lebertransplantierten Patienten 5 Jahre nach Transplantation wurde bis jetzt noch nicht untersucht. Da im Rahmen der Kontrolluntersuchungen in der Transplantationssprechstunde der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Jena die Möglichkeit der Langzeitbeobachtung besteht, kam der Gedanke dieser prospektiven Studie zur Beurteilung der Posttransplantationsosteopathie unter oraler Ibandronattherapie 5 Jahre nach Lebertransplantation. Im Langzeitverlauf galt es Komplikationen der Patienten zu verhindern und gleichzeitig das medikamentöse Osteoporosemanagement nach Organtransplantation zu verbessern.

Ziel dieser prospektiven Studie an lebertransplantierten Patienten war es, die Posttransplantationsosteopathie unter oraler Ibandronattherapie erstmalig bis zu 5 Jahre nach Transplantation zu beurteilen.

2.1 Grundlagen

2.1.1 Osteoporose

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine gestörte Knochenmikroarchitektur sowie Knochenmasseverlust und damit Frakturanfälligkeit gekennzeichnet ist (Prentice 2004). Die osteodensitometrische Diagnose einer Osteopathie nach Transplantation wird mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA-Messung) und, laut Weltgesundheitsorganisation (WHO), mittels T-Score gestellt. Der T-Score entspricht der Standardabweichung (SD) der Knochenmineraldichte (BMD) des Patienten vom Mittelwert junger erwachsener Kontrollpersonen. Eine Osteopenie liegt bei einem T-Score von -1 bis -2,5 SD vor. Ein T-Score von $<-2,5$ SD definiert eine Osteoporose. Zusätzlich wird der Z-Score als SD von der BMD gleichaltriger Kontrollpersonen angegeben. Die Diagnose einer manifesten Osteoporose kann beim Auftreten einer pathologischen Fraktur gestellt werden (Prentice 2004). Pathologische Frakturen sind spontane atraumatische Knochenfrakturen infolge einer osteoporotischen Knochenmikrostruktur (WHO).

Die Osteoporose wird in primäre (idiopathisch) und sekundäre Osteoporose eingeteilt. Zur primären Osteoporose zählt die kindliche, juvenile, prämenopausale, postmenopausale und senile Osteoporose. Endokrinologisch verursachte, im Rahmen komplexer Osteopathien, neoplastischer und entzündlicher Erkrankungen, hereditärer Bindegewebserkrankungen und durch Immobilisation auftretende Minderung der Knochenmineraldichte gehören zu der sekundären Osteoporose (WHO).

2.1.1.1 Lebererkrankungen

Osteopathie bei Lebererkrankungen wird als hepatische Osteodystrophie bezeichnet (Heaf 1985). Der Hauptvorgang ist die der Osteoporose (Duarte et al. 2001). Die Leber spielt eine zentrale Rolle im Vitamin-D₃-Metabolismus (Wills und Savory 1984). Für einen Vitamin-D₃-Mangel werden eine hepatozelluläre Dysfunktion im Rahmen einer alkoholinduzierten Leberzirrhose oder chronischen Hepatitis und Gallengangsstenosen bei Malignomen oder Steinen, die zu einer Cholestase führen, verantwortlich gemacht (Mawer et al. 1985, Wills und Savory 1984). Eine verminderte Hydroxylierung des 25-Hydroxy-Vitamin-D ist ein Risikofaktor für Osteomalazie und sekundären Hyperparathyreoidismus (Duarte et al. 2001).

Idilman et al. gehen von einer „low-turnover“ Osteoporose bei chronischen Lebererkrankungen durch Nachweis einer verminderten Osteoblastenaktivität bei alkoholinduzierten Leberschäden und Primärer Biliärer Zirrhose (PBC) aus (Idilman et al. 1997). Cholestase erhöht Serumbilirubinwerte und Gallensalze. Hyperbilirubinämie hemmt die Proliferationskapazität der Osteoblasten mit konsekutiver Minderung des Knochenaufbaus (Janes et al. 1995). Ikterus und Pruritus stellen klinische Symptome dar, die Hinweise auf eine gleichzeitig vorliegende Kalziumhomöostasestörung geben können (Dibble et al. 1984).

Andere Studien nehmen an, dass eine „high-turnover“ Osteoporose mit gesteigerter Knochenresorption vorliegt (Tsuneoka et al. 1996). Desoxypyridinolin im Urin als Marker für den Knochenabbau korreliert mit der lumbalen BMD posthepatitischer Zirrhosepatienten (Gallego-Rojo et al. 1998). Eine Studie um Olivier et al. fand heraus, dass chronisch leberkranke Patienten höhere Werte des Monozytenkoloniestimulierenden Faktor (M-CSF) im Blut aufwiesen als vergleichbare Kontrollen. M-CSF hat einen proliferativen Effekt auf die Differenzierung peripherer Monozyten in Osteoklastenvorläuferzellen und somit auf den Knochenabbau (Olivier et al. 2008).

Allgemein zählt Alkoholismus aufgrund eines inhibitorischen Effektes auf den Knochenstoffwechsel zu den Risikofaktoren einer Osteopenie. Dieser Effekt wird durch eine gleichzeitig bestehende Malnutrition und Nikotinabusus verstärkt (Carey et al. 2003). Allerdings postulierten Tsuneoka et al. eine statistisch signifikante positive Korrelation zwischen Serumalbumin und der lumbalen BMD bei Leberzirrhose (Tsuneoka et al. 1996). Da Patienten mit alkoholbedingter Lebererkrankung höhere Serumalbuminwerte aufwiesen als posthepatitische Leberzirrhotiker diskutierten Carey et al. einen gewissen protektiven Effekt des Alkohols auf verstärkte Knochenresorption bei hepatischer Osteodystrophie, doch sprachen erhöhte Frakturraten dagegen (Carey et al. 2003).

Ein Gallensäurenmangel bei Leberzirrhose erschwert die intestinale Absorption fettlöslicher Vitamine, z.B. Vitamin D3 und Vitamin K (Shiomi et al. 2002). Das Knochenmatrixprotein Osteocalcin wird Vitamin-K-abhängig von Osteoblasten synthetisiert (Hay 2003). Nach Fraktur erhobene Laborkontrollen von an Leberzirrhose erkrankten Frauen zeigten erniedrigte Vitamin-K-Spiegel (Hodges et al. 1993). Shiomi et al. konnten mittels Vitamin-K-Substitution den Knochenabbau bei weiblichen Patienten mit Leberzirrhose vorbeugen (Shiomi et al. 2002). Vitamin K2 steigert die BMD

und senkt Knochenfrakturnraten (Shiraki et al. 2000). Vitamin-K-Mangel scheint ein Mediator zu sein, da Studien keinen kausalen Zusammenhang zwischen Osteopenie und Vitamin-K-Mangel bei Lebererkrankungen nachweisen konnten (Hay 2003).

Endokrinologische Störungen durch chronische Lebererkrankungen beeinflussen auch den Knochenstoffwechsel (Sokhi et al. 2004, Kollerova et al. 2012). Diamond et al. sehen als Hauptrisikofaktor der Osteoporose die Zirrhose selbst und den Hypogonadismus an (Diamond et al. 1990). Kortikaler Knochenschwund tritt bei gesunden Frauen nach dem 50. Lebensjahr möglicherweise aufgrund der postmenopausalen Östrogenabnahme auf (Kato et al. 1982). Östrogene haben einen aktivierenden Effekt auf die Proliferation der Osteoblastenvorläuferzellen und hemmen gleichzeitig die Aktivität der Osteoklasten (Noda-Seino et al. 2012). Die Menopause ist durch eine Dysbalance der Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität gekennzeichnet (Karieb und Fox 2012). Einige Studien sehen das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für hepatische Osteodystrophie an, andere nicht (Desai et al. 2008, Tsuneoka et al. 1996). Allerdings haben weder menopausaler Status noch eine Hormonersatztherapie einen signifikanten Einfluss auf die reduzierte BMD bei Frauen mit Leberzirrhose (Sokhi et al. 2004). 59% der an Leberzirrhose erkrankten männlichen Patienten zeigten signifikant erniedrigte Gesamttestosteronspiegel als Zeichen des Hypogonadismus (Monegal et al. 1997). Unabhängig der Ätiologie ihrer Zirrhose zeigten Child-Pugh C Patienten niedrigere Gesamttestosteronlevel als Child-Pugh B Patienten (Monegal et al. 1997). Möglicherweise entwickelt sich aus einer zunächst bestehenden Gonadendysfunktion eine zentrale Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse mit Blutspiegelreduktion des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) und des Luteinisierenden Hormons (LH) mit zunehmender Schwere der Lebererkrankung (Monegal et al. 1997). Die körperliche Feminisierung ist eine weitere endokrinologische Auffälligkeit männlicher Zirrhotiker. Die vermehrte Umwandlung der Androgene in Östrogene bei verminderter hepatischer Aufnahme weiblicher Geschlechtshormone führt zur Hyperöstrogenämie (Guechot et al. 1994). Die Hyperöstrogenämie männlicher Patienten hat wohl eher keinen protektiven Effekt auf den Knochenmetabolismus (Sokhi et al. 2004). Untersuchungen zeigten eine Reversibilität der Geschlechtshormonstörung nach LTX (Guechot et al. 1994).

Der Insulin-Like-Growth-Factor-1 (IGF-1) gilt als einer der Hauptdeterminanten des Knochenaufbaus und der Mineralisation der Knochenoberfläche durch Stimulation der Knochenzellproliferation und Kollagensynthese. Bei Patienten mit idiopathischer

Osteoporose werden erniedrigte IGF-1-Werte als mögliche Ätiologie herangezogen (Reed et al. 1995). Zur LTX evaluierte Patienten wiesen signifikant niedrigere IGF-1-Werte als Vergleichsprobanden gleichen Alters und Geschlechts auf. Jedoch konnten Mitchell et al. keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der IGF-1-Werte und der Schwere des Knochenmineraldichteverlustes feststellen (Mitchell et al. 2011). Patienten mit posthepatitischer Leberzirrhose und Osteoporose zeigten niedrigere IGF-1-Werte als solche ohne Osteoporose (Gonzalez-Calvin et al. 2004). Mitchell et al. konnten erstmals einen erniedrigten IGF-1-Serumspiegel als unabhängigen Prädiktor für eine reduzierte spinale Knochenmineraldichte an gelisteten Patienten zur LTX nachweisen. Trotz positiver Korrelation zwischen IGF-1-Wert und der BMD, konnten Mitchell et al. keine Signifikanz zur Schwere der Knochenkrankung und zur Ätiologie der Lebererkrankung ausmachen (Mitchell et al. 2011).

Vintro et al. gingen davon aus, dass es während der langen Wartezeit auf eine Transplantation zu einer Triade der Dekompensation, Malnutrition und verminderten körperlichen Bewegung komme, die zu muskuloskeletalen Komplikationen wie Kachexie und Osteoporose führe (Vintro et al. 2002). Mit Abnahme des Body-Mass-Index (BMI) steigt die Osteoporoseprävalenz bei chronischen Lebererkrankungen (Janes et al. 1995). Osteopenie bei PBC korrelierte mit einem erniedrigten BMI und zeigte damit die Bedeutung der Ernährung und Muskelmasse auf die Knochendichte an (Hay 2003). Ein reduzierter BMI gilt als unabhängiger Prädiktor niedriger spinaler Knochendichte (Mitchell et al. 2011).

2.1.1.2 Immunsuppression

Die Immunsuppression nach LTX erfolgt an der Universitätsklinik Jena nach einem standardisierten Protokoll. Bestandteile der Induktion als Quadrupeltherapie sind Basiliximab, Prednisolon, Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil (MMF). Im Falle von unerwünschten Nebenwirkungen und Unverträglichkeiten werden andere Immunsuppressiva wie zum Beispiel Everolimus oder Sirolimus eingesetzt.

Die Lebererkrankung und die Immunsuppression beeinflussen den Knochenstoffwechsel und machen eine Osteoporoseprophylaxe nach LTX erforderlich (Leslie et al. 2003).

Glukokortikoide spielen eine wichtige Rolle in der physiologischen Regulation des Knochenmetabolismus (Delany et al. 1994). Osteoporose ist eine der am meisten beobachteten Nebenwirkungen einer lang andauernden medikamentösen

Glukokortikoidtherapie (Papierska und Rabijewski 2007). 30-50% der mit Glukokortikoiden behandelten Patienten erlitten eine asymptomatische Fraktur (Canalis et al. 2007). Vertebrale Frakturen treten rasch nach Beginn einer Glukokortikoidtherapie auf (Mazziotti et al. 2007). Die frühe Phase der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (GIO) ist durch eine exzessive Knochenresorption gekennzeichnet, die in eine langsamere aber progressive Phase des gestörten Knochenaufbaus übergeht (Mazziotti et al. 2006). Glukokortikoide beeinflussen die Knochenzellreplikation, -differenzierung und -funktion direkt und indirekt (Canalis und Delany 2002). Indirekt hemmen Glukokortikoide die intestinale und renale Kalziumresorption über Störung der Vitamin-D₃-Funktion (Canalis et al. 2004). Es resultiert eine negative Kalziumbalance (Papierska und Rabijewski 2007). Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus tritt selten auf, obwohl Glukokortikoide die Sensitivität auf Parathormon (PTH) durch Modulation der Rezeptoranzahl und -affinität steigern (Canalis et al. 2004).

Osteoblasten werden in verschiedener Weise durch Glukokortikoide in ihrer Integrität im Knochenstoffwechsel beeinträchtigt (Canalis 2003). Zum einen hemmen Glukokortikoide die Expression des Osteoblasten-Wachstumsfaktors IGF-1. Zudem wird die Aktivität und Synthese des IGF-1-Bindeproteins moduliert, welches die Halbwertszeit des zirkulierenden IGF-1 verlängert und im Komplex mit IGF-1 dessen Produktion steigert (Delany et al. 1994). Zum anderen vermindern Glukokortikoide die Differenzierung mesenchymaler Zellen in Osteoblasten (Canalis 2003). Durch Apoptoseinduktion in verbliebenen reifen Osteoblasten und Osteozyten nimmt ihre Anzahl weiter ab (Mazziotti et al. 2007). Glukokortikoide stören die Kollagensynthese durch Herunterregulation der Transkription des alpha-1-Prokollagen in Osteoblasten (Delany et al. 1995). Die Unterdrückung des Knochenaufbaus ist ein zentrales Merkmal der GIO (Mazziotti et al. 2006).

Glukokortikoide stimulieren die Osteoklastogenese (Canalis 2003). Sie erhöhen die Receptor-Activator-of-NF-kB-Ligand-Expression (RANKL) der Osteoblasten und damit die Reifung und Aktivierung der Osteoklasten (Canalis und Delany 2002). Gleichzeitig vermindern Glukokortikoide die Expression des RANKL-Antagonisten Osteoprotegerin (OPG), der die Interaktion von RANKL mit Receptor-Activator-of-NF-kB (RANK) auf der Osteoklastenoberfläche verhindert (Canalis und Delany 2002). Die Macrophage-Colony-Stimulating-Factor-1-Expression (M-CSF) wird hochreguliert und die Osteoklastendifferenzierung angeregt (Canalis 2003). Die Knochenresorption

wird zusätzlich durch die Stimulation der Expression der Kollagenase 3 gesteigert (Canalis und Delany 2002). Über Apoptoseinduktion und Funktionshemmung von Osteozyten verschlechtert sich die bestehende Knochenqualität (Canalis et al. 2007). Glukokortikoide erhöhen nicht nur das Frakturrisiko durch den direkten Eingriff in den Knochenmetabolismus, sondern auch durch Störung des Muskelstoffwechsels und des neuroendokrinen Systems (Canalis et al. 2007). Einerseits erhöhen sie das Sturzrisiko durch Proteolyse von Myofibrillen und damit einhergehender Muskelschwäche (Canalis et al. 2007). Andererseits mindern Glukokortikoide die Sekretion von Gonadotropinen und Steroidhormonen, die über den Hypogonadismus zur Abnahme der Knochenmineraldichte führen (Manelli und Giustina 2000).

Zusammenfassend hat eine Hochdosissteroidtherapie nach LTX einen beachtlichen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und damit auf die Entstehung von Osteoporose (Leslie et al. 2003).

Die Datenlage zum Einfluss anderer Immunsuppressiva auf den Knochenstoffwechsel ist gering (Westenfeld et al. 2011). In den letzten Jahren ist festgestellt worden, dass Calcineurininhibitoren eine Rolle in der Entstehung einer Posttransplantationsosteopathie spielen (Smallwood et al. 2005). Initial mit Cyclosporin A behandelte lebertransplantierte Patienten wiesen statistisch ein 2,39-fach höheres Osteopenierisiko auf als Patienten ohne Cyclosporin A Therapie (Smallwood et al. 2002). Experimentelle Untersuchungen zeigten, dass Cyclosporin A den Zustand einer „high-turnover“ Osteopenie durch direkte Aktivierung der Osteoklasten induziert (Sass et al. 1997, Kulak et al. 2010). Im Gegensatz dazu beschrieben McIntyre et al., dass im Rahmen von Nierentransplantationen verabreichtes Cyclosporin A ohne zusätzlicher Glukokortikoidtherapie zu keinem Knochenabbau führte (McIntyre et al. 1995). Ein weiterer Calcineurininhibitor ist Tacrolimus, welcher sowohl die T-Zell-Aktivierung und -Proliferation als auch die Zytokinexpression hemmt (Epstein 1998). Kang et al. fanden heraus, dass Tacrolimus bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis den Knochenaufbau verstärkt (Kang et al. 2012). Eine tägliche Einnahme von 3 mg Tacrolimus über 24 Wochen führte zu einer signifikanten Erhöhung des Osteocalcin und signifikanten Abnahme von Interleukin 2 und Interleukin 6 (Kang et al. 2012). Mit Tacrolimus behandelte nierentransplantierte Patienten zeigten keine weitere Abnahme ihrer BMD (Falkiewicz et al. 2009). Spolidorio et al. konnten in einem Tierexperiment mit Ratten zeigen, dass eine immunsuppressive Monotherapie, die von Cyclosporin A auf Tacrolimus umge-

stellt wurde, den Verlust an Knochenmasse aufhielt (Spolidorio et al. 2007). Trotzdem zeigten mit Tacrolimus behandelte nierentransplantierte Patienten eine signifikant erhöhte Anzahl an Osteoklastenvorläuferzellen (Westenfeld et al. 2011). Goffin et al. vermuteten, dass der Unterschied beider Calcineurininhibitoren bezüglich des Einflusses auf den Knochenstoffwechsel nicht nur an der Wirkung des Medikamentes selbst, sondern auch an der begleitenden niedrigeren Glukokortikoiddosis unter Tacrolimus lag (Goffin et al. 2002).

MMF ist ein Prodrug, dessen aktiver Metabolit die DNA-Synthese der Lymphozyten hemmt (Barshes et al. 2004). Für MMF konnte kein Einfluss auf die BMD bei lebertransplantierten Patienten nachgewiesen werden (Smallwood et al. 2005). Westenfeld et al. konnten bei Patienten nach Nierentransplantation keinen signifikanten Einfluss des MMF auf die Osteoklastendifferenzierung zeigen. Doch schien die Anzahl der Osteoklastenvorläuferzellen unter MMF leicht erniedrigt (Westenfeld et al. 2011). Ein weiteres Immunsuppressivum ist Sirolimus, welches die Kinase Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) in Lymphozyten inhibiert. Sirolimus induziert Apoptose in Osteoklastenvorläuferzellen und führt damit zu einer signifikant niedrigeren Osteoklastenvorläuferzellproliferation als Tacrolimus (Westenfeld et al. 2011). Des Weiteren wiesen Patienten unter Sirolimus niedrigere Serumlevel der Knochenresorptionsmarker auf, als unter Therapie mit Calcineurininhibitoren. Sirolimus scheint das Potenzial zu haben, die aktivierenden Effekte der Glukokortikoide und Calcineurininhibitoren auf die Osteoklasten auszubalancieren (Westenfeld et al. 2011). Außerdem hat es geringere Nebenwirkungen als Calcineurininhibitoren, die nephro- und neurotoxisch sind (Barshes et al. 2004). Jedoch kann es Wundheilungsstörungen verursachen, die eine Präparateumstellung vor operativen Eingriffen nötig macht.

Basiliximab ist ein inhibierender Antikörper gegen den Interleukin-2-Rezeptor auf Lymphozyten und inhibiert damit die Proliferation von T-Lymphozyten (Moser 2002). In der akuten Transplantatabstoßung spielt dieser Prozess eine wichtige Rolle (Arora et al. 2002). Die Induktionstherapie durch Gabe von Basiliximab am Tag 0 und 4 nach Transplantation zeigt exzellente Ergebnisse hinsichtlich des immunsuppressiven Effektes und geringer Nebenwirkungsrate (Moser 2002). Es gibt aktuell keine Studie, die einen Einfluss von Basiliximab auf den Knochenstoffwechsel zeigt (Stand 2013).

2.1.1.3 Lebertransplantation

Die Gründe für die Posttransplantationsosteopathie sind vielfältig: Osteodystrophie durch die zuvor bestehende Lebererkrankung selbst, Immunsuppression, postoperative Immobilität und Stress (Loria et al. 2010). Die Posttransplantationsosteopathie lässt sich in eine frühe und eine späte Phase einteilen (Kulak et al. 2006). Die ersten 3 Monate nach Transplantation sind durch eine rasche Abnahme der BMD gekennzeichnet (Bjoro et al. 2003). Fabrega et al. gehen von einer „high-turnover“ Osteoporose nach LTX aus (Fabrega et al. 2006). Sie fanden signifikant erhöhte RANKL-Werte 2 Wochen nach LTX (Fabrega et al. 2006). In der Literatur werden BMD-Verluste 6 Monate nach Lebertransplantation mit 4,2% bis 18% an der LWS und 2,3% bis 13% am Schenkelhals angegeben (Ninkovic et al. 2002, Hardinger et al. 2003, Bjoro et al. 2003, Eastell et al. 1991). Kulak et al. veröffentlichten Daten, nach denen ein progredienter Verlust der BMD bis 1 Jahr nach Transplantation stattfindet (Kulak et al. 2010). Im Bereich der LWS ist der Ausgangswert der BMD nach etwa 24 Monaten erreicht (Falkiewicz et al. 2009). Nach 36 Monaten ist die BMD des Schenkelhalses gegenüber dem Evaluationswert bei fehlender Osteoporoseprophylaxe prae transplantationem reduziert (Monegal et al. 2001). Neuere Untersuchungen zu Bisphosphonaten zeigen eine schnellere Erholung der Knochenmineraldichtereduktion vor allem des Femurs und Schenkelhalses nach LTX (Kaemmerer et al. 2010, Atamaz et al. 2006a). Weitere Gründe für den Rückgang des Knochenmineraldichteabfalls sind die Verbesserung der Immunsuppressionsschemata mit Gabe niedrigerer Glukokortikoiddosen und der Verwendung von Tacrolimus statt Cyclosporin A, des Weiteren eine standardisierte postoperative intensivmedizinische Behandlung und die Fortschritte in der operativen Technik mit kürzeren Operationszeiten (Kulak et al. 2010). Trotzdem zeigen nach einem Jahr 58,5% der Transplantatempfänger eine lumbale und 70,8% eine femorale Osteopenie (Falkiewicz et al. 2009). Die Osteoporoseprävalenz ist 2 Jahre nach Organtransplantation im Vergleich zur Evaluation erhöht (Falkiewicz et al. 2009).

Eine bereits vor Transplantation bestehende reduzierte BMD gilt als Hauptrisikofaktor für auftretende Frakturen im ersten postoperativen Jahr nach LTX (Hay 2003). Am häufigsten treten Rippen- und Wirbelsäulenfrakturen auf (Ebeling 2009). 20% der langjährigen Überlebenden und 6% der Evaluierten erleiden im Verlauf eine pathologische Fraktur (Resnick et al. 2010).

Wie bereits beschrieben, beeinflusst die Hochdosissteroidtherapie am stärksten den Knochenmetabolismus des Empfängers (Leslie et al. 2003). Prednisolon führt zu einer Minderung des Knochenaufbaus und gleichzeitig zu einer Steigerung der Knochenresorption. Das Ausschleichen der Glukokortikoide stabilisiert die BMD oder verlangsamt die progrediente Knochenresorption nach LTX (Kulak et al. 2010).

Auch nieren-, lungen- und herztransplantierte Patienten zeigen Knochendichteabfälle vor und nach Transplantation (Kulak et al. 2010). Vor allem lebertransplantierte Patienten sind von der Posttransplantationsosteopathie betroffen. Resnick et al. untersuchten Patienten nach multiviszeraler Transplantation auf die Knochenmineraldichte. Organempfänger mit Leber wiesen niedrigere Z-Scores als vergleichbare Gruppen ohne LTX auf (Resnick et al. 2010).

Eine Osteoporoseprophylaxe vor und nach Organtransplantation ist aufgrund dieser Daten wichtig. In Anbetracht der bereits ausgeführten Bedeutung der Leber im Knochenmetabolismus und der Einschränkung der Lebensqualität durch Osteoporose ist vor allem bei einer LTX eine Osteoporoseprophylaxe von entscheidender Bedeutung.

2.1.2 Knochenumbaumarker

Das Knochenremodeling umfasst die Knochenresorption und die Knochenformation als zwei gegensätzliche Prozesse (Bieglmayer und Kudlacek 2009). Die Knochenumbaumarker spiegeln das Ausmaß der Knochenzellaktivität wider (Bieglmayer und Kudlacek 2009). Sie erfahren schneller eine Änderung als die BMD unter antiresorptiver Therapie und sind mittels einer Urin- oder Blutuntersuchung leicht zu bestimmen (Bergmann et al. 2009). Ostase, Osteocalcin und Procollagen-1-extension-peptides sind Knochenformationsmarker. Osteocalcin ist ein kleines, nur von Osteoblasten produziertes Protein. Es nimmt den größten Teil der nicht kollagenhaltigen Knochenmatrix ein. Es wird physiologisch und als Folge einer Matrixresorption einem zirkadianen Rhythmus folgend in die Zirkulation freigesetzt. Osteocalcin ist ein Marker der Osteoblastenfunktion und gleichzeitig der Knochenresorption. Die Serumkonzentration ist von der glomerulären Filtrationsrate abhängig (Bergmann et al. 2009). Leberkranke Patienten weisen erniedrigte Osteocalcinwerte auf (Monegal et al. 1997, Tsuneoka et al. 1996).

Die Prokollagen-1-extension-peptides gehören ebenfalls zu den Knochenaufbaumarkern. Beim Einbau des Kollagen 1 in die Knochenmatrix werden sie von diesem ab-

gespalten. Dieser Prozess unterliegt einer hormonellen Kontrolle, einem zirkadianen Rhythmus und ist unabhängig der renalen Filtrationsleistung (Bergmann et al. 2009). Die knochenspezifische Alkalische Phosphatase (Ostase) mit einer Halbwertszeit von 1,5 Tagen unterliegt keiner zirkadianen Schwankung (Bergmann et al. 2009). Dieses Enzym spielt eine wichtige Rolle in dem Osteoidaufbau und der Kalzifizierung (Nishizawa et al. 2005). Erhöhte Ostasewerte korrelieren negativ mit der BMD des Trochanters bei chronisch leberkranken Patienten (Duarte et al. 2001).

Zu den Knochenresorptionsmarkern werden die saure Phosphatase, die Crosslinks und die Telopeptide des Typ-1-Kollagen gezählt (Nishizawa et al. 2005).

Osteoklasten produzieren ein Tartrat-resistentes Isoenzym der sauren Phosphatase. Dieses ist beim primären und sekundären Hyperparathyreoidismus, Morbus Paget und Knochenmetastasen erhöht (Bergmann et al. 2009). Bei ikterischen Patienten mit chronischer Lebererkrankung ist es weniger spezifisch, da hohe Bilirubinwerte das Messverfahren stören (Alvarez et al. 1999). Die Hydroxypyridinium Crosslinks Desoxypyridinolin und Pyridinolin sind Knochenresorptionsmarker (Kaji et al. 2010). Sie sind Quervernetzer im Kollagenmolekül und stabilisieren das Bindegewebe (Bergmann et al. 2009). Als proteolytisches Abbauprodukt reifer Matrixkollagene werden diese über den Urin ausgeschieden (Fassbender et al. 2009). Sie zeigen den Kollagenabbau an (Bergmann et al. 2009). Desoxypyridinolin ist signifikant assoziiert mit Wirbelkörperfrakturen bei mit Glukokortikoiden behandelten postmenopausalen Frauen unabhängig der lumbalen BMD (Kaji et al. 2010). Die Crosslinks liegen zur Hälfte frei und zur Hälfte gebunden an Peptide vor. Zur Kontrolle des Erfolges einer Bisphosphonattherapie wird die peptidgebundene Form bestimmt (Bergmann et al. 2009). Leberzirrhotiker mit unbehandelter verminderter BMD weisen erhöhte Werte im Urin auf (Monegal et al. 1997). Nach Beginn einer antiresorptiven Therapie bei „high-turnover“ Osteoporose nimmt die peptidgebundene Form im Vergleich zur freien Form dramatisch ab (Garnero et al. 1995).

Die Crosslinks sind an die Telopeptide des Typ-1-Kollagen gebunden. Diese Telopeptide sind mit Zunahme des Knochenalters im Blut und Urin erhöht (Bergmann et al. 2009). Sie folgen einem zirkadianen Rhythmus und geben das mittlere Alter des Knochengewebes an (Bergmann et al. 2009). Sie sind sehr spezifische und sensitive Marker der Knochenresorption (Alvarez et al. 1999). Die renal ausgeschiedenen Telopeptide korrelieren negativ mit der BMD der LWS und des Trochanters bei hepatischer Osteodystrophie (Duarte et al. 2001).

Man weiß mittlerweile, dass hohe Knochenumbauraten ein hohes Frakturrisiko unabhängig der BMD voraussagen (Leslie et al. 2003). Daraus abgeleitet existieren Leitlinien zur Bestimmung der Knochenumbaumarker im Rahmen einer Osteoporose (Nishizawa et al. 2005). Biochemische Knochenumbaumarker zeigen eine dramatische und schnelle Reduktion innerhalb von Wochen nach Beginn einer antiresorptiven Therapie (Leslie et al. 2003). Die Knochenresorptionsmarker sollten vor Beginn einer antiresorptiven Therapie und dann aller 3 Monate kontrolliert werden. Die Knochenformationsmarker zeigen eine etwas langsamere Änderung an, daher ist es ausreichend, diese nach 6 Monaten zu kontrollieren (Nishizawa et al. 2005). Zur kurzzeitigen Bestätigung des therapeutischen Effektes mit Antiresorptiva scheinen die Knochenumbaumarker geeigneter als eine Knochenmineraldichtemessung nach DXA-Methode zu sein (Leslie et al. 2003).

2.1.3 Hormone

Der Knochenmetabolismus steht unter hormoneller Kontrolle. Vitamin D3 und Parathormon regulieren die Kalzium- und Phosphatserumspiegel und das Knochenremodeling (Duarte et al. 2001). Die Leber spielt eine wesentliche Rolle im Vitamin-D3-Metabolismus (Lim und Chalasani 2012). Die enterale Vitamin-D3-Resorption erfolgt durch Gallensäuren (Bikle 2007). Vitamin D3 wird über die Nahrung aufgenommen (Holick 2007). Die UV-B-Strahlung des Sonnenlichts ist die Hauptquelle an Vitamin D3, indem sie in der Haut die Umwandlung von 7-Dehydrocholesterol in Vitamin D induziert (Pilz et al. 2009). Vitamin D selbst ist inaktiv (Holick 2007). Die Leber spielt eine kritische Rolle in der Hydroxylierung des Vitamin D und damit dessen Aktivierung (Wills und Savory 1984). 25-Hydroxy-Vitamin-D zirkuliert im Blut und wird zur Erfassung des Vitamin-D-Status verwendet (Holick 2007). Es verhindert Osteomalazie und sekundären Hyperparathyreoidismus (Duarte et al. 2001). Die 1-alpha-Hydroxylase der Niere hydroxyliert 25-Hydroxy-Vitamin-D zu 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D. Erst kürzlich wurde diese Reaktion auch in Lebergewebe beobachtet (Kazama et al. 2010). 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D hat eine höhere Rezeptoraffinität und ist die eigentliche Wirkform. Es erhöht die enterale Kalzium- und Phosphataufnahme und die renale Kalziumresorption zur adäquaten Einstellung der Kalzium- und Phosphatkonzentrationen für den Knochenaufbau. Die direkte Knochenwirkung ist resorptiv. Vitamin D3 scheint nicht nur einen regulativen Einfluss auf den Kalzium- und Knochenmetabolismus zu haben, sondern steht auch im Zusammenhang mit kardiovaskulä-

ren, malignen und infektiösen Erkrankungen (Pilz et al. 2010, Yamshchikov et al. 2009). Vitamin D3 ist antihypertensiv wirksam durch renoprotektive Effekte, Herunterregulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und direkte Wirkung auf Gefäßzellen (Pilz et al. 2009). Eine Vitamin-D3-Substitution senkt die Mortalitätsrate alter, sturz- und frakturgefährdeter Patienten signifikant (Autier und Gandini 2007). Pappa et al. empfehlen bei gastrointestinalen Erkrankungen 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumlevel von mindestens 32 ng/ml (Pappa et al. 2008). Chronische Hepatitis C Infektionen gehen mit verminderten 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werten einher (Petta et al. 2010). Petta et al. fanden hierbei einen Zusammenhang zur Fibroseentstehung und dem Nichtansprechen auf eine Interferonbasierte antivirale Therapie (Petta et al. 2010). Chronisch leberkranke Patienten haben zu 92% einen Vitamin-D3-Mangel, mehr als ein Drittel davon in schwerwiegender Form (Arteh et al. 2010). Parathormon hält neben Calcitriol die Kalzium- und Phosphatkonzentrationen im Serum konstant. Eine Hypokalzämie disinhibiert die Parathormonfreisetzung der Nebenschilddrüsen. Parathormon fördert die renale Phosphatausscheidung, die renale Kalziumresorption und die Hydroxylierung des 25-Hydroxy-Vitamin-D. Kontinuierlich erhöhte Parathormonspiegel führen zur Knochenresorption mit Erhöhung der Kalzium- und Phosphatspiegel im Serum. Intermittierende Erhöhungen steigern hingegen den Knochenaufbau. Chronisch leberkranke Patienten haben zu 42% dauerhaft erhöhte Parathormonserumspiegel laut Duarte et al. (Duarte et al. 2001). 40 von 100 auf der Warteliste für eine viszerale Transplantation stehende Patienten weisen einen sekundären Hyperparathyreoidismus auf (Resnick et al. 2010). Ursache dafür liegt in einer eingeschränkten Leberfunktion oder in einem Malassimilationssyndrom mit konsekutivem Kalziummangel. Evaluierte und Transplantierte zeigen keine signifikanten Unterschiede des Kalzium- und Parathormonserumspiegels (Resnick et al. 2010).

