

Osteoporose-Prävention und -Therapie nach Herztransplantation mit oralen
Bisphosphonaten im 2-Jahresverlauf

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Ahle, Tina, geb. Itzel
aus Offenbach am Main

Gießen 2016

Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim
Abteilung Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin
Professur für Internistische Rheumatologie, Osteologie, Physikalische Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen
(Univ.-Prof. Dr. med. Uwe Lange)

Gutachter: Prof. Dr. med. Uwe Lange
Gutachterin: Prof. Dr. med. Katrin Susanne Lips
Tag der Disputation: 20.03.2017

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Herztransplantation und Transplantationsosteoporose	1
1.2	Frakturen	8
1.3	Diagnostik	9
	1.3.1 Knochendichtemessung (DXA)	9
	1.3.2 Laborwerte und biochemische Marker Knochenstoffwechsel	9
1.4	Prävention und Therapie	12
	1.4.1 Basistherapie	12
	1.4.2 Calcium	13
	1.4.3 Vitamin	13
	1.4.4 Spezifische Therapie/ Bisphosphonate	14
1.5	Fragestellung	15
2	Material und Methoden	16
2.1	Studiendesign	16
2.2	Patientenkollektiv	17
2.3	Prätransplantäres Risikoprofil	17
2.4	Immunsuppressive Therapie	18
2.5	Osteologische Diagnostik	18
	2.5.1 Knochendichtemessung (DXA)	18
	2.5.2 Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels	21
2.6	Statistische Analyse	23
	2.6.1 Wilcoxon-Rangsummentest	23
	2.6.2 Mann-Whitney-U-Test	24
	2.6.3 Spearman-Rangkorrelation	24
	2.6.4 Fisher-Yates-Test	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Outcomeparameter Baseline vs. 2 Jahre später	26
3.2	Unterschiede zwischen den Geschlechtergruppen	30
3.3	Korrelation der Knochendichte mit Laborparametern nach 2 Jahren	32

3.4	RANKL/OPG-Quotient	33
3.5	Unterschiede in der Knochendichte zu den Gruppen mit Cortisontherapie	34
3.6	Unterschiede zwischen den Differenzparametern in den Osteogruppen	35
3.7	Korrelation von Risikofaktoren mit Osteopenie/ Osteoporose	37
3.8	Kurzzusammenfassung der Ergebnisse	38
4	Diskussion	39
4.1	Transplantationsosteoporose und Risikofaktoren	39
4.2	Verlauf der Knochendichte bis zu 2 Jahre nach Herztransplantation unter osteoprotektiver Medikation	41
4.3	Frakturen	45
4.4	Laborchemische Outcomeparameter (Baseline vs. 2 Jahre nach Herztransplantation)	46
5	Zusammenfassung	51
6	Abkürzungsverzeichnis	54
7	Darstellungs-, Abbildungs-, Tabellenverzeichnis	55
8	Literaturverzeichnis	56

Ehrenwörtliche Erklärung

Danksagung

1 Einleitung

1.1 Herztransplantation und Osteoporose

Die Therapie der Wahl bei therapierefraktärer, terminaler Herzinsuffizienz ist die Herztransplantation (HTX). Sie sichert das Überleben (5-Jahres-Überlebensrate nach Erstdiagnose: 35 % [13], im Terminalstadium noch höher) mit einer drastisch verbesserten Prognose (5-Jahres-Überlebensrate nach HTX > 70 %), sowie einen deutlichen Zugewinn an Lebensqualität [75]. Voraussetzungen sind neben einer irreversiblen Schädigung der Herzfunktion, eine gravierende Einschränkung der Lebensqualität in Verbindung mit dem spiroergometrisch ermittelten Nachweis einer stark reduzierten kardiopulmonalen Kapazität [75].

Immunsuppressiva sind in der Transplantationsmedizin unerlässlich und stellen für die betroffenen Patienten eine nun lebensbegleitende Therapie dar. Im Besonderen spielen Glucocorticoide und Calcineurininhibitoren wie beispielsweise Ciclosporin eine bedeutende Rolle.

In der Literatur werden bei diversen transplantierten Patienten (Herz, Leber) die ersten 6 bis 12 Monate postoperativ als kritisch angesehen, da in diesem Intervall ein rapider Knochendichteverlust zu verzeichnen ist [30, 42, 55, 64, 69, 70, 72, 86, 87]. Nicht zuletzt werden in diesem Zeitraum die höchsten Steroiddosen verabreicht, um eine Transplantatabstoßung zu verhindern. Danach sinkt das Osteoporose- bzw. Frakturrisiko, welches mit der Dosisreduktion bzw. Beendigung der Steroidtherapie in engem Zusammenhang steht [25, 83]. Dauer und Dosis bedingen folglich die osteoporotische Frakturinzidenz.

Angesichts der zunehmenden Organtransplantationen in den letzten Jahrzehnten, ist die Prävalenz der posttransplantären Osteoporose erheblich angestiegen [95], was von entsprechender klinischer und sozioökonomischer Relevanz ist.

Der Terminus Osteoporose wurde 2014 von der internationalen Consensus Development Conference definiert als eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist, mit einem konsekutiven Anstieg der Knochenfragilität und der Neigung zu Frakturen.

Die Weltgesundheitsorganisation WHO klassifiziert die Osteoporose durch die DXA- (dual-energy X-ray absorptiometry) gemessene Knochendichte (bone mineral density, BMD).

Hierbei wird ein sog. T-Score ermittelt, der durch Subtraktion der mittleren BMD (in g/cm²) der jungen, gesunden Erwachsenenreferenzpopulation von der BMD des Patienten und schließlich Division der Standardabweichung (SD) der jungen Erwachsenenreferenzpopulation errechnet wird. Ab einem T-Score $\leq -2,5$ SD liegt eine Osteoporose vor. Von Osteopenie spricht man bei einem T-Score zwischen -1 und -2,5 SD.

Sind bereits Frakturen als Folge der Osteoporose aufgetreten, besteht eine manifeste Osteoporose. Pathognomonisch für osteoporotische Frakturen sind unverhältnismäßig geringe Traumamechanismen, die die Knochenfragilität durch die niedrige Knochenmasse widerspiegelt [66].

Stadium		T-Score
	Normalbefund	> -1,0
Grad 0	Osteopenie	-1,0 bis -2,5
Grad 1	Osteoporose	$\leq -2,5$ ohne Frakturen
Grad 2	Manifeste Osteoporose	$\leq -2,5$ mit 1-3 Wirbelkörperfrakturen
Grad 3	Fortgeschrittene Osteoporose	$\leq -2,5$ mit Multiplen WK-Frakturen (und extraspinalen Frakturen)

Tabelle 1.1 WHO-Klassifikation der Osteoporose

Die Genese der Transplantationsosteoporose ist multifaktoriell; prä- und posttransplantäre Risikofaktoren werden in Tabelle 1.2 aufgeführt.

Die häufigsten Ursachen für die Osteoporose sind fortgeschrittenes Alter und/ -oder Östrogenmangel, weshalb postmenopausale Frauen ein etwa doppelt so hohes Risiko haben an Osteoporose zu erkranken als Männer. Für terminal Herzinsuffiziente sind relevante prätransplantäre Risikofaktoren v.a. reduzierte physische Aktivität bzw. Immobilisation, die aus der erheblichen Limitation der kardialen Leistung hervorgeht, hochdosierte Diuretikatherapie, ebenso wie unzureichende Vitamin D-, Calcium- und Kalorienzufuhr. Endokrinologische Erkrankungen wie Hyperparathyreoidismus, Hypogonadismus und Diabetes mellitus, sowie Lifestylefaktoren (Tabak- oder Alkoholkonsum) wirken sich negativ auf das Gleichgewicht des Knochenstoffwechsels

aus. Chronisch niereninsuffiziente Patienten mit renaler Osteopathie gehören ebenfalls zu den Risikopatienten.

Die regelmäßige Einnahme von Glucocorticoiden trägt darüber hinaus maßgeblich zur rapiden Reduktion der BMD und dem konsekutiven Risiko von osteoporotischen Frakturen bei [77]. Die Ergänzung mit Calcineurininhibitoren steigert indirekt die Knochenresorption und hat damit einen weiteren Knochenmasseverlust zur Folge [96].

Prätransplantäre Risikofaktoren	Posttransplantäre Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Geringe Knochendichte (i.R. der Herzinsuffizienz) • Frakturanamnese • Fortgeschrittenes Alter • Chronische Erkrankung (Mangelernährung, Vitamin D-Defizit, Immobilisation bzw. reduzierte physische Aktivität) • Hyperparathyreoidismus • Hypogonadismus • Medikation (Glucocorticoide, Heparin, Schleifendiuretika, Antidepressiva, Barbiturate, Antikonvulsiva) • Lifestylefaktoren (Nikotin, Alkohol) • Begleitende chronische Niereninsuffizienz • Diabetes mellitus 	<ul style="list-style-type: none"> • Immunsuppressive Medikation (Glucocorticoide, Calcineurin-Inhibitoren) • Chronische Erkrankung (Mangelernährung, Vitamin D-Defizit, Immobilisation bzw. reduzierte physische Aktivität) • Hypogonadismus • Lifestylefaktoren (Nikotin, Alkohol)

Tabelle 1.2: Prä- und posttransplantäre Risikofaktoren für eine niedrige Knochendichte und Frakturgefahr nach Herztransplantation [53].