2.1.4 Bisphosphonate

Bisphosphonate supprimieren das Knochenremodeling und die Knochenresorption (Rogers et al. 1996a). Sie sind synthetische Pyrophosphat-Analoga, die von Osteoklasten phagozytiert werden (Rogers et al. 1996a). Sie akkumulieren in Osteoklasten und induzieren Apoptose (Rogers et al. 1996b, Fleisch 1997). Nichtstickstoffhaltige Wirkstoffe wie Etidronat bilden toxische ATP-Analoga, neuere stickstoffhaltige sog. Aminobisphosphonate wie Ibandronat hemmen die Farnesylpyrophosphat-Synthase. Bisphosphonate greifen auch in die Osteoklastendifferenzierung ein (Fleisch 1997). Pan et al. wiesen in humanen Osteoblastenvorläuferzellen nach, dass Zoledronat die Osteoprotegerinsekretion signifikant erhöht und die transmembranöse RANKL-Expression bei gleichzeitiger Aktivierung des TNF-alpha converting enzyme reduziert (Pan et al. 2004).

Bisphosphonate binden, vor allem in hohen Dosen, außerdem an Kalziumphosphatkristalle der Knochenoberfläche und inhibieren deren Formation, Aggregation und Auflösung (Fleisch 1997). Diese physikochemische Inhibition des Kristallwachstums kann in großen Mengen die Mineralisierungsfähigkeit des Knochens aufheben (Fleisch 1997). Eine exzessive Suppression des Knochenumbaus kann zur Osteonekrosebildung führen (Cheung und Seeman 2010). Bisphosphonate erhöhen die Knochenmasse und verbessern die biochemischen Eigenschaften des Skeletts (Fleisch 1997). Bisphosphonate sind vermutlich auch antiinflammatorisch wirksam, da sie Apoptose in Makrophagen induzieren (Rogers et al. 1996b).

Die Bioverfügbarkeit oral aufgenommener Bisphosphonate beträgt etwa 5% (Conte und Guarneri 2004). Es werden gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoe berichtet (Body et al. 2004). Die Potenz oraler Bisphosphonate ist umstritten (Green et al. 1994). Sie müssen nüchtern und 30 Minuten vor der nächsten Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Sie wirken selektiv auf den Knochen und werden renal eliminiert. Die erste Generation der Bisphosphonate musste zum Preis einer geringen gastrointestinalen Tolerabilität in hohen Dosen oral verabreicht werden, um therapeutische Wirksamkeit zu erreichen (Conte und Guarneri 2004). Die Compliance des Patienten ist hier wichtig (Body et al. 2004).

Intravenöse Bisphosphonate sind potenter, können allerdings renotoxisch sein (Body et al. 2004). Die ältere Generation der Bisphosphonate musste aufgrund hoher Dosen langsam infundiert werden (Conte und Guarneri 2004). Die Bisphosphonate der

neueren Generation werden niedriger dosiert und können innerhalb von Minuten appliziert werden (Conte und Guarneri 2004). Eine Langzeittherapie mit i.v. Bisphosphonaten erfordert häufige Krankenhausbesuche des Patienten (Body et al. 2004). Weitere Nebenwirkungen sind grippeähnliche Symptome, atypische Femurfrakturen, Arrhythmien und Malignomentstehung.

Bisphosphonate werden in der Therapie von GIO und Knochenmetastasen erfolgreich eingesetzt und gelten als Standardtherapie (Canalis und Delany 2002). Bisphosphonate werden in der Regel mit Kalzium und Vitamin D3 verschrieben.

Etidronat ist die Muttersubstanz, die neueren Substanzen sind 5.000 bis 10.000-fach wirksamer (Fleisch 1997). Alendronat zählt zur neuen Generation der Bisphosphonate. Sass et al. konnten die Cyclosporin A induzierte Osteopenie an Ratten erfolgreich mit Alendronat therapieren (Sass et al. 1997). Das trabekuläre Knochenvolumen blieb nahezu konstant (Sass et al. 1997). Eine wöchentliche Gabe von 70 mg Alendronat oral führte zu einer Knochenmineraldichtezunahme bei lebertransplantierten Patienten mit Osteoporose (Millonig et al. 2005, Atamaz et al. 2006a). Trotz allem schien es keinen signifikanten protektiven Effekt auf die Frakturinzidenz während eines Untersuchungszeitraumes von 2 Jahren nach LTX zu haben. Einmalig trat eine Osteonekrose nach 10-jähriger Alendronattherapie auf, die erfolgreich mit Teriparatid behandelt wurde (Cheung und Seeman 2010). Sonst wurden keine weiteren ernsthaften Nebenwirkungen beobachtet (Atamaz et al. 2006a).

Pamidronat als weiteres Bisphosphonat zeigt keine signifikante Änderung der Frakturinzidenz und keine signifikante BMD-Zunahme innerhalb eines Jahres nach Lebertransplantation (Ninkovic et al. 2002). Allerdings haben Dodidou et al. diese Erkenntnisse widerlegt. Beim Auftreten von pathologischen Frakturen und starkem Knochenmineraldichteverlust wurden herztransplantierten und lebertransplantierten Patienten 30 mg Pamidronat intravenös über 2 Jahre verabreicht (Dodidou et al. 2003). Ein und zwei Jahre nach Pamidronattherapiebeginn stieg die BMD der Lendenwirbelsäule signifikant an. Es wurden keine ernsthaften Nebenwirkungen beobachtet (Dodidou et al. 2003). Die BMD im Bereich des Schenkelhalses sank trotz Pamidronattherapie (Pennisi et al. 2007). Monegal et al. verabreichten eine höhere Dosis von 90 mg Pamidronat intravenös, auch hier konnte der Knochenmineraldichteverlust im Bereich des Schenkelhalses nicht verhindert werden. Eine Reduktion der Frakturinzidenz konnte nicht nachgewiesen werden (Monegal et al. 2009).

Zoledronat wird ebenfalls zur Osteoporoseprophylaxe nach LTX eingesetzt. Bereits 6 Monate nach LTX stieg der Kalziumanteil des kortikalen Knochens unter Zoledronattherapie (Misof et al. 2008). Eine Hypermineralisierung oder inadäquate Mineralisierung des Knochens wurde nicht beobachtet. Zoledronat senkt signifikant die Frakturinzidenz nach LTX (Misof et al. 2008). Bodingbauer et al. konnten unter einer Hochdosiszoledronattherapie den Knochenmineraldichteverlust im Bereich des Schenkelhalses nachweislich senken (Bodingbauer et al. 2010). Histomorphometrisch ließ sich eine Reduktion des Knochenumbaus nachweisen. Zoledronat senkte die Frakturinzidenz nach LTX (Bodingbauer et al. 2007). Ein Patient entwickelte eine Osteonekrose des Kieferknochens 18 Monate nach Zoledronatinfusion. Nierenfunktionsstörungen traten nicht auf (Bodingbauer et al. 2010).

Eine Ibandronattherapie nach LTX reduzierte den Knochenmineraldichteverlust vor allem in den ersten 6 Monaten nach Transplantation (Kaemmerer et al. 2010). Ibandronat senkte die Frakturinzidenz 2 Jahre nach Transplantation signifikant (Kaemmerer et al. 2010). Eine kombinierte Osteoporosetherapie nach LTX mit Ibandronat, Kalzium, Vitamin D3 und Calcitriol reduzierte das absolute Risiko einer vertebrealen Fraktur um 14% (Wagner et al. 2012).

3 Ziele der Arbeit

Mit dieser prospektiven Studie sollten folgende Fragestellungen geklärt werden.

Es gibt einige Studien zur Therapie von Knochenerkrankungen mittels Ibandronat, z.B. Knochenmetastasen (Sittig 2012), Osteogenesis imperfecta (Ipach et al. 2012), postmenopausale Osteopenie (Chapurlat et al. 2013) und Osteoporose (Bala et al. 2013). Doch existieren nur wenige Daten, die sich mit Ibandronat und der Osteopathie nach Transplantationen und im Speziellen nach Lebertransplantation beschäftigen. Bisher veröffentlichte Studien zur parenteralen (Kaemmerer et al. 2010, Wagner et al. 2012) und oralen Ibandronattherapie (Kaemmerer et al. 2012) beleuchteten lediglich einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren nach LTX. Daher stellte sich folgende Frage: Kann oral verabreichtes Ibandronat einen Knochenmineraldichteverlust und Frakturen bis 5 Jahre nach Lebertransplantation reduzieren? In diesem Zusammenhang sollte des Weiteren herausgefunden werden, wie lange eine orale Ibandronattherapie durchgeführt werden müsste, um einen konstanten Knochenmineraldichteverlauf nach Transplantation zu erhalten.

Darüber hinaus wurden verschiedene Laborparameter untersucht. Es sollte herausgefunden werden, welchen Stellenwert Ostase, Crosslinks, PTH, 25-Hydroxy-Vitamin-D, 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D und Osteocalcin im Langzeitverlauf haben und ob diese eventuell als prognostische Marker dienen könnten. Außerdem sollte kritisch beurteilt werden, ob es trotz Ibandronattherapie Unterschiede in der BMD zwischen Patienten mit und ohne kontinuierlicher Prednisoloneinnahme gibt. In diesem Zusammenhang sollten Hochrisikopatienten mit PBC oder Autoimmunhepatitis eingeschlossen werden. Diese haben andere Ausgangspunkte als die anderen Patienten hinsichtlich langjähriger Prednisoloneinnahmen. Es sollte außerdem geklärt werden, ob eine kontinuierliche orale Ibandronattherapie Komplikationen der lebenslangen Glukokortikoidtherapie reduzieren kann.

Weiterhin war die Dokumentation möglicher Nebenwirkungen der Bisphosphonattherapie Bestandteil der Untersuchungen.

4 Material und Methoden

4.1 Datenerfassung

Dies ist eine prospektive klinische 5-Jahres-Follow-up-Studie lebertransplantierter Patienten der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Jena. Es handelt sich um vom Mai 2006 bis Dezember 2008 lebertransplantierte Patienten. Diese nahmen bereits an einer prospektiven, randomisierten, einfach verblindeten klinischen Studie der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Friedrich-Schiller-Universitätsklinikums Jena im Rahmen der Untersuchung der Posttransplantationsosteopathie unter intravenöser Prostatykin- und oraler Ibandronattherapie (Bonviva®) bis 2 Jahre nach Lebertransplantation teil (Kaemmerer et al. 2012). Die Randomisierung der Patienten erfolgte postoperativ. Ein positives Ethikvotum und Einverständniserklärungen der Patienten lagen vor. Der Nachweis eines Hyperparathyreoidismus, Kreatininwerte $> 150 \mu\text{mol/l}$ und eine Kreatinin-clearance $< 80\text{ml/min}$ führte zum Studienausschluss. Vorbestehende Frakturen wurden mittels Röntgenaufnahmen in 2 Ebenen erkannt. Diese Patienten wurden in dieser Arbeit erneut untersucht. Die bereits verstorbenen Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Im Zeitraum von Oktober 2011 bis Februar 2012 wurde eine ambulante Verlaufsmessung in der Transplantationsambulanz der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie Jena durchgeführt. Allen Patienten wurden telefonisch erneut Fragen hinsichtlich der aktuellen Medikation und zur Fraktur-anamnese gestellt. Außerdem wurde das Archiv der Transplantationsambulanz und das Zentralarchiv des Universitätsklinikums Jena zur retrospektiven Akquirierung weiterer Daten genutzt.

Aufgrund der bisher bekannten Daten zu einer Ibandronattherapie im Rahmen einer Posttransplantationsosteopathie konnte keinem Patienten diese Behandlung versagt werden. Aus diesen ethischen Überlegungen heraus, erstellten wir retrospektiv eine historische Kontrollgruppe aus Daten lebertransplantierter Patienten von Juni 1997 bis Januar 2003 des Universitätsklinikums Jena. Diese Patienten erhielten keine Ibandronattherapie, da in diesem Zeitraum eine Bisphosphonattherapie noch nicht etabliert war.

4.2 Patientencharakteristik

Es wurden 142 Lebertransplantationen im Zeitraum von Mai 2006 bis Dezember 2008 im Transplantationszentrum Jena durchgeführt. 41 Patienten wurden aufgrund von Ausschlusskriterien oder fehlender Einwilligung nicht in die Studie aufgenommen. 101 Patienten wurden in die Studie zur Untersuchung der Posttransplantationsosteopathie unter oraler Ibandronattherapie aufgenommen, wobei 3 Patienten vor Datenerhebung verstarben. Mittels Blockrandomisierung erhielten 57 Patienten eine orale Ibandronattherapie. 41 Patienten wurden dem Kontrollarm zugeordnet. Aufgrund der positiven Daten der Gruppe unter Ibandronattherapie erhielten die Patienten der Kontrollgruppe im weiteren Verlauf Ibandronat und können aus diesem Grund hier nicht als Kontrollgruppe dienen. 17 Patienten der Ibandronatgruppe verstarben vor der im Rahmen dieses Follow-ups erfolgten kompletten Datenerhebung. Die verbliebenen 40 Patienten wurden in das Follow-up aufgenommen.

Das untersuchte Patientenkollektiv wird im Folgenden als IBA-Gruppe bezeichnet. Diese besteht aus 6 Frauen und 34 Männern (Durchschnittsalter bei LTX: $53,63 \pm 8,77$ Jahre, Median: 55,5 Jahre). Zur Kontrollgruppe gehören 33 Patienten, davon 11 Frauen und 22 Männer (Durchschnittsalter bei LTX: $52,00 \pm 11,39$ Jahre, Median: 53,0 Jahre). Alle Patienten erhielten nach LTX täglich 500-1000 mg Kalzium und 400-800 IE Vitamin D3 oral. Die IBA-Gruppe erhielt in den ersten Tagen nach LTX 2 mg Ibandronsäure parenteral als Kurzinfusion und danach monatlich Ibandronat oral. Innerhalb der IBA-Gruppe erhielten 21 Patienten über 7 Tage nach LTX intravenös Iloprost als Prostazyklinanalogon in der Dosierung von 1 ng/kgKG/min. In der Gruppeneinteilung wurde die Iloprostbehandlung nicht berücksichtigt, da Kaemmerer et al. keinen Effekt des Prostazyklinanalogon auf den Knochenmetabolismus feststellten (Kaemmerer et al. 2010).

Auffällige Knochenmineraldichtemessungen im Rahmen der Evaluation zur LTX machten bei 13 Patienten der IBA-Gruppe eine Vorbehandlung mit Kalzium und Vitamin D3, zusätzlich bei 3 Patienten mit oralem Ibandronat, Kalzium und Vitamin D3 nötig. 4 Patienten der Kontrollgruppe wurden mit Kalzium und 2 Patienten mit Kalzium und Vitamin D3 vorbehandelt.

Die Einteilung der Grunderkrankungen erfolgte in 4 Gruppen (Tabelle 1). Nutritiv-toxische (NTLC), cholestatische und durch Hepatitis B oder C bedingte Lebererkrankungen.

kungen wurden voneinander unterschieden. Hepatozelluläres Karzinom, Klatskin-Tumor, Budd-Chiari-Syndrom, Caroli-Syndrom, Autoimmunhepatitis, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Morbus Wilson, Hämochromatose und kryptogene Leberzirrhose sind in der Kategorie andere Grunderkrankungen zusammengefasst.

	IBA-Gruppe n=40 (%)	Kontrollgruppe n=33 (%)
NTLC	25 (62,5)	12 (36,4)
Cholestatisch	1 (2,5)	1 (3)
Hepatitis B/C	5 (12,5)	8 (24,2)
Andere ¹	9 (22,5)	12 (36,4)
¹ Hepatozelluläres Karzinom, Klatskin-Tumor, Budd-Chiari-Syndrom, Caroli-Syndrom, Autoimmunhepatitis, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Morbus Wilson, Hämochromatose, kryptogene Leberzirrhose		

Tabelle 1 Grunderkrankungen der Vergleichsgruppen

4.3 Knochenmineraldichtemessung

Die DXA-Messung wurde mittels GE Lunar Prodigy Advance/Narrow Fan Beam durchgeführt. Die Ermittlung der BMD in g/cm² erfolgte in einer anteroposterior (ap) Röntgenaufnahme der Wirbelsäule (L1-L4) sowie einer Aufnahme der linken und rechten proximalen Femora mit Standardscanmodus von 37,0 µGy. Der T-Score als Vergleichswert zur BMD junger Erwachsener im Alter von 20-40 Jahren und der Z-Score als Vergleichswert zu gleichaltrigen Kontrollpersonen wurden ebenfalls berechnet. Knochenmineraldichtemessungen (KDM) erfolgten bei Evaluation, 3, 6, 12, 24, 36, 48 und 60 Monate nach LTX.

4.4 Studiendesign

Diese Studie wurde prospektiv durchgeführt. Das Protokoll für modernes Osteoporosemanagement der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Jena vor und nach LTX galt als Richtlinie (Abbildung 1).

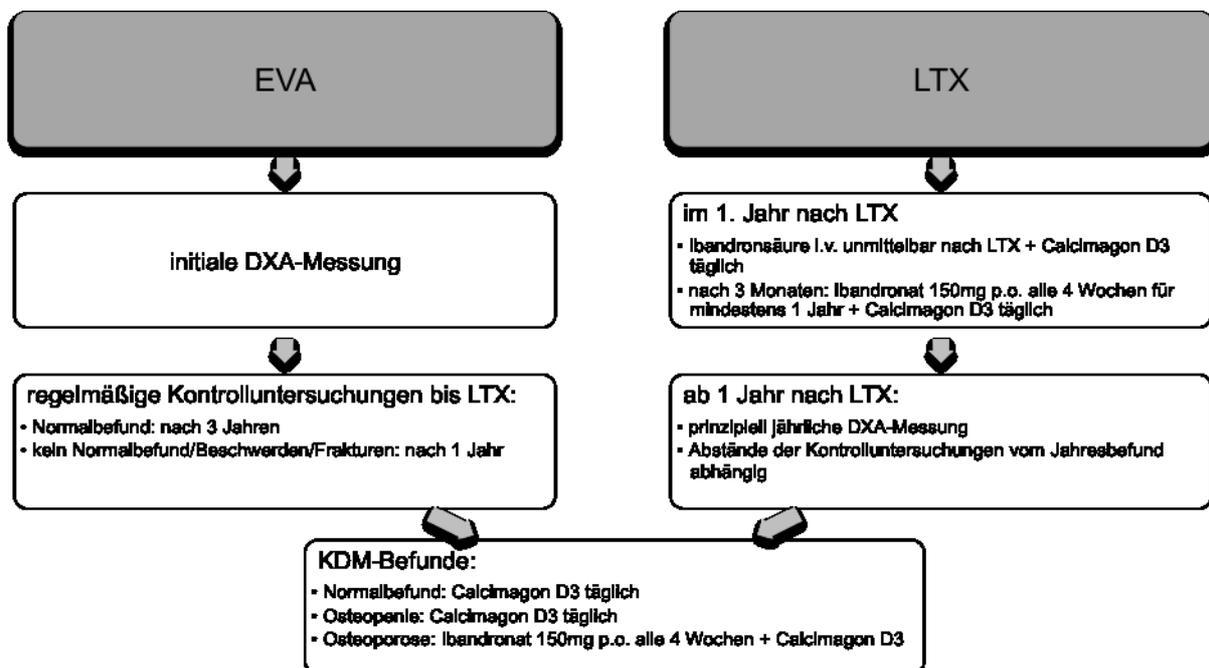


Abbildung 1 Modernes Osteoporosemanagement im Rahmen einer LTX

Zur Diagnosestellung einer Osteopenie oder Osteoporose ist eine Laboruntersuchung (Kalzium, Phosphat, Kreatinin, Alkalische Phosphatase, Ostase, 25-Hydroxy-Vitamin-D, PTH, Pyridinium Crosslinks) und eine DXA-Messung mit dokumentierter Veränderungen der BMD erforderlich. Im Rahmen der Diagnostik zur Evaluation für eine Lebertransplantation sind diese Untersuchungen durchgeführt worden. Zur Prophylaxe und bei Osteopenie erhielten alle Patienten täglich 1 g Kalzium und 800 IE Vitamin D3 per os. Wurde eine Osteoporose diagnostiziert, erhielt der Patient zusätzlich 150 mg Ibandronat per os einmal monatlich prae transplantationem.

Die immunsuppressive Therapie begann mit der Basiliximab-Induktionstherapie über jeweils 20 mg an Tag 0 und Tag 4 nach Transplantation. Es folgte die gewichtsadaptierte Gabe von Prednisolon 1 mg/kgKG und 1 g MMF. Am 2. Tag nach LTX erfolgte die initiale Gabe von 2x3 mg Tacrolimus, die im weiteren Verlauf spiegeladaptiert

verändert wurde. Die Prednisolondosen wurden an Tag 2 auf 0,5 mg/kgKG, an Tag 11 auf 0,4 mg/kgKG, an Tag 21 auf 0,35 mg/kgKG, an Tag 31 auf 0,3 mg/kgKG reduziert und im weiteren Verlauf ausgeschlichen. Der Kontrollgruppe wurde bereits intraoperativ 500 mg und 6 Stunden nach Reperfusion 1 mg/kgKG Methylprednisolon verabreicht. Ab Tag 1 nach LTX erhielten die Patienten 0,5 mg/kgKG Methylprednisolon, welches an Tag 11, Tag 21, Tag 31 um 0,1 mg/kgKG reduziert wurde. Die immunsuppressive Therapie setzte sich außerdem aus Daclizumab, ATG, Tacrolimus, Ciclosporin A, MMF und Azathioprin zusammen.

In den ersten Tagen nach Lebertransplantation erhielten alle Patienten der Iba-Gruppe einmalig 2 mg Ibandronsäure i.v. als Kurzinfusion und täglich 1 g Kalzium und 800 IE Vitamin D3 als Basismedikation. 21 Patienten wurde zusätzlich ein Prostazyklinanalogon 1 ng/kgKG/min i.v. über 7 Tage nach LTX verabreicht. Die Kontrollgruppe erhielt ausschließlich täglich 1 g Kalzium und 800 IE Vitamin D3 per os.

Die Umstellung auf 150 mg Ibandronat monatlich per os erfolgte in der IBA-Gruppe 3 Monate nach LTX in der Transplantationsambulanz des Universitätsklinikums Jena. Bei einer bereits vor Transplantation diagnostizierten Osteoporose sollte Ibandronat unabhängig der Verlaufsknochenmineraldichtemessungen 2 Jahre kontinuierlich eingenommen werden. Lagen zum Evaluationszeitpunkt ein normaler oder osteopenischer Knochenmineraldichtebefund vor, wurde eine Einnahme von Ibandronat über mindestens ein Jahr post transplantationem verordnet.

Knochenmineraldichtemessungen sollten nach 3, 6, 12 Monaten und danach jährlich stattfinden. Ambulante Verlaufskontrollen fanden häufiger und ab 1 Jahr nach Transplantation alle 6 Monate mit Anpassung der Medikation an die entsprechenden Befunde statt. Bei normalen oder osteopenischen Knochenmineraldichtebefunden erhielten die Patienten 1 g Kalzium und 800 IE Vitamin D3 täglich, bei Osteoporose zusätzlich 150 mg Ibandronat monatlich per os. Die Kontrollgruppe erhielt ausschließlich bei Bedarf 1 g Kalzium und 800 IE Vitamin D3 täglich.

Die Patienten der IBA-Gruppe wurden im Rahmen dieser Studie zu einem ambulanten Verlaufstermin mit Anamnesegespräch, Kontrolle der aktuellen Medikation und Laborparameter und Knochenmineraldichtemessung eingeladen.

4.5 Labor

Die Laborparameter wurden in der Transplantationsambulanz der Klinik für Allgemein- Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Jena nach Einbestellung der Patienten bei Evaluation, 3, 6, 12 Monate und im Rahmen dieses Follow-ups kontrolliert. Die Bestimmung von Ostase, Osteocalcin, Vitamin B12, 25-Hydroxy-Vitamin-D und 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D erfolgten im Serum, PTH im Plasma und die der Crosslinks Desoxypyridinolin und Pyridinolin im Morgenurin. Das Bioscientia Labor Jena führte die Analyse der Crosslinks mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie in $\mu\text{g/g}$ Crea durch.

4.6 Frakturanalyse

Zur Bestimmung der Anzahl pathologischer Frakturen wurden sowohl die elektronischen Patientenakten, als auch die in der Transplantationsambulanz und die im Zentralarchiv des Universitätsklinikums Jena hinterlegten Akten analysiert. Mittels Röntgenuntersuchung wurden die Frakturen validiert. Das Anamnesegespräch beinhaltete Fragen zu Frakturen, Knochen- und Rückenschmerzen. Gab der Patient Rückenschmerzen an, wurde ein Röntgen der Wirbelsäule veranlasst. Anhand der Anamnese konnte eine aufgetretene Fraktur einer pathologischen oder traumatischen Fraktur zugeordnet werden.

4.7 Datenauswertung und Darstellung der Daten

Die statistische Auswertung der kontinuierlichen Daten erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 20.0. Die Verteilung der Daten wurde mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests verifiziert. Lag eine Normalverteilung vor, wurden die Daten der beiden Gruppen mithilfe des ungepaarten T-Test ausgewertet. Waren die Daten nicht normalverteilt, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwandt. Die Auswertung innerhalb der Iba-Gruppe erfolgte mittels Korrelation und gepaartem T-Test. Ein Testergebnis mit einem p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant bewertet (*).

Bei der grafischen Darstellung der BMD-Werte wurden Mittelwerte verwandt, welche aus Gründen der Übersichtlichkeit ohne Standardabweichung angegeben wurden.

5 Ergebnisse

5.1 BMD im Bereich LWS und PF

5.1.1 Gruppenvergleich

	IBA-Gruppe	Kontrollgruppe	P-Wert
Patientenzahl	40	33	
weiblich/männlich (n)	6/34	11/22	0,077
NTLC	25 (62,5)	12 (36,4)	0,026*
Grunderkrankung n (%)			
Cholestatisch	1 (2,5)	1 (3)	0,890
Hepatitis B/C	5 (12,5)	8 (24,2)	0,192
Andere ¹	9 (22,5)	12 (36,4)	0,193
BMD LWS (g/cm ²)	1,04±0,17	0,92±0,18	0,012*
T-Score	-1,30±1,33	-1,28±1,59	0,965
Z-Score	-1,16±1,41	-0,79±1,30	0,394
BMD PF (g/cm ²)	1,00±0,15	0,94±0,15	0,117
T-Score	-0,54±1,17	-0,87±1,11	0,252
Z-Score	-0,16±1,27	-0,78±2,77	0,512
Parathormon (ng/l)	31,07±23,66	49,12±48,40	0,133
25-Hydroxy-Vitamin-D (nmol/l)	31,79±22,25	18,89±18,21	0,043*
1,25-Dihydroxy-Vitamin-D (pmol/l)	60,85±40,21	32,46±14,40	0,001*
Osteocalcin (ng/ml)	14,02±9,13	6,30±2,97	<0,001*
Ostase (µg/l)	19,08±8,37	20,95±11,86	0,698
¹ Hepatozelluläres Karzinom, Klatskin-Tumor, Budd-Chiari-Syndrom, Caroli-Syndrom, Autoimmunhepatitis, Alpha-1-Antitrypsin-Mangel, Morbus Wilson, Hämochromatose, kryptogene Leberzirrhose			

Tabelle 2 Patientencharakteristik vor LTX

5.1.2 BMD im Bereich LWS

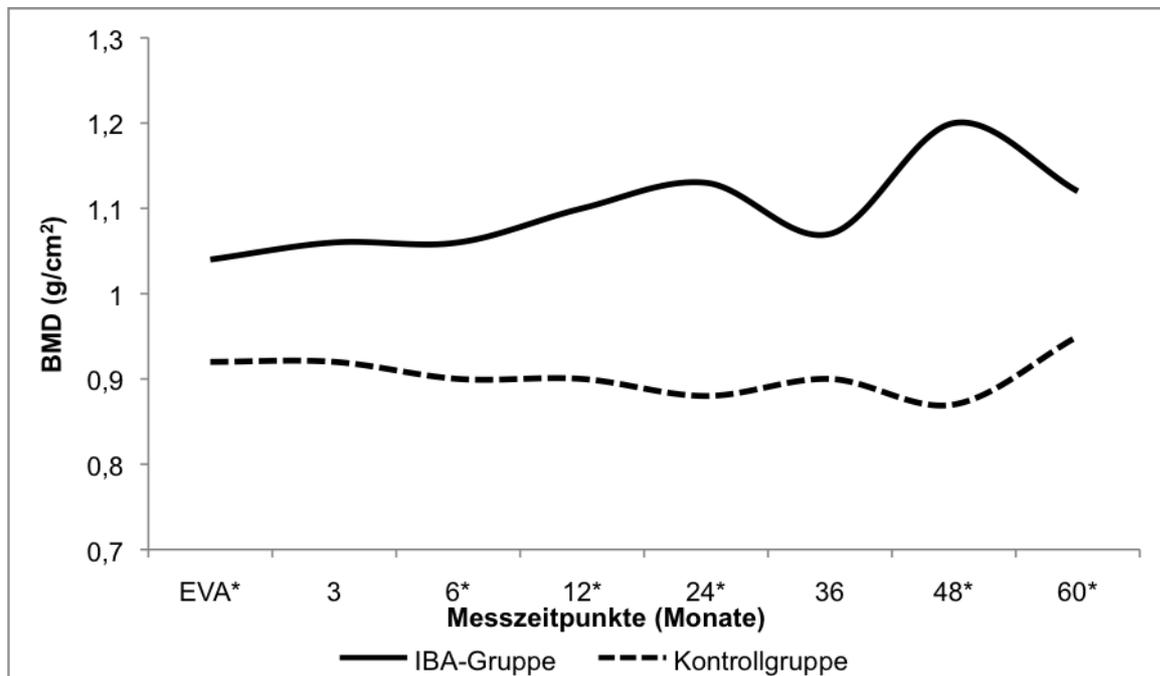


Abbildung 2 BMD im Bereich LWS im Verlauf

Die absoluten Knochenmineraldichtewerte im Bereich der LWS zeigen im Langzeitverlauf einen positiven Trend (Abbildung 2). Die Evaluierungsdaten unterscheiden sich signifikant zwischen den Gruppen ($1,04 \pm 0,17$ vs. $0,92 \pm 0,18$; $p=0,012^*$). 3 Monate nach LTX nahm die BMD der IBA-Gruppe zu ($1,06 \pm 0,11$ vs. $0,92 \pm 0,16$; $p=0,080$). Nach 6 Monaten war ein signifikanter Anstieg der Knochenmineraldichte der IBA-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nachweisbar ($1,06 \pm 0,17$ vs. $0,90 \pm 0,10$; $p=0,019^*$). Zum Messzeitpunkt 12 Monate ($1,10 \pm 0,16$ vs. $0,90 \pm 0,18$; $p \leq 0,001^*$) und 24 Monate nach LTX bleibt dieser Trend bestehen ($1,13 \pm 0,15$ vs. $0,88 \pm 0,18$; $p \leq 0,001^*$). 36 Monate nach LTX unterscheiden sich die BMD-Werte der Gruppen nicht signifikant voneinander ($1,07 \pm 0,10$ vs. $0,90 \pm 0,18$; $p=0,109$). Zum Zeitpunkt 48 Monate steigt die lumbale Knochenmineraldichte signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe ($1,20 \pm 0,19$ vs. $0,87 \pm 0,16$; $p \leq 0,001^*$). Dieser signifikante Unterschied bleibt bis zum Ende der Beobachtungszeit von 60 Monaten nach LTX bestehen ($1,12 \pm 0,14$ vs. $0,95 \pm 0,21$; $p=0,016^*$). Innerhalb der IBA-Gruppe zeigen sich signifikante Unterschiede zur Evaluationsmessung ab Messung 6 Monate nach LTX (6 Mo: $p=0,013^*$; 12 Mo: $p=0,008^*$; 24 Mo: $p=0,008^*$; 36 Mo: $p=0,021^*$; 48 Mo: $p=0,001^*$; 60 Mo: $p=0,009^*$).

5.1.3 Prozentuale Veränderung der BMD im Bereich LWS

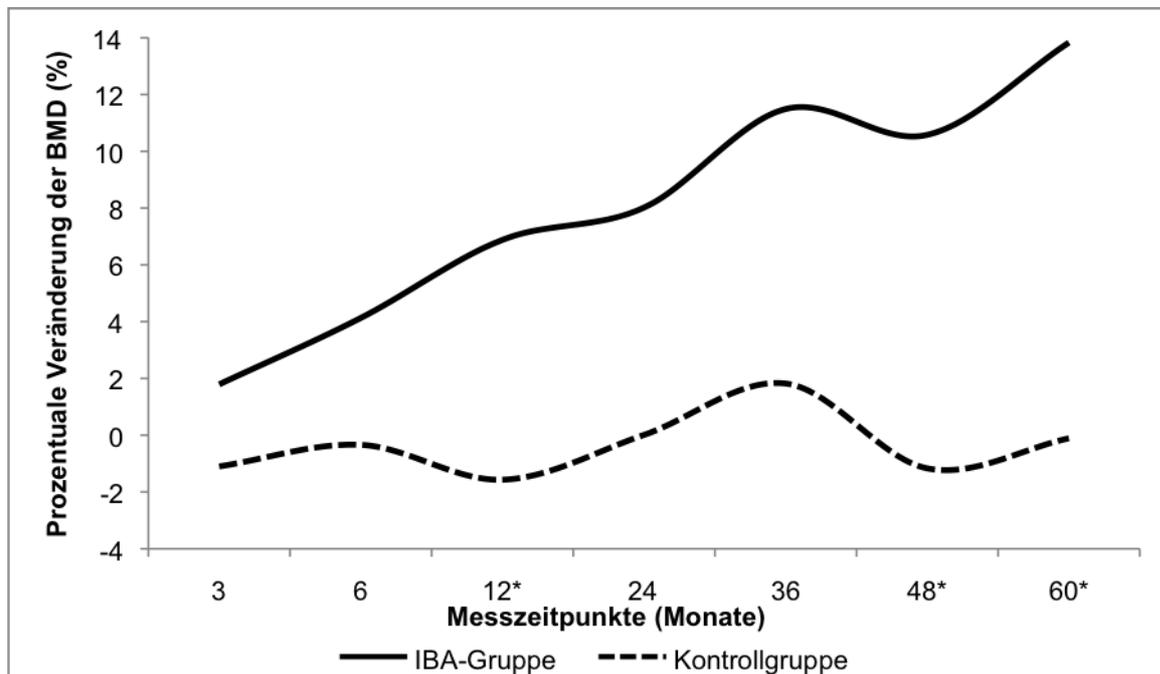


Abbildung 3 Prozentuale Veränderung der lumbalen BMD im Verlauf

Die Abbildung 3 zeigt die prozentuale Veränderung der lumbalen BMD im Vergleich zur Evaluationsmessung. Da sich die Ergebnisse prozentual auf den Evaluationswert beziehen, ist der BMD-Wert vor LTX in Abbildung 2 nicht angegeben. Die IBA-Gruppe zeigt im Langzeitverlauf einen stetigen Anstieg der BMD. 3 Monate (1,79%±6,79% vs. -1,10%±3,38%; p=0,365) und 6 Monate nach LTX ist kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen (4,13%±9,32% vs. -0,34%±6,99%; p=0,244). 12 Monate nach LTX steigt die BMD der IBA-Gruppe prozentual im Vergleich zur Evaluationsmessung signifikant und die der Kontrolle sinkt unter den Ausgangswert (6,88%±9,90% vs. -1,57% ±11,64%; p=0,019*). Zum Zeitpunkt 24 Monate (8,02%±14,06% vs. 0,01%±9,83%; p=0,077) und 36 Monate (11,49%±9,01% vs. 1,82%±8,73%; p=0,088) nach LTX nimmt die BMD in beiden Gruppen prozentual zu. 48 Monate nach LTX sinkt die BMD signifikant weniger in der IBA-Gruppe als in der Kontrolle (10,58%±9,68% vs. -1,17%±11,88%; p=0,008*). Nach 60 Monaten lässt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen (13,83%±18,43% vs. -0,11% ±9,13%; p=0,036*).