Der gesunde Knochen unterliegt einem ständigen Umbau (sog. Remodeling), wobei sich Neubildung und Resorption im Gleichgewicht befinden. Die „basic multicellular unit“ (BMU) besteht aus Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten. Osteoblasten sind knochenbauende Zellen mesenchymalen Ursprungs. Sie synthetisieren die Knochenmatrix, das Osteoid, (unmineralisierte organische Grundsubstanz und elastische Komponente), insbesondere Kollagen Typ-1, Osteocalcin und Osteonektin. Durch die Mineralisierung mit Einlagerung von Hydroxylapatit erhält der Knochen seine Festigkeit. Osteozyten sind in das Lakunensystem (Hohlräume zwischen den einzelnen Knochenlamellen) eingebaute differenzierte Osteoblasten. Über gap junctions sind sie miteinander verbunden und dienen dem Nährstoffaustausch. Darüber hinaus

registrieren sie (mutmaßlich über piezoelektrische Wahrnehmung) minderwertigen oder defekten Knochen und aktivieren den Remodelingzyklus zur Substanzerneuerung.

Osteoklasten leiten sich von hämatopoetischen Zellen, den Monozyten ab, und sind für den Abbau alter oder defekter Knochensubstanz zuständig. Mit Hilfe von proteolytischen Enzymen und Salzsäure wird das Knochenmineral aufgelöst und die Matrix phagozytiert.

Ziele dieses Remodelings sind die Gewährleistung von Elastizität mit gleichzeitiger Festigkeit der Knochensubstanz und Teilnahme an der Calciumhomöostase, sind doch 99% des Gesamtcalciums im Knochen gespeichert. Etwa 2 Millionen Remodelingprozesse können bei Knochengesunden parallel ablaufen. Man schätzt, dass ca. $\frac{1}{4}$ der gesamten Spongiosa jedes Jahr umgesetzt werden. Die Resorptionsphase benötigt nur etwa 10-13 Tage, wohingegen die Neubildungs-/Mineralisationsphase 3 Monate und mehr dauern kann.

Gerät diese Einheit, z.B. unter Steroid- oder Ciclosporineinfluss, zugunsten der Resorption aus dem Gleichgewicht, kommt es zum Knochenmasseverlust [9, 77].

Auf das RANK/RANKL/OPG-System wird unter 1.3 eingegangen.

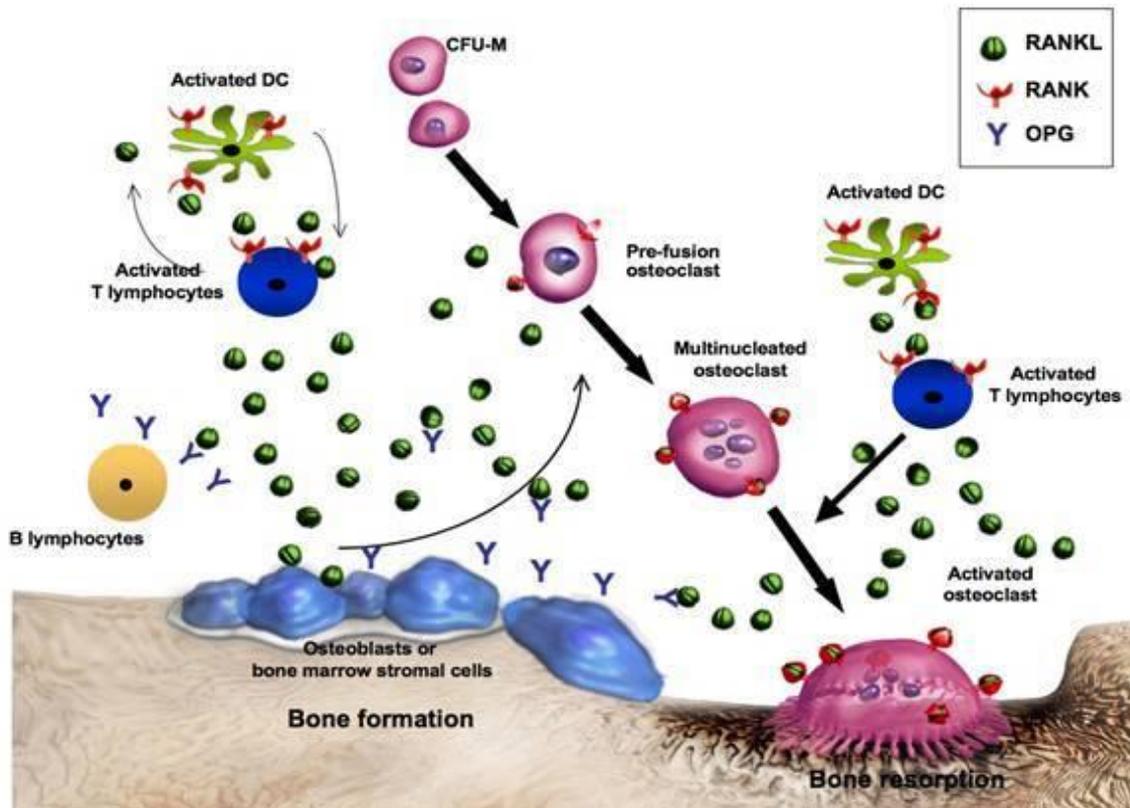


Abb. 1.1. Der Remodelingzyklus [77].

Der Osteoblast (OB) initiiert den systematischen Prozess des Knochenremodelings durch Aktivierungssignale von systemischen Faktoren, darunter Wachstumshormon (GH), Interleukine (IL-1, IL-6), Parathormon (PTH), Steroide und Östrogenentzug (-E2). M-CSF und RANKL sind die beiden größten OB-vermittelten Faktoren, die die Rekrutierung und Differenzierung der Osteoklasten (OC) steuern. Osteoprotegerin (OPG), ebenfalls von OBs synthetisiert, dient als löslicher „Lockvogel“-Rezeptor, der durch Bindung an RANKL die Aktivierung von RANK blockiert. Diese Hemmung oder Ausschaltung der OB auf OC-Signale führt zur Reduktion der Knochenresorption. Andere Zellen, inklusive aktivierte T-Lymphozyten beteiligen sich ebenfalls an diesem Prozess durch Produktion von RANKL und Aktivierung von dendritischen Zellen (DC).

Glucocorticoide verursachen dieses Ungleichgewicht des Remodelings durch Einflußnahme auf jeglichen Ebenen dieses Zykluses: Hemmung der Osteoblastenrekutierung und -differenzierung sowie Induktion ihrer Apoptose, zugleich erhöhte Osteoklastogenese und Stimulation von Wachstumsfaktoren und Zytokinen, die die Knochenresorption fördern. Extraossär bzw. endokrinologisch bewirken sie die Hemmung der Gonadotropinfreisetzung mit konsekutiv herabgesetzter Androgen- und Östrogensekretion, sowie eine Steigerung der Parathormonsekretion. Der Wirkmechanismus der Calcineurininhibitoren beruht auf der Unterdrückung der T-Zellfunktion. Ihre resorptive Wirkung ist noch nicht hinreichend erforscht, vermutet wird ein erhöhter Knochenturnover mit noch unklaren Pathomechanismen, bei dem durch die zeitintensive Formationsphase die Resorptionsphase überwiegt. Andere Immunsuppressiva wie Mycophenolatmofetil, Rapamycin oder Azathioprin konnten bisher keine destruirenden Effekte auf den Knochen nachweisen.

Reaktion auf Glucocorticoide	Effekte auf Remodeling	Effekte auf Knochenmasse
Erhöhte PTH Sekretion	Erhöhte Knochenresorption verminderte Knochenformation	Rapider Knochenverlust
Supprimierte LH/FSH Sekretion	Erhöhte Knochenresorption durch Östrogen-/Androgenverlust	Knochenverlust
Gestörte Calciumabsorption durch vermindertes Vitamin D	Erhöhtes PTH, erhöhte Knochenresorption	Knochenverlust
Erhöhter renaler Calciumverlust	Sekundärer Hyperparathyreoidismus Erhöhte Knochenresorption	Knochenverlust
Suppression und Apoptose von Osteoblasten	Verminderte Knochenneubildung	Langsamer Knochenverlust
Stimulation der Osteoklastogenese	Rapide Knochenresorption	Knochenverlust

Tabelle 1.3 Effekte der Glucocorticoide auf den Knochen [77].

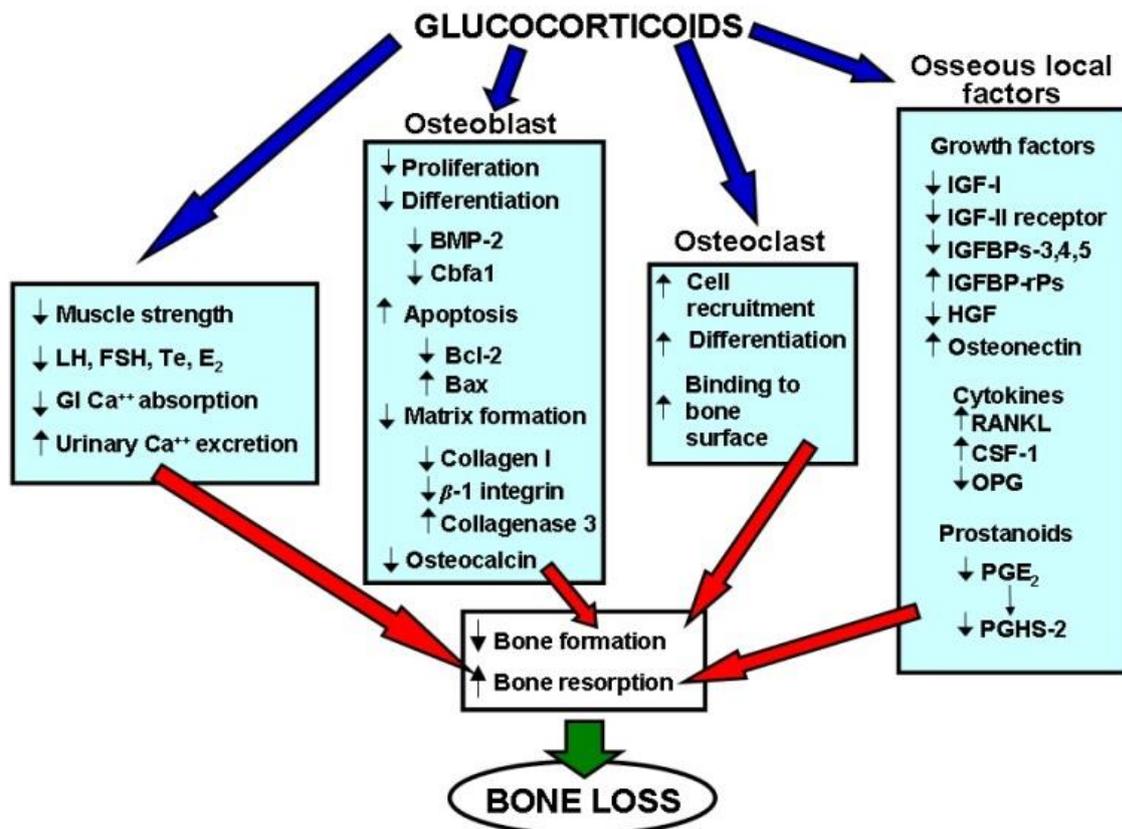


Abb. 1.2. Zelluläre und molekulare Mechanismen der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose. Osteoporose resultiert aus einem Ungleichgewicht zwischen Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität [49].

BMP-2: bone morphogenic protein-2; Cbfa1: core binding factor a1; Bcl-2: B-cell leukemia/lymphoma-2 apoptosis regulator; Bax: BCL-2-associated X protein; IGF-I: insulin-like growth factor-I; IGFBP: IGF binding protein; IGFBP-rPs: IGFBP-related proteins; HGF: hepatocyte growth factor; RANKL: receptor activator of the nuclear factor-κB ligand ; CSF-1: colony-stimulating factor-1; OPG: osteoprotegerin; PGE₂: Prostaglandin E₂; PGHS-2 prostaglandin synthase-2.

1.2. Frakturen

Frakturen als Folge von Knochenmasseverlust bzw. Osteoporose stellen eine schwere Komplikation mit erhöhter Morbidität, Mortalität und Aktivitätseinschränkung dieses ohnehin beeinträchtigten Patientenkollektivs dar. Die damit verbundenen klinischen und sozioökonomischen Folgen wurden bereits eingangs erwähnt.

Prospektive Studien nach Herztransplantation ermittelten Inzidenzraten von vertebrealen Frakturen zwischen 10-36% [21, 33, 83]. Die meisten Frakturen ereignen sich in den ersten sechs Monaten nach Herztransplantation [30,42, 53, 64, 72, 86, 87, 69], gemäß den hohen Steroiddosen und abhängig von präexistenten Risikofaktoren für eine niedrige Knochendichte und konsekutive Frakturen. In solchen Fällen kann eine Calcium- und Vitamin D-Supplementation Frakturen nicht verhindern [55]. Das Vorliegen multipler prätransplantärer Risikofaktoren erhöht folglich auch die posttransplantäre Frakturrate. Zur Vermeidung von Frakturen sollte bereits prätransplantär der Knochenstatus evaluiert werden, um eine frühzeitige osteoprotektive Therapie einzuleiten, bestehen doch ab Indikationsstellung zur Transplantation lange Wartezeiten, die durch rechtzeitigen Therapiebeginn das Frakturrisiko minimieren können.

Es gibt keinen Konsens über die Reversibilität der steroidinduzierten Osteoporose. Die Knochendichte steigt nach Beendigung der Glucocorticoidtherapie an und senkt damit das Frakturrisiko. Die Knochensubstanz erholt sich allerdings nur allmählich und unvollständig [20, 59, 62]. Es erscheint bei hohen Knochendichteverlusten von 10% oder mehr sehr unwahrscheinlich, dass der Knochen eine vollständige Erholung der mechanischen Anforderungen erfährt. Folgen von osteoporotischen Frakturen wie vertebrale Deformitäten oder chronischer Rückenschmerz sind oftmals dauerhaft [49].

1.3 Diagnostik

1.3.1 Knochendichtemessung (DXA)

Die Knochendichtemessung mittels DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) ist der Goldstandard in der Diagnostik der Osteoporose. Das Funktionsprinzip beruht auf der Messung zweier Röntgenstrahlen unterschiedlicher Energie. Aus der Menge der Strahlung, die durch den Knochen gelangt, kann die Flächendichte des Knochenmineralgehaltes (g/cm^2) durch Elimination des weichteilbedingten Absorptionsanteils mittels Computer errechnet werden. Dafür sind leitliniengerecht Messungen der LWS (L1-L4), des proximalen Gesamtfemurs und des Femurhalses notwendig. Aus diesen individuellen Messergebnissen wird durch Inbezugsetzung zur Spitzenknochenmasse („peak bone mass“) der T-Score ermittelt. Dabei dient die Standardabweichung des Mittelwerts der Knochendichte junger gesunder Menschen um das 30. Lebensjahr gleichen Geschlechts und gleicher Rasse als Referenz.

1.3.2 Laborwerte und biochemische Marker des Knochenstoffwechsels

Parathormon (PTH)

Das in den Nebenschilddrüsen synthetisierte Hormon ist der primäre Regulator des Calciumstoffwechsels. Seine Aufgabe ist die Aufrechterhaltung der Serumcalciumkonzentration. Dies wird direkt durch die Mobilisation aus dem Knochen und der Rückresorption aus der Niere und indirekt durch die Resorption aus dem Dünndarm (über die Stimulation der Vitamin D-Synthese) gewährleistet. Die PTH-Sekretion ist über die ionisierte Serumcalciumkonzentration negativ rückgekoppelt, um eine physiologische Calciumbalance zu gewährleisten. Im Knochenstoffwechsel bewirkt Parathormon eine Stimulation von Osteoblasten und –klasten, welches in einem gesteigerten Knochen turnover resultiert. Unter Glucocorticoideinfluss besteht eine negative Calciumbalance, die eine dauerhafte PTH-Stimulation zur Folge hat (→sekundärer Hyperparathyreoidismus), was zum Überwiegen der Knochenresorption führt. Ist die PTH-Sekretion physiologischerweise pulsatil, so ist ein osteoanaboler Effekt zu beobachten, der auch therapeutisch zu Nutzen gemacht wird (PTH-Analogen Teriparatid, Forsteo®).

RANK (Receptor Activator of NF- κ B), RANKL (-Ligand) und Osteoprotegerin (OPG)-System

Dieses Zytokinsystem nimmt eine Schlüsselrolle in der Steuerung der Knochenumbauvorgänge bzw. der Interaktion („Coupling“) zwischen Osteoblasten und Osteoklasten ein.