5.1.4 T-Score im Bereich LWS

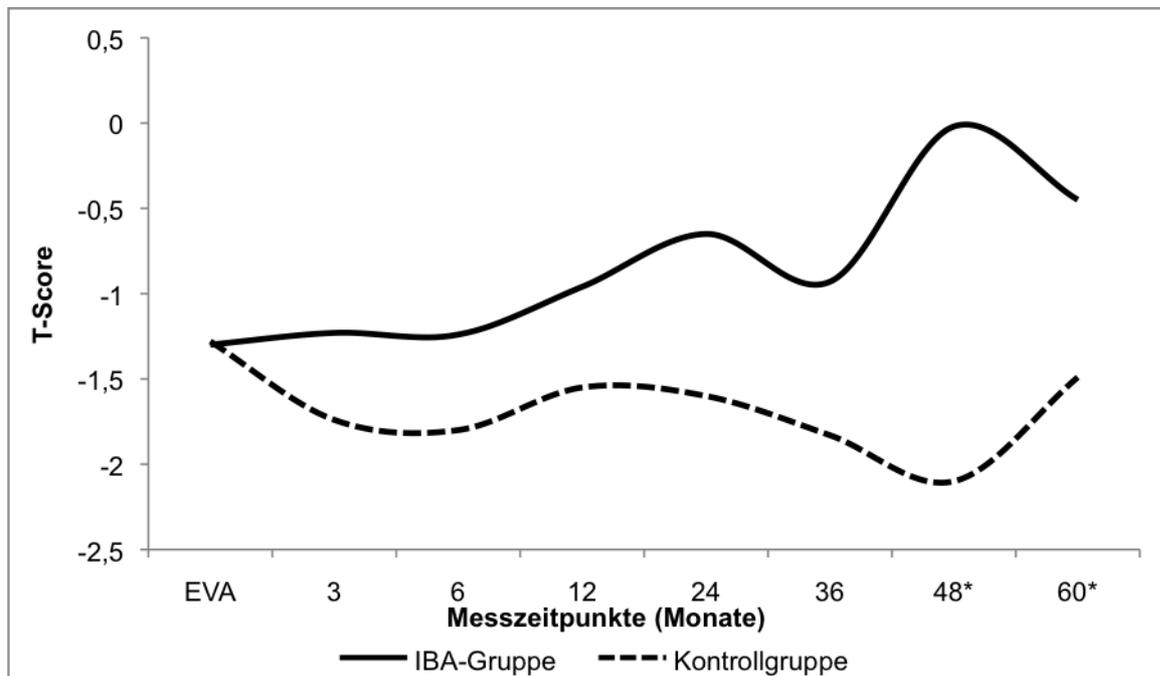


Abbildung 4 T-Score im Bereich LWS im Verlauf

Abbildung 4 stellt die T-Scores der LWS im Posttransplantationszeitraum dar. Die lumbalen T-Scores zum Evaluationszeitpunkt unterscheiden sich zwischen den Gruppen nicht ($-1,30 \pm 1,33$ vs. $-1,28 \pm 1,59$; $p=0,965$). 3 Monate nach LTX sinkt der T-Score der Kontrolle im Vergleich zur IBA-Gruppe nicht signifikant ($-1,23 \pm 1,40$ vs. $-1,74 \pm 0,92$; $p=0,489$). Nach 6 Monaten bleibt der T-Score in beiden Gruppen stabil ($-1,24 \pm 1,43$ vs. $-1,80 \pm 0,81$; $p=0,453$). Der T-Score steigt bis 24 Monate nach LTX nicht signifikant an (12 Mo: $-0,96 \pm 1,34$ vs. $-1,55 \pm 1,67$; $p=0,191$; 24 Mo: $-0,65 \pm 1,31$ vs. $-1,60 \pm 1,96$; $p=0,187$). Nach einem Abfall der Knochenmineraldichte zum Zeitpunkt 36 Monate ($-0,93 \pm 0,87$ vs. $-1,83 \pm 2,13$; $p=0,695$), zeigt sich ein signifikanter Unterschied der T-Scores im Verlauf 48 Monate ($-0,02 \pm 1,58$ vs. $-2,10 \pm 1,65$; $p=0,006^*$) und 60 Monate nach LTX ($-0,45 \pm 0,89$ vs. $-1,49 \pm 1,48$; $p=0,020^*$). Innerhalb der IBA-Gruppe konnte im Vergleich zur Evaluationsmessung ein signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt 12 Monate ($p=0,047^*$), 24 Monate ($p=0,013^*$), 36 Monate ($p=0,011^*$), 48 Monate ($p<0,001^*$) und 60 Monate ($p=0,006^*$) erreicht werden.

5.1.5 BMD im Bereich PF

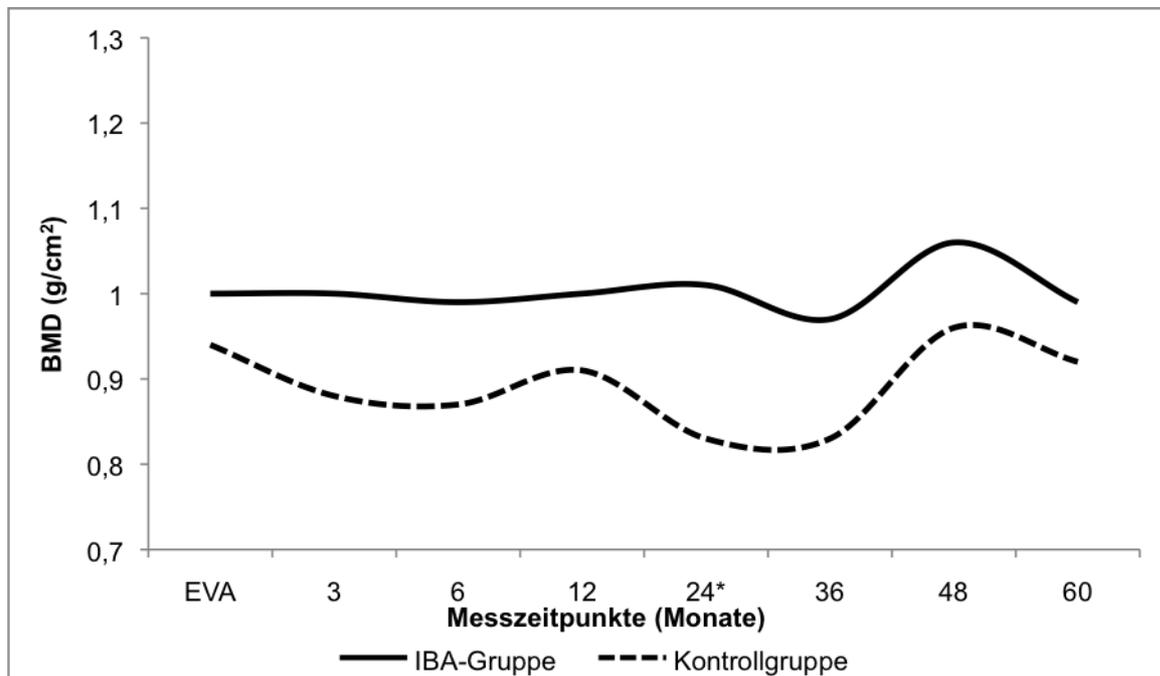


Abbildung 5 BMD im Bereich PF im Verlauf

Die Knochenmineraldichte im Bereich des proximalen Gesamtfemur bleibt in der IBA-Gruppe über den gesamten Beobachtungszeitraum im Vergleich zur Kontrolle erhöht (Abbildung 5). Zur Evaluation unterscheiden sich die Knochenmineraldichten der Gruppen nicht ($1,00 \pm 0,15$ vs. $0,94 \pm 0,15$; $p=0,117$). Zum Zeitpunkt 3 Monate ($1,00 \pm 0,13$ vs. $0,88 \pm 0,14$; $p=0,077$), 6 Monate ($0,99 \pm 0,15$ vs. $0,87 \pm 0,15$; $p=0,091$) und 12 Monate nach LTX ($1,00 \pm 0,11$ vs. $0,91 \pm 0,21$; $p=0,196$) konnte zwischen den Gruppen statistisch kein signifikanter Unterschied in der Knochenmineraldichte nachgewiesen werden. Nach 24 Monaten weisen die Patienten der IBA-Gruppe signifikant höhere Werte auf als die Kontrolle ($1,01 \pm 0,13$ vs. $0,83 \pm 0,17$; $p=0,012^*$). 36 Monate nach LTX hat die IBA-Gruppe erstmals einen Verlust an Knochenmineraldichte im Bereich des proximalen Gesamtfemur zu verzeichnen ($0,97 \pm 0,09$ vs. $0,83 \pm 0,11$; $p=0,063$). Im Verlauf nehmen beide Gruppen an Knochenmineraldichte zu ($1,06 \pm 0,13$ vs. $0,96 \pm 0,13$; $p=0,057$). 60 Monate nach LTX nähern sich die Werte den Evaluationswerten an ($0,99 \pm 0,14$ vs. $0,92 \pm 0,12$; $p=0,210$). Innerhalb der IBA-Gruppe ist zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zum Evaluationsmesswert messbar.

5.1.6 Prozentuale Veränderung der BMD im Bereich PF

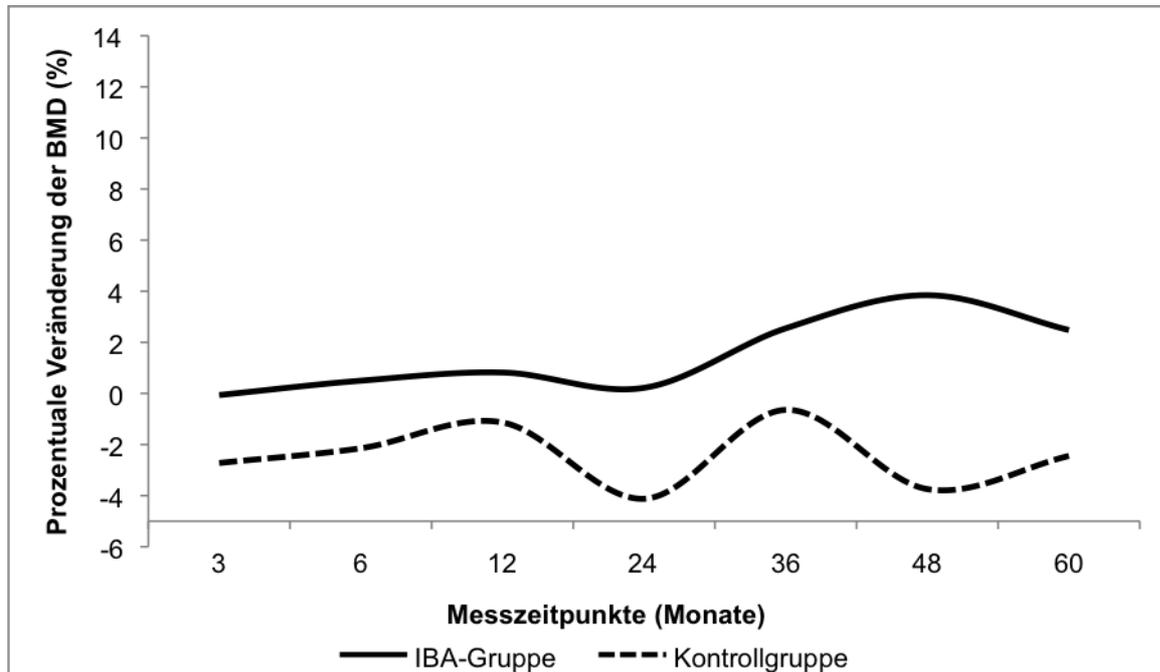


Abbildung 6 Prozentuale Veränderungen der femoralen BMD im Verlauf

Da sich die Ergebnisse prozentual auf den Evaluationswert beziehen, ist der BMD-Wert vor LTX in Abbildung 6 nicht angegeben. Die Knochenmineraldichte der IBA-Gruppe nimmt im Verlauf von 60 Monaten tendenziell zu (Abbildung 6). 3 Monate nach LTX verliert die Kontrollgruppe an Knochenmineraldichte im Bereich des proximalen Gesamtfemur ($-0,06\% \pm 5,67\%$ vs. $-2,72\% \pm 4,31\%$; $p=0,332$). Bis 12 Monate nach LTX nehmen beide Gruppen an Knochenmineraldichte prozentual zum Evaluationswert zu (6 Mo: $0,50\% \pm 9,33\%$ vs. $-2,15\% \pm 4,98\%$; $p=0,546$; 12 Mo: $0,82\% \pm 8,08\%$ vs. $-1,14\% \pm 5,17\%$; $p=0,649$). Zum Zeitpunkt 24 Monate verlieren beide Gruppen an Knochenmineraldichte und die Kontrollgruppe bleibt weiterhin unterhalb des Evaluationswertes ($0,22\% \pm 8,30\%$ vs. $-4,12\% \pm 7,63\%$; $p=0,297$). 36 Monate ($2,55\% \pm 4,07\%$ vs. $-0,64\% \pm 6,29\%$; $p=0,369$) und 48 Monate ($3,84\% \pm 7,29\%$ vs. $-3,75\% \pm 11,86\%$; $p=0,064$) nach LTX legt die IBA-Gruppe weiter an Knochenmineraldichte zu. Nach 60 Monaten bleibt die Knochenmineraldichte der IBA-Gruppe oberhalb des Evaluationswertes stabil ($2,48\% \pm 10,07\%$ vs. $-2,45\% \pm 13,90\%$; $p=0,335$). Die Kontrollgruppe erreicht zu keinem Zeitpunkt ihren Evaluationswert. Zu keinem Messzeitpunkt besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

5.1.7 T-Score im Bereich PF

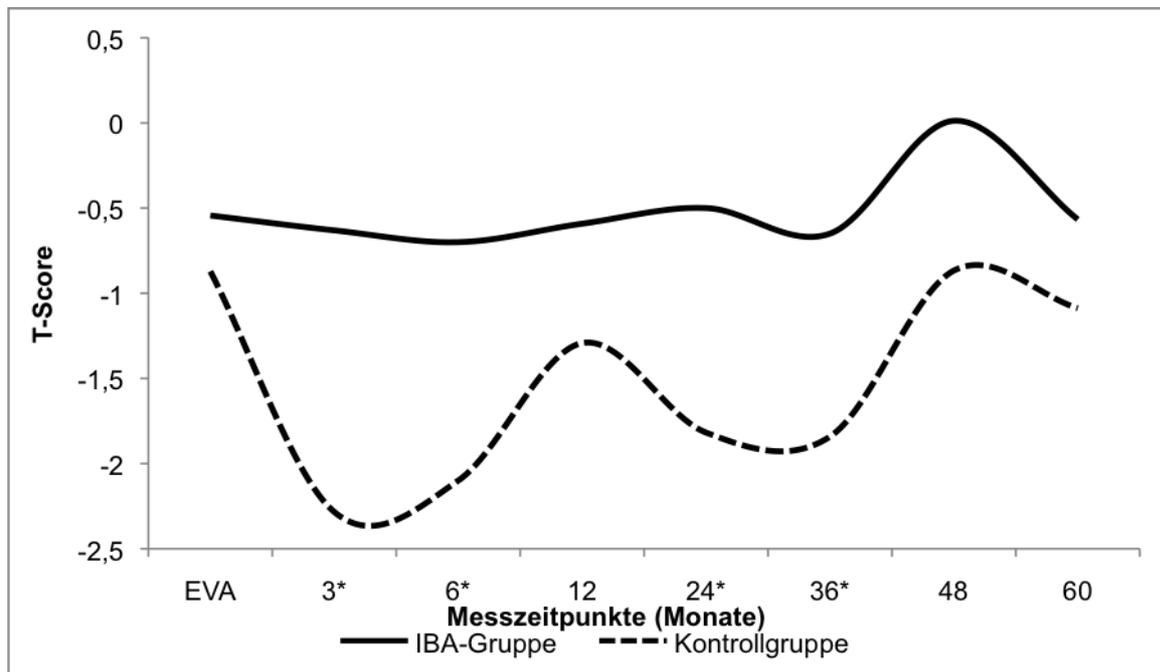


Abbildung 7 T-Score im Bereich PF im Verlauf

Abbildung 7 stellt die T-Scores der IBA- und Kontrollgruppe im Verlauf grafisch dar. Die T-Scores zur Evaluationsmessung unterscheiden sich zwischen den Gruppen nicht signifikant ($-0,54 \pm 1,17$ vs. $-0,87 \pm 1,11$; $p=0,252$). 3 Monate nach LTX fällt der T-Score der Kontrolle signifikant ab im Vergleich zur IBA-Gruppe ($-0,63 \pm 1,08$ vs. $-2,28 \pm 1,28$; $p=0,005^*$). Dieser signifikante Unterschied bleibt zum Messzeitpunkt von 6 Monaten bestehen ($-0,70 \pm 1,12$ vs. $-2,10 \pm 1,37$; $p=0,018^*$). 12 Monate nach LTX nehmen beide an Knochenmineraldichte zu ($-0,59 \pm 0,92$ vs. $-1,29 \pm 1,34$; $p=0,195$). Nach 24 Monaten stellt sich erneut ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen dar ($-0,50 \pm 1,07$ vs. $-1,82 \pm 1,30$; $p=0,023^*$). Zum Zeitpunkt 36 Monate nach LTX verlieren beide Gruppen an Knochenmineraldichte im Bereich des proximalen Gesamtfemur ($-0,65 \pm 0,39$ vs. $-1,84 \pm 0,73$; $p=0,018^*$). Diesem Verlust steht ein Zuwachs 48 Monate nach LTX entgegen ($0,01 \pm 0,96$ vs. $-0,79 \pm 0,89$; $p=0,091$). 60 Monate nach LTX erfahren beide Gruppen einen Abfall des T-Scores ($-0,57 \pm 0,99$ vs. $-1,09 \pm 1,03$; $p=0,222$). Innerhalb der IBA-Gruppe besteht nur zum Zeitpunkt 48 Monate ein signifikanter Unterschied zum Evaluationswert ($p=0,037^*$).

5.2 Osteoporose und Frakturen

5.2.1 IBA- und Kontrollgruppe

5.2.1.1 Osteoporose vor und bis 5 Jahre nach Transplantation

Die Osteoporose kann mittels DXA-Messung der Knochenmineraldichte (g/cm^2) diagnostiziert werden. Die WHO definiert hier die Osteoporose als eine osteodensitometrisch gemessene Knochenmineraldichte mit $<-2,5$ SD von der mittleren BMD junger erwachsener Kontrollpersonen. Dies entspricht einem deutlich erhöhten Frakturrisiko. Ein T-Score von $<-1,0$ SD entspricht einer osteopenischen Knochenmineraldichte mit erhöhten Frakturrisiko. Die Messungen wurden im Bereich der Lendenwirbelsäule und proximalen Gesamtfemur durchgeführt.

Die folgenden statistischen Auswertungen wurden mittels Chi-Quadrat-Test berechnet. Wiesen $>20\%$ der Felder in den Kreuztabellen eine erwartete Häufigkeit von <5 auf, wurde Fisher's Exakter Test verwandt. Wenn nicht anders beschrieben, meinen die in Klammern aufgeführten statistischen Vergleiche stets die Werte der IBA-Gruppe und der Kontrollgruppe zum gleichen Messzeitpunkt.

5.2.1.1.1 LWS

Abbildung 8 stellt die Verteilung der verschiedenen Knochenmineraldichtebefunde in den Gruppen dar. Zu jedem Messzeitpunkt sind die Werte im direkten Vergleich zu den Gruppen angeführt. Die Messbefunde zum Zeitpunkt der Evaluation zur LTX ergaben in der Mehrzahl innerhalb der IBA-Gruppe eine lumbale Osteopenie (62,5% vs. 38,2%; $p=0,037^*$). Im Vergleich dazu war die Verteilung der Normalbefunde und Osteopenien in der Kontrollgruppe mit jeweils 38,2% ausgeglichen. 3 Patienten der IBA-Gruppe und 8 Patienten der Kontrollgruppe wiesen eine osteoporotische Knochenmineraldichte im Bereich der LWS auf (7,5% vs. 23,5%; $p=0,053$).

1 Jahr nach LTX lag die Osteoporoseprävalenz in der IBA-Gruppe unverändert bei 7,5% und in der Kontrollgruppe unverändert bei 23,5% (7,5% vs. 23,5%; $p=0,053$). Der Anteil an Normalbefunden nahm in der IBA-Gruppe von 30,0% vor LTX auf 42,5% zu und gleichzeitig sank die Osteopeniehäufigkeit von 62,5% auf 50,0%. 2 Jahre nach LTX wiesen 45,0% der IBA-Gruppe und 41,2% der Kontrollgruppe eine lumbale Osteopenie auf (45% vs. 41,2%; $p=0,741$). Bis 3 Jahre nach LTX zeigten

sich keine weiteren signifikanten Unterschiede im Auftreten von Osteopenie und Osteoporose in den Gruppen. 4 Jahre nach LTX zeigte die IBA-Gruppe signifikant niedrigere Osteopenieraten als die Kontrollgruppe (20,0% vs. 44,1%; $p=0,025^*$) und einen statistisch signifikant höheren Anteil an Normalbefunden im Bereich der LWS im Vergleich zur Kontrollgruppe (75,0% vs. 38,2%; $p=0,001^*$). Der Anteil an osteoporotischer Knochenmikrostruktur war innerhalb der Kontrollgruppe tendentiell höher als innerhalb der IBA-Gruppe aber nicht signifikant (5,0% vs. 17,6%; $p=0,132$). Die Anzahl an Patienten mit osteoporotischer Knochenmineraldichte unterschieden sich zum Messzeitpunkt 5 Jahre signifikant voneinander bei Betrachtung beider Gruppen (2,5% vs. 17,6%; $p=0,043^*$). Es lagen weniger osteopenische Knochenmineraldichtebefunde 5 Jahre nach LTX in der IBA-Gruppe als in der Kontrollgruppe vor (22,5% vs. 41,2%; $p=0,084$). 5 Jahre nach LTX zeigten die Patienten der IBA-Gruppe in der Mehrheit einen Normalbefund und unterschieden sich damit signifikant von den Patienten ohne Ibandronattherapie (75,0% vs. 41,2%; $p=0,003^*$).

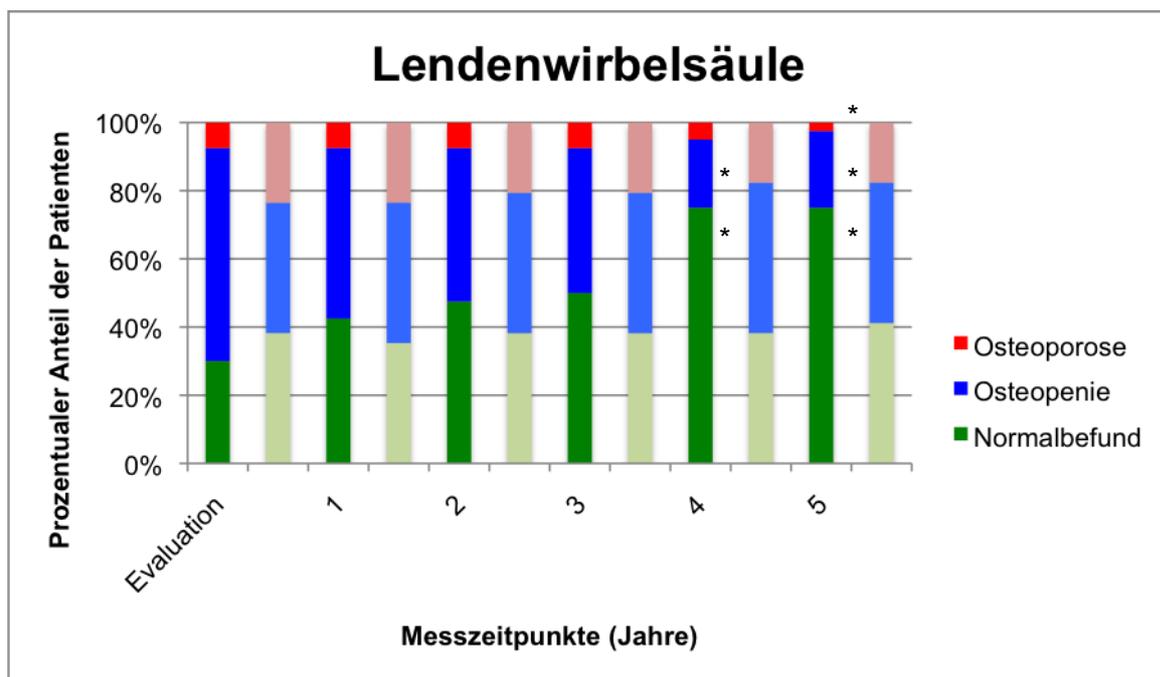


Abbildung 8 DXA-Befunde IBA-Gruppe vs. Kontrollgruppe

5.2.1.1.2 PF

Abbildung 9 stellt die Verteilung der verschiedenen Knochenmineraldichtebefunde in den Gruppen dar. Zu jedem Messzeitpunkt sind die Werte im direkten Vergleich zu den Gruppen angeführt.

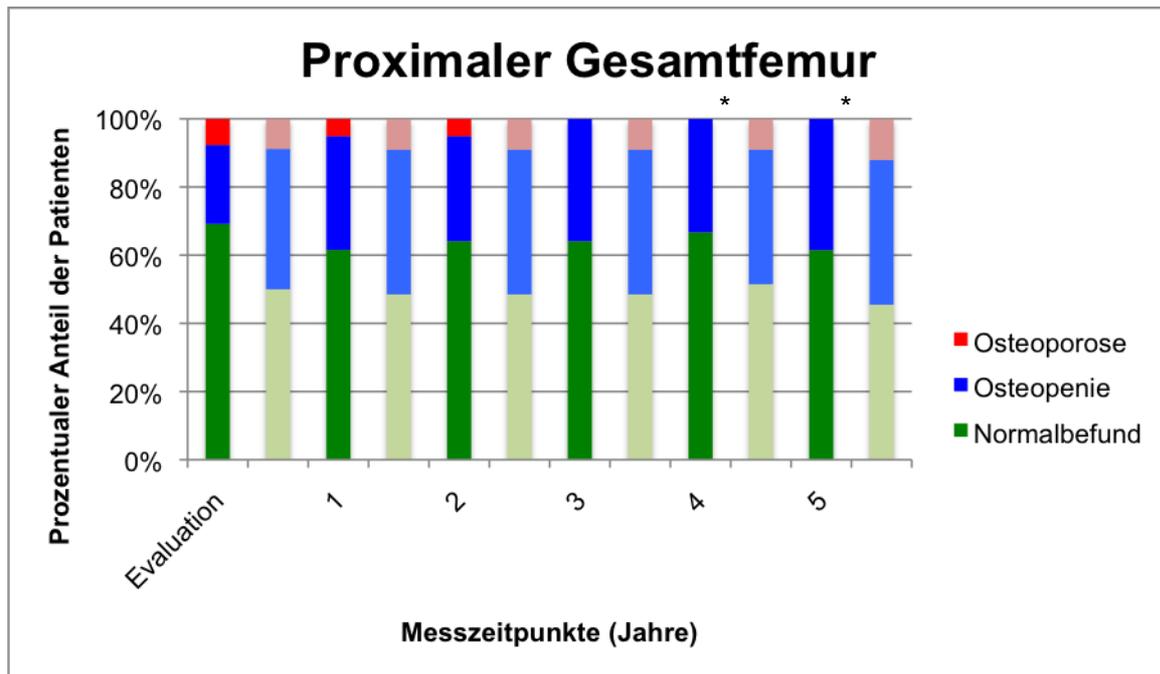


Abbildung 9 DXA-Befunde IBA-Gruppe vs. Kontrollgruppe

Zum Zeitpunkt der Evaluation zeigte die Mehrheit der Patienten der IBA-Gruppe und der Kontrollgruppe Normalbefunde (69,2% vs. 51,5%; $p=0,124$). Osteopenische Knochenmineraldichtebefunde traten tendentiell häufiger in der Kontrollgruppe als in der IBA-Gruppe auf (23,1% vs. 39,4%; $p=0,134$). Die Anteile osteoporotischer Knochenmineraldichten unterschieden sich vor LTX zwischen den Gruppen nicht (7,7% vs. 9,1%; $p=1,000$). 1 Jahr nach Transplantation erfuhr sowohl die IBA-Gruppe einen leichten Abfall an Normalbefunden von 69,2% auf 61,5%, als auch die Kontrollgruppe von 51,5% auf 48,5%. Gleichzeitig nahm der Anteil an Osteopenien von 23,1% vor LTX auf 33,3% 1 Jahr nach LTX in der IBA-Gruppe und von 39,4% auf 42,4% in der Kontrollgruppe zu. 2 Jahre nach LTX zeigte sich statistisch kein Unterschied in der Häufigkeit eines Normalbefundes (64,1% vs. 48,5%; $p=0,182$), einer Osteopenie (30,8% vs. 42,4%; $p=0,305$) oder Osteoporose (5,1% vs. 9,1%; $p=0,655$) zwischen den Gruppen. Nach 3 Jahren hatte kein Patient der IBA-Gruppe, jedoch 9,1% der Patienten der Kontrollgruppe, eine femorale Osteoporose (0,0% vs. 9,1%; $p=0,091$).

Im Langzeitverlauf bis 5 Jahre nach LTX war kein statistischer Unterschied im Auftreten von Normalbefunden und Osteopenien zwischen den Gruppen auszumachen. Osteoporotische Knochenmineraldichtewerte traten im Patientenkollektiv ohne Ibandronattherapie 4 Jahre (0,0% vs. 9,1%; $p=0,091$) und 5 Jahre (0,0% vs. 12,1%; $p=0,040^*$) nach LTX signifikant häufiger auf als in der IBA-Gruppe.

5.2.1.2 Frakturen bis 5 Jahre nach Transplantation

Frakturen (n)	IBA-Gruppe	Kontrollgruppe	P-Wert
Peripher	0	7	0,002*
Zentral	2	7	0,036*
Gesamt	2	14	0,001*

Tabelle 3 Pathologische Knochenfrakturen

Die statistische Analyse in Tabelle 3 wurde aufgrund der kleinen Fallzahlen mittels Exakten Test nach Fisher durchgeführt. Im Zeitraum von 5 Jahren nach LTX traten 2 pathologische zentrale Frakturen bei Patienten der IBA-Gruppe auf (5,0%). Beide Frakturen traten innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation auf. Eine Fraktur ereignete sich bereits in den ersten 3 Monaten nach LTX. 11 Patienten der Kontrollgruppe erlitten mindestens eine Fraktur im beobachteten Zeitraum. Die Frakturrate betrug in dieser Gruppe 42,4%. Die Auswertung ergab, dass 4 Patienten eine periphere, 4 Patienten eine zentrale und weitere 3 Patienten sowohl eine periphere als auch eine zentrale pathologische Fraktur nach LTX aufwiesen. Die statistische Analyse mittels Exakten Test nach Fisher ergab einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Frakturen zwischen den Gruppen im beobachteten Zeitraum ($p=0,001^*$). Hinsichtlich der Lokalisation der Frakturen konnte auch eine Signifikanz ausgemacht werden (peripher: $p=0,002^*$; zentral: $p=0,036^*$). Patienten ohne Ibandronattherapie hatten ein 10,45-faches Frakturrisiko gegenüber der IBA-Gruppe (Relatives Risiko: 10,450; KI: 2,108; 51,810).

Die Verteilung des Geschlechts auf das Frakturvorkommen wurde ebenfalls mittels Exakten Test nach Fisher berechnet (Tabelle 4). Alle Frakturen der IBA-Gruppe traten bei männlichen Patienten auf. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Geschlechts und des Auftretens von Frakturen innerhalb der IBA-Gruppe ($p=1,000$). 85,7% der Frakturen der Kontrollgruppe fielen auf das männ-

liche Geschlecht und traten signifikant häufiger auf als bei weiblichen Patienten der Gruppe ($p=0,047^*$).

Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Frakturhäufigkeit der männlichen Patienten zwischen IBA-Gruppe und Kontrollgruppe (2 vs. 12; $p<0,001^*$). Betrachtet man die einzelnen Frakturen differenziert, so zeigten sich außerdem signifikante Unterschiede in dem Auftreten von peripheren Frakturen (0 vs. 6; $p=0,002^*$) und zentralen Frakturen (2 vs. 6; $p=0,041^*$).

Die Anzahl der Frakturen der weiblichen Patientenpopulation unterschied sich zwischen den Gruppen nicht ($p=1,000$). Bei Betrachtung beider Gruppen konnte hinsichtlich des Geschlechts und der Frakturhäufigkeit kein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=1,000$).

Geschlecht	Weiblich			Männlich		
	IBA	Kontrolle	P-Wert	IBA	Kontrolle	P-Wert
Frakturen (n)						
Peripher	0	1	1,000	0	6	0,002*
Zentral	0	1	1,000	2	6	0,041*
Gesamt	0	2	1,000	2	12	<0,001*

Tabelle 4 Verteilung der Frakturen auf das Geschlecht

Bei Betrachtung des Alters zum Zeitpunkt der Transplantation zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen ($53,6\pm 8,8$ vs. $52,0\pm 11,4$; $p=0,506$). Beide Gruppen differierten in Frakturvorkommen. Patienten der IBA-Gruppe, die eine Fraktur im Posttransplantationszeitraum erlitten, wurden tendentiell aber nicht statistisch signifikant im höheren Alter transplantiert ($58,5\pm 3,5$ vs. $50,9\pm 11,6$; $p=0,391$).

5.3 Laborwerte

5.3.1 Parathormon

Vergleicht man die Parathormonspiegel zwischen IBA- und Kontrollgruppe im Plasma, zeigte sich kein signifikanter Unterschied zum Zeitpunkt der Evaluation (Tabelle 5; $31,07 \pm 23,66$ vs. $49,12 \pm 48,40$; $p=0,133$). Betrachtet man den Verlauf der Plasmaspiegel im Posttransplantationszeitraum, zeigten sich signifikante Unterschiede zum Zeitpunkt 48 und 60 Monate nach LTX im Vergleich zur Evaluation. Innerhalb der IBA-Gruppe unterschieden sich die Werte 48 und 60 Monate signifikant voneinander ($39,99 \pm 15,26$ vs. $48,04 \pm 15,82$; $p=0,002^*$).

PARATHORMON (ng/l)	Mittelwert \pm SD	P-Wert (T-Test)
EVA	$31,07 \pm 23,66$	0,133
48 Mo	$39,99 \pm 15,26$	0,022*
60 Mo	$48,04 \pm 15,82$	0,046*

Tabelle 5 Parathormon der IBA-Gruppe (Norm: 17,3-72,9 ng/l)

5.3.2 25-Hydroxy-Vitamin-D

Zum Zeitpunkt der Evaluation unterschieden sich die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel der IBA-Gruppe und Kontrollgruppe im Serum signifikant voneinander ($31,79 \pm 22,25$ vs. $18,89 \pm 18,21$; $p=0,043^*$). Im Langzeitverlauf unterschieden sich die Werte der IBA-Gruppe 48 ($106,56 \pm 52,81$ vs. $31,79 \pm 22,25$; $p < 0,001^*$) und 60 Monate ($105,13 \pm 42,46$ vs. $31,79 \pm 22,25$; $p < 0,001^*$) signifikant vom Evaluationswert (Tabelle 6). Im Vergleich der Werte 48 und 60 Monate konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,841$).

25-HYDROXY-VIT-D (nmol/l)	Mittelwert \pm SD	P-Wert (T-Test)
EVA	$31,79 \pm 22,25$	0,043*
48 Mo	$106,56 \pm 52,81$	$< 0,001^*$
60 Mo	$105,13 \pm 42,46$	$< 0,001^*$

Tabelle 6 25-Hydroxy-Vit-D der IBA-Gruppe (Norm: 25-150 nmol/l)

5.3.3 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D

IBA- und Kontrollgruppe unterschieden sich im 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel bereits vor Transplantation signifikant voneinander (Tabelle 7; $60,85 \pm 40,21$ vs. $32,46 \pm 14,40$; $p=0,001^*$). Im Verlauf nach Transplantation unterschieden sich die Evaluationsmesswerte der IBA-Gruppe signifikant zum Messzeitpunkt 48 ($81,44 \pm 36,50$ vs. $60,85 \pm 40,21$; $p=0,008^*$) und 60 Monate ($84,97 \pm 36,65$ vs. $60,85 \pm 40,21$; $p=0,005^*$) nach LTX. Die Messwerte 48 und 60 Monate unterschieden sich nicht voneinander ($81,44 \pm 36,50$ vs. $84,97 \pm 36,65$; $p=0,524$).

1,25-DIHYDROXY-VIT-D (pmol/l)	Mittelwert± SD	P-Wert (T-Test)
EVA	$60,85 \pm 40,21$	0,001*
48 Mo	$81,44 \pm 36,50$	0,008*
60 Mo	$84,97 \pm 36,65$	0,005*

Tabelle 7 1,25-Dihydroxy-Vit-D der IBA-Gruppe (Norm: 93-193 pmol/l)

5.3.4 Ostase

Zur Evaluation unterschieden sich IBA- und Kontrollgruppe in den Ostase-Werten im Serum nicht (Tabelle 8; $19,08 \pm 8,37$ vs. $20,95 \pm 11,86$; $p=0,698$). 3 Monate nach LTX sank die Ostase der IBA-Gruppe signifikant im Vergleich zum Ausgangswert ($10,94 \pm 6,68$ vs. $19,08 \pm 8,37$; $p<0,001^*$). Im weiteren Verlauf stieg die Ostase leicht an, erreichte aber zu keinem Zeitpunkt den Evaluationswert (6 Monate: $14,11 \pm 6,29$ vs. $19,08 \pm 8,37$; $p<0,001^*$; 12 Monate: $15,79 \pm 10,30$ vs. $19,08 \pm 8,37$; $p=0,014^*$).

OSTASE (µg/l)	Mittelwert± SD	P-Wert (T-Test)
EVA	$19,08 \pm 8,37$	0,698
3 Mo	$10,94 \pm 6,68$	<0,001*
6 Mo	$14,11 \pm 6,29$	<0,001*
12 Mo	$15,79 \pm 10,30$	0,014*
48 Mo	$10,04 \pm 4,15$	<0,001*
60 Mo	$12,75 \pm 5,78$	0,001*

Tabelle 8 Ostase der IBA-Gruppe (Norm: 8-16,6 µg/l)

Im Langzeitverlauf 48 Monate und 60 Monate nach LTX waren die Ostasewerte der IBA-Gruppe signifikant niedriger als ihr Evaluationswert (48 Monate: $10,04 \pm 4,15$ vs. $19,08 \pm 8,37$; $p < 0,001^*$; 60 Monate: $12,75 \pm 5,78$ vs. $19,08 \pm 8,37$; $p = 0,001^*$). Vergleicht man die Ostase-Spiegel im Verlauf miteinander, war dieser zum Zeitpunkt 6 Monate signifikant niedriger als 3 Monate nach LTX ($10,94 \pm 6,68$ vs. $14,11 \pm 6,29$; $p = 0,047^*$). 12 Monate nach LTX haben sich die Ostase-Spiegel der IBA-Gruppe nicht verändert ($14,11 \pm 6,29$ vs. $15,79 \pm 10,30$; $p = 0,444$). Die Ostase ist vom Messzeitpunkt 12 Monate zum Messzeitpunkt 48 Monate nach LTX signifikant gesunken ($15,79 \pm 10,30$ vs. $10,04 \pm 4,15$; $p = 0,013^*$). Außerdem unterschieden sich die Ostase-Werte in der IBA-Gruppe von Messzeitpunkt 60 Monate signifikant von den Befunden des Vorjahres ($10,04 \pm 4,15$ vs. $12,75 \pm 5,78$; $p = 0,002^*$).

5.3.5 Osteocalcin

Das Osteocalcin der IBA-Gruppe und der Kontrollgruppe unterschieden sich zum Evaluationszeitpunkt signifikant voneinander (Tabelle 9; $14,02 \pm 9,13$ vs. $6,30 \pm 2,97$; $p < 0,001^*$). 48 Monate nach LTX zeigten die Osteocalcin-Werte der IBA-Gruppe nur geringe Unterschiede zur Ausgangsmessung ($17,23 \pm 4,59$ vs. $14,02 \pm 9,13$; $p = 0,841$). Nach 60 Monaten hingegen war ein signifikanter Unterschied auszumachen ($26,81 \pm 12,36$ vs. $14,02 \pm 9,13$; $p < 0,001^*$). Vergleicht man die Messwerte 48 Monate und 60 Monate miteinander, so waren die Messungen 60 Monate nach LTX signifikant höher als ein Jahr zuvor ($17,23 \pm 4,59$ vs. $26,81 \pm 12,36$; $p < 0,001^*$).

OSTEOCALCIN (ng/ml)	Mittelwert \pm SD	P-Wert (T-Test)
EVA	$14,02 \pm 9,13$	$< 0,001^*$
48 Mo	$17,23 \pm 4,59$	0,841
60 Mo	$26,81 \pm 12,36$	$< 0,001^*$

Tabelle 9 Osteocalcin der IBA-Gruppe (Norm: 9,9-27 ng/ml)

5.3.6 Crosslinks

5.3.6.1 Pyridinolin

Die IBA-Gruppe zeigte vor LTX einen mittleren Pyridinolin-Wert im Urin von $243,50 \pm 159,97 \mu\text{g/g Crea}$ (Tabelle 10). 3 Monate nach LTX stieg dieser nahezu signifikant an ($400,90 \pm 330,87$ vs. $243,50 \pm 159,97$; $p=0,078$). Nach 6 Monaten sank er, blieb jedoch bis 12 Monate über den Evaluationswert (6 Mo: $355,88 \pm 239,39$ vs. $243,50 \pm 159,97$; $p=0,102$; 12 Mo: $266,87 \pm 190,82$ vs. $243,50 \pm 159,97$; $p=0,717$). Im Langzeitverlauf 48 ($145,62 \pm 66,35$ vs. $243,50 \pm 159,97$; $p=0,031^*$) und 60 Monate ($166,90 \pm 50,39$ vs. $243,50 \pm 159,97$; $p=0,030^*$) nach LTX blieb das Pyridinolin der IBA-Gruppe nahezu konstant, aber signifikant niedriger als vor LTX.

PYRIDINOLIN ($\mu\text{g/g Crea}$)	Mittelwert \pm SD	P-Wert (T-Test)
EVA	$243,50 \pm 159,97$	-
3 Mo	$400,90 \pm 330,87$	0,078
6 Mo	$355,88 \pm 239,39$	0,102
12 Mo	$266,87 \pm 190,82$	0,717
48 Mo	$145,62 \pm 66,35$	0,031*
60 Mo	$166,90 \pm 50,39$	0,030*

Tabelle 10 Pyridinolin der IBA-Gruppe (Norm: 95-215 $\mu\text{g/g Crea}$)

Vergleicht man die Laborwerte in der IBA-Gruppe untereinander so zeigte sich ein nahezu signifikanter Abfall von Messwert 3 Monate zu Messwert 6 Monate ($400,90 \pm 330,87$ vs. $355,88 \pm 239,39$; $p=0,057$). Betrachtet man die Messwerte im weiteren Verlauf, zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Werten ($355,88 \pm 239,39$ vs. $266,87 \pm 190,82$; $p=0,001^*$; $266,87 \pm 190,82$ vs. $145,62 \pm 66,35$; $p < 0,001^*$; $145,62 \pm 66,35$ vs. $166,90 \pm 50,39$; $p=0,013^*$).

5.3.6.2 Desoxypyridinolin

Zum Zeitpunkt der Evaluation betrug der mittlere Desoxypyridinolin-Wert im Urin der IBA-Gruppe $33,61 \pm 23,12 \mu\text{g/g Crea}$ (Tabelle 11). 3 Monate nach LTX stieg das Desoxypyridinolin signifikant an ($48,06 \pm 34,45$ vs. $33,61 \pm 23,12$; $p=0,005^*$). Zum Messzeitpunkt 6 Monate fiel dieses leicht ab ($45,76 \pm 30,94$ vs. $33,61 \pm 23,12$; $p=0,015^*$). 12 Monate nach LTX unterschieden sich die Desoxypyridinolin-Werte im

Vergleich zur Evaluation kaum ($39,94 \pm 40,34$ vs. $33,61 \pm 23,12$; $p=0,268$). Im Langzeitverlauf 48 Monate ($18,30 \pm 5,54$ vs. $33,61 \pm 23,12$; $p < 0,001^*$) und 60 Monate nach LTX ($23,95 \pm 8,33$ vs. $33,61 \pm 23,12$; $p=0,001^*$) blieben die Desoxypyridinolin-Werte im Urin signifikant unter den Ausgangswerten. Vergleicht man die Messwerte mit dem jeweiligen vorhergehenden Befunden, so unterschieden sich die Werte zu 3, 6 und 12 Monaten kaum voneinander ($48,06 \pm 34,45$ vs. $45,76 \pm 30,94$; $p=0,482$; $45,76 \pm 30,94$ vs. $39,94 \pm 40,34$; $p=0,234$). Im Langzeitverlauf unterschieden sich die weiteren Befunde signifikant voneinander ($39,94 \pm 40,34$ vs. $18,30 \pm 5,54$; $p < 0,001^*$; $18,30 \pm 5,54$ vs. $23,95 \pm 8,33$; $p < 0,001^*$).

DESOXYPYRIDINOLIN ($\mu\text{g/g Crea}$)	Mittelwert \pm SD	P-Wert (T-Test)
EVA	$33,61 \pm 23,12$	-
3 Mo	$48,06 \pm 34,45$	0,005*
6 Mo	$45,76 \pm 30,94$	0,015*
12 Mo	$39,94 \pm 40,34$	0,268
48 Mo	$18,30 \pm 5,54$	$< 0,001^*$
60 Mo	$23,95 \pm 8,33$	0,001*

Tabelle 11 Desoxypyridinolin der IBA-Gruppe (Norm: 15-45 $\mu\text{g/g Crea}$)

5.3.6.3 Creatinin

Die IBA-Gruppe zeigte einen mittleren Creatinin-Wert im Urin zur Evaluation von $1058,27 \pm 620,08$ mg/l. Im Verlauf stieg dieser signifikant im Vergleich zum Ausgangswert an (Tabelle 12). Vergleicht man die Messwerte ab dem 3. Monat untereinander, so konnte zum Zeitpunkt 48 und 60 Monate ein signifikanter Unterschied ausgemacht werden ($1299,23 \pm 706,64$ vs. $1530,06 \pm 913,17$; $p=0,049^*$).

CREATININ (mg/l)	Mittelwert \pm SD	P-Wert (T-Test)
EVA	$1058,27 \pm 620,08$	-
3 Mo	$1508,00 \pm 729,22$	0,001*
6 Mo	$1375,65 \pm 495,43$	0,001*
12 Mo	$1377,71 \pm 448,89$	$< 0,001^*$
48 Mo	$1299,23 \pm 706,64$	0,007*
60 Mo	$1530,06 \pm 913,17$	$< 0,001^*$

Tabelle 12 Creatinin der IBA-Gruppe (Norm: 390-2590 mg/l)

5.4 Einflussfaktoren auf die Knochenmineraldichte

Die Einflussfaktoren auf die Knochenmineraldichte (g/cm^2) wurden statistisch mittels univariater Kovarianzanalyse ausgewertet, wenn es sich um numerische und metrische Daten handelte. Wurden jeweils metrische Daten miteinander verglichen, so erfolgte die statistische Auswertung mittels bivariater Korrelationsanalyse nach Pearson und gepaartem T-Test. Im Folgenden wurden nur die Daten der IBA-Gruppe betrachtet.

5.4.1 Alter

Innerhalb der IBA-Gruppe konnte keine signifikante Abhängigkeit des Patientenalters vor LTX auf den Grad der Demineralisierung bis 5 Jahre nach Transplantation an Femur und LWS nachgewiesen werden. Die IBA-Gruppe wurde anhand des medianen Alters von 55,5 Jahren bei Transplantation in 2 Altersklassen eingeteilt (Tabelle 13). In der Altersgruppe $\geq 55,5$ Jahre ließ sich eine annähernd signifikante Abhängigkeit des Alters von dem Grad der Mineralisierung 48 Monate nach LTX im Bereich des proximalen Gesamtfemurs erfassen ($p=0,065$).

	Altersgruppe 1 (<55,5 Jahre)	Altersgruppe 2 ($\geq 55,5$ Jahre)
Anzahl (n)	20	20
Mittelwert \pm SD (Jahre)	46,6 \pm 6,0	60,7 \pm 4,1
Median (Jahre)	47,5	60,5

Tabelle 13 Charakteristika der Altersgruppen

5.4.2 Geschlecht

Bei Betrachtung des Einflusses des Geschlechts auf den Grad der Demineralisierung nach Transplantation konnte zu keinem Zeitpunkt und an keiner Messregion eine statistische Abhängigkeit festgestellt werden.

5.4.3 Grunderkrankung

Die Grunderkrankung der Patienten wurde in nutritiv-toxische, cholestatische, posthepatitische und andere Lebererkrankungen eingeteilt. Im weiteren wurde statistisch untersucht, ob Abhängigkeiten zwischen den Grunderkrankungen und den Mineralisierungsgraden an Femur oder LWS im Posttransplantationszeitraum bestehen.

Die nutritiv-toxische Leberzirrhose zeigte in der gesamten Studiengruppe keine signifikante Abhängigkeit von dem Grad der Demineralisierung und der Messregion. Trennt man die Studiengruppe am Altersmedian von 55,5 Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation, zeigten sich folgende Ergebnisse. Bei $\geq 55,5$ Jahren zeigte sich eine annähernd signifikante Abhängigkeit des Grades der Demineralisierung im Bereich der LWS 48 Monate nach LTX von der Grunderkrankung ($p=0,065$). Innerhalb der Patientenpopulation von $<55,5$ Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation ließ sich ein signifikanter Einfluss der nutritiv-toxischen Leberzirrhose auf den Grad der Demineralisierung im Bereich des Femur 12 ($p=0,038^*$) und 60 Monate ($p=0,002^*$) nach LTX nachweisen. Dies zeigte, dass die Knochenmineraldichte von Patienten mit einer transplantationsbedürftigen NTLC zu bestimmten Zeitpunkten nach LTX gefährdet scheint.

Die cholestatischen Erkrankungen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Knochenmineraldichte zu keinem Messzeitpunkt und in keiner Messregion.

Betrachtet man die posthepatitischen Leberzirrhosen und deren Einfluss auf den Grad der Demineralisierung im Verlauf nach Transplantation, ließ sich ein annähernd signifikanter Einfluss auf die lumbale Knochenmineraldichte zum Zeitpunkt 24 Monate nach LTX belegen ($p=0,064$). Dieser Einflussfaktor wurde bei Betrachtung der Patientengruppe $<55,5$ Jahre signifikant ($p=0,047^*$). Junge Patienten, die wegen einer Zirrhose aufgrund einer Hepatitis B oder C Infektion lebertransplantiert wurden, schienen 2 Jahre nach LTX eine Instabilität der BMD zu erfahren.

Patienten mit anderen Grunderkrankungen wiesen im Alter von $<55,5$ Jahren eine statistisch signifikante Abhängigkeit ihrer Erkrankung von dem Grad der Demineralisierung im Bereich des Femur 60 Monate nach LTX auf ($p=0,002^*$). Die Vielfältigkeit der Erkrankungen in dieser Gruppe erschwert eine Aussage hinsichtlich der Bedeutung für den Patienten.

5.4.4 Labor

5.4.4.1 Parathormon

Die folgenden Daten wurden mittels bivariater Korrelationsanalyse nach Pearson und gepaarter T-Test statistisch ausgewertet (Tabelle 14). Das zum Zeitpunkt der Evaluation zur LTX bestimmte Parathormon im Plasma korrelierte invers mit der BMD (g/cm^2) an allen Messregionen zu nahezu allen Messzeitpunkten. Somit geht ein erhöhtes PTH vor LTX mit erniedrigten BMD-Werten vor und nach LTX einher. Nahezu signifikante Korrelationen von Parathormon (ng/l) und der BMD (g/cm^2) am proximalen Gesamtfemur waren zum Messzeitpunkt 36 ($p=0,067$) und 48 Monate ($p=0,075$) auszumachen. Im Bereich der LWS gab es keine signifikanten Ergebnisse.

Messzeitpunkt	LWS BMD (g/cm^2)	K	P-Wert	PF BMD (g/cm^2)	K	P-Wert
EVA	1,04±0,17	-0,020	p=0,918	1,01±0,17	-0,038	p=0,845
3 Mo	1,06±0,11	-0,057	p=0,818	1,00±0,13	-0,198	p=0,417
6 Mo	1,06±0,17	-0,076	p=0,731	0,99±0,15	0,018	p=0,937
12 Mo	1,10±0,16	-0,055	p=0,827	1,00±0,11	-0,011	p=0,964
24 Mo	1,13±0,15	-0,060	p=0,806	1,01±0,13	-0,087	p=0,730
36 Mo	1,07±0,10	-0,545	p=0,455	0,97±0,09	-0,933	p=0,067
48 Mo	1,20±0,19	-0,372	p=0,234	1,06±0,13	-0,558	p=0,075
60 Mo	1,12±0,14	0,149	p=0,611	0,99±0,14	0,009	p=0,976

Tabelle 14 Korrelation BMD (g/cm^2) und PTH EVA=31,07±23,66 ng/l

Teilt man die IBA-Gruppe in Tertile anhand des PTH-Spiegels vor LTX, ließen sich Unterschiede in der BMD (g/cm^2) im Bereich der LWS und des Gesamtfemur zwischen den Gruppen feststellen (Tabelle 15). Es lagen EVA-Werte für das PTH von 31 Patienten vor. Bei den anderen 9 Patienten wurde u.a. aufgrund der Transplantationsdringlichkeit auf die Abnahme eines EVA-Wertes verzichtet.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Parathormon EVA (ng/l)	<19,5	≥19,5 bis ≤30,5	>30,5
Anzahl n	11	10	10

Tabelle 15 Einteilung der PTH-EVA-Werte der IBA-Gruppe in 3 Gruppen

Die Knochenmineraldichtebefunde (g/cm^2) zwischen den Gruppen wurden mittels ungepaarten T-Test statistisch ausgewertet (Tabelle 16, 17, 18, 19). Im Vergleich der Gruppen miteinander unterschieden sich die BMD-Werte der Gruppe 1 und Gruppe 3 statistisch nicht voneinander. Vergleicht man Gruppe 1 und 2 miteinander so ließen sich signifikante Unterschiede sowohl an der LWS als auch am Gesamtfemur bis 6 Monate nach LTX nachweisen.

Messzeitpunkt	Gruppe 1 vs. Gruppe 2	Gruppe 2 vs. Gruppe 3	Gruppe 1 vs. Gruppe 3
LWS BMD (g/cm^2)	EVA	$p=0,038^*$	$p=0,144$
	3 Mo	$p=0,043^*$	$p=0,135$
	6 Mo	$p=0,006^*$	$p=0,020^*$
	12 Mo	$p=0,218$	$p=0,265$
	24 Mo	$p=0,161$	$p=0,088$
	36 Mo	-	-
	48 Mo	$p=0,341$	$p=0,213$
	60 Mo	$p=0,471$	$p=0,835$
PF BMD (g/cm^2)	EVA	$p=0,005^*$	$p=0,150$
	3 Mo	$p=0,044^*$	$p=0,135$
	6 Mo	$p=0,008^*$	$p=0,224$
	12 Mo	$p=0,068$	$p=0,526$
	24 Mo	$p=0,108$	$p=0,233$
	36 Mo	-	-
	48 Mo	$p=0,150$	$p=0,019^*$
	60 Mo	$p=0,666$	$p=0,913$

Tabelle 16 Verteilung der BMD zwischen den Gruppen

Betrachtet man die Werte innerhalb Gruppe 1, ließ sich eine negative Korrelation zwischen der BMD und dem PTH-Wert feststellen. Niedrige PTH-Spiegel gingen mit erhöhten BMD-Werten im Posttransplantationszeitraum einher.

Messzeitpunkt	LWS BMD (g/cm^2)	K	P-Wert	PF BMD (g/cm^2)	K	P-Wert
EVA	$0,95\pm 0,15$	-0,203	$p=0,550$	$0,90\pm 0,12$	-0,312	$p=0,350$
3 Mo	$0,96\pm 0,13$	-0,255	$p=0,581$	$0,92\pm 0,12$	-0,183	$p=0,664$
6 Mo	$0,95\pm 0,11$	-0,580	$p=0,132$	$0,88\pm 0,10$	-0,421	$p=0,299$
12 Mo	$1,02\pm 0,06$	-0,145	$p=0,732$	$0,95\pm 0,07$	0,006	$p=0,989$
24 Mo	$1,10\pm 0,11$	-0,253	$p=0,629$	$0,97\pm 0,04$	0,065	$p=0,903$
36 Mo	$1,11\pm 0,11$	-0,946	$p=0,210$	$0,99\pm 0,05$	-1,000	$p=0,019^*$
48 Mo	n=2			n=2		
60 Mo	$1,08\pm 0,18$	-0,648	$p=0,164$	$0,97\pm 0,10$	-0,572	$p=0,236$

Tabelle 17 Gruppe 1: Korrelation BMD und PTH EVA < 19,5 ng/l

Innerhalb der Gruppe 2 ließ sich im Bereich der LWS eine positive Korrelation und im Bereich des Femur eine negative Korrelation des PTH zur BMD im Posttransplantationszeitraum ausmachen. Die BMD-Werte im Bereich der LWS waren zu jedem Zeitpunkt höher als im Bereich des Femur. Ein PTH-Spiegel von 19,5-30,5 ng/l vor LTX ging mit den höchsten BMD-Werten an beiden Messregionen einher.

Innerhalb der Gruppe 3 ließ sich eine in der Mehrzahl negative Korrelation des PTH und der BMD nachweisen. Es bestand jedoch zu keinem Zeitpunkt bei unterschiedlichen Korrelationsstärken eine statistische Signifikanz. Tendenziell könnte bei PTH-Werten vor LTX von >30,5 ng/l mit erniedrigten BMD-Werten im Posttransplantationszeitraum gerechnet werden.

Messzeitpunkt	LWS BMD (g/cm ²)	K	P-Wert	PF BMD (g/cm ²)	K	P-Wert
EVA	1,11±0,16	0,494	p=0,177	1,09±0,12	-0,334	p=0,419
3 Mo	1,16±0,19	0,510	p=0,242	1,06±0,12	-0,219	p=0,676
6 Mo	1,17±0,16	0,530	p=0,176	1,06±0,12	-0,193	p=0,679
12 Mo	1,17±0,24	0,665	p=0,221	1,03±0,07	-0,085	p=0,892
24 Mo	1,22±0,19	0,550	p=0,201	1,07±0,14	-0,253	p=0,628
36 Mo	n=0			n=0		
48 Mo	1,26±0,20	0,589	p=0,296	1,16±0,12	-0,708	p=0,292
60 Mo	1,16±0,12	-0,028	p=0,972	1,00±0,09	0,159	p=0,841

Tabelle 18 Gruppe 2: Korrelation BMD und PTH EVA 19,5≤30,5 ng/l

Messzeitpunkt	LWS BMD (g/cm ²)	K	P-Wert	PF BMD (g/cm ²)	K	P-Wert
EVA	1,01±0,10	-0,329	p=0,353	0,98±0,17	-0,241	p=0,503
3 Mo	1,01±0,08	-0,638	p=0,246	0,93±0,14	-0,511	p=0,378
6 Mo	0,99±0,08	-0,234	p=0,613	0,97±0,15	-0,153	p=0,744
12 Mo	1,03±0,13	-0,254	p=0,680	0,97±0,17	-0,125	p=0,841
24 Mo	1,05±0,13	0,502	p=0,310	0,95±0,19	0,163	p=0,758
36 Mo	n=1			n=1		
48 Mo	1,11±0,16	-0,607	p=0,278	0,95±0,09	-0,510	p=0,380
60 Mo	1,14±0,13	0,531	p=0,469	0,98±0,26	0,053	p=0,947

Tabelle 19 Gruppe 3: Korrelation BMD und PTH EVA>30,5 ng/l

5.4.4.2 25-Hydroxy-Vitamin-D

Im Rahmen der Evaluation zur LTX wurde 25-Hydroxy-Vitamin-D im Serum bestimmt. Mittels bivariater Korrelationsanalyse wurde ein Zusammenhang zwischen Knochenmineraldichte (g/cm^2) und dem 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel (nmol/l) berechnet (Tabelle 20). Es zeigten sich schwache negative Korrelationen mit der lumbalen Knochenmineraldichte im Verlauf nach LTX und dem Evaluationswert des 25-Hydroxy-Vitamin-D. Diese Korrelationen waren nicht statistisch signifikant.

Bei Betrachtung der femoralen Knochenmineraldichte (g/cm^2) ließen sich bis zum Zeitpunkt 6 Monate nach LTX ähnliche Ergebnisse feststellen. Die BMD des proximalen Gesamtfemur korrelierte sehr schwach negativ mit dem 25-Hydroxy-Vitamin-D-Serumspiegel (nmol/l) zum Evaluationszeitpunkt. Im weiteren Verlauf konnte eine deutlich stärkere positive Korrelation festgestellt werden, die jedoch zu keinem Zeitpunkt statistische Signifikanz erreichte.

Messzeitpunkt	LWS BMD (g/cm^2)	K	P-Wert	PF BMD (g/cm^2)	K	P-Wert
EVA	1,04±0,17	-0,081	p=0,650	1,01±0,17	0,031	p=0,864
3 Mo	1,06±0,11	-0,267	p=0,197	1,00±0,13	-0,233	p=0,262
6 Mo	1,06±0,17	-0,346	p=0,071	0,99±0,15	-0,096	p=0,632
12 Mo	1,10±0,16	-0,150	p=0,504	1,00±0,11	0,204	p=0,362
24 Mo	1,13±0,15	-0,102	p=0,660	1,01±0,13	0,218	p=0,355
36 Mo	1,07±0,10	0,506	p=0,385	0,97±0,09	0,735	p=0,157
48 Mo	1,20±0,19	-0,203	p=0,467	1,06±0,13	-0,082	p=0,782
60 Mo	1,12±0,14	0,044	p=0,886	0,99±0,14	0,453	p=0,120

Tabelle 20 Korrelation BMD und 25-Hydroxy-Vit-D EVA=31,79±22,25 nmol/l

5.4.4.3 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D

Das zum Zeitpunkt der Evaluation ermittelte 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D im Serum wurde mittels bivariater Korrelationsanalyse zur Knochenmineraldichte (g/cm^2) im Verlauf nach Lebertransplantation assoziiert (Tabelle 21). Im Bereich des proximalen Gesamtfemur korrelierten die BMD-Befunde positiv mit der Höhe des 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Serumspiegels zum Evaluationszeitpunkt. Zur Evaluation ($p=0,049^*$) und 24 Monate ($p=0,043^*$) nach LTX waren signifikante Korrelationen zwischen Laborwert und DXA-Messung nachweisbar. 60 Monate nach LTX konnten diese Werte nahezu bestätigt werden ($p=0,054$). Man könnte also zeigen, dass möglicherweise anhand des EVA-Wertes von 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D auf spätere BMD-Werte geschlossen werden kann. Hohe 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Werte vor LTX gingen mit erhöhten BMD-Werten im Bereich des Femur im Posttransplantationszeitraum einher. Im Bereich der LWS konnten keine signifikanten Korrelationen gefunden werden. Im ersten Jahr nach LTX schien die lumbale BMD (g/cm^2) mit dem Serumspiegel zum Evaluationszeitpunkt schwach negativ zu korrelieren. Im weiteren Verlauf stellte sich eine schwache positive Korrelation dar.

Messzeitpunkt	LWS BMD (g/cm^2)	K	P-Wert	PF BMD (g/cm^2)	K	P-Wert
EVA	1,04±0,17	0,010	p=0,958	1,01±0,17	0,363	p=0,049*
3 Mo	1,06±0,11	-0,269	p=0,204	1,00±0,13	-0,108	p=0,622
6 Mo	1,06±0,17	-0,148	p=0,469	0,99±0,15	0,106	p=0,614
12 Mo	1,10±0,16	0,010	p=0,968	1,00±0,11	0,336	p=0,145
24 Mo	1,13±0,15	0,045	p=0,846	1,01±0,13	0,456	p=0,043*
36 Mo	1,07±0,10	0,297	p=0,628	0,97±0,09	0,734	p=0,158
48 Mo	1,20±0,19	-0,178	p=0,561	1,06±0,13	0,350	p=0,265
60 Mo	1,12±0,14	0,322	p=0,284	0,99±0,14	0,546	p=0,054

Tabelle 21 Korrelation BMD und 1,25-Dihydroxy-Vit-D EVA=60,85±40,21 pmol/l

5.4.4.4 Ostase

Ein Trend der negativen Korrelation der Ostase-Werte vor LTX mit der lumbalen BMD ist deutlich zu erkennen (Tabelle 22). Bei erhöhten Ostase-Werten vor LTX könnte von erniedrigten BMD-Werten vor als auch nach LTX ausgegangen werden. Jedoch erreichten die differenten Korrelationsstärken zu keinem Zeitpunkt statistische Signifikanz. Im Bereich des Femur ließ sich eine nicht signifikante schwach po-

sitive Korrelation der Ostase vor LTX mit der BMD im Verlauf ausmachen. Die Ostase scheint als Marker des Knochenabbaus eher ein Prädiktor der lumbalen als der femoralen BMD zu sein.

Messzeitpunkt	LWS BMD (g/cm ²)	K	P-Wert	PF BMD (g/cm ²)	K	P-Wert
EVA	1,04±0,17	-0,329	p=0,126	1,01±0,17	0,023	p=0,921
3 Mo	1,06±0,11	-0,265	p=0,273	1,00±0,13	0,085	p=0,736
6 Mo	1,06±0,17	-0,155	p=0,525	0,99±0,15	0,138	p=0,586
12 Mo	1,10±0,16	-0,269	p=0,333	1,00±0,11	-0,459	p=0,085
24 Mo	1,13±0,15	0,022	p=0,942	1,01±0,13	0,529	p=0,063
36 Mo	1,07±0,10	-0,606	p=0,279	0,97±0,09	-0,984	p=0,002*
48 Mo	1,20±0,19	-0,130	p=0,702	1,06±0,13	0,223	p=0,535
60 Mo	1,12±0,14	-0,165	p=0,649	0,99±0,14	0,074	p=0,840

Tabelle 22 Korrelation BMD und Ostase EVA=19,08±8,37 µg/l

5.4.4.5 Osteocalcin

Das Osteocalcin vor LTX korrelierte schwach negativ mit der BMD des PF und der LWS ohne statistische Signifikanz (Tabelle 23). Erhöhte Osteocalcin-Werte vor LTX scheinen mit erniedrigten BMD-Werten post transplantationem einherzugehen.

Messzeitpunkt	LWS BMD (g/cm ²)	K	P-Wert	PF BMD (g/cm ²)	K	P-Wert
EVA	1,04±0,17	-0,052	p=0,778	1,01±0,17	-0,134	p=0,472
3 Mo	1,06±0,11	-0,293	p=0,185	1,00±0,13	-0,213	p=0,341
6 Mo	1,06±0,17	-0,338	p=0,099	0,99±0,15	-0,249	p=0,240
12 Mo	1,10±0,16	-0,165	p=0,474	1,00±0,11	-0,199	p=0,386
24 Mo	1,13±0,15	-0,052	p=0,824	1,01±0,13	0,022	p=0,926
36 Mo	1,07±0,10	0,955	p=0,011*	0,97±0,09	0,344	p=0,571
48 Mo	1,20±0,19	-0,108	p=0,726	1,06±0,13	0,469	p=0,124
60 Mo	1,12±0,14	-0,345	p=0,227	0,99±0,14	-0,243	p=0,403

Tabelle 23 Korrelation BMD und Osteocalcin EVA=14,02±9,13 ng/ml

5.4.4.6 Crosslinks

Pyridinolin vor LTX korrelierte stark positiv mit den BMD-Werten des Femur und der LWS im Posttransplantationszeitraum (Tabelle 24). Diese Korrelation wurde zum Zeitpunkt Evaluation, 24 und 60 Monate nach LTX im Bereich des Femur statistisch signifikant. Im Bereich der LWS differierten die Korrelationsstärken stark voneinander und erreichten zu keinem Zeitpunkt statistische Signifikanz.

Messzeitpunkt	LWS BMD (g/cm ²)	K	P-Wert	PF BMD (g/cm ²)	K	P-Wert
EVA	1,04±0,17	-0,199	p=0,649	1,01±0,17	0,625	p=0,010*
3 Mo	1,06±0,11	-0,110	p=0,707	1,00±0,13	0,378	p=0,203
6 Mo	1,06±0,17	0,014	p=0,962	0,99±0,15	0,398	p=0,179
12 Mo	1,10±0,16	0,085	p=0,783	1,00±0,11	0,441	p=0,151
24 Mo	1,13±0,15	0,064	p=0,851	1,01±0,13	0,694	p=0,026*
36 Mo	1,07±0,10	-0,632	p=0,564	0,97±0,09	-0,922	p=0,253
48 Mo	1,20±0,19	-0,062	p=0,874	1,06±0,13	0,445	p=0,269
60 Mo	1,12±0,14	0,511	p=0,241	0,99±0,14	0,920	p=0,003*

Tabelle 24 Korrelation BMD und Pyridinolin EVA=243,50±159,97 µg/g Crea

Desoxypyridinolin vor LTX korrelierte positiv mit den BMD-Werten des Femur und der LWS im Posttransplantationszeitraum (Tabelle 25). Diese Korrelationen erreichten zum Messzeitpunkt der Evaluation, 24 und 60 Monate nach LTX im Bereich des Femur statistische Signifikanz.