RANKL wird in hohen Konzentrationen von Zellen der Osteoblastenlinie produziert und auf der Oberfläche reifer Osteoblasten exprimiert. Durch Bindung an seinen Rezeptor RANK (ein Tumornekrosefaktor-Rezeptor), welcher auf der Oberfläche von Osteoklasten exprimiert ist (also Zell-Zell-Kontakt zwischen Osteoblasten und Osteoklasten), wird die Osteoklastenreifung in Gegenwart von M-CSF (macrophage-colony stimulating factor, ebenfalls von Osteoblasten freigesetzt) induziert [9, 77, 92].

Osteoprotegerin ebenfalls ein Mitglied der TNF-Rezeptorfamilie und von Osteoblasten gebildet, befindet sich wie RANKL auf deren Oberfläche. Als „Lockvogel-Rezeptor“ bindet es an RANKL (oder auch OPG-Ligand) und verhindert die Bindung an seinen Rezeptor RANK und damit die Reifung der Osteoklasten [32, 46, 92].

Glucocorticoide, aber auch Parathormon und Vitamin D3 stimulieren RANKL und die M-CSF-Expression [5]; PTH, Glucocorticoide und Östrogenentzug inhibieren die Osteoprotegerin-Produktion [15, 99]. Daraus resultiert eine erhöhte RANKL/OPG-Ratio, die u.a. typisch für eine Glucocorticoid-induzierte Knochenresorption ist [49].

Therapeutisch nutzt man dieses Erkenntnis zur Entwicklung eines monoklonalen RANKL-Antikörpers Denosumab (Prolia®), der gegen die postmenopausale und männliche Osteoporose eingesetzt wird [31].

Osteocalcin

Osteocalcin ist ein Parameter für die Knochenneubildung. Es wird von Osteoblasten synthetisiert und bindet an Hydroxylapatit und Calcium der nichtkollagenen Knochenmatrix und kann fragmentär in das Blut abgegeben werden. Seine Sekretion unterliegt einem zirkadianen Rhythmus [40]. Es wird glomerulär filtriert und seine Konzentration steigt bei Beeinträchtigung der GFR [10, 28].

Crosslaps

Kollagen-Quervernetzungsprodukte, sog. Cross-links werden bei der Knochenresorption ins Blut freigesetzt. Es gibt aminoterninale und carboxyterminale Cross-link-Telopeptide des Typ-I-Kollagens. Crosslaps zählen zu den carboxyterminalen. Gelingt es, unter Therapie mehr als 30% des Ausgangswertes zu reduzieren, so ist von einem Ansprechen auf die Antiresorptiva auszugehen.

1.4 Prävention und Therapie

Zur Verhinderung der Transplantationsosteoporose sollten Basismaßnahmen, soweit realisierbar, im Sinne der Primärprävention ergriffen werden. Darüber hinaus ist bereits bei Indikationsstellung einer (Herz-)Transplantation eine Basisprävention mit Calcium- und Vitamin D-Supplementation notwendig.

Über den Einsatz der osteoporosespezifischen Therapie der Wahl, den Bisphosphonaten [6, 7, 11, 35, 45, 52, 85, 88], gibt es bei Patienten mit normaler Knochendichte allerdings keinen Konsens. Dass Patienten mit einer prätransplantär diagnostizierten Osteopenie oder gar -porose dieser Therapie zugeführt werden sollten, versteht sich von selbst.

Sinnvoll ist die interdisziplinäre Betreuung und Überwachung dieser Patienten von Transplantationszentren und osteologisch-endokrinologischen Kompetenzzentren, um mögliche Interaktionen zwischen Immunsuppressiva, Transplantatfunktion und Langzeiteffekten einer knochenspezifischen Therapie frühzeitig zu erkennen [51].

1.4.1 Basistherapie

Zu den Basismaßnahmen zählen u.a. regelmäßige körperliche Aktivität bzw. postoperative Frühmobilisierung mit der Zielsetzung Muskelkraft und Koordination zu fördern und damit das Sturzrisiko zu senken. Bezüglich der Lebensführung sollte eine ausreichende Kalorien- (BMI >20), Vitamin B12- und Folsäurezufuhr gewährleistet sein, ebenso wie ein Nikotinverzicht. Bei unzureichender Deckung des Nahrungscalciumbedarfs, sowie unzureichender Sonnenlichtexposition bzw. Vitamin D-Mangel, sollte nach Ausschluss von Kontraindikationen eine Supplementation von 1000mg Calcium und 800-2000 IE Vitamin D3 erfolgen (anzustrebende 25-OH-Vitamin D3-Serumkonzentration >20ng/ml bzw. >50nmol/l). Ebenso empfiehlt sich die bestehende (Langzeit-)Medikation auf osteoporosebegünstigende Präparate zu überprüfen, wie z.B. Glucocorticoide, Antikonvulsiva, Antidepressiva, Sedativa, usw. [56].

1.4.2 Calcium

99% des Körpercalciums sind als Hydroxylapatit $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ im Knochen eingelagert. Calcium unterliegt einem komplexen Wechselspiel der Kompartimente (Knochen, Darm, Niere und Zellen) unter maßgeblicher Regulation von Parathormon, Calcitonin und Vitamin D3 [9]. Glucocorticoide nehmen Einfluss auf dieses System: Sie reduzieren die gastrointestinale Calciumresorption, indem sie die Synthese des Calcium-bindenden Proteins hemmen und die Calciumfreisetzung aus den Mitochondrien via Entzug von mitochondrialem ATP verringern [3, 12, 41, 49, 54, 58, 68, 89, 101]. Überdies wird ein gesteigerter renaler Calciumverlust/ -Hypercalciurie (a.e. durch übermäßigen ossären Abbau) bei gleichzeitiger verminderter renal-tubulärer Reabsorption beobachtet, der einen sekundären Hyperparathyreoidismus zur Folge haben kann [49, 93], und damit eine weitere Calciummobilisation aus dem Knochen hervorruft.

Ziel ist daher, mit adäquater Supplementation normale Serumcalciumspiegel zu erreichen. Da Transplantierte unter Steroiden bzw. Calcineurininhibitoren stehen, werden vom Dachverband Osteologie, DVO 1000mg Calcium/ -Tag empfohlen, um einen Knochenmasseverlust zu verhindern.

1.4.3 Vitamin D

Vitamin D zählt zu den fettlöslichen Vitaminen, obwohl es genau genommen ein Hormon ist, da es im Körper synthetisiert wird, im Blut zirkuliert und verschiedene Zellsysteme beeinflusst. Unter Sonnenexposition (UV-B-Strahlung) entsteht in der Haut Vitamin D3 (Cholecalciferol). Über Hydroxylierungen in Leber und Niere wird es in die biologisch aktive Form überführt, in 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 oder auch Calcitriol. Es ist an zahlreichen Prozessen des Knochenstoffwechsels beteiligt: Steigerung der Calciumabsorption aus dem Darm in die Blutbahn, Steigerung der Knochenmineralisation durch Einbau von Calcium, Steigerung der Rekrutierung, Reifung und Aktivität der Knochenzellen, Verminderung der renalen Calciumexkretion und Aktivierung der Osteoklasten zur Homöostase des Calciumhaushaltes [9].

Durch Supplementation mit 25-Hydroxy-Vitamin D (Calcidiol) konnte eine Zunahme der Knochenmasse an der LWS in den ersten Monaten nach Herztransplantation gezeigt werden [38, 65]. Ein Mangel besteht bei Serumkonzentrationen $<20\text{ng/ml}$. Dieser führt

zu einem Verlust der Knochenmasse und im Gefolge zu einer Osteomalazie. Je nach Schwere des Vitamin D-Defizits wird eine Supplementierungsdosis von 800-2000 IE empfohlen [56].

1.4.4 Spezielle Therapie der Osteoporose

- Antiresorptiva (Bisphosphonate, selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERM), Denosumab)
- Osteoanabolika (PTH-Analoga)
- Strontiumranelat (antiresorptiv und osteoanabol)
- Calcitonin

Von Interesse sind in dieser Arbeit bzw. der Transplantationsosteoporose lediglich die Bisphosphonate, weshalb auf die übrigen speziellen Therapeutika nicht eingegangen wird.

Bisphosphonate

Bisphosphonate haben eine hohe Affinität zu Calciumkristallen und lagern sich zwischen Osteoklasten und arrodierter Knochenoberfläche an, den sogenannten Resorptionslakunen. Durch ihre Phosphat-Kohlenstoff-Phosphat-Struktur sind sie resistent gegenüber einer enzymatischen Hydrolyse durch die Osteoklasten und verhindern somit die weitere Knochenresorption. Dies geschieht nach Aufnahme in die Osteoklasten über Hemmung der osteoklastären Säure- und lysosomalen Enzymproduktion, sowie Verhinderung ihrer Rekrutierung und Induktion ihrer Apoptose [9, 47, 48, 77].