Messzeitpunkt	LWS BMD (g/cm ²)	K	P-Wert	PF BMD (g/cm ²)	K	P-Wert
EVA	1,04±0,17	0,011	p=0,968	1,01±0,17	0,579	p=0,019*
3 Mo	1,06±0,11	0,135	p=0,645	1,00±0,13	0,234	p=0,441
6 Mo	1,06±0,17	0,160	p=0,584	0,99±0,15	0,439	p=0,133
12 Mo	1,10±0,16	0,197	p=0,518	1,00±0,11	0,445	p=0,147
24 Mo	1,13±0,15	0,236	p=0,484	1,01±0,13	0,648	p=0,043*
36 Mo	1,07±0,10	-0,581	p=0,605	0,97±0,09	-0,945	p=0,212
48 Mo	1,20±0,19	0,255	p=0,508	1,06±0,13	0,121	p=0,776
60 Mo	1,12±0,14	0,401	p=0,372	0,99±0,14	0,892	p=0,007*

Tabelle 25 Korrelation BMD und Desoxypyridinolin EVA=33,61±23,12 µg/g Crea

5.4.5 Prednisolontherapie

Eine Prednisolontherapie vor Transplantation beeinflusste signifikant den Verlauf der Demineralisierung vor und nach Transplantation. Es war ein signifikanter Einfluss auf die lumbale Knochenmineraldichte zum Messzeitpunkt Evaluation ($p=0,040^*$), 3 Monate ($p=0,043^*$) und 12 Monate nach LTX ($p=0,031^*$) festzustellen. Außerdem beeinflusste eine Prednisolontherapie zum Zeitpunkt der Evaluation den femoralen Knochenmineraldichtebefund 12 Monate nach LTX signifikant ($p=0,021^*$).

Eine Prednisolontherapie zum Zeitpunkt 12, 24, 36, 48 und 60 Monate nach LTX schien keinen signifikanten Einfluss auf den Grad der Demineralisierung an Gesamtfemur und LWS bis 5 Jahre nach LTX zu haben. Es sollte eine kritische Bewertung der Daten erfolgen, da nur eine kleine Fallzahl vorlag (Tabelle 26, 27).

Messzeitpunkt	Anzahl (n)	Prednisolon (mg)
3 Mo	38	2234,82±429,67
6 Mo	37	2772,50±644,76
12 Mo	20	3200,50±825,85
24 Mo	4	4225,00±357,32
30 Mo	3	4450,00±257,35
36 Mo	2	4443,75±47,73
42 Mo	2	4656,25±22,98
48 Mo	2	5095,00±318,20
54 Mo	1	5100,00±0,00

Tabelle 26 Kumulative Dosis einer kontinuierlichen Steroidtherapie

Messzeitpunkt	Anzahl (n)	Prednisolon (mg)
1. Jahr	38	2880,13±764,62
2. Jahr	4	275,00±119,74
3. Jahr	3	190,00±237,22
4. Jahr	2	651,25±270,47

Tabelle 27 Prednisolonmengen pro Jahr

5.5 BMD und Dauer der Ibandronattherapie

Im Folgenden wurden die BMD-Werte von LWS und PF im Langzeitverlauf in Abhängigkeit von der Dauer der Ibandronattherapie untersucht. 2 Patienten wurden aufgrund einer erneuten Ibandronateinnahme von der weiteren Betrachtung ausgeschlossen.

5.5.1 24 Monate Ibandronattherapie

5.5.1.1 BMD (g/cm²) im Bereich LWS

Die Ergebnisse der KDM-Befunde zur Evaluation wurden zu keinem Zeitpunkt im Posttransplantationszeitraum unterschritten. Nach Beendigung der 2-jährigen Ibandronattherapie blieb die mittlere lumbale BMD auf einem stabilen normwertigen Niveau (Abbildung 10).

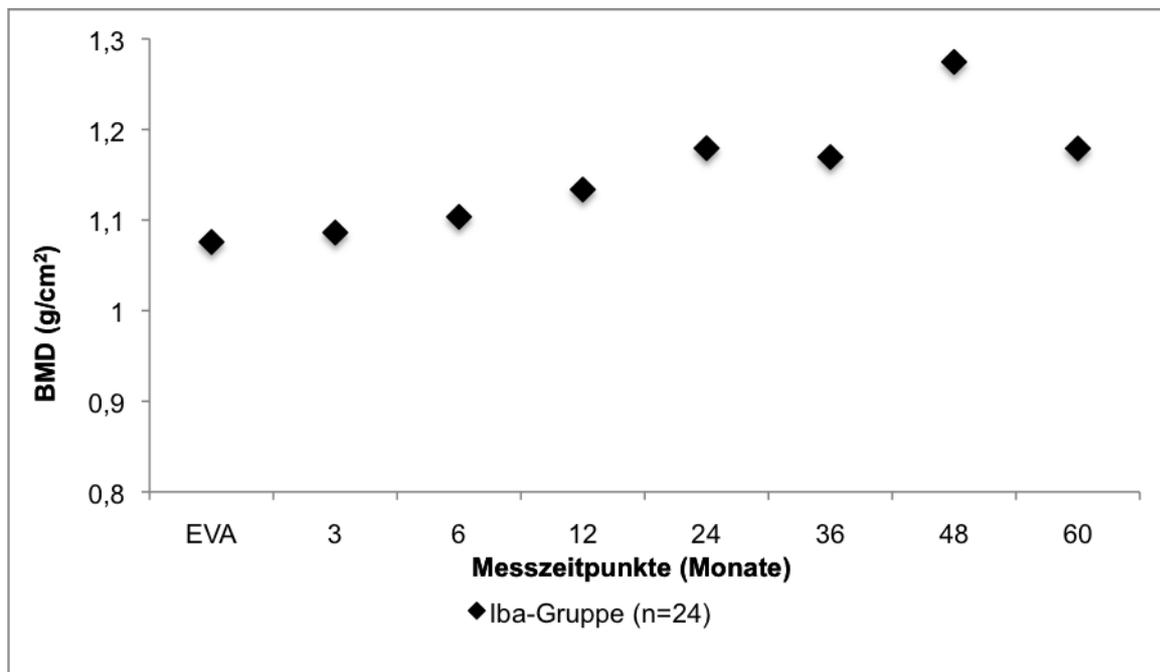


Abbildung 10 Lumbale BMD (g/cm²) nach 24 Monaten Ibandronattherapie

5.5.1.2 BMD (g/cm²) im Bereich PF

Die femorale BMD zeigte im Posttransplantationszeitraum sowohl während als auch nach Absetzen der 2-jährigen Ibandronattherapie einen stabilen normwertigen Verlauf (Abbildung 11).

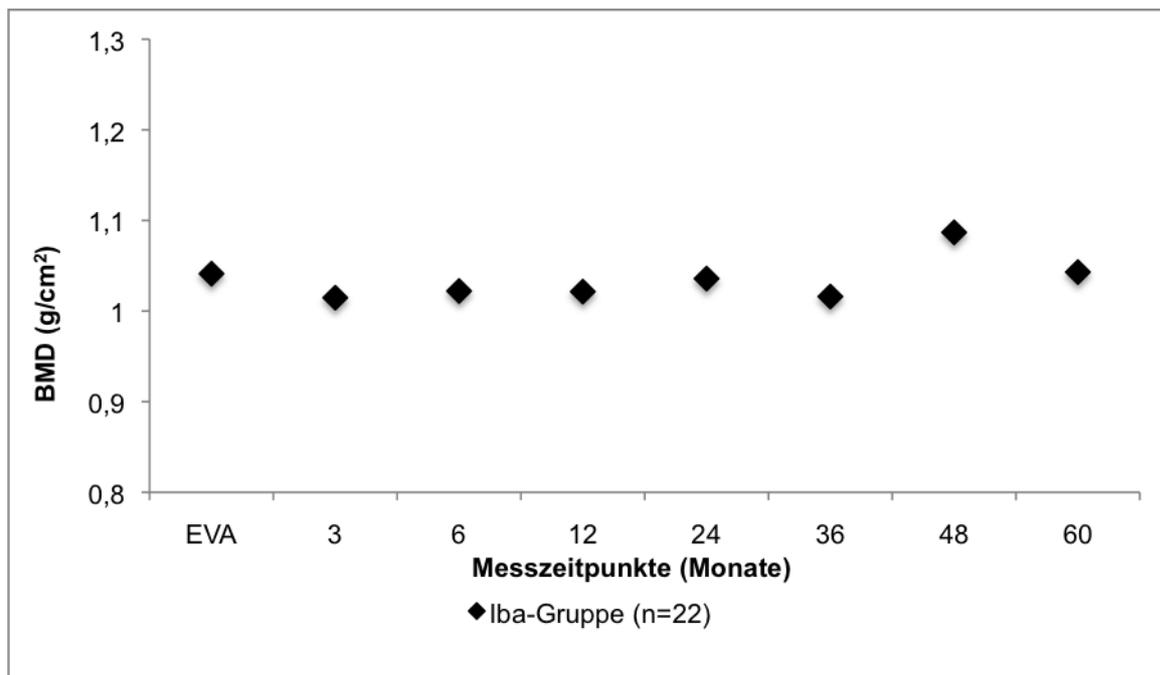


Abbildung 11 Femorale BMD (g/cm²) nach 24 Monaten Ibandronattherapie

5.5.2 36 Monate Ibandronattherapie

5.5.2.1 BMD (g/cm²) im Bereich LWS

Die Ergebnisse der KDM-Befunde zur Evaluation wurden zu keinem Zeitpunkt im Posttransplantationszeitraum unterschritten (Abbildung 12). Nach Beendigung der 3-jährigen Ibandronattherapie blieb die mittlere lumbale BMD auf einem normwertigen Niveau. Insgesamt 6 Patienten der IBA-Gruppe erhielten eine 3-jährige Ibandronattherapie. Zur Messung 48 Monate nach LTX lagen 3 und zum Messzeitpunkt 60 Monate lediglich ein Messwert vor.

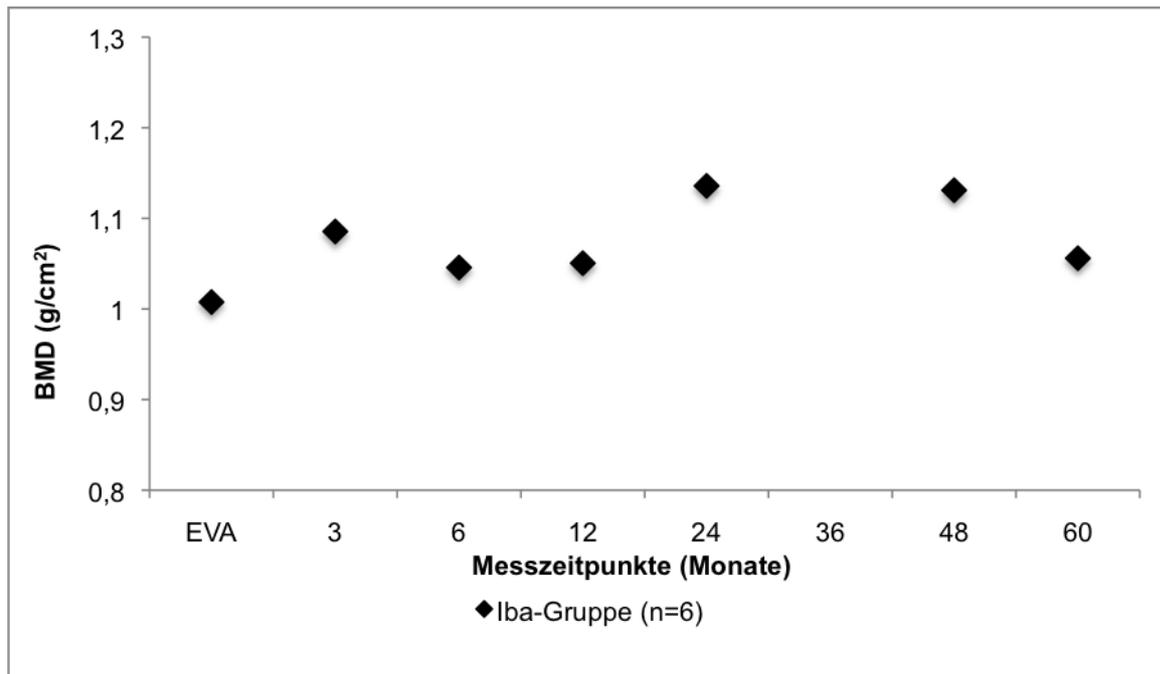


Abbildung 12 Lumbale BMD (g/cm²) nach 36 Monaten Ibandronattherapie

5.5.2.2 BMD (g/cm²) im Bereich PF

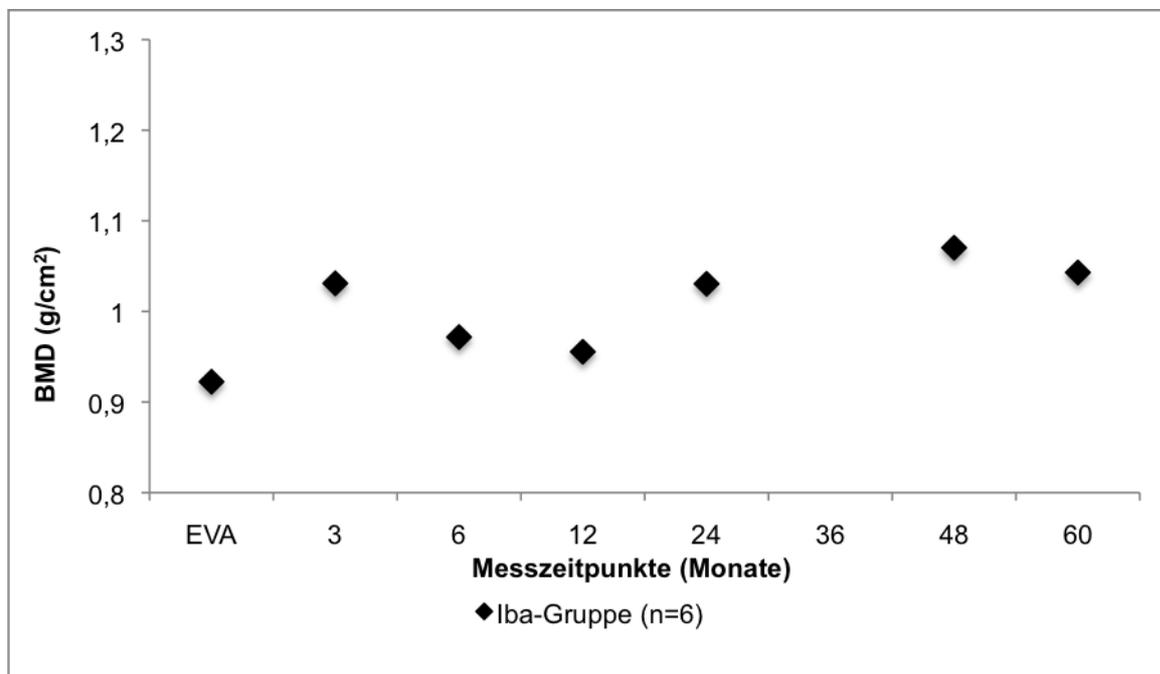


Abbildung 13 Femorale BMD (g/cm²) nach 36 Monaten Ibandronattherapie

Die femorale BMD konnte im Posttransplantationszeitraum während und nach Absetzen der 3-jährigen Ibandronattherapie einen Zuwachs an BMD verzeichnen (Abbildung 13).

5.5.3 48 Monate Ibandronattherapie

5.5.3.1 BMD (g/cm²) im Bereich LWS

Nach Beendigung der 4-jährigen Ibandronattherapie blieb die mittlere lumbale BMD auf einem normwertigen Niveau (Abbildung 14). Lediglich ein Patient der IBA-Gruppe erhielt eine 4-jährige Ibandronattherapie.

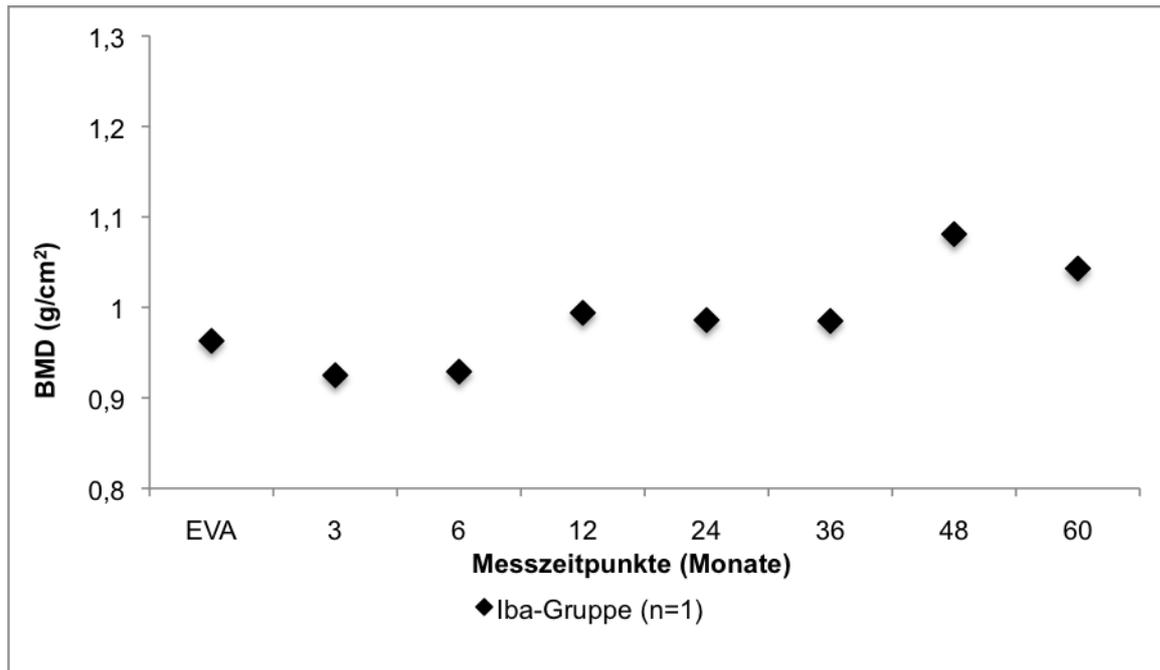


Abbildung 14 Lumbale BMD (g/cm²) nach 48 Monaten Ibandronattherapie

5.5.3.2 BMD (g/cm²) im Bereich PF

Die 4-jährige Ibandronattherapie konnte im Posttransplantationszeitraum die femorale BMD stabilisieren und damit den konsekutiven Knochenmineraldichteverlust nach LTX abschwächen. Im weiteren Verlauf ließ sich ein Zuwachs an BMD verzeichnen.

Lediglich ein Patient der IBA-Gruppe erhielt eine 4-jährige Ibandronattherapie (Abbildung 15).

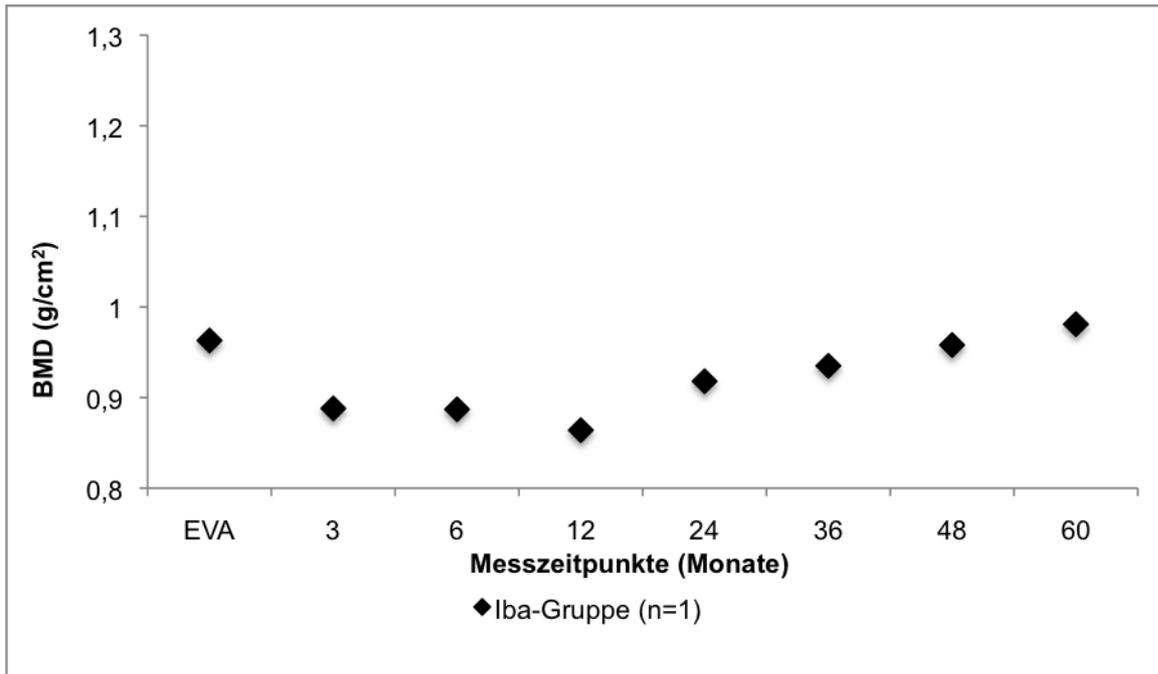


Abbildung 15 Femorale BMD (g/cm²) nach 48 Monaten Ibandronattherapie

5.5.4 60 Monate Ibandronattherapie

5.5.4.1 BMD (g/cm²) im Bereich LWS

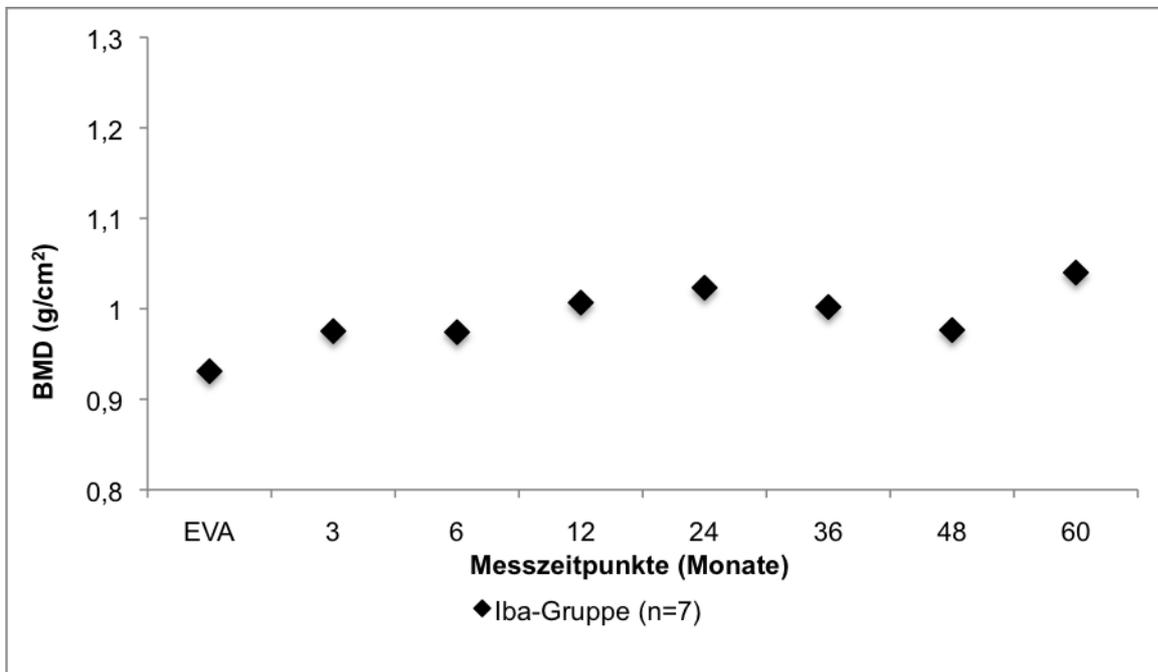


Abbildung 16 Lumbale BMD (g/cm²) nach 60 Monaten Ibandronattherapie

7 Patienten der IBA-Gruppe erhielten eine 5-jährige Ibandronattherapie (Abbildung 16). Die lumbale BMD stieg stetig auf stabilem Niveau im Posttransplantationszeitraum an. Zum Messzeitpunkt 36 Monate nach LTX lag lediglich ein Messwert vor. 48 Monate nach LTX konnte die mittlere lumbale BMD aus 2 Messwerten berechnet werden.

5.5.4.2 BMD (g/cm^2) im Bereich PF

7 Patienten der IBA-Gruppe erhielten eine 5-jährige Ibandronattherapie (Abbildung 17). Die mittlere femorale BMD blieb im Posttransplantationszeitraum auf stabilem Niveau. Zum Messzeitpunkt 36 Monate lag lediglich ein und 48 Monate nach LTX lagen 2 Messwerte vor.

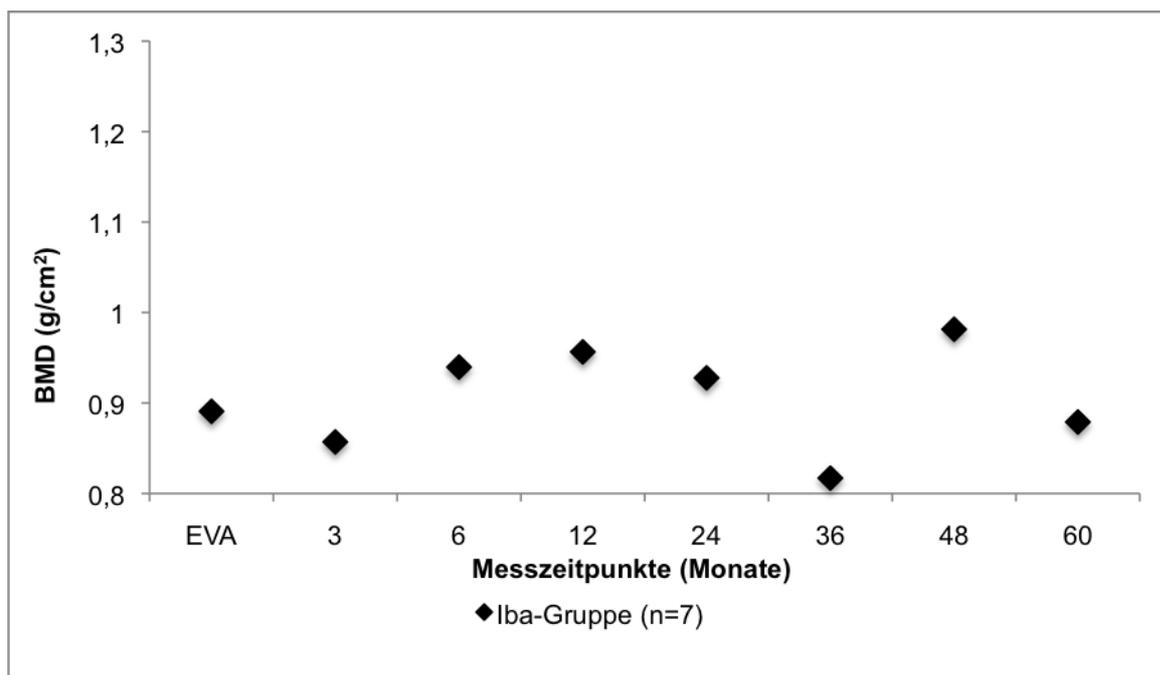


Abbildung 17 Femorale BMD (g/cm^2) nach 60 Monaten Ibandronattherapie

6 Diskussion

6.1 Orales Ibandronat und BMD nach Lebertransplantation

Es wurden bereits zahlreiche Studien zur Prävention des Knochenmineraldichteverlustes nach Organtransplantation publiziert. Es zählen dazu Studien zur Posttransplantationsosteopathie im Rahmen von Leber-, Nieren-, Lungen- und Herztransplantationen (Kulak et al. 2010, Nowacka-Cieciura et al. 2006, Ebeling 2009, Resnick et al. 2010). Die Pathophysiologie der Posttransplantationsosteopathie wird immer besser verstanden. Zwar werden anhand der Ergebnisse zahlreicher klinischer randomisierter Studien Bisphosphonate in Kombination mit Kalzium und Vitamin D3 als Therapie eines gestörten Knochenmetabolismus bei Organtransplantationen empfohlen, ein einheitliches Therapieschema wurde aber noch nicht gefunden (Stand: November 2013).

In den letzten Jahren wurden einige neue Studien zur Lebertransplantation und Therapie der Posttransplantationsosteopathie mit Pamidronat, Alendronat, Ibandronat, Zoledronat und Risedronat publiziert (Guadalix et al. 2011, Bodingbauer et al. 2007, Kaemmerer et al. 2010, Atamaz et al. 2006a, Monegal et al. 2009, Wagner et al. 2012, Kaemmerer et al. 2012). Dosierungen und Darreichungsformen der Bisphosphonate unterschieden sich in diesen Studien. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen unterstrichen mehrheitlich das große Potential der Bisphosphonate zur signifikanten Verminderung des Knochenmineraldichteverlustes nach LTX. Im Rahmen einer Metaanalyse von Kasturi et al. aus dem Jahre 2010 zum Effekt der Bisphosphonate auf den Knochenmetabolismus nach LTX konnte ein signifikanter Anstieg der mittleren BMD von $+0,03 \text{ g/cm}^2$ nach 12 Monaten im Bereich der LWS gezeigt werden. Im Vergleich dazu ließ sich ein statistisch nicht signifikanter Abfall der mittleren BMD von $-0,02 \text{ g/cm}^2$ im Bereich des Schenkelhalses nach 12 Monaten nachweisen. Eingeschlossen in die Metaanalyse wurden 6 randomisierte kontrollierte Studien zu Pamidronat, Zoledronat, Aledronat und Etidronat. Keine dieser Arbeiten berichtete von relevanten Nebenwirkungen der Bisphosphonattherapie (Kasturi et al. 2010).

Im Universitätsklinikum Jena wurden die Patienten vor und nach LTX bei Bedarf mit oralem Ibandronat, Kalzium und Vitamin D3 behandelt. Osteodensitometrisch ermittelte Normalbefunde wurden prophylaktisch mit Kalzium und Vitamin D3 therapiert.

Eine eigene randomisierte Studie untersuchte bereits 2002 an 36 lebertransplantierten Patienten die Wirksamkeit von 2 mg Ibandronat i.v. alle 3 Monate in Kombination mit Kalzium und Vitamin D3 auf den Knochenmetabolismus. Es konnte ein positiver Effekt des Ibandronat nachgewiesen werden, auch wenn der initiale Verlust an BMD direkt nach LTX nicht verhindert werden konnte. Es wurden in diesem Untersuchungskollektiv keine ernsthaften Nebenwirkungen beobachtet (Hommann et al. 2002). Die Ergebnisse einer weiteren prospektiven, randomisierten Studie des Universitätsklinikums Jena unter gleicher Dosierung zeigten eine signifikant niedrigere Prävalenz von Frakturen und eine bessere Erholung des Knochenmineraldichteverlustes als vergleichbare Kontrollen im ersten Jahr nach LTX (Kaemmerer et al. 2010). Ähnliche Ergebnisse wurden bei einer weiteren prospektiven, randomisierten Studie unter 150 mg oraler Ibandronattherapie über 2 Jahre nachgewiesen (Kaemmerer et al. 2012). Das moderne Osteoporosemanagement der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie in Jena wurde daraufhin weiter verbessert und eine orale Ibandronattherapie im ersten postoperativen Jahr fest etabliert.

Zum ersten Mal wurden im Rahmen dieser Studie Patienten bis 5 Jahre nach LTX unter oraler Ibandronattherapie beobachtet. Ziel war es, anhand dieser Daten die notwendige Dauer einer Ibandronattherapie bereits zum Zeitpunkt der LTX voraussagen zu können. Trotz der relativ kleinen Fallzahl von 40 Patienten sollten bereits positive Trends abzusehen sein, die in größeren Studien bestätigt werden müssen.

Aufgrund des nachgewiesenen positiven Effektes des oralen Ibandronat auf den Knochenstoffwechsel nach Lebertransplantation konnte aus ethischen Gründen keinem Patienten die Ibandronattherapie verweigert werden. Aus diesem Grund wurde eine historische Kontrollgruppe zum Vergleich der Daten herangezogen.

Eine bereits vor Transplantation bestehende reduzierte BMD gilt als Risikofaktor für auftretende Frakturen im ersten postoperativen Jahr nach Lebertransplantation (Hay 2003). Frakturen sind mit einer Einschränkung der Lebensqualität des Patienten verbunden (Loria et al. 2010, Kasturi et al. 2010). Aus diesem Grund beinhaltet das moderne Osteoporosemanagement der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Jena auch den Zeitraum vor einer Transplantation. Die Basismedikation von 1 g Kalzium und 800 IE Vitamin D3 erhielten in dieser Studie 16 Patienten bei auffälligen Knochenmineraldichtebefunden bereits zum Zeitpunkt der Evaluation. Ziel ist eine Optimierung der Knochenmineraldichte bereits vor LTX. Loria et al. zeigten, dass eine fehlende Osteoporoseprophylaxe vor Transplantation

Osteodystrophieraten von 7,0% vor auf 40,0% 3 Monate nach LTX erhöhen kann (Loria et al. 2010). Die Patienten der Kontrollgruppe wiesen bereits zum Evaluationszeitpunkt geringere BMD-Werte als die IBA-Gruppe auf. Ursache hierfür sind die schlechteren Regime zur allgemeinen Osteoporoseprophylaxe, da damals die Osteopathie im Rahmen von Organtransplantationen und die damit einhergehende Lebensqualität nicht im Vordergrund der Posttransplantationstherapie stand. Dies ist in der weiteren Betrachtung zu berücksichtigen. In dieser Studie konnten wir den Anteil an Normalbefunden im Bereich der LWS unter Ibandronattherapie von 30,0% vor LTX auf 42,5% 1 Jahr nach LTX steigern. Gleichzeitig sank der Anteil an osteopenischen Knochenmineraldichtebefunden der LWS von 62,5% vor auf 50,0% 1 Jahr nach LTX. Diese Verteilung der DXA-Befunde vor LTX entsprach in etwa der von Millonig et al. vor Beginn einer Alendronattherapie. Im Rahmen der Evaluationsmessungen dieser Studie zeigten 28% der Patienten Normalbefunde und 62% erniedrigte BMD-Werte. Jedoch lag die Rate der Osteoporose vor LTX unter den Patienten von Millonig et al. mit 23,5% höher und die der Osteopenie mit 48,5% niedriger als in der IBA-Gruppe (Millonig et al. 2005).

Eine 2 mg intravenöse Ibandronattherapie über 1 Jahr zeigte eine signifikant verminderte Prävalenz an Frakturen (Kaemmerer et al. 2010). Die aktuelle Studie konnte dies unter 150 mg oraler Ibandronattherapie bestätigen. Wagner et al. berechneten eine absolute Risikoreduktion von 14% für eine erneute Wirbelkörperfraktur unter intravenöser Ibandronattherapie (Wagner et al. 2012). In der aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass das Risiko für eine pathologische Fraktur bei Patienten ohne orale Ibandronattherapie 10,45-fach erhöht ist.

6.1.1 Orales Ibandronat und BMD im Bereich LWS

70% der IBA-Gruppe zeigten vor Transplantation einen auffälligen Knochenmineraldichtebefund im Bereich der LWS und lagen damit prozentual etwas höher als in bereits veröffentlichten Studien zur verminderten Knochenmineraldichte bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen. Es wurden Häufigkeiten von 7% bis 62% angegeben (Millonig et al. 2005, Gallego-Rojo et al. 1998, Sokhi et al. 2004, Loria et al. 2010). Ein Grund für den sehr hohen Anteil an auffälligen DXA-Messungen innerhalb der IBA-Gruppe liegt vermutlich an der Zusammensetzung des Patientenkollektivs. Die IBA-Gruppe stellt zwar ebenso ein Kollektiv an chronisch leberkranken Patienten dar, jedoch ist die Evaluation zur LTX Indikator für die besondere Schwere der Lebererkrankung. Andere Studien wiederum untersuchten den Effekt der Bisphosphonate nur in osteopenischen bzw. osteoporotischen Patientenkollektiven (Guadalix et al. 2011).

Es gibt wenige Untersuchungen, die eine Verlaufsmessung der Knochenmineraldichte unter Bisphosphonattherapie bereits 3 Monate nach LTX vornahmen. Eine Studie um Kaemmerer et al. zeigte unter parenteraler Ibandronattherapie 3 Monate nach LTX einen Abfall der lumbalen BMD von -4,89% (Kaemmerer et al. 2010). In einer Studie mit oraler Ibandronattherapie, an der bereits alle Patienten dieser Arbeit teilnahmen, konnte ein statistisch signifikanter Zugewinn an BMD von +5,15% im 3. Monat nach LTX im Vergleich zu Evaluationsmessung erzielt werden (Kaemmerer et al. 2012). Im Rahmen der aktuellen Untersuchung legte die IBA-Gruppe im Mittel +1,79% an lumbaler Knochenmineraldichte zu. Die Kontrollgruppe hingegen verlor im Mittel -1,10% BMD ($p=0,365$). Die T-Scores der IBA-Gruppe und der Kontrollgruppe zeigten einen nicht signifikanten osteopenischen Knochenmineraldichtebefund (-1,23 vs. -1,74; $p=0,489$). Es konnte ein leichter prozentualer Anstieg der BMD durch orales Ibandronat bereits nach 3 Monaten gezeigt, jedoch kein statistischer Nachweis für einen direkten Einfluss des Ibandronat auf den initialen Knochenmineraldichteverlust nach LTX erbracht werden.

Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie um Crawford et al. untersuchte den Effekt einer intravenösen Zoledronattherapie auf den Knochenmetabolismus. 6 Monate nach LTX war die BMD im Mittel um +0,035 g/cm² ($p=0,033^*$) signifikant höher als in der nur mit 600 mg Ergocalciferol und 1000 U Calciumcarbonat therapierten Vergleichsgruppe. Dies entsprach einem signifikanten prozentualen An-

stieg der BMD von +3,30% ($p=0,032^*$) (Crawford et al. 2006). In der aktuellen Studie konnten ähnliche Ergebnisse unter oraler Ibandronattherapie ermittelt werden. Ein halbes Jahr nach LTX stieg die BMD weiter um +4,13% in der IBA-Gruppe an. Die BMD-Werte der Kontrollgruppe blieben im Vergleich dazu weiterhin mit einem Defizit von -0,34% unterhalb des Evaluationswertes ($p=0,244$). Die BMD der IBA-Gruppe stieg signifikant im Vergleich zur Evaluationsmessung an ($1,06 \text{ g/cm}^2$ vs. $1,04 \text{ g/cm}^2$; $p=0,013^*$). Die T-Scores beider Gruppen unterschieden sich nicht (-1,24 vs. -1,80; $p=0,453$). Diese Unterschiede könnten an den Schwankungen der absoluten BMD-Werte liegen, aufgrund dessen die prozentualen Veränderungen der BMD berechnet wurden. Tendenziell zeigte die IBA-Gruppe einen stabileren Knochenmineraldichteverlauf im Bereich der LWS als Patienten der Kontrollgruppe ohne Ibandronat.

In einer weiteren Studie untersuchten Misof et al. histomorphometrisch unter Entnahme einer Beckenkammbiopsie die kortikalen und trabekulären Kompartimente von 39 Patienten vor und 6 Monate nach LTX. 21 Patienten erhielten monatlich 4 mg Zoledronat per infusionem. Es wurden die Daten mit Patienten ohne Zoledronattherapie und gesunden erwachsenen Kontrollpersonen verglichen. Lebertransplantierte Patienten zeigten neben einer geringeren Mineralisationsdichte des kortikalen und vor allem des trabekulären Knochens eine Verbreiterung des Kalziumpeaks im Vergleich zu gesunden erwachsenen Kontrollpersonen (Misof et al. 2008). Bereits 2003 wiesen Misof et al. eine starke negative lineare Korrelation zwischen dem Kalziumpeak im BMDD Histogramm (Bone mineralization density distribution) und den histomorphometrisch bestimmbareren bone-turnover Markern bei Patienten mit Osteoporose nach (Misof et al. 2003). Bei Patienten nach LTX konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden. Die Ursache dafür lag eventuell in den durch die Lebererkrankung hervorgerufenen inadäquaten Vitamin-D-Level der lebertransplantierten Patienten (Misof et al. 2008). Die Vitamin-D-Werte der IBA-Gruppe wurden vor und 48 bzw. 60 Monate nach LTX erfasst. 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte sind signifikant assoziiert mit dem Grad der Leberdysfunktion. Erniedrigte Laborwerte können Dekompensation und Mortalität chronisch leberkranker Patienten vorhersagen (Putz-Bankuti et al. 2012). Im Rahmen der Evaluationsmessung lagen die Werte für das 25-Hydroxy-Vitamin-D knapp mit $31,79 \pm 22,25 \text{ nmol/l}$ im Normbereich (Norm: 25-150 nmol/l). Die Kontrollgruppe zeigte signifikant niedrigere Werte von $18,89 \pm 18,21 \text{ nmol/l}$ ($p=0,043^*$). Die Patienten der IBA-Gruppe schienen in dieser Hinsicht in ihrem Kalzium- und Phosphatstoffwechsel besser als die Kontrollgruppe

eingestellt zu sein. Eine mögliche Ursache für die Unterschiede zwischen den Gruppen lag vermutlich in der konsequenten Osteoporoseprophylaxe vor LTX innerhalb der IBA-Gruppe. Lediglich 18% der Kontrollgruppe erhielten Kalzium vor Transplantation. Dies muss bei der Auswertung der Ergebnisse dieser Untersuchung bedacht werden. Andere aktuelle Studien unter Pamidronat berichteten ebenso von erniedrigten 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werten vor Lebertransplantation. 1 Jahr nach Transplantation stiegen diese Werte signifikant an (Monegal et al. 2009, Pennisi et al. 2007). Diese Steigerung konnte in der aktuellen Studie bestätigt werden. Jedoch wurde nur der Zeitraum 4 bis 5 Jahre nach Transplantation betrachtet. Die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werte steigerten sich signifikant zur Evaluationsmessung und stabilisierten sich im Langzeitverlauf (4 Jahre: $106,56 \pm 52,81$ nmol/l; 5 Jahre: $105,13 \pm 42,46$ nmol/l). Die Evaluationswerte des 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D der IBA-Gruppe waren zum Zeitpunkt der Evaluation mit $60,85 \pm 40,21$ pmol/l (Norm: 93-193 pmol/l) erniedrigt. Aus den unterschiedlichen Werten der Vitamin-D-Derivate zum Zeitpunkt der Evaluation ließ sich eine leichte Störung des Knochenmetabolismus durch die Lebererkrankung innerhalb der IBA-Gruppe ableiten, die durch das präoperative Osteoporosemanagement stabilisiert werden sollte. Die Zunahme der 25-Hydroxy-Vitamin-D- und der 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Spiegel nach LTX zeigte, dass eine Bisphosphonattherapie nach LTX den gestörten Knochenmetabolismus aufgrund einer chronischen Lebererkrankung und nach erfolgreichem Ausschleichen der Hochdosissteroidtherapie im Langzeitverlauf stabilisieren kann. Leider lagen keine Verlaufswerte der Kontrollgruppe vor.

Ein Jahr nach LTX zeigten die durchgeführten Knochenmineraldichteuntersuchungen der IBA-Gruppe einen weiteren signifikanten prozentualen Anstieg der BMD von +6,88% im Vergleich zur Kontrollgruppe, die einen Verlust von -1,57% verzeichnete ($p=0,019^*$). Damit konnten die statistisch signifikanten Ergebnisse einer oralen Ibandronattherapie von Kaemmerer et al. bestätigt werden (+8,69% vs. +1,01%; $p=0,046^*$) (Kaemmerer et al. 2012). Eine intravenöse Ibandronatgabe von 2 mg monatlich über ein Jahr zeigte ebenso stabile Knochenmineraldichtewerte ein Jahr nach LTX (-0,23% vs. -3,19%; $p=0,040^*$) (Kaemmerer et al. 2010). Daraus könnte man schlussfolgern, dass erstens Ibandronat oral ein Jahr nach LTX einen höheren prozentualen Anstieg der BMD erreicht als parenteral, jedoch zweitens ebenso durch eine intravenöse Therapie signifikant höhere Werte im Vergleich zu den Kontrollgruppen der Studien erreicht werden können.

Weitere Studien untersuchten die Wirkung von Zoledronat und Alendronat. In einer Untersuchung erhielten 32 Patienten innerhalb der ersten 7 Tage und in den Monaten 1, 3, 6 und 9 nach Transplantation 4 mg Zoledronat per infusionem. Es zeigte sich ein nicht signifikanter Anstieg der lumbalen BMD von +1% am Ende der Studie. Die Frakturrate war nicht Gegenstand der Untersuchung (Crawford et al. 2006). Bodingbauer et al. untersuchten ebenfalls den Effekt von 4 mg Zoledronat per infusionem innerhalb des ersten Jahres nach LTX. Sie konnten ebenso keinen signifikanten Anstieg der BMD ein Jahr nach LTX zeigen. Trotzdem war dies die erste Studie, die einen präventiven Effekt eines Bisphosphonats auf die Frakturrate nach LTX nachweisen konnte (26% vs. 46%; $p=0,047^*$) (Bodingbauer et al. 2007). Eine weitere Studie randomisierte 98 Patienten mit Leberzirrhose, von denen 49 wöchentlich über einen Monat nach LTX 70 mg Alendronat in Kombination mit Kalzium und Calcitriol erhielten. Es konnte eine signifikante Zunahme der BMD im Vergleich zur Evaluation von +5,10% 1 Jahr nach LTX erreicht werden (Atamaz et al. 2006a).

Monegal et al. untersuchten im Rahmen einer prospektiven, randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie die Wirkung einer Infusionstherapie von 90 mg Pamidronat innerhalb der ersten 2 Wochen und 3 Monate nach LTX. Die lumbale BMD erfuhr einen signifikanten Anstieg um +2,90% im ersten Jahr nach LTX im Vergleich zur Evaluationsmessung ($p=0,016^*$). Die mittleren BMD-Werte der Gruppen unterschieden sich zum selben Zeitpunkt signifikant voneinander ($1,02 \text{ g/cm}^2$ vs. $0,93 \text{ g/cm}^2$; $p=0,015^*$) (Monegal et al. 2009). Die Messungen der aktuellen Studie zeigten ähnliche signifikante mittlere BMD-Werte der IBA-Gruppe mit $1,10 \text{ g/cm}^2$ und der Kontrollgruppe mit $0,90 \text{ g/cm}^2$ ($p \leq 0,001^*$).

Die mittleren prozentualen Veränderungen der BMD in den aufgeführten Studien variierten von +1% bis +5,10% im ersten postoperativen Jahr. Damit lagen die Ergebnisse der aktuellen Studie zur oralen Ibandronattherapie mit einem Zuwachs von +6,88% sogar leicht darüber.

Mit einem T-Score von -0,96 zeigte die IBA-Gruppe im ersten Jahr nach LTX erstmals einen Normalbefund im Bereich der LWS (Kontrollgruppe: -1,55; $p=0,191$). Dieser T-Score verbesserte sich 2 Jahre nach LTX auf -0,65 in der IBA-Gruppe und blieb nahezu unverändert mit -1,60 in der Kontrollgruppe ($p=0,187$). In der bereits schon erwähnten Studie von Atamaz et al. konnte ein weiterer Anstieg der BMD um +8,90% durch eine orale Alendronattherapie 24 Monate nach LTX erreicht werden (Atamaz et al. 2006a). Die IBA-Gruppe zeigte unter oraler Ibandronattherapie einen

ähnlichen prozentualen Zuwachs von +8,02%, der jedoch keine statistische Signifikanz erreichte (+8,02% vs. +0,01%; $p=0,077$). Die absoluten BMD-Werte der Gruppen unterschieden sich zu diesem Zeitpunkt jedoch signifikant voneinander (1,13 g/cm^2 vs. 0,88 g/cm^2 ; $p\leq 0,001^*$). Unter intravenöser Ibandronattherapie zeigte sich ebenso eine prozentuale Steigerung der BMD 2 Jahre nach LTX, jedoch lediglich von +4,42%. Es bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe (+4,42% vs. -1,80%; $p=0,130$) (Kaemmerer et al. 2010). Die Werte der IBA-Gruppe von +8,02% entsprachen damit den Durchschnitten der aufgeführten Studien, die einen BMD-Anstieg von +4,42% bis +8,90% 2 Jahre nach LTX verzeichneten.

3 Jahre nach LTX ließ sich eine weitere Steigerung der lumbalen BMD von +11,49% auf Seiten der IBA-Gruppe nachweisen, jedoch ohne statistische Signifikanz. Bodingbauer et al. zeigten unter Zoledronattherapie eine signifikante Zunahme der BMD und des T-Scores 3 Jahre nach LTX im Vergleich zur Evaluationsmessung. Die höchsten BMD-Werte wurden am Studienende nach 3 Jahren beobachtet (Bodingbauer et al. 2010). Eine orale Ibandronattherapie erreichte zum gleichen Messzeitpunkt ähnliche Ergebnisse wie unter Zoledronattherapie mit einer statistisch signifikant erhöhten BMD im Vergleich zur Evaluationsmessung (1,04 g/cm^2 vs. 1,07 g/cm^2 ; $p=0,021^*$). Leider fehlen weitere Studien, die vergleichbare Zeiträume von Verlaufsbeobachtungen beschreiben. Zwar untersuchten Wagner et al. lebertransplantierte Patienten unter intravenöser Ibandronattherapie bis 3 Jahre nach LTX, jedoch wurden keine DXA-Messungen an der LWS durchgeführt (Wagner et al. 2012). Die ermittelten Werte der IBA-Gruppe zum Messzeitpunkt 36 Monate umfassten lediglich eine kleine Fallzahl. Hauptursache für diesen Einschnitt in der Anzahl an Messungen sehen wir in der fehlenden Compliance der Patienten. Nach größtenteils unauffälligen Messungen und unter fehlender Angabe von Beschwerden 2 Jahre nach LTX, nahmen die Patienten nur unregelmäßig an weiteren Kontrolluntersuchungen in unserem Lebertransplantationszentrum teil. Erst im weiteren Verlauf, bei Beschwerden oder Drängen des Krankenhauses wurden Kontrolltermine wieder regelmäßig wahrgenommen. Aus diesem Grund sollten diese Messwerte kritisch betrachtet werden.

Im Rahmen der Literaturrecherche für die aktuelle Studie konnte lediglich eine Studie zur Therapie mit einem Bisphosphonat eruiert werden, die einen Beobachtungszeitraum von 4 Jahren nach Lebertransplantation betrachtet hat. Millonig et al. unter-

suchten den Effekt von Alendronat auf den Knochenmetabolismus von osteopenischen und osteoporotischen Patienten vor LTX. Osteoporotische Patienten unter Alendronattherapie hatten keinen Verlust an BMD erfahren, sondern bis 24 Monate nach LTX signifikant an BMD zugelegt, um danach einen stabilen Verlauf zu zeigen. Patienten mit osteopenischen Knochenmineraldichtbefunden erlitten keinen Verlust an BMD und zeigten einen stabilen Langzeitverlauf (Millonig et al. 2005). Im Rahmen der Untersuchungen des Effektes einer oralen Ibandronattherapie auf die Posttransplantationsosteopathie nach Lebertransplantation konnte in dieser Studie 4 Jahre nach LTX ein signifikanter prozentualer Anstieg der BMD von +10,58% erreicht werden (+10,58% vs. -1,17%; $p=0,008^*$). Zu beachten ist, dass eine Signifikanz zwischen den absoluten BMD-Werten der LWS bereits vor LTX zwischen den Gruppen bestand und dies eine Aussage limitiert. Trotzdem unterscheiden sich ab dem 6. Monat nach LTX die absoluten BMD-Werte innerhalb der IBA-Gruppe signifikant vom Evaluationswert. Dieser statistisch signifikante Verlauf ließ sich in der Kontrollgruppe nicht nachweisen. 4 Jahre nach LTX zeigte die IBA-Gruppe signifikant häufiger Normalbefunde (75% vs. 38,20%; $p=0,001^*$) und signifikant weniger osteopenische Knochenmineraldichten als die Kontrollgruppe (20% vs. 44,10%; $p=0,025^*$). Alle Patienten der IBA-Gruppe erhielten Ibandronat direkt nach LTX und mindestens 2 Jahre post transplantationem. Aufgrund der kleineren Fallzahlen im Vergleich zu Millonig et al. konnten die osteopenen und osteoporotischen Knochenmineraldichtebefunde der IBA-Gruppe nicht getrennt betrachtet werden.

5 Jahre nach LTX ließ sich innerhalb der IBA-Gruppe ein statistisch signifikanter prozentualer Anstieg der BMD von +13,83% im Vergleich zur Evaluation berechnen (+13,83% vs. -0,11%; $p=0,036^*$). Damit stieg die BMD unter oraler Ibandronattherapie 5 Jahre nach LTX weiter leicht an. Des Weiteren konnte die Zahl der Frakturen durch Ibandronat vermindert werden (2 vs. 14; $p<0,001^*$). Es traten ein Jahr nach LTX keine weiteren Frakturen in der IBA-Gruppe auf. Arbeiten zur Therapie der Posttransplantationsosteopathie mittels anderen Bisphosphonaten konnten dies nicht bestätigen. Bodingbauer et al. verabreichten hochdosiert Zoledronat über ein Jahr und konnten langfristig Frakturen in einem Zeitraum von 3 Jahren nach LTX nicht verhindern (Bodingbauer et al. 2010). In Anbetracht dieser Daten könnte man eine lebenslange Bisphosphonattherapie für Hochrisikopatienten nach Lebertransplantation erwägen, jedoch sprechen die Ergebnisse der aktuellen Studie dagegen. Da lediglich 40% der Patienten länger als 2 Jahre mit Ibandronat therapiert wurden,

muss in weiteren Studien erwogen werden, ob die 2-jährige Ibandronattherapie ausreichend ist, oder längere Therapiezeiten nötig sind. Des Weiteren sollte diskutiert werden, ob die Dosierung des Ibandronat ausreichend ist. 1 Patient der Studie von Bodingbauer et al. entwickelte 25 Monate nach LTX eine Osteonekrose des Kiefergelenkes 13 Monate nach Zoledronatinfusion. Daher wurde hier eine Dosisanpassung von Seiten der Verfasser empfohlen (Bodingbauer et al. 2010). Wir konnten keine ernststen Nebenwirkungen der oralen Ibandronattherapie feststellen. Außerdem erzielten wir ab 6 Monate nach LTX bis zum Ende unserer Studie eine signifikante Zunahme an BMD in der IBA-Gruppe. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine orale Ibandronattherapie mit 150 mg monatlich für die Stabilisierung des Knochenmetabolismus im Bereich der LWS ausreichend und gleichzeitig notwendig scheint.

6.1.2 Orales Ibandronat und BMD im Bereich PF

Vor LTX zeigten 30,80% der IBA-Gruppe einen auffälligen Knochenmineraldichtebe- fund im Bereich des proximalen Gesamtfemur. Davon waren 23,10% als osteopen und 7,70% als osteoporotisch zu bewerten. Im Vergleich dazu wiesen 70% der IBA- Gruppe eine verminderte BMD an der LWS auf. Dies entspricht den publizierten Be- obachtungen im Rahmen der Untersuchung des Knochenmetabolismus von Patien- ten mit Leberzirrhose während des Wartens auf eine Lebertransplantation. Es wur- den Osteodystrophieraten von 35,70% bis 40% im Bereich des Schenkelhalses beo- bachtet, davon 26% bis 32,70% osteopene und 3% bis 14% osteoporotische Befun- de (Loria et al. 2010, Sokhi et al. 2004). Die hepatische Osteodystrophie manifestiert sich stärker an der LWS als am Femur. Als Ursache wird der hohe trabekuläre Kno- chenanteil der LWS gesehen. Dieser hat physiologisch einen höheren turnover als kortikaler Knochen (Gallego-Rojo et al. 1998). Die hepatische Osteodystrophie senkt über verminderten Knochenaufbau und vermehrte Knochenresorption den turnover des Knochenmetabolismus (Loria et al. 2010). Patienten mit chronischen Leberer- krankungen zeigen sowohl ein vermindertes trabekuläres Knochenvolumen als auch eine reduzierte trabekuläre Knochendicke (Diamond et al. 1989). Atraumatische pa- thologische Frakturen in diesem Bereich sind die Folge. Je schwerer die zugrunde liegende Lebererkrankung, desto eher wird auch der femorale Knochen angegriffen (Monegal et al. 1997). Aufgrund der unterschiedlichen Verteilungen der Grunder-

krankungen in der IBA-Gruppe und der Kontrollgruppe limitiert dies den Vergleich der femoralen BMD-Werte untereinander.

Die DXA-Messung des Femurs beinhaltet den Schenkelhals, die Trochanter- und Intertrochanterregion und den proximalen Gesamtfemur. Wir haben im speziellen den proximalen Gesamtfemur betrachtet.

Zum Zeitpunkt der Evaluation unterschieden sich die IBA-Gruppe und die Kontrollgruppe weder in den T-Scores (-0,50 vs. -0,87; $p=0,252$) noch in der mittleren BMD voneinander ($1,01 \text{ g/cm}^2$ vs. $0,94 \text{ g/cm}^2$; $p=0,117$). 3 Monate nach LTX erfuhr die IBA-Gruppe bezüglich der BMD einen leichten Verlust von -0,06% am proximalen Gesamtfemur. Die Kontrollgruppe erfuhr einen größeren Verlust von -2,72% ($p=0,332$). Ein halbes Jahr nach LTX stieg die BMD um +0,50% im Vergleich zur Evaluationsmessung bei den mit Ibandronat behandelten Patienten. Kalzium und Vitamin D3 allein führte zu einem Abfall der BMD von -2,15% ($p=0,546$). Ibandronat führte zu einem stärkeren prozentualen Anstieg der BMD im Bereich der LWS als am Femur 6 Monate nach LTX (+4,13% vs. +0,50%). Die IBA-Gruppe zeigte vor LTX signifikant niedrigere lumbale T-Scores als an den peripheren Messorten (LWS: -1,30 vs. Femur: -0,50; $p=0,002^*$). Dies ist am ehesten durch die schon erläuterten Überlegungen hinsichtlich der unterschiedlichen Knochenstrukturen zu erklären.

Kürzlich wurde die erste Studie zur Therapie der Posttransplantationsosteopathie unter Risedronat veröffentlicht (Guadalix et al. 2011). Es wurden lediglich Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose in die Studie aufgenommen und in 2 Gruppen randomisiert. 45 Patienten erhielten wöchentlich 35 mg Risedronat und alle Patienten 1 g Kalzium und 800 IE Vitamin D3 täglich. Zum Messzeitpunkt 6 und 12 Monate nach LTX ließen sich keine signifikanten Veränderungen am Gesamtfemur (+2,03%) und am Schenkelhals (+2,11%) feststellen (Guadalix et al. 2011). Weitere Studien mit Alendronat und Zoledronat zeigten prozentuale Anstiege der BMD am Gesamtfemur innerhalb eines Jahres von +2,30% bis +3,60% und am Schenkelhals von +2,80% bis +4,30% (Crawford et al. 2006, Atamaz et al. 2006a). Eine Studie mit Pamidronat gab Verluste von bis zu -3,20% am Schenkelhals an (Monegal et al. 2009). Die Studienlage zur Ibandronattherapie zeigt ambivalente Ergebnisse. Einerseits werden Verluste von bis zu -2,20% ein Jahr nach LTX angegeben, andererseits gab es Beobachtungen mit prozentualen Zunahmen von bis zu +6% im Bereich des Schenkelhalses (Hommann et al. 2002, Kaemmerer et al. 2012, Kaemmerer et al. 2010, Wagner et al. 2012). Diese konträren Studienergebnisse konnten die Stabilität des

Knochenmetabolismus im Bereich des Femurs ein Jahr nach LTX unter Ibandronattherapie nicht sicher beweisen.

Wagner et al. konnten den positiven Effekt von Ibandronat auch 2 Jahre nach LTX mit einem signifikanten Zuwachs von +7% im Bereich des Schenkelhalses bestätigen (Wagner et al. 2012). Die IBA-Gruppe der aktuellen Studie zeigte stabile Knochenmineraldichtewerte mit einer nicht signifikanten prozentualen Veränderung von +0,22% auf eine BMD von $1,01 \text{ g/cm}^2$ 2 Jahre nach LTX. Beide Studien zeigten einen stabilen Verlauf der Knochenmineraldichte. Die Ursache für den stärkeren prozentualen Zugewinn in der Studie von Wagner et al. lag vermutlich an den Patientendaten. Die BMD-Werte zum Zeitpunkt der Evaluation beliefen sich bei Wagner et al. auf $0,57 \text{ g/cm}^2$ und $0,61 \text{ g/cm}^2$ im Bereich des Trochanters und des Schenkelhalses. Die T-Scores waren in beiden Regionen zum gleichen Messzeitpunkt $<-2,5$ SD und waren somit laut WHO definitionsgemäß als osteoporotisch zu bewerten. Im Vergleich dazu zeigte die IBA-Gruppe eine BMD von $1,01 \text{ g/cm}^2$ und einen normwertigen T-Score >-1 SD vor Transplantation. Die osteoporotischen Patienten nahmen innerhalb des ersten Jahres nach LTX an BMD zu, um dann einen stabilen Verlauf zu zeigen. Die osteopenischen und normwertigen Knochenmineraldichten blieben über den gesamten beobachteten Posttransplantationszeitraum stabil. Dies stellten bereits Millonig et al. im Rahmen einer Studie mit Alendronat fest (Millonig et al. 2005).

Im weiteren Verlauf nach Lebertransplantation wurden in dieser Studie Messungen zum Zeitpunkt 3 Jahre nach LTX durchgeführt. Kein Patient der IBA-Gruppe zeigte eine Osteoporose im Bereich des proximalen Gesamtfemur. Die Patienten der IBA-Gruppe nahmen +2,55% an BMD zu. Die mittlere BMD lag bei $0,97 \text{ g/cm}^2$. Zu diesem Messzeitpunkt lag lediglich eine kleine Menge an Messwerten vor. Aus diesem Grund kam es zu Differenzen zwischen dem Evaluationswert von $1,01 \text{ g/cm}^2$ und einer BMD von $0,97 \text{ g/cm}^2$ 3 Jahre nach LTX bei einem prozentualen Zugewinn von +2,55%. Es wurden die prozentualen Veränderungen für jeden Patienten berechnet. Die Evaluationsdaten umfassten eine weitaus größere Fallzahl. Möglicherweise waren zur 3-Jahres-Messung nur diejenigen Patienten erschienen, die von vornherein eine sehr schlechte BMD hatten. Damit zeigte der Wert 3 Jahre nach LTX den Verlauf von niedrigen BMD-Ausgangswerten an, wie es auch im Rahmen anderer Studien der Fall ist (Guadalix et al. 2011). Es sollte erneut darauf hingewiesen werden, dass diese Messungen als sehr kritisch zu betrachten sind.

Im weiteren Beobachtungszeitraum von 4 Jahren stieg die BMD der IBA-Gruppe im Mittel um +3,84% nicht signifikant an. Die Kontrollgruppe hingegen verlor -3,75%. 5 Jahre nach LTX blieb die BMD der IBA-Gruppe weiter auf stabilem Niveau mit +2,48% über dem Evaluationswert. Die Kontrollgruppe erreichte zu keinem Zeitpunkt den Evaluationswert. Somit konnten die Daten von Millonig et al. bestätigt werden. Diese zeigten, dass Patienten mit Kalzium- und Vitamin-D3-Therapie einen Verlust an BMD nach Transplantation erfahren, den sie im weiteren Verlauf nicht vollständig kompensieren können (Millonig et al. 2005). Die IBA-Gruppe unterschied sich zu keinem Zeitpunkt im Vergleich der prozentualen Veränderungen statistisch signifikant von der Kontrollgruppe. Aus diesem Grund könnte man die Hypothese erstellen, dass eine orale Ibandronattherapie für den Knochenmetabolismus des proximalen Gesamtfemur nicht notwendig zu sein scheint. Außerdem setze man so den Patienten dem Risiko einer Bisphosphonattherapie aus, welche womöglich nicht gerechtfertigt ist. In Anbetracht der Zahl peripherer Frakturen beider Gruppen muss man jedoch einsehen, dass eine Ibandronattherapie Patienten wahrscheinlich vor peripheren Frakturen bewahrt (0 vs 7; $p=0,002^*$). Frakturen stellen ein einschneidendes Erlebnis für Patienten bezüglich ihrer Lebensqualität dar (Loria et al. 2010). Die Durchführung einer Bisphosphonattherapie könnte damit gerechtfertigt werden. Innerhalb der IBA-Gruppe berichtete kein Patient von ernsthaften Beschwerden oder Nebenwirkungen, die auf eine Bisphosphonattherapie zurückzuführen sind. Obwohl die hepatische Osteodystrophie vermehrt den lumbalen Knochen angreift, sollte der Einfluss auf den peripheren Knochen nicht in den Hintergrund geraten.

6.1.3 Dauer der Ibandronattherapie

Die effektivste Therapie der Posttransplantationsosteopathie wurde sowohl das Therapeutikum als auch die Therapiedauer betreffend noch nicht gefunden. Aufgrund der Ergebnisse mehrerer Studien wurde eine gute Therapiealternative zur alleinigen Kalzium- und Vitamin-D3-Substitution gefunden und diese in den hausinternen Behandlungsplan des Universitätsklinikums Jena etabliert. Nach Umstellung von einer parenteralen auf eine orale Therapie wurde die Dosierung auf 150 mg Ibandronat pro Monat festgelegt. Der nächste Schritt sollte sein, die notwendige Dauer einer oralen Ibandronattherapie zu evaluieren. Aktuell sieht das Osteoporosemanagement der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikum Jena eine 24-monatige Ibandronattherapie bei Osteoporose sowie eine 12-monatige Therapie bei osteopenen oder normwertigen Knochenmineraldichtebefunden prae transplantationem vor.

Alle Patienten der IBA-Gruppe erhielten Ibandronat über mindestens 24 Monate. 24 von 40 Patienten der IBA-Gruppe haben nach 24 Monaten das Ibandronat abgesetzt. Im Verlauf nach LTX wurden weitere BMD-Messungen durchgeführt. Die lumbale BMD zum Zeitpunkt der Evaluation lag bei diesen 24 Patienten bei $1,08 \text{ g/cm}^2$ und hatte zu keinem Zeitpunkt diesen Wert unterschritten. Die BMD des proximalen Gesamtfemur sank leicht direkt nach LTX, um dann im Langzeitverlauf den Evaluationswert zu erreichen. Es zeigten sich stabile Knochenmineraldichtewerte im Bereich der LWS und des proximalen Gesamtfemur zu den nachfolgenden Messzeitpunkten von 36, 48 und 60 Monaten post transplantationem.

6 Patienten der IBA-Gruppe erfuhren eine 36-monatige Ibandronattherapie. 3 Monate nach LTX konnten diese bereits einen Anstieg der BMD im Bereich der LWS verzeichnen ($1,01 \text{ g/cm}^2$ vs. $1,09 \text{ g/cm}^2$). Im ersten Jahr nach LTX verhielt sich die BMD stabil. Im zweiten Jahr nach LTX stieg die BMD erneut an und blieb nahezu unverändert bis 48 Monate post transplantationem. Im fünften Jahr nach LTX ließ sich eine Reduktion der BMD nachweisen, die jedoch aufgrund eines einzigen Messwertes kritisch zu bewerten ist. Im Bereich des proximalen Gesamtfemur nahm die BMD bereits in den ersten Monaten nach LTX zu, während sie bis zum sechsten Monat nach LTX leicht abfiel. Bis zum Ende des ersten Jahres nach LTX blieb dieser Wert stabil. Die Patienten erreichten einen Anstieg der BMD im zweiten Jahr nach LTX und konnten diese Werte bis 5 Jahre nach LTX dauerhaft halten.

Ein Patient der IBA-Gruppe beendete die Ibandronattherapie 4 Jahre nach LTX. Die Messwerte des Patienten sollten als Einzelfallbeschreibung erwähnt werden, da sie den Effekt einer oralen Ibandronattherapie auf die Posttransplantationsosteopathie beispielhaft darstellen. Innerhalb der ersten 3 Monate nach LTX erfuhr die BMD im Bereich der LWS und des proximalen Gesamtfemur einen Abfall. Diese BMD-Werte blieben bis 6 Monate im Bereich der LWS stabil um noch im ersten Jahr nach LTX den Evaluationswert zu überschreiten und bis 3 Jahre nach LTX konstant zu bleiben. Innerhalb des vierten Jahres nach LTX kam es bei diesen Patienten zu einer weiteren Zunahme der lumbalen BMD. Dieser Wert blieb im Jahr nach Absetzen des Ibandronat stabil. Die BMD des proximalen Gesamtfemur blieb bis ein Jahr nach LTX stabil um dann im zweiten Jahr nach LTX anzusteigen. Diese Werte bestätigten die Untersuchungsergebnisse von Wagner et al. zur intravenösen Ibandronattherapie. Hier ging man von stabilen BMD-Werten im Bereich des Schenkelhalses nach dem zweiten Jahr nach LTX aus. Die Patienten wurden jedoch nur bis 3 Jahre nach LTX untersucht und dementsprechend nur 3 Jahre mit Ibandronat behandelt. Daher konnten Wagner et al. keine Aussage zum weiteren Verlauf machen (Wagner et al. 2012). Durch die beschriebenen Daten konnte nun gezeigt werden, dass Ibandronat möglicherweise auch im Langzeitverlauf den Knochenmetabolismus stabilisieren konnte. Innerhalb des vierten Jahres nach LTX erfuhr die lumbale BMD einen erneuten Anstieg. Nach einjähriger alleiniger Kalzium und Vitamin-D3-Einnahme im fünften postoperativen Jahr blieb die BMD stabil.

7 Patienten der IBA-Gruppe wurden bis zum Ende des Beobachtungszeitraums von 5 Jahren mit 150 mg Ibandronat monatlich sowie 1 g Kalzium und 800 IE Vitamin D3 behandelt. Innerhalb der ersten 3 Monate nach LTX nahmen die Patienten an lumbaler BMD zu ($0,93 \text{ g/cm}^2$ vs. $0,97 \text{ g/cm}^2$). Diese Werte blieben im ersten halben Jahr nach LTX stabil. 12 Monate nach LTX stieg die BMD leicht an um im weiteren Verlauf stabil zu bleiben. Im fünften Jahr nach LTX zeigte sich erneut ein leichter Anstieg.