Andererseits reaktivieren Bisphosphonate Osteoblasten und Osteozyten und vermindern deren Apoptose. Auf diese Weise wird die Tiefe der Resorptionslakunen durch Remodeling verringert [76] bzw. die Knochenstruktur im Verlauf wiederhergestellt. Die Wirksamkeit der Bisphosphonate in der Prävention und Therapie von Glucocorticoid-induzierter Osteoporose konnte in großen, randomisierten, kontrollierten Studien überzeugend nachgewiesen werden [26, 57, 79].

1.5 Fragestellung

Der überwiegende Einsatz von Bisphosphonaten zur Prävention bzw. Therapie einer Transplantationsosteoporose erfolgt intravenös. Daten zur oralen Bisphosphonatgabe sind nicht ausreichend verfügbar. Daher wurde der Frage nachgegangen, ob eine orale Bisphosphonattherapie ebenfalls zur Prävention bzw. Therapie einer Transplantationsosteoporose sinnvoll ist.

Hierzu wurden nach Initiierung einer oralen Bisphosphonattherapie mit Alendronat (70mg/Woche) bzw. Risedronat (35mg/Woche) unter adäquater, täglicher Vitamin D- (800IE) und Calciumsupplementation (1000mg Calcium) in einem 2-jährigen posttransplantären Zeitraum die Knochendichte und Marker des Knochenstoffwechsels untersucht.

Folgende Aspekte sollten dabei analysiert werden:

- 1.) Welche prä- und posttransplantären Risikofaktoren lassen sich bei den herztransplantierten Patienten/Innen eruieren?
- 2.) Wie sieht die Knochendichte prä- und posttransplantär aus (normale – osteopenische – osteoporotische Knochendichtewerte)?
- 3.) Frakturanamnese vor der Herztransplantation und im Studienverlauf.
- 4.) Entwicklung der Knochendichte (BMD und T-Score) im 2-jährigen Studienverlauf unter einer immunsuppressiven und osteoprotektiven Medikation.
- 5.) Inwieweit verändern sich die osteologischen (Serum-Calcium, 25-Vitamin D3, PTH, Osteocalcin, Crosslaps, RANKL, OPG) und andere Parameter (BMI, Kreatinin) unter der immunsuppressiven und osteoprotektiven Medikation zwischen Baseline und nach 2 Jahren, im Gesamtkollektiv und geschlechterspezifisch?
- 6.) Korreliert die Veränderung der Knochendichte mit Veränderungen der entsprechenden Marker des Knochenstoffwechsels, bezogen auf die Gesamtgruppe und geschlechterspezifisch?
- 7.) Lassen sich beim RANKL/OPG-Quotienten zwischen Baseline und nach 2 Jahren Änderungen objektivieren für die Gesamtgruppe und geschlechterspezifisch?
- 8.) Korreliert die verabreichte Cortisondosis mit einer Veränderung der Knochendichte im Studienverlauf?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Im Zeitraum von 1993 bis 2012 wurden insgesamt 33 herztransplantierte Patienten (vorwiegend aus der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim) analysiert, die sich innerhalb der ersten 2 Jahre posttransplantär in der osteologischen Ambulanz befanden und bei denen alle notwendigen Routedaten (s. Tabelle Einschlusskriterien) vorlagen.

Allen Patienten wurde neben einer täglichen Vitamin D- (800 IE Cholecalciferol) und Calcium- (1000mg bzw. 2,5g Calciumcarbonat) Supplementation im gesamten Beobachtungszeitraum einmal wöchentlich ein orales Bisphosphonat (Alendronat 70 mg/Woche oder Risedronat 35 mg/Woche) verabreicht. Diese spezifische Medikation erfolgte direkt nach der Herztransplantation, falls nicht schon vorher aufgrund einer Osteoporose eine solche Therapie bestand.

Folgende Outcomeparameter wurden analysiert: Bone Mineral Density (BMD), T-Score am rechten Schenkelhals gesamt und axial (LWK1-4), 25-Vitamin D3, Parathormon, Osteocalcin, Crosslaps, receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) und Osteoprotegerin (OPG). Zu Beginn und nach 2 Jahren wurden zudem der Body-Mass-Index (BMI), Serumcalcium und Serumkreatinin bestimmt.

Diese Daten wurden anonymisiert. Eine Studienbewilligung wurde von der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen entsprechend eingeholt (AZ 68/15).

Primäre Endpunkte waren Änderung der Knochendichte, der Laborwerte und Frakturinzidenz.

Ausschlusskriterien waren inkomplette Datensätze.

2.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 25 Männern (Durchschnittsalter 54,1 Jahre) und 8 Frauen (Durchschnittsalter 54,9 Jahre, 4 prä- und 4 postmenopausal) zusammen, die sich im o.g. Zeitraum an der Kerckhoff-Klinik oder einem anderen kardiochirurgischen Zentrum einer Herztransplantation unterzogen. Das Durchschnittsalter der Gesamtgruppe betrug $54,4 \pm 11$ Jahre, der BMI $26,1 \pm 4,6$.

Basischarakteristika (Mittelwert \pm SD)	
Weiblich/ männlich	8/25
Alter (Jahre)	$54,4 \pm 11$
BMI	$26,1 \pm 4,6$
Calcium (mmol/l)	$2,40 \pm 0,1$
Kreatinin (mg/dl)	$0,80 \pm 0,1$
PTH (pg/ml)	$87,7 \pm 42,8$
25-Vitamin D3 (ng/ml)	$36,5 \pm 29,7$
Osteocalcin (ng/ml)	$22,55 \pm 9,5$
RANKL (pg/ml)	$13 \pm 3,8$
Crosslaps (ng/ml)	$8,3 \pm 7,2$
BMD SH (g/cm ²)	$0,91 \pm 0,19$
T-Score SH	$-1,26 \pm 1,33$
BMD LWS (g/cm ²)	$1,05 \pm 0,22$
T-Score LWS	$-1,3 \pm 1,72$
Frakturen	0
Immunsuppressive Therapie:	
Tacrolimus	n = 12
Ciclosporin	n = 17
Mycophenolatmofetil	n = 13
Azathioprin	n = 17
Prednisolon 1-5mg	n = 28
Prednisolon 6-7mg	n = 2
Prednisolon 7,5-10mg	n = 3

Tab. 2.1 Baselinecharakteristika

2.3 Prätransplantäres Risikoprofil

Vor der Herztransplantation lagen folgende Risikofaktoren vor: alle 33 Patienten waren immobilisiert. 6 Patienten waren Diabetiker, 3 standen bereits unter Glucocorticoidtherapie und 2 waren Raucher.

2.4 Immunsuppressive Therapie

Die immunsuppressive Therapie beinhaltet eine Steroidgabe (1-10 mg Prednisolon/die) und meist eine Zweifachkombination aus den folgenden Immunsuppressiva: Tacrolimus, Ciclosporin, Mycophenolatmofetil, Azathioprin (s. Tabelle 2.1).

2.5 Osteologische Diagnostik

2.5.1 Knochendichtemessung (DXA)

Die Messung der Knochendichte wurde mittels DXA (dual-energy X-ray absorptiometry) vorgenommen. Hierfür wurde ein Lunar DPX Gerät benutzt (LUNAR Radiation Corporation, West Beltline Highway, Madison, Wisconsin 53713, USA). Der Vorteil dieser Methode liegt in der Früherkennung des qualitativ noch normalen, quantitativ aber bereits osteopenischen Knochens (Hagiwara et al. 1994).

Für diese Studie wurden bei jedem Patienten folgende zwei Regionen gemessen: die Lendenwirbelkörper LWK 1 bis 4 in antero-posteriorer Projektion, sowie der gesamte rechte Oberschenkelhals. Der resultierende T-Score ist die Standardabweichung des gemessenen BMD-(Patienten-)wertes von dem Mittelwert eines Referenzkollektivs von gesunden Personen um das 30. Lebensjahr (sog. peak bone mass). Eine pathologisch reduzierte Knochenmasse wird bei Standardabweichungen zwischen -1,0 und -2,5 als Osteopenie bezeichnet, Standardabweichungen größer als -2,5 sind als Osteoporose definiert.

Um die Knochendichte der LWS bestimmen zu können, müssen sich die Patienten in Rückenlage befinden. Weiterhin ist (mit Hilfe eines quadratischen Kissens) eine Flexion der Knie in 45°-Stellung notwendig. Die Messung der BMD des Schenkelhalses erfolgt ebenfalls in Rückenlage, mit allerdings 25° Innenrotation der Knie (Hagiwara et al. 1994). Die gesamte Ermittlung der Messdaten nimmt etwa 10 Minuten in Anspruch.