Im Bereich des proximalen Gesamtfemur sank die BMD 3 Monate nach LTX leicht ab von $0,89 \text{ g/cm}^2$ auf $0,86 \text{ g/cm}^2$. Bei Betrachtung des gesamten Verlaufes bis 5 Jahre nach LTX zeigte die BMD recht stabile Werte. Zum Messzeitpunkt 36 Monate lag nur ein Messwert vor. Aus diesem Grund ist die Aussagekraft dieses Messzeitpunktes eingeschränkt.

Die Verläufe der BMD nach 48 bzw. 60 Monaten unter oraler Ibandronattherapie waren sowohl im Bereich des proximalen Gesamtfemur als auch an der LWS vergleich-

bar mit denen einer langjährigen oralen Alendronattherapie nach LTX (Millonig et al. 2005). Bei Patienten mit 5-jähriger Ibandronattherapie konnten trotz niedriger Evaluationswerte im Langzeitverlauf eine Stabilisierung der BMD gezeigt und sogar eine Annäherung an Evaluationswerte von Patienten mit initial höheren Knochenmineraldichten erreicht werden. Unabhängig vom Ausgangswert gelang es mittels Ibandronattherapie selbst einem bereits vor Lebertransplantation stark gestörten Knochenmetabolismus Stabilität zu verleihen.

Die Beendigung der Ibandronattherapie wurde anhand der aktuellen Knochenmineraldichtewerte und Frakturanamnese im Rahmen der regelmäßigen ambulanten Vorstellungen in der Transplantationssprechstunde der Uniklinik Jena entschieden. Betrachtet man die Ausgangswerte der Patienten mit 36-monatiger Ibandronattherapie im Bereich der LWS, so waren diese niedriger als die der Patienten mit 24-monatiger Therapie ($1,01 \text{ g/cm}^2$ vs. $1,08 \text{ g/cm}^2$). Bei 4-jähriger Ibandronattherapie lag die lumbale BMD zur Evaluationsmessung bei $0,96 \text{ g/cm}^2$ und bei 5-jähriger Ibandronattherapie im Mittel bei $0,93 \text{ g/cm}^2$. Patienten mit länger andauernder Ibandronattherapie zeigten zum Zeitpunkt der Evaluation niedrigere BMD-Werte als diejenigen mit kürzerer Ibandronattherapie. Nur durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen kann gezielt auf die individuellen Beschwerden und Therapienotwendigkeit Einfluss genommen werden. Eventuelle Nebenwirkungen einer längeren Ibandronattherapie können sofort erfasst und therapiert werden. Des Weiteren sollten in Zukunft Patienten mit sehr niedrigen BMD-Werten im Rahmen der Evaluationsmessungen bereits auf eine längjährige bis eventuell lebenslange Ibandronattherapie bei schweren Verlaufsformen aufgeklärt werden. Dies sollte Bestandteil weiterer randomisierter Studien sein.

2 Patienten erlitten Frakturen im ersten postoperativen Jahr. Ein Patient zeigte zur Evaluation sowohl an der LWS als auch am proximalen Gesamtfemur einen osteoporotischen Knochenmineraldichtebefund. Der andere Patient wies jeweils eine Osteopenie auf. Unabhängig der Länge der Ibandronattherapie kam es zu keinen weiteren Frakturen nach dem ersten postoperativen Jahr. Dieser Umstand zeigt, dass selbst eine 2-jährige Ibandronattherapie wahrscheinlich vor weiteren Frakturen im gesamten Beobachtungszeitraum schützt.

6.2 Pathologische Knochenfrakturen

Ziel der Therapie der Posttransplantationsosteopathie ist die Verhinderung des initialen Knochenmineraldichteverlustes und dem damit einhergehenden Frakturrisiko sowie die dauerhafte Stabilisierung des Knochenmetabolismus im Langzeitverlauf nach LTX. Pathologische Frakturen im Rahmen von Organtransplantationen wurden schon vielseitig beleuchtet. Bevor man die positiven Ergebnisse der Bisphosphonattherapie im Rahmen der postmenopausalen Osteoporosetherapie auf die Organtransplantationen zu übertragen versuchte, waren die Frakturraten der Transplantierten sehr hoch.

Der frühe Knochenmasseverlust innerhalb der ersten 3 Monate nach LTX prädestiniert für Knochenfrakturen (Bjoro et al. 2003). Ohne Bisphosphonattherapie lag die Frakturrate in diesem Zeitraum bei bereits 27% (Ninkovic et al. 2000). Andere Studien zeigten im gesamten ersten Jahr nach Transplantation Frakturraten mit alleiniger Kalzium- und Vitamin-D3- oder Calcitriol-Substitution von 14,60% bis zu 46% (Navasa et al. 1994, Ninkovic et al. 2000, Bodingbauer et al. 2007, Atamaz et al. 2006a, Wagner et al. 2012).

Es wurden einige Untersuchungen zu Bisphosphonaten publiziert, die eine Prävention hinsichtlich Knochenmineraldichteverlusten nach Organtransplantation nachweisen konnten. Kaemmerer et al. konnten den initialen Knochenmineraldichteverlust nach LTX unter oraler Ibandronattherapie in Anbetracht der statistisch signifikanten prozentualen Veränderung der BMD verhindern. Es fand ein Zugewinn von 5,12% nach 3 Monaten im Bereich der LWS statt. Die Frakturrate betrug 5% (Kaemmerer et al. 2012). Crawford et al. konnten diese Beobachtungen unter intravenöser Zoledronattherapie bestätigen. Die BMD stieg innerhalb der ersten 3 Monate nach LTX um 3,40% statistisch signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe an. Leider waren die Frakturraten nicht Gegenstand der Untersuchung (Crawford et al. 2006).

In den letzten Jahren nahm das Interesse an Therapiekonzepten zur Prävention von pathologischen Knochenfrakturen zu. In der ersten randomisierten prospektiven Studie, in der eine Reduktion von Frakturen nachgewiesen werden konnte, wurde Zoledronat intravenös verabreicht (Bodingbauer et al. 2007). Die Frakturraten der Zoledronatgruppe beliefen sich auf 26%, die der Kontrollgruppe auf 47% im ersten postoperativen Jahr ($p=0,047^*$). Die meisten Knochenfrakturen ereignen sich innerhalb des ersten Jahres nach Lebertransplantation. Die in dieser Studie im Rahmen

einer oralen Ibandronattherapie aufgetretenen, ausschließlich vertebralen, Frakturen der IBA-Gruppe wurden ebenfalls im ersten Jahr nach LTX registriert. Studien mit Zoledronat, Aledronat und Risedronat beschrieben eine Frakturhäufigkeit im Posttransplantationszeitraum von 5,80% bis 26% (Bodingbauer et al. 2007, Millonig et al. 2005, Atamaz et al. 2006a, Guadalix et al. 2011). Die IBA-Gruppe wies mit einer Häufigkeit von 5% eine vergleichbar geringe Frakturnrate auf (5% vs. 42,20%; $p < 0,001^*$).

Aktuelle Studien zur Bisphosphonattherapie zeigten mehrheitlich niedrigere Frakturaten als die der in den einzelnen Studien verwandten Kontrollgruppen. In wenigen Fällen konnte eine statistisch signifikante Senkung der Frakturhäufigkeit und ein damit einhergehender, protektiver und persistierender Effekt der Bisphosphonattherapie auf die Frakturnrate verdeutlicht werden. In dieser Studie konnte eine signifikante Senkung der Frakturnrate nach LTX unter oraler Ibandronattherapie festgestellt ($p < 0,001^*$) und damit die Ergebnisse unter parenteraler Ibandronattherapie bestätigt werden (Kaemmerer et al. 2010). Patienten mit oraler Ibandronattherapie hatten ein 10,45-fach niedrigeres Frakturrisiko als alleinig mit Kalzium und Vitamin D3 behandelte Kontrollpersonen (95% KI: 2,108; 51,810).

In den letzten Jahren nahmen die Frakturraten innerhalb der Kontrollgruppen der randomisierten prospektiven klinischen Studien ebenfalls ab. Es wurden Frakturraten von 14,60% bis 21% angegeben (Guadalix et al. 2011, Atamaz et al. 2006a). Die Bisphosphonate scheinen somit nicht der einzige Grund für die Minderung der Frakturinzidenz zu sein. Die Weiterentwicklung der Immunsuppressionsschemata, die Verbesserung der Operationstechniken in Verbindung mit einer Verkürzung der Operationsdauer und das zügige Ausschleichen der Glukokortikoide tragen alle ihren Teil dazu bei (Kulak et al. 2010). Betrachtet man die Frakturraten der IBA-Gruppe und der Kontrollgruppe, müssen die unterschiedlichen Immunsuppressionsregime beachtet werden. Die Kontrollgruppe erhielt höhere Glukokortikoiddosen und deutlich häufiger Cyclosporin A als die IBA-Gruppe. Die Patienten der IBA-Gruppe erhielten gemäß des modernen Osteoporosemanagements der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie das weniger den Knochenmetabolismus beeinflussende Tacrolimus. Dies könnte ein Einflussfaktor auf die unterschiedlichen Frakturraten der beiden Gruppen darstellen.

Zahlreiche Studien zeigten, dass eine Bisphosphonattherapie wahrscheinlich vor peripheren Frakturen schützt (Bodingbauer et al. 2010, Millonig et al. 2005, Atamaz et

al. 2006a, Guadalix et al. 2011). Ausnahme schien die Studie von Monegal et al. zu sein. Es ereigneten sich 7 Frakturen unter Pamidronattherapie, wobei eine der Frakturen peripher lokalisiert war (Monegal et al. 2009). Unter alleiniger Kalzium- und Vitamin-D3-Therapie wurden in der aktuellen Studie 14 Frakturen gezählt, von denen jeweils 7 vertebrale und 7 periphere Frakturen waren. Innerhalb der IBA-Gruppe ereignete sich keine periphere Fraktur (0 vs. 7; $p=0,002^*$).

Es wurden bereits Frakturen im weiteren Verlauf nach Lebertransplantation beobachtet. Bodingbauer et al. konnten ihre Patienten unter Zoledronat im ersten Jahr nach Transplantation vor Frakturen bewahren, einen persistierenden protektiven Effekt konnte durch Zoledronat jedoch nicht erreicht werden. Ein Jahr nach LTX erlitten 3 weitere Patienten eine vertebrale Fraktur (Bodingbauer et al. 2010). Die Gabe von Zoledronat über ein Jahr post transplantationem schien nicht ausreichend zu sein. Die Patienten der IBA-Gruppe hingegen erlitten keine weiteren Frakturen nach dem ersten postoperativen Jahr. Im Vergleich zu einer Zoledronattherapie scheint die orale Ibandronattherapie hinsichtlich im Langzeitverlauf auftretender Frakturen einem stabileren Knochenmetabolismus zu erzeugen und eventuell einen langfristigen Schutz vor Knochenfrakturen darzustellen.

6.3 Prognostische Parameter

Ein Ziel dieser Studie war es, nach prognostischen Parametern zu suchen, die es ermöglichen, Patienten bereits vor Transplantation Risikoprofilen zuzuordnen.

Bei Betrachtung des Alters zum Zeitpunkt der LTX konnte kein statistischer Zusammenhang mit der BMD an allen Messregionen im Verlauf nach LTX ausgemacht werden. Einzig Patienten $\geq 55,5$ Jahre zeigten einen annähernd statistisch signifikanten Zusammenhang mit der BMD zum Zeitpunkt 48 Monate nach LTX ($p=0,065$).

Das Geschlecht der Patienten schien keinen Einfluss auf den Grad der Demineralisierung nach LTX zu haben. Einige Studien sahen das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für hepatische Osteodystrophie, andere nicht (Desai et al. 2008, Tsuneoka et al. 1996). In dieser aktuellen Studie konnte das weibliche Geschlecht nicht als Ursache eines Knochenmineraldichteverlustes ausgemacht werden. Die IBA-Gruppe hatte mit einem Prozentsatz von 15% einen geringen Frauenanteil. Postmenopausaler Status und Hormonersatztherapie wurden nicht erfasst. Diese schienen jedoch laut Studienlage keinen Einfluss auf die reduzierte BMD bei Frauen mit Leberzirrhose zu haben (Sokhi et al. 2004).

Des Weiteren wurde der Einfluss der Grunderkrankung der Patienten auf den Knochenmineraldichteverlauf nach LTX untersucht. Die Schwere und die Ätiologie der chronischen Lebererkrankung sind Hauptrisikofaktoren für Knochenmasseverlust und Mineralstoffwechselstörungen (Monegal et al. 1997). Je weiter fortgeschritten die Leberinsuffizienz ist, desto eher führt diese zu einem Verlust an femoraler BMD (Monegal et al. 1997). Die beiden Studiengruppen der aktuellen Arbeit wurden nach 4 Ätiologien aufgeteilt: nutritiv-toxische, cholestatische, posthepatitische und andere Lebererkrankungen.

Über den gesamten Studienverlauf konnte kein statistischer Zusammenhang zwischen einer nutritiv-toxischen Leberzirrhose und dem Knochenmineraldichteverlauf nach LTX festgestellt werden. Betrachtet man die Gruppe der jüngeren Patienten mit einem Alter von $< 55,5$ Jahren zum Zeitpunkt der Transplantation, so ließ sich eine signifikante Abhängigkeit der femoralen BMD 12 Monate ($p=0,038^*$) und 60 Monate ($p=0,002^*$) von der Grunderkrankung verzeichnen. Dies spricht für eine schwerwiegende Knochenstoffwechselstörung und unterstützt die Aussagen von Monegal et al., welche den Zusammenhang zwischen chronischem Alkoholabusus und Lebererkrankung untersucht haben. Sie kamen zu dem Schluss, dass diese Patienten eine

niedrigere femorale BMD haben als Patienten mit anderer Grunderkrankung der Leber. Vermutlich wirken der chronische Alkoholkonsum und die chronische Lebererkrankung simultan auf den kortikalen Knochen (Monegal et al. 1997). Patienten $\geq 55,5$ Jahre der IBA-Gruppe zeigten eine tendenzielle Abhängigkeit der lumbalen BMD 48 Monate nach LTX von der Grunderkrankung ($p=0,065$). Eine der zwei Knochenfrakturen der IBA-Gruppe erlitt ein Patient mit nutritiv-toxischer Leberzirrhose. Eine Knochenfraktur aufgrund eines Sturzgeschehens konnte anamnestisch ausgeschlossen werden. Schon Diamond et al. berichteten von einem erhöhten Frakturrisiko durch chronischen Alkoholenuss bedingte Leberschäden (Diamond et al. 1990). Alkohol gilt als eigenständiger Risikofaktor einer Osteoporose (Guanabens und Pares 2011).

Im Allgemeinen zeigen posthepatitische Patienten höhere BMD-Werte als Patienten mit Leberzirrhose anderer Genese (Monegal et al. 1997). Studien zeigten unterschiedliche Ergebnisse hinsichtlich des Knochenmetabolismus im Rahmen einer posthepatitischen Leberzirrhose. Yenice et al. postulierten kein Osteoporoserisiko und keine Verminderung der BMD bei chronischer Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion (Yenice et al. 2006). Andere Studien wiederum beschrieben einen Verlust an Knochenmineraldichte mit Osteopenieraten von 43% und Osteoporoseraten von 13% (Hofmann et al. 2008). Die Osteodystrophie infolge posthepatitischer Leberzirrhose betrifft häufiger die LWS als den Femur (Gallego-Rojo et al. 1998). Patienten mit chronischen Hepatitiden haben signifikant höhere 25-Hydroxy-Vitamin-D- und 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Werte als andere Leberzirrhotiker (Tsuneoka et al. 1996). Dies spricht für einen schwächer angegriffenen Knochenmetabolismus im Rahmen von chronischen infektiösen Hepatitiden. Die Ergebnisse der aktuellen Untersuchung bestätigten diese Aussagen. Innerhalb der IBA-Gruppe zeigte sich eine nahezu signifikante Abhängigkeit der lumbalen BMD 24 Monate nach LTX zu den Patienten mit einer posthepatitischen Leberzirrhose ($p=0,064$). Betrachtet man die Patienten jünger $< 55,5$ Jahre zum Zeitpunkt der LTX, so erreichte diese Abhängigkeit eine statistische Signifikanz ($p=0,047^*$).

Die IBA-Gruppe zeigte keine statistischen Zusammenhänge einer cholestatischen Lebererkrankung mit BMD-Werten im Posttransplantationszeitraum. Andere Untersuchungen haben nachgewiesen, dass cholestatische Lebererkrankungen mit den niedrigsten BMD-Werten einhergehen. Lediglich ein Patient der IBA-Gruppe wies

eine cholestatische Lebererkrankung auf, sodass dazu keine Aussage gemacht werden konnte.

Im Rahmen des Evaluationsprozesses zur LTX wurden neben der Knochenmineraldichtemessung mittels DXA-Methode Laboruntersuchungen veranlasst. Es wurden Parathormon, 25-Hydroxy-Vitamin-D, 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D, Ostase und Osteocalcin bestimmt. Die Crosslinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin wurden im Morgen-urin untersucht.

Die IBA-Gruppe wies einen mittleren PTH-Spiegel von 31,07 ng/l zum Zeitpunkt der Evaluation auf und lag damit im unteren Normbereich. Die Kontrollgruppe zeigte höhere PTH-Werte vor LTX von 49,12 ng/l (Norm: 17,3-72,9 ng/l). Andere Studien zeigten ähnliche Evaluationswerte von 24,20 bis 68,86 ng/l (Atamaz et al. 2006b, Guadalix et al. 2011, Kaemmerer et al. 2010). Chronisch leberkranke Patienten zeigen zu 42% erhöhte Parathormonspiegel (Duarte et al. 2001). Es besteht die Gefahr eines sekundären Hyperparathyreoidismus aufgrund des Vitamin-D₃-Mangels. Keiner der Patienten der IBA-Gruppe entwickelte vor oder nach Transplantation einen sekundären Hyperparathyreoidismus. Dies war ein Ausschlusskriterium für die vorliegende Studie. Im Rahmen einer Korrelationsanalyse konnte eine negative Korrelation des PTH zum Zeitpunkt der Evaluation mit den BMD-Werten der Patienten an allen Messregionen und zu nahezu allen Zeitpunkten festgestellt werden. Besteht bereits vor Transplantation ein erhöhter Parathormonspiegel, kann von einer erniedrigten BMD zum Transplantationszeitpunkt und im Posttransplantationszeitraum ausgegangen werden. Dies gilt es zu berücksichtigen bei dem Vergleich der Werte von IBA- zu Kontrollgruppe. Das Parathormon steigert die Knochenresorption mit Erhöhung der Kalzium- und Phosphatspiegel. Leider waren diese Messwerte nicht Bestandteil unserer Untersuchung. Liegt das Parathormon während der Evaluationsmessung im Normbereich kann mit einer Stabilisierung der BMD und einer Knochenmineraldichtezunahme im Posttransplantationszeitraum gerechnet werden. In diesem Fall geht man von einem nur marginal gestörten Knochenmetabolismus aus. Wir unterteilten die IBA-Gruppe anhand der PTH-Spiegel in Tertile. Zu Gruppe 1 zählten wir Patienten <19,5 ng/l, Gruppe 3 umfasst Patienten mit Spiegel >30,5 ng/l, die restlichen Werte wurden in Gruppe 2 zusammengefasst. Gruppe 1 und 3 bestätigten die schwache negative Korrelation der gesamten IBA-Gruppe von PTH-Werten zu den BMD-Befunden im Posttransplantationszeitraum, wenngleich keine statistische Signifikanz erreicht wurde. Gruppe 2 hingegen zeigte eine sehr schwach positi-

ve Korrelation zu den BMD-Befunden im Bereich der LWS und einen sehr schwach negative Korrelation zum proximalen Gesamtfemur. Gruppe 2 zeigte die höchsten BMD-Werte an beiden Messregionen aller 3 PTH-Gruppen. Dies scheint ein Hinweis darauf zu sein, dass ein PTH-Spiegel zwischen 19,5 ng/l und 30,5 ng/l vor LTX mit dem stabilsten Knochenmetabolismus im Posttransplantationszeitraum einhergeht.

Die Aufteilung der IBA-Gruppe zeigte keine signifikante Korrelation des Parathormonspiegels zum Zeitpunkt vor Transplantation mit den BMD-Werten im Verlauf. Dies bestätigte die Ergebnisse von Millonig et al., auch hier konnte keine statistisch signifikante Korrelation errechnet werden (Millonig et al. 2005). Verantwortlich dafür scheinen die individuellen Serumspiegelschwankungen der Patienten zu sein. Gründe hierfür liegen im zirkadianen Sekretionsrhythmus des PTH, der jahreszeitlich schwankenden Sonneneinstrahlung oder in unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten mit Fastenperioden (Clowes et al. 2002).

Im Verlauf nach LTX stiegen die Parathormonspiegel der lebertransplantierten Patienten an. Während 3 Monate nach LTX das PTH leicht auf 27,67 ng/l bis 48,15 ng/l abfällt, kommt es in den darauffolgenden 3 Monaten zu einem Anstieg auf Spiegel von 37,33 ng/l bis 51,92 ng/l (Kaemmerer et al. 2010, Guadalix et al. 2011, Monegal et al. 2009, Atamaz et al. 2006b). Die erhöhten Werte des PTH spiegeln den gesteigerten turnover des Knochenstoffwechsels in den ersten Monaten nach LTX wider. Im weiteren Posttransplantationszeitraum stieg das PTH bis 1 Jahr nach LTX noch einmal leicht an. Im weiteren Verlauf blieben die PTH-Spiegel stabil im Normbereich. Dies ist als Zeichen für die Stabilisierung des Knochenmetabolismus zu werten. Die IBA-Gruppe zeigte mittlere PTH-Werte von 39,99 ng/l 4 Jahre und 48,04 ng/l 5 Jahre nach LTX.

Die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel der IBA-Gruppe lagen zum Zeitpunkt der Evaluation im Normbereich. Chronisch leberkranke Patienten zeigen zu 92% einen Vitamin-D3-Mangel. Davon sind ein Drittel in schwerwiegender Form betroffen (Arteh et al. 2010). Die Osteoporoseprophylaxe, die die Patienten dieser Studie erhalten haben, scheint laborchemisch den Knochenmetabolismus zu stabilisieren. Es konnte zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Korrelation zwischen der BMD und dem Evaluationswert des 25-Hydroxy-Vitamin-D festgestellt werden. Crosbie et al. zeigten einen signifikanten Anstieg des 25-Hydroxy-Vitamin-D 3 Monate nach LTX. Im Verlauf blieb dieser Wert stabil. Mittels Korrelationsanalyse konnten Crosbie et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Laborwert zum Zeitpunkt der Evaluation und der

prozentualen Veränderung der BMD von Evaluation bis 6 Monate nach LTX konstatieren. Bereits vor Transplantation waren die Vitamin-D3-Werte erniedrigt und erreichten zu keinem Zeitpunkt den Normbereich. Bei erniedrigten Vitamin-D3-Werten ist eine medikamentöse Substitution notwendig (Crosbie et al. 1999). Eine prophylaktische Substitution von Vitamin D3 ist Standard im Osteoporosemanagement des Universitätsklinikums Jena. Randomisierte klinische Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen den Vitamin-D3-Spiegeln und dem Beobachtungszeitraum nach Lebertransplantation. Bei lebertransplantierten Patienten einer Studie um Guadalix et al. wurde eine signifikante Zunahme der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel innerhalb der ersten 3 Monate nach LTX verzeichnet. Im weiteren Verlauf blieben diese Werte auf stabilem Niveau. Es konnte eine positive Korrelation zwischen den 25-Hydroxy-Vitamin-D-Werten und den prozentualen Veränderungen der BMD zum Zeitpunkt 12 Monate nach LTX festgestellt werden. Die Patienten wurden mit Risedronat, Kalzium und Vitamin D3 behandelt. Bereits ein Jahr nach LTX war eine Stabilisierung des Knochenmetabolismus im Labor sichtbar. Bei Beobachtung einer Zunahme der 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel im postoperativen Zeitraum kann somit auf eine Steigerung der BMD geschlossen werden (Guadalix et al. 2011). Im Langzeitverlauf konnte in der aktuellen Studie eine positive Korrelation zwischen BMD von Femur und LWS zum Evaluationswert des 25-Hydroxy-Vitamin-D ausgemacht werden, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Die 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Werte der IBA-Gruppe waren zum Zeitpunkt der Evaluation etwas erniedrigt mit 60,85 pmol/l. Im Langzeitverlauf unterschieden sich diese signifikant von der Evaluation und blieben auf stabilem Niveau bei 81,44 pmol/l bis 84,97 pmol/l. Es ließ sich feststellen, dass eine nahezu adäquate Konversion von 25-Hydroxy-Vitamin-D zu 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D im Langzeitverlauf stattfand. Außerdem konnte eine positive Korrelation mit den BMD-Werten beider Messbereiche ermittelt werden. Zum Zeitpunkt 24 Monate nach LTX erreichte diese Korrelation im Bereich des proximalen Gesamtfemur statistische Signifikanz ($K=0,456$; $p=0,043^*$). Bei Betrachtung der Ostase konnte eine negative nicht signifikante Korrelation zur lumbalen BMD im Verlauf nach LTX festgestellt werden. Zum Zeitpunkt der Evaluation war die Ostase der IBA-Gruppe erhöht mit 19,08 µg/l und unterschied sich nicht von der Kontrollgruppe (20,95 µg/l; $p=0,698$). In den ersten 3 Monaten nach LTX nahm sie ab auf 10,94 µg/l. Im weiteren Verlauf stieg sie leicht an und stabilisierte sich im Langzeitverlauf mit Spiegeln von 10,04 µg/l bis 12,75 µg/l. Die Ostase ist ein

Marker des Osteoidaufbaus und der Kalzifizierung und damit des Knochenumbaus (Nishizawa et al. 2005). Duarte et al. errechneten bereits eine negative Korrelation erhöhter Ostasewerte mit der BMD des Trochanter bei chronisch leberkranken Patienten (Duarte et al. 2001). Dies konnte in der jetzigen Studie im Bereich des proximalen Gesamtfemur im Sinne einer tendentiellen negativen Korrelation ohne statistische Signifikanz bestätigt werden. Loddenkemper et al. hatten im Rahmen einer Studie zur rheumatoiden Arthritis und Glukokortikoidtherapie zwar eine negative Korrelation, aber ebenso keine statistisch signifikanten Ergebnisse ermitteln können (Loddenkemper et al. 2006). Bei Patienten unter intravenöser Zoledronattherapie nahm die Ostase höhere Werte als die der IBA-Gruppe an. Nach einem Jahr wiesen die Patienten mittlere Ostasewerte von 17,8 µg/l (IBA-Gruppe: 15,79 µg/l), nach 3 Jahren von 23,7 µg/l auf (Bodingbauer et al. 2010). Aktuell konnte in der IBA-Gruppe nach 12 Monaten ein Abfall der Ostase beschrieben werden. Allerdings lagen keine Daten für den Zeitraum zwischen einem Jahr und 4 Jahren nach LTX zur weiteren Betrachtung des Laborspiegels vor. Die Messung der Ostase im Serum ist nicht unproblematisch. Zwar unterliegt die Ostase keinerlei zirkadianen Schwankungen, dennoch besteht eine klinisch relevante Kreuzreaktion der knochenspezifischen mit der hepatischen Form, die bei Lebererkrankungen zu falschen Ergebnissen führen kann (Broyles et al. 1998). The Belgian Bone Club empfiehlt die Bestimmung der Ostase von Patienten mit Osteoporose und Bisphosphonattherapie nur beim Ausschluss einer Lebererkrankung (Bergmann et al. 2009). Dies stellt die Bestimmung der Ostase bei der Erfassung des Knochenmetabolismus im Rahmen von Lebertransplantationen in Frage. Womöglich ist sie im Posttransplantationszeitraum aussagekräftiger als zuvor.

Das Osteocalcin ist ein Protein, welches von Osteoblasten synthetisiert wird. Es stellt einen Knochenformationsmarker dar. Der Evaluationswert der IBA-Gruppe lag mit 14,02 ng/ml im Normbereich (9,9-27 ng/ml). Die Werte der Kontrollgruppe waren hingegen mit 6,30 ng/ml signifikant niedriger und lagen außerhalb des Normbereiches ($p < 0,001^*$). Im weiteren Verlauf nahmen die Werte der IBA-Gruppe zu und zeigten 4 Jahre nach LTX mittlere Werte von 17,33 ng/ml und 5 Jahre nach LTX Werte von 26,81 ng/ml. Leider lagen keine Verlaufswerte der Kontrollgruppe vor. Es konnte eine Steigerung der Osteoblastentätigkeit nach LTX unter Ibandronattherapie gezeigt werden. Im Rahmen der Korrelationsanalyse konnte eine schwach negative, statistisch nicht signifikante Korrelation des Evaluationswertes des Osteocalcin und der

lumbalen Knochenmineraldichtewerte im Posttransplantationszeitraum ermittelt werden. Die Osteocalcin-Werte unter intravenöser Zoledronattherapie lagen 12 Monate nach LTX bei 25,4 ng/ml und 36 Monate bei 27,8 ng/ml (Bodingbauer et al. 2010). Diese Werte waren vergleichbar mit den ermittelten Ergebnissen der aktuellen Studie zur oralen Ibandronattherapie zum Zeitpunkt 60 Monate nach LTX.

Die Crosslinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin wurden mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie im Morgenurin bestimmt. Mittels bivariater Korrelationsanalyse konnte eine positive Korrelation des Evaluationswertes beider Crosslinks mit der BMD des proximalen Gesamtfemur ermittelt werden. Zum Zeitpunkt der Evaluation und nach 24 bzw. 60 Monaten erreichten diese Werte statistische Signifikanz. Im ersten postoperativen Jahr zeigt sich der stärkste Knochenmasseverlust mit kompensatorisch verstärkter Osteoblastentätigkeit, die meist nur mit unzureichender Stabilität der Knochenmikrostruktur einhergeht (Leslie et al. 2003). Die Crosslinks als Knochenresorptionsmarker müssten sowohl vor LTX als auch im ersten postoperativen Jahr erhöht sein. Zum Zeitpunkt der Evaluation war das Pyridinolin mit 243,5 µg/g Crea leicht erhöht und erreichte in den ersten 3 Monaten nach LTX den Höchstwert von 400,9 µg/g Crea. 12 Monate nach LTX nahm der Wert ab auf 266,9 µg/g Crea. Im Langzeitverlauf lagen stabile, im Normbereich liegende Werte von 145,6 µg/g Crea bis 166,9 µg/g Crea vor. Dies bestätigte die Stabilisierung des Knochenmetabolismus 4 bis 5 Jahre nach LTX unter Ibandronattherapie. Desoxypyridinolin lag vor LTX im Normbereich mit 33,6 µg/g Crea (15-45 µg/g Crea). Der Höchstwert von 48,1 µg/g Crea wurde 3 Monate nach LTX erreicht. Im ersten postoperativen Jahr sank der Wert ab und lag dann stabil auf normwertigem Niveau mit 39,9 µg/g Crea. Betrachtet man den Zeitpunkt 4 und 5 Jahre nach LTX, wurden stabile Werte von 18,3 µg/g Crea bis 24,0 µg/g Crea erreicht. Anhand der Korrelationsergebnisse der aktuellen Studie konnte eine positive Korrelation zwischen den Crosslinks vor LTX und den BMD-Werten im Verlauf nach LTX gezeigt werden, welche im Bereich des proximalen Gesamtfemur zur Evaluation und nach 24 und 60 Monaten statistisch signifikant wurden. Wie bereits diskutiert wurde, nimmt die femorale BMD erst bei einem stark gestörten Knochenmetabolismus ab. Ein gestörter Knochenmineralstoffwechsel geht mit erhöhten Crosslinks einher. Diese Korrelationsergebnisse der IBA-Gruppe zeigen, dass bei erhöhten Crosslinks und erniedrigter femoraler BMD zum Zeitpunkt der Evaluation, mit einer Steigerung der femoralen BMD im Langzeitverlauf bis 5 Jahre nach LTX zu rechnen ist.

Im Bereich der LWS fanden sich negative Korrelationen des Pyridinolin zur BMD zum Zeitpunkt der Evaluation und 3 Monate nach LTX, die bei Betrachtung des Desoxypyridinolin nicht vorkamen. Vermutlich scheinen erhöhte Pyridinolinwerte zur Evaluation für einen starken Verlust an lumbaler BMD in den ersten 3 Monaten zu sprechen. Leslie et al. hatten im gleichen Zusammenhang eine erhöhte Knochenbrüchigkeit festgestellt (Leslie et al. 2003). Zu den restlichen Messzeitpunkten konnte in der aktuellen Studie eine positive Korrelation zur lumbalen BMD ermittelt werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in dieser Studie kein Zusammenhang zwischen Alter zum Zeitpunkt der LTX sowie Geschlecht zur BMD im Posttransplantationsverlauf festgestellt werden konnte. Bei Betrachtung der Grunderkrankung fanden sich statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen einer NTLC und der femoralen BMD junger Patienten 12 und 60 Monate nach LTX. Patienten, die im Rahmen einer posthepatitischen Leberzirrhose lebertransplantiert wurden, zeigten einen nahezu signifikanten Zusammenhang zur BMD 24 Monate nach LTX. Im jüngeren Patientenkollektiv der IBA-Gruppe wurde dieser Zusammenhang statistisch signifikant. Im Rahmen der Laboruntersuchungen konnte eine negative Korrelation des PTH und eine positive Korrelation des 25-Hydroxy-Vitamin-D und 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D zur BMD festgestellt werden. 24 Monate nach LTX wurde die Korrelation des 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D mit der BMD im Bereich des Gesamtfemur statistisch signifikant. Es konnte eine negative, statistisch nicht signifikante, Korrelation der Ostase und des Osteocalcin vor LTX mit den BMD-Werten im Verlauf nach LTX festgestellt werden. Die im Morgenurin bestimmten Crosslinks korrelierten positiv mit der BMD. Zum Messzeitpunkt Evaluation, 24 und 60 Monate erreichte dieser Zusammenhang statistische Signifikanz.

6.4 Prednisolontherapie

Wie bereits ausgeführt hat die Hochdosissteroidtherapie nach Lebertransplantation einen starken resorptiven Einfluss auf den Knochenmetabolismus. Vertebrale Frakturen treten rasch nach Beginn einer Glukokortikoidtherapie auf (Mazziotti et al. 2007). Guanabens et al. beschrieben eine Glukokortikoidtherapie von 5 mg pro Tag oder eine Glukokortikoidgabe unabhängig der Dosierung über einen Zeitraum von mehr als 3 Monaten als Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose bei leberkranken Patienten (Guanabens und Pares 2011). Die jährlichen postoperativen Prednisolondosen der IBA-Gruppe wurden berechnet. Im ersten postoperativen Jahr wurden im Mittel 2880,13 mg Prednisolon pro Patient verabreicht. 77,59% dieser Jahresdosis wurde in den ersten 3 Monaten nach LTX gegeben. Das Universitätsklinikum Jena verfolgt eine Immunsuppressionsstrategie mit initial 1mg/kgKG Prednisolon und einer raschen Reduktion der Dosis, da so der Einfluss auf den Knochenmetabolismus so gering wie möglich gehalten wird. Die Hälfte der Patienten der IBA-Gruppe beendeten innerhalb der ersten 6 Monate nach LTX die Prednisolontherapie. Guadalix et al. empfahlen eine rasche Reduktion und Ausschleichung der Prednisolontherapie nach bereits 3 Monaten (Guadalix et al. 2011). 2 Jahre nach LTX nahmen noch 4 Patienten Prednisolon mit mittleren jährlichen Mengen von 275 mg ein.