Die DXA-Methode basiert auf einer Messung der Strahlungsemission von zwei separaten Photonen-Energien (38 KeV und 70 KeV) durch ein Medium, das aus zwei

unterschiedlichen Komponenten zusammengesetzt ist, nämlich Knochen und Weichteilgewebe. Mit Hilfe der ermittelten abgeschwächten Photonenflussrate beider Energieniveaus, der unabgeschwächten Photonenflussrate und dem linearen Schwächungskoeffizienten, kann dann der Mineralgehalt des Knochens pro Fläche, also seine Dichte, errechnet werden. Die Angabe erfolgt in g/cm^2 Knochenmasse/Knochendichte (aus: LUNAR® Handbook of Operator Manual).

Für die Messung der LWK- und der Femurregion beträgt die mittlere Hauteingangsdosis innerhalb des Scanbereichs im 3000 μA -Modus etwa 2,4 mrem. Die effektive Dosis für DXA-Messungen ist mit 1-3 μSv angegeben (Hagiwara et al. 1994).

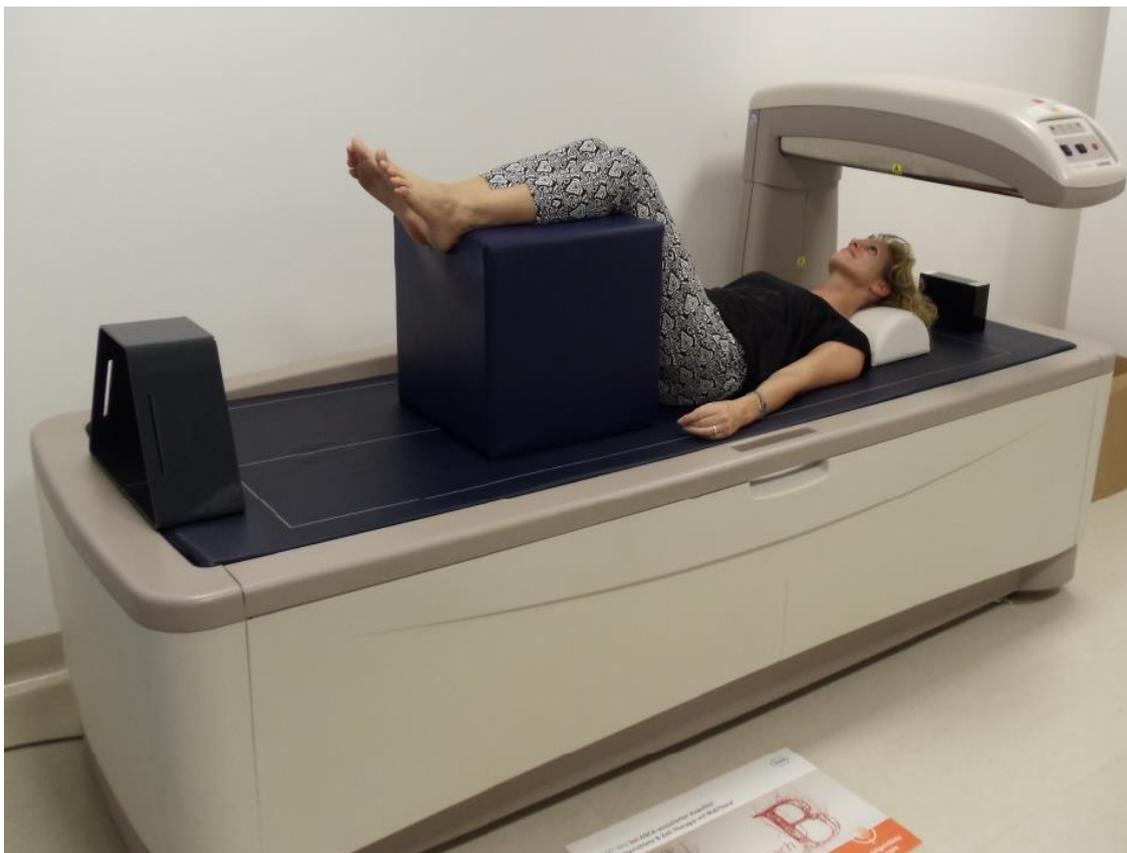


Abb. 2.1 DXA-Messung: Positionierung bei der LWS-Messung [Quelle: Prof. Lange, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim]

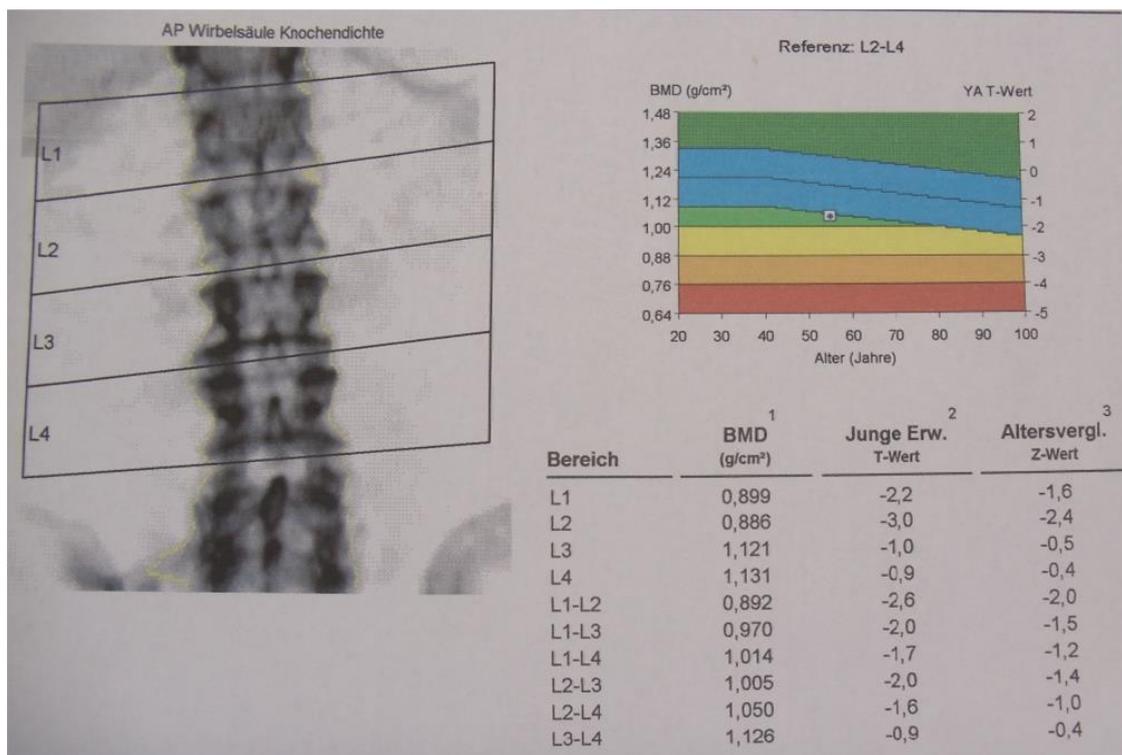


Abb. 2.2 DXA-Messergebnis: T-Score L1-2: - 2,6 entsprechend einer messtechnischen Osteoporose [Quelle: Prof. Lange, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim]

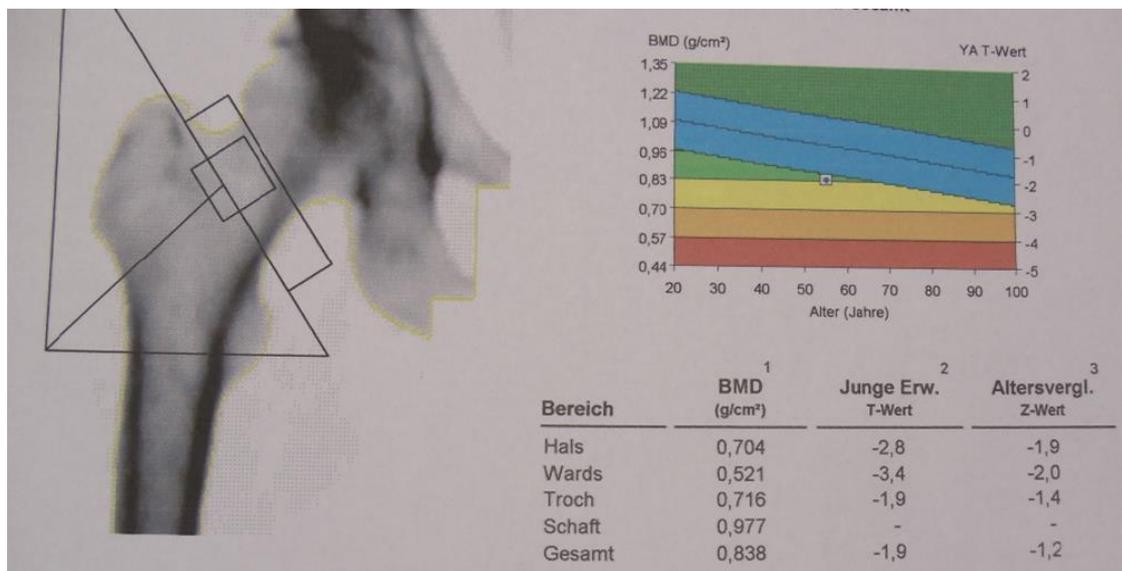


Abb. 2.3 T-Score am rechten SH gesamt: - 1,9 entsprechend einer messtechnischen Osteopenie [Quelle: Prof. Lange, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim]

2.5.2 Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels

Um die Prozesse des Knochenstoffwechsels und seine Veränderungen bei der Osteoporose und insbesondere unter entsprechender Therapie zu analysieren und zu (verlaufs-) kontrollieren, sind biochemische Marker ein zusätzlicher und wichtiger Informationsgewinn zu den bildgebenden Verfahren wie der DXA. Sie eröffnen unabhängig von der BMD die Möglichkeit, das Frakturrisiko auf molekularer Ebene einzuschätzen.

Dabei repräsentieren RANKL und Crosslaps den Knochenabbau, Osteoprotegerin und Osteocalcin seine Neubildung. Je nach Verhältnis dieser Parameter zueinander, kann man so die antiresorptive Therapie anpassen und Frakturen vermeiden.

RANKL (Receptor Activator of NF- κ B-Ligand)

Die quantitative Bestimmung von freiem Serum-RANKL erfolgte über einen polyklonalen Antikörper-basierten Sandwich Enzym Immunoassay [Biomedica; Vienna, Austria] mit einer Intra- und Interassay-Variabilität von 4% und 7,5%. Der Normalbereich ist bei 5,2-12,4 pg/ml definiert.

Osteoprotegerin (OPG)

Das Serum-Osteoprotegerin wird ebenfalls mit einem einen polyklonalen Antikörper-basierten Sandwich Enzym Immunoassay [Biomedica; Vienna, Austria] ermittelt. Intra- und Interassay-Variabilität liegen bei 9% und 10%. Normalbereich:6-138 pg/ml.

Osteocalcin

Für die quantitative Bestimmung diente ein Elektro-Chemi-Lumineszenz-Immunoassay (ECLIA) [Elecsys Roche Diagnostics, Mannheim] mit einer Interassay-Variation von 1,4-4%. Der Normbereich liegt bei 11-53 ng/ml.

Crosslaps

Die Bestimmung der Crosslaps-Werte im Serum erfolgte durch ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) (Roche, Mannheim, Germany). Normbereich: 0,1-20ng/ml.

Calcium

Der Calciumgehalt der asservierten Proben wurde mit dem Farbtest CA von Roche mit Hilfe eines Hitachi 917-Gerätes ermittelt (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Nach mehreren Reaktionsschritten entsteht ein violetter Calcium-o-Kresolphthalein-Komplex. Seine Farbintensität ist photometrisch messbar und direkt proportional zu der Calciumkonzentration in der Probe. Die Normwerte liegen bei 2,15-2,55mmol/l bzw. 8,6-10,2 mg/dl.

25-Hydroxyvitamin-D3

Für die quantitative Bestimmung der 25(OH)-Vitamin D3 wurde ein Jod-125 markierter Proteinbindungsassay von der Firma Biermann (Bad Nauheim, Germany) verwendet. Die Normwerte liegen für beide Geschlechter bei 20 bis 70 ng/ml.

Parathormon intakt

Das Parathormon besteht aus 84 Aminosäuren. Für seine Bestimmung wurde eine ELISA (Enzyme-linked Immuno-Sorbent Assay) angewendet (PTH intact ELISA von DRG Instruments GmbH, Marburg, Germany). Der Normbereich liegt für beide Geschlechter bei 10-140 pg/ml.

2.6 Statistische Analyse

Die einzelnen Messwerte wurden zunächst patientenweise aufgelistet. Dann erfolgte die Zuordnung dieser Messparameter zu den Gruppen, sowie die Bestimmung von Mittelwert und Standardabweichung. Unter Anwendung von SPSS Version 22.0 für Windows wurde die Auswertung durchgeführt.

2.6.1 Wilcoxon-Vorzeichenrangtest

Ziel der Analyse ist zu überprüfen, ob zu zwei Zeitpunkten (Zeitpunkt 0=Baseline und Zeitpunkt 1=nach 2 Jahren) die Mittelwerte (BMI, Serumcalcium, Serumkreatinin, Vitamin D, Parathormon, Osteoprotegerin, RANKL, RANKL/OPG-Quotient, Crosslaps, Knochendichte bzw. T-Score) desselben Kollektivs, unter der angewandten Therapie (mit Bisphosphonaten) einen Unterschied zeigen. Hierbei wurde der Wilcoxon-Vorzeichenrangtest angewandt.

Dafür wurden für alle Messwertpaare die Differenzen der zu den beiden Zeitpunkten gewonnenen Messwerte gebildet. Dann ordnete man diesen Differenzen nach ihrem Absolutbetrag Rangwerte von 1 (für die absolut niedrigste Differenz) bis N (für die absolut höchste Differenz) zu. Schließlich wurden die Rangwerte in 2 Klassen geteilt, in solche mit positivem Vorzeichen der zugehörigen Differenz und in solche mit negativem Vorzeichen. Es wurde zunächst davon ausgegangen, dass Nulldifferenzen nicht vorkommen.

Danach wurden die Summe der Ränge mit negativem und die Summe derer mit positivem Vorzeichen errechnet. Als Prüfgröße T betrachtete man die kleinere der beiden Rangsummen. Bei einem Signifikanzniveau $\alpha=0,05$ wurde dann die Nullhypothese überprüft bzw. verworfen und ermittelt, ob die Unterschiede signifikant ($p<0,05$) sind (Bortz, Lienert, Kurzgefasste Statistik für die Klinische Forschung, 3. Aufl. 2008).

2.6.2 Mann-Whitney-U-Test

Für den Gruppenvergleich (männliche vs. weibliche Studienteilnehmern bzw. pathologische vs. normale BMD) wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Dieser prüft die Nullhypothese, dass 2 zu vergleichende Stichproben aus formgleich verteilten Populationen mit identischem Medianwert stammen.

Dazu wurden wie im Wilcoxon-Vorzeichenrangtest für alle Outcomeparameter die Differenzen der Messwertpaare errechnet und jede Gruppe rangtransformiert, dann die Rangsumme und daraus der U-Wert berechnet. Für den Signifikanztest wird der kleinere U-Wert ausgewählt und die Nullhypothese überprüft. Diese kann bei o.g. Signifikanzniveau von $p < \alpha$ (0,05) verworfen werden und die Alternativhypothese gilt als bestätigt, d.h. es liegt eine Signifikanz vor (Bortz, Lienert, Kurzgefasste Statistik für die Klinische Forschung, 3. Aufl. 2008).

2.6.3 Rangkorrelation nach Spearman

Die Korrelationsberechnungen (BMD zu Laborwerten) erfolgten mithilfe der Rangkorrelation von Spearman. Dabei soll der Zusammenhang zwischen zwei an einer Stichprobe erhobenen Messwertreihen bestimmt werden. Nach Rangtransformation beider Gruppen (BMD und jeweiliger Laborwert) wird pro Rangpaar die Differenz der Rangwerte gebildet, danach quadriert und summiert und dann in diese Gleichung eingesetzt:

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum_i d_i^2}{n \cdot (n^2 - 1)} \quad \text{mit} \quad d_i = rg(x_i) - rg(y_i),$$

d als der Differenz zwischen den Rängen von x und y einer Beobachtung und n als der Anzahl der Wertepaare.

Die Korrelation r_s (oder ρ) ist signifikant, wenn ihr Absolutwert den ermittelten Schrankenwert erreicht oder überschreitet (Bortz, Lienert, Kurzgefasste Statistik für die Klinische Forschung, 3. Aufl. 2008).

2.6.4 Fisher-Yates-Test

Für die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und manifester Osteopenie bzw. Osteoporose wurde der Fisher's Exact Test oder auch Fisher-Yates-Test verwendet. Ein bzw. mehrere Risikofaktor(en) in zwei Gruppen, nämlich den Knochengesunden und den osteoporotischen/osteopenischen Patienten, wurden ausgezählt und die resultierenden Häufigkeiten in einer Vierfeldertafel angeordnet. Um die Punktwahrscheinlichkeit des zufälligen Auftretens exakt zu bestimmen, wurde die hypergeometrische Verteilung angewendet:

$$P(H_a = a) = \frac{(a+b)!(c+d)!(a+c)!(b+d)!}{n!a!b!c!d!}$$

Um sicherzustellen, dass die Verteilung zufällig zustande gekommen ist, wird eine Punktwahrscheinlichkeit der extremeren Häufigkeitsverteilungen bestimmt und mit der ersten Punktwahrscheinlichkeit addiert. War die Summe $>\alpha$, blieb die Nullhypothese bestehen (Bortz, Lienert, Kurzgefasste Statistik für die Klinische Forschung, 3. Aufl. 2008).