Vor Transplantation nahmen 3 Patienten der IBA-Gruppe niedrig dosiert Prednisolon ein. Ein Patient bekam 15 mg Prednisolon täglich beim Vorliegen einer Autoimmunthyreopathie, die anderen beiden Patienten nahmen 10 mg Prednisolon täglich bei peripheren Neuritiden ein. Die exakte Dauer dieser Therapien konnte retrospektiv nicht ermittelt werden, jedoch wurde die Prednisolongabe bei 2 Patienten im 6. Monat nach LTX beendet und bei einem Patienten mit peripheren Neuritiden bis 2,5 Jahre nach LTX niedrigdosiert fortgeführt. Im Rahmen einer Korrelationsanalyse schien eine präoperative Glukokortikoidtherapie bereits vor Transplantation einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Demineralisierung im Bereich der LWS zum Zeitpunkt der Evaluation ($p=0,040^*$) und 3 Monate ($p=0,043^*$) sowie 12 Monate ($p=0,031^*$) nach LTX zu haben. Daraus ließe sich schließen, dass Patienten mit einer Prednisoloneinnahme vor Transplantation ein höheres Frakturrisiko im ersten Jahr nach Lebertransplantation haben. Interessanterweise hatte keiner dieser Patienten eine Knochenfraktur erlitten. Betrachtet man die BMD-Verläufe am proximalen

Gesamtfemur so schien eine präoperative Prednisolontherapie einen signifikanten Einfluss auf die Knochenmineraldichte lediglich zum Zeitpunkt 12 Monate ($p=0,021^*$) nach LTX zu haben. Dies bestätigte die Annahme, dass Prednisolon einen stärkeren Einfluss auf die Knochenmineraldichte im Bereich der LWS als auf den Femur hat. Pennisi et al. führten eine Multivariatanalyse an lebertransplantierten Patienten unter Pamidronattherapie durch. Sie untersuchten die kumulative Prednisolondosis, Alter, Geschlecht und Child-Pugh-Stadium und konnten keinen Einfluss auf die BMD an Femur und LWS im ersten postoperativen Jahr feststellen (Pennisi et al. 2007). Die aktuelle Studie konnte keinen Einfluss einer Prednisolontherapie zum Zeitpunkt 12, 24, 36, 48, 60 Monate nach LTX auf die Knochenmineraldichteverläufe im Langzeitverlauf zeigen. 4 Jahre nach LTX nahmen 2 Patienten weiter Prednisolon ein. Zum einen handelte es sich um eine Autoimmunhepatitis, zum anderen litt ein Patient unter einer Erkrankung des rheumatischen Formenkreises. Die Patientin mit einer Autoimmunhepatitis zeigte anhand ihres T-Scores ein leicht erhöhtes Frakturrisiko im Bereich der LWS 5 Jahre nach LTX, währenddessen der andere Patient kein erhöhtes Frakturrisiko zeigte. Ursache hierfür lag vermutlich in der Dauer der individuellen Prednisolontherapie. Die Patientin war auf eine kontinuierliche Prednisoloneinnahme angewiesen. Der zweite Patient hingegen erfuhr intermittierende Prednisolongaben bei bereits mehrfach gescheiterten Auslassversuchen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine präoperative Glukokortikoidtherapie einen signifikanten Einfluss auf den Grad der Demineralisierung im Bereich der LWS zum Zeitpunkt der Evaluation, 3 und 12 Monate nach LTX und im Bereich des Gesamtfemur 12 Monate nach LTX hat. Eine Prednisolontherapie im weiteren postoperativen Zeitraum scheint keinen Einfluss auf den Knochenmetabolismus zu haben.

7 Schlussfolgerung

Es können folgende Aussagen hinsichtlich des Einsatzes einer oralen Ibandronattherapie zur Therapie der Posttransplantationsosteopathie nach LTX getroffen werden:

1. Eine orale Ibandronattherapie zeigt das Potential, die Knochenmineraldichte von lebertransplantierten Patienten im Bereich der LWS ab dem 6. Monat nach LTX signifikant zu steigern und die Knochenmineraldichte des Gesamtfemur über einen Posttransplantationszeitraum von 5 Jahren zu stabilisieren.
2. Im Vergleich beider Messregionen miteinander zeigt eine orale Ibandronattherapie einen stärkeren antiresorptiven Effekt im Bereich der LWS.
3. Je niedriger die BMD-Werte vor LTX, desto länger sollte eine Therapie mit oralem Ibandronat angeordnet werden. Bei einer osteoporotischen Knochenmikrostruktur vor LTX sollte die orale Ibandronattherapie mindestens 4 Jahre andauern. Liegen normale oder osteopenische Knochenmineraldichten zur Evaluation vor, so kann eine 2-jährige orale Ibandronattherapie ausreichend sein.
4. Die Dosierung von 150 mg Ibandronat scheint sowohl hinsichtlich Wirkung als auch hinsichtlich Nebenwirkungen ausreichend zu sein.

Eine orale Ibandronattherapie zeigt mit 5% signifikant niedrigere Frakturraten im Posttransplantationszeitraum als Patienten ohne Bisphosphonattherapie.

Die Laboruntersuchungen vor LTX können Aufschluss über den Knochenmineraldichteverlauf nach LTX geben:

1. Erhöhte PTH-Spiegel vor LTX gehen mit erniedrigten BMD-Werten im Posttransplantationszeitraum einher. PTH-Werte von 19,5 ng/l bis 30,5 ng/l vor LTX gehen mit den höchsten BMD-Werten an beiden Messregionen im Posttransplantationszeitraum von 5 Jahren nach LTX einher.
2. Niedrige 25-Hydroxy-Vitamin-D- und 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Werte vor LTX gehen mit erniedrigten femoralen BMD-Werten im Posttransplantationszeitraum von 5 Jahren einher.

3. Liegen erhöhte Ostase-Werte vor LTX vor, kann von erniedrigten lumbalen BMD-Werten vor LTX als auch nach LTX ausgegangen werden. Die Ostase scheint als Marker des Knochenabbaus eher ein Prädiktor der lumbalen als der femoralen BMD zu sein.
4. Erhöhte Osteocalcin-Werte vor LTX gehen mit erniedrigten BMD-Werten an beiden Messregionen im Posttransplantationszeitraum einher.

Die Crosslinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin wurden vor LTX, im ersten Jahr und im Langzeitverlauf nach LTX bestimmt:

1. Desoxypyridinolin vor LTX korreliert positiv mit den BMD-Werten des Femur und der LWS im Posttransplantationszeitraum.
2. Pyridinolin vor LTX korreliert statistisch signifikant stark positiv mit den BMD-Werten des Femur und der LWS zum Zeitpunkt der Evaluation, 24 und 60 Monate nach LTX.
3. Bereits nach 12 Monaten sanken die Urinspiegel der Crosslinks in den Bereich des Evaluationswertes. Normwertige Crosslinks im Langzeitverlauf lassen auf eine Stabilisierung des Knochenmetabolismus unter oraler Ibandronattherapie schließen.

Eine präoperative Glukokortikoidtherapie hat einen signifikanten Einfluss auf die lumbale Knochenmineraldichte zum Zeitpunkt 3 und 12 Monate und auf die femorale Knochenmineraldichte 12 Monate nach LTX. Eine präoperative Glukokortikoidtherapie erhöht nicht das Frakturrisiko. Eine Glukokortikoidtherapie im Posttransplantationszeitraum scheint unter oraler Ibandronattherapie keinen Einfluss auf den Knochenmetabolismus im Langzeitverlauf bis 5 Jahre nach LTX zu haben.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Alvarez L, Guanabens N, Peris P, Ballesta AM. 1999. [The clinical utility of biochemical markers of bone remodeling]. *Med Clin (Barc)*, 112 (13):517-518.
- Arora N, McKiernan PJ, Beath SV, deVilleville de Goyet J, Kelly DA. 2002. Concomitant basiliximab with low-dose calcineurin inhibitors in children post-liver transplantation. *Pediatr Transplant*, 6 (3):214-218.
- Arteh J, Narra S, Nair S. 2010. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*, 55 (9):2624-2628.
- Atamaz F, Hepguler S, Akyildiz M, Karasu Z, Kilic M. 2006a. Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation. *Osteoporos Int*, 17 (6):942-949.
- Atamaz F, Hepguler S, Karasu Z, Kilic M, Tokat Y. 2006b. The prevention of bone fractures after liver transplantation: experience with alendronate treatment. *Transplant Proc*, 38 (5):1448-1452.
- Autier P, Gandini S. 2007. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 167 (16):1730-1737.
- Bala Y, Kohles J, Recker RR, Boivin G. 2013. Oral ibandronate in postmenopausal osteoporotic women alters micromechanical properties independently of changes in mineralization. *Calcif Tissue Int*, 92 (1):6-14.
- Barshes NR, Goodpastor SE, Goss JA. 2004. Pharmacologic immunosuppression. *Front Biosci*, 9:411-420.
- Bergmann P, Body JJ, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman JM, Reginster JY, Gangji V. 2009. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract*, 63 (1):19-26.
- Bieglmayer C, Kudlacek S. 2009. The bone marker plot: an innovative method to assess bone turnover in women. *Eur J Clin Invest*, 39 (3):230-238.
- Bikle DD. 2007. Vitamin D insufficiency/deficiency in gastrointestinal disorders. *J Bone Miner Res*, 22 Suppl 2:V50-54.
- Bjoro K, Brandsaeter B, Wiencke K, Bjoro T, Godang K, Bollerslev J, Schrupf E. 2003. Secondary osteoporosis in liver transplant recipients: a longitudinal study in patients with and without cholestatic liver disease. *Scand J Gastroenterol*, 38 (3):320-327.
- Bodingbauer M, Pakrah B, Kristo I, Marschalek J, Burghuber C, Gyori G, Kainz A, Rasoul-Rockenschaub S, Klaushofer K, Muehlbacher F, Oberbauer R. 2010. Non-persistent effect of short-term bisphosphonate treatment in preventing fractures after liver transplantation. *Transpl Int*, 23 (1):118-120.
- Bodingbauer M, Wekerle T, Pakrah B, Roschger P, Peck-Radosavljevic M, Silberhumer G, Grampp S, Rockenschaub S, Berlakovich G, Steininger R, Klaushofer K, Oberbauer R, Muehlbacher F. 2007. Prophylactic bisphosphonate treatment prevents bone fractures after liver transplantation. *Am J Transplant*, 7 (7):1763-1769.
- Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, Lazarev A, Pecherstorfer M, Bell R, Tripathy D, Bergstrom B. 2004. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer*, 90 (6):1133-1137.
- Broyles DL, Nielsen RG, Bussett EM, Lu WD, Mizrahi IA, Nunnally PA, Ngo TA, Noell J, Christenson RH, Kress BC. 1998. Analytical and clinical performance characteristics of Tandem-MP Ostase, a new immunoassay for serum bone alkaline phosphatase. *Clin Chem*, 44 (10):2139-2147.
- Canalis E. 2003. Mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*, 15 (4):454-457.
- Canalis E, Delany AM. 2002. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci*, 966:73-81.

- Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, Giustina A. 2004. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*, 34 (4):593-598.
- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. 2007. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int*, 18 (10):1319-1328.
- Carey EJ, Balan V, Kremers WK, Hay JE. 2003. Osteopenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: not just a cholestatic problem. *Liver Transpl*, 9 (11):1166-1173.
- Chapurlat RD, Laroche M, Thomas T, Rouanet S, Delmas PD, de Vernejoul MC. 2013. Effect of oral monthly ibandronate on bone microarchitecture in women with osteopenia-a randomized placebo-controlled trial. *Osteoporos Int*, 24 (1):311-320.
- Cheung A, Seeman E. 2010. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med*, 363 (25):2473-2474.
- Clowes JA, Hannon RA, Yap TS, Hoyle NR, Blumsohn A, Eastell R. 2002. Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. *Bone*, 30 (6):886-890.
- Conte P, Guarneri V. 2004. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist*, 9 Suppl 4:28-37.
- Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, Byth K, Handelsman DJ, Angus PW, McCaughan GW. 2006. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 144 (4):239-248.
- Crosbie OM, Freaney R, McKenna MJ, Curry MP, Hegarty JE. 1999. Predicting bone loss following orthotopic liver transplantation. *Gut*, 44 (3):430-434.
- Delany AM, Dong Y, Canalis E. 1994. Mechanisms of glucocorticoid action in bone cells. *J Cell Biochem*, 56 (3):295-302.
- Delany AM, Gabbitas BY, Canalis E. 1995. Cortisol downregulates osteoblast alpha 1 (I) procollagen mRNA by transcriptional and posttranscriptional mechanisms. *J Cell Biochem*, 57 (3):488-494.
- Desai R, Jamieson NV, Gimson AE, Watson CJ, Gibbs P, Bradley JA, Praseedom RK. 2008. Quality of life up to 30 years following liver transplantation. *Liver Transpl*, 14 (10):1473-1479.
- Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. 1990. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut*, 31 (1):82-87.
- Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, McDowall D, Eckstein RP, Posen S. 1989. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone Gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology*, 96 (1):213-221.
- Dibble JB, Sheridan P, Losowsky MS. 1984. A survey of vitamin D deficiency in gastrointestinal and liver disorders. *Q J Med*, 53 (209):119-134.
- Dodidou P, Bruckner T, Hosch S, Haass M, Klar E, Sauer P, Ziegler R, Leidig-Bruckner G. 2003. Better late than never? Experience with intravenous pamidronate treatment in patients with low bone mass or fractures following cardiac or liver transplantation. *Osteoporos Int*, 14 (1):82-89.
- Duarte MP, Farias ML, Coelho HS, Mendonca LM, Stabnov LM, do Carmo d Oliveira M, Lamy RA, Oliveira DS. 2001. Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 16 (9):1022-1027.
- Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF, Wiesner RH, Porayko MK, Wahner HW, Cedel SL, Riggs BL, Krom RA. 1991. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 14 (2):296-300.
- Ebeling PR. 2009. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 94 (5):1483-1490.
- Epstein S. 1998. Immunosuppressant drugs and bone disease: a clinician's perspective. *J Clin Densitom*, 1 (4):317-321.
- Fabrega E, Orive A, Garcia-Unzueta M, Amado JA, Casafont F, Pons-Romero F. 2006. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand system in the early post-operative period of liver transplantation. *Clin Transplant*, 20 (3):383-388.

- Falkiewicz K, Boratynska M, Zmonarski SC, Milewicz A, Patrzalek D, Biecek P, Klinger M. 2009. Evolution of bone disease at 2 years after transplantation: a single-center study. *Transplant Proc*, 41 (8):3063-3066.
- Fassbender WJ, Godde M, Brandenburg VM, Usadel KH, Stumpf UC. 2009. Urinary bone resorption markers (deoxypyridinoline and C-terminal telopeptide of type I collagen) in healthy persons, postmenopausal osteoporosis and patients with type I diabetes. *Adv Med Sci*, 54 (1):1-6.
- Fleisch H. 1997. Mechanisms of action of the bisphosphonates. *Medicina (B Aires)*, 57 Suppl 1:65-75.
- Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. 1998. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology*, 28 (3):695-699.
- Garnero P, Gineyts E, Arbault P, Christiansen C, Delmas PD. 1995. Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone cross-links excretion. *J Bone Miner Res*, 10 (4):641-649.
- Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, Burra P, Senzolo M, Mirza D, Castaing D, Klempnauer J, Pollard S, Paul A, Belghiti J, Tsochatzis E, Burroughs AK. 2012. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol*.
- Goffin E, Devogelaer JP, Lalaoui A, Depresseux G, De Naeyer P, Squifflet JP, Pirson Y, van Ypersele de Strihou C. 2002. Tacrolimus and low-dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation. *Transpl Int*, 15 (2-3):73-80.
- Gonzalez-Calvin JL, Gallego-Rojo F, Fernandez-Perez R, Casado-Caballero F, Ruiz-Escolano E, Olivares EG. 2004. Osteoporosis, mineral metabolism, and serum soluble tumor necrosis factor receptor p55 in viral cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 89 (9):4325-4330.
- Gotardo DR, Strauss E, Teixeira MC, Machado MC. 2008. Liver transplantation and quality of life: relevance of a specific liver disease questionnaire. *Liver Int*, 28 (1):99-106.
- Green JR, Muller K, Jaeggi KA. 1994. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res*, 9 (5):745-751.
- Guadalix S, Martinez-Diaz-Guerra G, Lora D, Vargas C, Gomez-Juaristi M, Cobaleda B, Gonzalez EM, Hawkins F. 2011. Effect of early risedronate treatment on bone mineral density and bone turnover markers after liver transplantation: a prospective single-center study. *Transpl Int*, 24 (7):657-665.
- Guanabens N, Pares A. 2011. Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 35 (6-7):438-445.
- Guechot J, Chazouilleres O, Loria A, Hannoun L, Balladur P, Parc R, Giboudeau J, Poupon R. 1994. Effect of liver transplantation on sex-hormone disorders in male patients with alcohol-induced or post-viral hepatitis advanced liver disease. *J Hepatol*, 20 (3):426-430.
- Hardinger KL, Ho B, Schnitzler MA, Desai N, Lowell J, Shenoy S, Chapman W, Crippin JS. 2003. Serial measurements of bone density at the lumbar spine do not predict fracture risk after liver transplantation. *Liver Transpl*, 9 (8):857-862.
- Hay JE. 2003. Osteoporosis in liver diseases and after liver transplantation. *J Hepatol*, 38 (6):856-865.
- Heaf JG. 1985. Hepatic osteodystrophy. *Scand J Gastroenterol*, 20 (9):1035-1040.
- Hodges SJ, Akesson K, Vergnaud P, Obrant K, Delmas PD. 1993. Circulating levels of vitamins K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Miner Res*, 8 (10):1241-1245.
- Hofmann WP, Kronenberger B, Bojunga J, Stamm B, Herrmann E, Bucker A, Mihm U, von Wagner M, Zeuzem S, Sarrazin C. 2008. Prospective study of bone mineral density and metabolism in patients with chronic hepatitis C during pegylated interferon alpha and ribavirin therapy. *J Viral Hepat*, 15 (11):790-796.
- Holick MF. 2007. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 357 (3):266-281.

- Hommann M, Abendroth K, Lehmann G, Patzer N, Kornberg A, Voigt R, Seifert S, Hein G, Scheele J. 2002. Effect of transplantation on bone: osteoporosis after liver and multivisceral transplantation. *Transplant Proc*, 34 (6):2296-2298.
- Idilman R, de Maria N, Uzunalimoglu O, van Thiel DH. 1997. Hepatic osteodystrophy: a review. *Hepatogastroenterology*, 44 (14):574-581.
- Ipach I, Kluba T, Wolf P, Pontz B, Mittag F. 2012. The influence of ibandronate treatment on bone density and biochemical bone markers in patients with osteogenesis imperfecta. *Orthop Rev (Pavia)*, 4 (3):e29.
- Janes CH, Dickson ER, Okazaki R, Bonde S, McDonagh AF, Riggs BL. 1995. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. *J Clin Invest*, 95 (6):2581-2586.
- Kaemmerer D, Lehmann G, Wolf G, Settmacher U, Hommann M. 2010. Treatment of osteoporosis after liver transplantation with ibandronate. *Transpl Int*, 23 (7):753-759.
- Kaemmerer D, Schmidt B, Lehmann G, Wolf G, Hommann M, Settmacher U. 2012. Monthly ibandronate for the prevention of bone loss in patients after liver transplantation. *Transplant Proc*, 44 (5):1362-1367.
- Kaji H, Yamauchi M, Yamaguchi T, Sugimoto T. 2010. Urinary deoxypyridinoline is a BMD-independent marker for prevalent vertebral fractures in postmenopausal women treated with glucocorticoid. *Osteoporos Int*, 21 (9):1585-1590.
- Kang KY, Ju JH, Song YW, Yoo DH, Kim HY, Park SH. 2012. Tacrolimus treatment increases bone formation in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*.
- Karieb S, Fox SW. 2012. Zinc modifies the effect of phyto-oestrogens on osteoblast and osteoclast differentiation in vitro. *Br J Nutr*:1-10.
- Kasturi KS, Chennareddygar S, Mummadi RR. 2010. Effect of bisphosphonates on bone mineral density in liver transplant patients: a meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Int*, 23 (2):200-207.
- Kato Y, Epstein O, Dick R, Sherlock S. 1982. Radiological patterns of cortical bone modelling in women with chronic liver disease. *Clin Radiol*, 33 (3):313-317.
- Kazama JJ, Yamamoto T, Oya H, Yamamoto S, Sato Y, Sakurada J, Honda T, Endoh H, Narita I. 2010. A patient with severe hypercalcemia in multiple organ dysfunction syndrome: role of elevated circulating 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D levels. *J Bone Miner Res*, 25 (6):1455-1459.
- Kizilisik AT, Grewal HP, Shokouh-Amiri MH, Vera SR, Hathaway DK, Gaber AO. 2003. Impact of long-term immunosuppressive therapy on psychosocial and physical well being in liver transplant recipients. *Prog Transplant*, 13 (4):278-283.
- Kniepeiss D, Wagner D, Pienaar S, Thaler HW, Porubsky C, Tscheliessnigg KH, Roller RE. 2012. Solid organ transplantation: technical progress meets human dignity a review of the literature considering elderly patients' health related quality of life following transplantation. *Ageing Res Rev*, 11 (1):181-187.
- Kollerova J, Koller T, Payer J. 2012. [Endocrine changes in liver disease]. *Vnitr Lek*, 58 (1):24-30.
- Kulak CA, Borba VZ, Kulak Junior J, Shane E. 2006. Transplantation osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 50 (4):783-792.
- Kulak CA, Borba VZ, Kulak Junior J, Campos DJ, Shane E. 2010. Post-transplantation osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 54 (2):143-149.
- Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS. 2003. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology*, 125 (3):941-966.
- Lim LY, Chalasani N. 2012. Vitamin d deficiency in patients with chronic liver disease and cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*, 14 (1):67-73.
- Loddenkemper K, Bohl N, Perka C, Burmester GR, Buttgerit F. 2006. Correlation of different bone markers with bone density in patients with rheumatic diseases on glucocorticoid therapy. *Rheumatol Int*, 26 (4):331-336.
- Loria I, Albanese C, Giusto M, Galtieri PA, Giannelli V, Lucidi C, Di Menna S, Pirazzi C, Corradini SG, Mennini G, Rossi M, Berloco P, Merli M. 2010. Bone disorders in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Transplant Proc*, 42 (4):1191-1193.

- Manelli F, Giustina A. 2000. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab*, 11 (3):79-85.
- Mawer EB, Klass HJ, Warnes TW, Berry JL. 1985. Metabolism of vitamin D in patients with primary biliary cirrhosis and alcoholic liver disease. *Clin Sci (Lond)*, 69 (5):561-570.
- Mazziotti G, Giustina A, Canalis E, Bilezikian JP. 2007. Glucocorticoid-induced osteoporosis: clinical and therapeutic aspects. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 51 (8):1404-1412.
- Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. 2006. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab*, 17 (4):144-149.
- McIntyre HD, Menzies B, Rigby R, Perry-Keene DA, Hawley CM, Hardie IR. 1995. Long-term bone loss after renal transplantation: comparison of immunosuppressive regimens. *Clin Transplant*, 9 (1):20-24.
- Mergental H, Adam R, Ericzon BG, Kalicinski P, Muhlbacher F, Hockerstedt K, Klempnauer JL, Friman S, Broelsch CE, Manton G, Fernandez-Sellez C, van Hoek B, Fangmann J, Pirenne J, Muiesan P, Konigsrainer A, Mirza DF, Lerut J, Detry O, Treut YP, Mazzaferro V, Lohe F, Berenguer M, Clavien PA, Rogiers X, Belghiti J, Kobori L, Burra P, Wolf P, Schareck W, Pisarski P, Foss A, Filipponi F, Krawczyk M, Wolff M, Langrehr JM, Rolles K, Jamieson N, Hop WC, Porte RJ. 2012. Liver Transplantation for Unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers. *J Hepatol*.
- Millonig G, Graziadei IW, Eichler D, Pfeiffer KP, Finkenstedt G, Muehllechner P, Koenigsrainer A, Margreiter R, Vogel W. 2005. Alendronate in combination with calcium and vitamin D prevents bone loss after orthotopic liver transplantation: a prospective single-center study. *Liver Transpl*, 11 (8):960-966.
- Misof BM, Bodingbauer M, Roschger P, Wekerle T, Pakrah B, Haas M, Kainz A, Oberbauer R, Muhlbacher F, Klaushofer K. 2008. Short-term effects of high-dose zoledronic acid treatment on bone mineralization density distribution after orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int*, 83 (3):167-175.
- Misof BM, Roschger P, Cosman F, Kurland ES, Tesch W, Messmer P, Dempster DW, Nieves J, Shane E, Fratzi P, Klaushofer K, Bilezikian J, Lindsay R. 2003. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (3):1150-1156.
- Mitchell R, McDermid J, Ma MM, Chik CL. 2011. MELD score, insulin-like growth factor 1 and cytokines on bone density in end-stage liver disease. *World J Hepatol*, 3 (6):157-163.
- Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Rimola A, Rodes J, Munoz-Gomez J. 1997. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int*, 60 (2):148-154.
- Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Ordi J, Rimola A, Rodes J, Munoz-Gomez J. 2001. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int*, 12 (6):484-492.
- Monegal A, Guanabens N, Suarez MJ, Suarez F, Clemente G, Garcia-Gonzalez M, De la Mata M, Serrano T, Casafont F, Tome S, Barrios C, Navasa M. 2009. Pamidronate in the prevention of bone loss after liver transplantation: a randomized controlled trial. *Transpl Int*, 22 (2):198-206.
- Moser MA. 2002. Options for induction immunosuppression in liver transplant recipients. *Drugs*, 62 (7):995-1011.
- Navasa M, Monegal A, Guanabens N, Peris P, Rimola A, Munoz-Gomez J, Visa J, Rodes J. 1994. Bone fractures in liver transplant patients. *Br J Rheumatol*, 33 (1):52-55.
- Ninkovic M, Skingle SJ, Bearcroft PW, Bishop N, Alexander GJ, Compston JE. 2000. Incidence of vertebral fractures in the first three months after orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 12 (8):931-935.
- Ninkovic M, Love S, Tom BD, Bearcroft PW, Alexander GJ, Compston JE. 2002. Lack of effect of intravenous pamidronate on fracture incidence and bone mineral density after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol*, 37 (1):93-100.

- Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, Kushida K, Gorai I, Shiraki M, Fukunaga M, Hosoi T, Miki T, Chaki O, Ichimura S, Nakatsuka K, Miura M. 2005. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). *J Bone Miner Metab*, 23 (2):97-104.
- Noda-Seino H, Sawada K, Hayakawa J, Ohyagi-Hara C, Mabuchi S, Takahashi K, Nishio Y, Sakata M, Kurachi H, Kimura T. 2012. Estradiol and Raloxifene induce the proliferation of osteoblasts through G-protein-coupled receptor GPR30. *J Endocrinol Invest*.
- Nowacka-Cieciura E, Cieciura T, Baczowska T, Kozinska-Przybyl O, Tronina O, Chudzinski W, Pacholczyk M, Durlik M. 2006. Bisphosphonates are effective prophylactic of early bone loss after renal transplantation. *Transplant Proc*, 38 (1):165-167.
- Olivier BJ, Schoenmaker T, Mebius RE, Everts V, Mulder CJ, van Nieuwkerk KM, de Vries TJ, van der Merwe SW. 2008. Increased osteoclast formation and activity by peripheral blood mononuclear cells in chronic liver disease patients with osteopenia. *Hepatology*, 47 (1):259-267.
- Pan B, Farrugia AN, To LB, Findlay DM, Green J, Lynch K, Zannettino AC. 2004. The nitrogen-containing bisphosphonate, zoledronic acid, influences RANKL expression in human osteoblast-like cells by activating TNF-alpha converting enzyme (TACE). *J Bone Miner Res*, 19 (1):147-154.
- Papierska L, Rabijewski M. 2007. [Glucocorticoid-induced osteoporosis]. *Pol Arch Med Wewn*, 117 (8):363-369.
- Pappa HM, Bern E, Kamin D, Grand RJ. 2008. Vitamin D status in gastrointestinal and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 24 (2):176-183.
- Pennisi P, Trombetti A, Giostra E, Mentha G, Rizzoli R, Fiore CE. 2007. Pamidronate and osteoporosis prevention in liver transplant recipients. *Rheumatol Int*, 27 (3):251-256.
- Petta S, Camma C, Scazzone C, Tripodo C, Di Marco V, Bono A, Cabibi D, Licata G, Porcasi R, Marchesini G, Craxi A. 2010. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*, 51 (4):1158-1167.
- Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. 2009. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol*, 6 (10):621-630.
- Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Dekker JM, Marz W. 2010. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res*, 54 (8):1103-1113.
- Prentice A. 2004. Diet, nutrition and prevention of osteoporosis. *Public Health Nutrition*, 7 (1A):227-243.
- Putz-Bankuti C, Pilz S, Stojakovic T, Scharnagl H, Pieber TR, Trauner M, Obermayer-Pietsch B, Stauber RE. 2012. Association of 25-hydroxyvitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease. *Liver Int*.
- Reed BY, Zerwekh JE, Sakhaee K, Breslau NA, Gottschalk F, Pak CY. 1995. Serum IGF 1 is low and correlated with osteoblastic surface in idiopathic osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 10 (8):1218-1224.
- Resnick J, Gupta N, Wagner J, Costa G, Cruz RJ, Jr., Martin L, Koritsky DA, Perera S, Matarese L, Eid K, Schuster B, Roberts M, Greenspan S, Abu-Elmagd K. 2010. Skeletal integrity and visceral transplantation. *Am J Transplant*, 10 (10):2331-2340.
- Rogers MJ, Brown RJ, Hodkin V, Blackburn GM, Russell RG, Watts DJ. 1996a. Bisphosphonates are incorporated into adenine nucleotides by human aminoacyl-tRNA synthetase enzymes. *Biochem Biophys Res Commun*, 224 (3):863-869.
- Rogers MJ, Chilton KM, Coxon FP, Lawry J, Smith MO, Suri S, Russell RG. 1996b. Bisphosphonates induce apoptosis in mouse macrophage-like cells in vitro by a nitric oxide-independent mechanism. *J Bone Miner Res*, 11 (10):1482-1491.
- Santos Junior R, Miyazaki MC, Domingos NA, Valerio NI, Silva RF, Silva RC. 2008. Patients undergoing liver transplantation: psychosocial characteristics, depressive symptoms, and quality of life. *Transplant Proc*, 40 (3):802-804.
- Sass DA, Bowman AR, Yuan Z, Ma Y, Jee WS, Epstein S. 1997. Alendronate prevents cyclosporin A-induced osteopenia in the rat. *Bone*, 21 (1):65-70.

- Schmidt J, Muller SA, Mehrabi A, Schemmer P, Buchler MW. 2008. [Orthotopic liver transplantation. Techniques and results]. *Chirurg*, 79 (2):112-120.
- Shiomi S, Nishiguchi S, Kubo S, Tamori A, Habu D, Takeda T, Ochi H. 2002. Vitamin K2 (menatetrenone) for bone loss in patients with cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol*, 97 (4):978-981.
- Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Miura M. 2000. Vitamin K2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 15 (3):515-521.
- Sittig HB. 2012. Pathogenesis and bisphosphonate treatment of skeletal events and bone pain in metastatic cancer: focus on ibandronate. *Onkologie*, 35 (6):380-387.
- Smallwood GA, Wickman JM, Martinez E, Stieber AC, Heffron TG. 2002. Osteoporosis screening in an outpatient liver transplant clinic: impact of primary immunosuppression. *Transplant Proc*, 34 (5):1569-1570.
- Smallwood GA, Burns D, Fasola CG, Steiber AC, Heffron TG. 2005. Relationship between immunosuppression and osteoporosis in an outpatient liver transplant clinic. *Transplant Proc*, 37 (4):1910-1911.
- Sokhi RP, Anantharaju A, Kondaveeti R, Creech SD, Islam KK, Van Thiel DH. 2004. Bone mineral density among cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl*, 10 (5):648-653.
- Spolidorio LC, Nassar PO, Nassar CA, Spolidorio DM, Muscara MN. 2007. Conversion of immunosuppressive monotherapy from cyclosporin a to tacrolimus reverses bone loss in rats. *Calcif Tissue Int*, 81 (2):114-123.
- Tsuneoka K, Tameda Y, Takase K, Nakano T. 1996. Osteodystrophy in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis. *J Gastroenterol*, 31 (5):669-678.
- van Hoek B, de Rooij BJ, Verspaget HW. 2012. Risk factors for infection after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 26 (1):61-72.
- Vintro AQ, Krasnoff JB, Painter P. 2002. Roles of nutrition and physical activity in musculoskeletal complications before and after liver transplantation. *AACN Clin Issues*, 13 (2):333-347.
- Wagner D, Amrein K, Dimai HP, Kniepeiss D, Tscheliessnigg KH, Kornprat P, Dobnig H, Pieber T, Fahrleitner-Pammer A. 2012. Ibandronate and calcitriol reduces fracture risk, reverses bone loss, and normalizes bone turnover after LTX. *Transplantation*, 93 (3):331-336.
- Westenfeld R, Schlieper G, Woltje M, Gawlik A, Brandenburg V, Rutkowski P, Floege J, Jahnen-Dechent W, Ketteler M. 2011. Impact of sirolimus, tacrolimus and mycophenolate mofetil on osteoclastogenesis--implications for post-transplantation bone disease. *Nephrol Dial Transplant*, 26 (12):4115-4123.
- Wills MR, Savory J. 1984. Vitamin D metabolism and chronic liver disease. *Ann Clin Lab Sci*, 14 (3):189-197.
- Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. 2009. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract*, 15 (5):438-449.
- Yenice N, Gumrah M, Mehtap O, Kozan A, Turkmen S. 2006. Assessment of bone metabolism and mineral density in chronic viral hepatitis. *Turk J Gastroenterol*, 17 (4):260-266.

9 Anhang

9.1 Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. habil. U. Settmacher für die freundliche Überlassung des Themas bedanken. Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Dr. med. Ch. Malessa und Herrn Dr. med. D. Kämmerer für deren Betreuung, Unterstützung bei der Aquirierung der Daten und der Erstellung der Arbeit bedanken. Frau Dr. K. Kirchner danke ich für die Unterstützung in der statistischen Auswertung der Daten. Außerdem möchte ich mich bei den Schwestern der Transplantationsambulanz und bei Frau S. Meinert als Transplantationskoordinatorin für ihr Engagement bedanken.

9.2 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Dr. med. Ch. Malessa und Dr. med. D. Kämmerer,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 14.02.2014

Stefanie Lauer