3 Ergebnisse

3.1 Outcomeparameter Baseline vs. zwei Jahre später

Bei allen 33 Patienten (25 Männer und 8 Frauen) wurden kurz nach der Herztransplantation und zwei Jahre später folgende Parameter bestimmt: Body-Mass-Index (BMI), Knochendichte (BMD) und T-Score der LWS (LWK1-4) und des rechten Schenkelhalses, sowie die Laborparameter Calcium, Kreatinin, 25-Hydroxy-Vitamin D3, Parathormon (PTH), Osteocalcin, Crosslaps, Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B-Ligand (RANKL) und Osteoprotegerin (OPG). Unter der osteoprotektiven Medikation mit den Bisphosphonaten Risedronat (35 mg/Woche) oder Alendronat (70 mg/Woche), sowie einer täglichen Calcium- (1000mg) und Vitamin D-Supplementation (800 IE) zeigten sich im Vergleich signifikante Unterschiede für 25-Hydroxy-Vitamin D3 ($p=0,001$), Parathormon ($p=0,0005$), RANKL ($p<0,0005$) und Osteoprotegerin ($p<0,0005$).

Vitamin D3 stieg unter der osteoprotektiven Therapie im Mittel von 36,5 µg/l auf 53,45 µg/l an, ebenso wie der Parathormonspiegel von 87,74 pg/ml auf 135,87 pg/ml (aber innerhalb des Normbereichs). Die RANKL-Werte fielen signifikant ab (13,01 pg/ml auf 10,02 pg/ml), wohingegen Osteoprotegerin signifikant anstieg (64,19 pg/ml auf 91,53 pg/ml).

Die übrigen, erhobenen Parameter Calcium, Kreatinin, Osteocalcin, BMD und T-Score von LWS und rechtem Schenkelhals, sowie Crosslaps zeigten hingegen keine signifikanten Veränderungen.

Parameter p-Wert*	Größe	Zeitpunkt		Differenz
		Baseline	Zwei Jahre später	
BMI p=0,063 p=0,004	Fallzahl (N)	33	33	33
	Mittelwert [95%-CI]	26,14 [24,47 ; 27,81]	25,84 [24,39 ; 27,28]	-0,31 [-0,61 ; 0,01]
	Std.abweichung	4,69	4,07	0,88
	Median	26,80	26,40	-0,40
	25%, 75%-Quartil	23,10 ; 29,40	23,10 ; 28,20	-1,10 ; 0,30
	Minimum, Maximum	17,60 ; 37,60	18,40 ; 36,30	-2,00 ; 1,30
Calcium p=0,789 p=0,310	Fallzahl (N)	33	33	33
	Mittelwert [95%-CI]	2,40 [2,36 ; 2,45]	2,39 [2,35 ; 2,43]	-0,01 [-0,06 ; 0,04]
	Std.abweichung	0,11	0,09	0,13
	Median	2,41	2,39	-0,01
	25%, 75%-Quartil	2,33 ; 2,46	2,32 ; 2,46	-0,06 ; 0,09

Parameter p-Wert*	Größe	Zeitpunkt		Differenz
		Baseline	Zwei Jahre später	
		Minimum, Maximum		
Kreatinin p=0,986 p=0,352	Fallzahl (N)	33	33	33
	Mittelwert [95%-CI]	0,80 [0,74 ; 0,85]	0,80 [0,75 ; 0,84]	0,001 [-0,06 ; 0,07]
	Std.abweichung	0,14	0,11	0,19
	Median	0,80	0,78	0,04
	25%, 75%-Quartil	0,68 ; 0,91	0,72 ; 0,91	-0,17 ; 0,14
	Minimum, Maximum	0,56 ; 1,03	0,56 ; 1,01	-0,40 ; 0,36
25-Vitamin D3 p=0,001 p=0,578	Fallzahl (N)	33	33	33
	Mittelwert [95%-CI]	36,50 [25,80 ; 47,19]	53,45 [47,31 ; 59,60]	16,96 [8,32 ; 25,60]
	Std.abweichung	30,16	17,32	24,35
	Median	25,60	51,00	19,20
	25%, 75%-Quartil	17,80 ; 43,10	39,0 ; 64,0	-0,20 ; 32,00
	Minimum, Maximum	7,0 ; 131,0	26,0 ; 99,0	-37,0 ; 60,0
Parathormon p<0,0005 p=0,496	Fallzahl (N)	33	33	33
	Mittelwert [95%-CI]	87,74 [72,33 ; 103,15]	135,87 [125,65 ; 146,10]	48,13 [29,95 ; 66,31]
	Std.abweichung	43,44	28,83	51,27
	Median	83,70	140,10	52,51
	25%, 75%-Quartil	56,99 ; 121,42	119,65 ; 146,07	10,28 ; 82,72
	Minimum, Maximum	16,62 ; 198,08	64,70 ; 198,20	-54,16 ; 154,56
Osteocalcin p=0,131 p=0,522	Fallzahl (N)	33	33	33
	Mittelwert [95%-CI]	22,55 [19,11 ; 25,98]	24,74 [21,79 ; 27,70]	2,20 [-2,70 ; 7,10]
	Std.abweichung	9,68	8,34	13,83
	Median	20,10	24,20	5,84
	25%, 75%-Quartil	15,30 ; 26,90	18,50 ; 30,50	-5,02 ; 12,30
	Minimum, Maximum	7,77 ; 53,35	13,30 ; 46,20	-40,05 ; 19,49
BMD-LWS p=0,748 p=0,606	Fallzahl (N)	33	33	33
	Mittelwert [95%-CI]	1,05 [0,97 ; 1,13]	1,05 [0,98 ; 1,12]	-0,01 [-0,04 ; 0,03]
	Std.abweichung	0,22	0,19	0,10
	Median	1,04	1,09	0,01
	25%, 75%-Quartil	0,95 ; 1,16	0,98 ; 1,13	-0,05 ; 0,04
	Minimum, Maximum	0,66 ; 1,62	0,65 ; 1,52	-0,35 ; 0,16
T-Score LWS p=0,975 p=0,522	Fallzahl (N)	33	33	33
	Mittelwert [95%-CI]	-1,30 [-1,90 ; 0,69]	-1,42 [-1,94 ; -0,91]	-0,13 [-0,42 ; 0,17]
	Std.abweichung	1,72	1,45	0,83
	Median	-1,30	-1,30	0,10
	25%, 75%-Quartil	-2,20 ; -0,40	-2,10 ; -0,20	-0,30 ; 0,30
	Minimum, Maximum	-4,50 ; 3,20	-4,60 ; 2,50	-4,0 ; 0,9
BMD re. SH p=0,830 p=0,606	Fallzahl (N)	33	33	33
	Mittelwert [95%-CI]	0,91 [0,83 ; 0,96]	0,90 [0,83 ; 0,97]	-0,01 [-0,04 ; 0,03]
	Std.abweichung	0,19	0,17	0,10
	Median	0,95	0,92	0,01
	25%, 75%-Quartil	0,80 ; 1,04	0,80 ; 1,04	-0,05 ; 0,04
	Minimum, Maximum	0,53 ; 1,29	0,49 ; 1,14	-0,28 ; 0,21
T-Score re. SH p=0,057 p=0,550	Fallzahl (N)	33	33	33
	Mittelwert [95%-CI]	-1,26 [-1,73 ; -0,80]	-1,13 [-1,56 ; -0,70]	0,13 [-0,04 ; 0,32]
	Std.abweichung	1,33	1,23	0,51
	Median	-1,10	-1,00	0,20
	25%, 75%-Quartil	-2,10 ; -0,20	-2,10 ; -0,70	0,00 ; 0,40
	Minimum, Maximum	-3,90 ; 1,50	-4,10 ; 1,50	-1,50 ; 1,50
Crosslaps p=0,169	Fallzahl (N)	33	33	33
	Mittelwert [95%-CI]	8,26 [5,68 ; 10,84]	6,86 [4,62 ; 9,10]	-1,40 [3,53 ; 0,74]
	Std.abweichung	7,27	6,30	6,03
	Median	5,20	4,50	-0,70

Parameter p-Wert*	Größe	Zeitpunkt		Differenz
		Baseline	Zwei Jahre später	
p=0,310	25%, 75%-Quartil	3,70 ; 7,60	3,30 ; 6,80	-2,00 ; 0,40
	Minimum, Maximum	1,90 ; 27,30	1,20 ; 29,00	-20,50 ; 9,40
	Fallzahl (N)	33	33	33
RANKL P<0,0005 P=0,049	Mittelwert [95%-CI]	13,01 [11,65 ; 14,37]	10,02 [9,00 ; 11,04]	-2,98 [-3,91 ; -2,06]
	Std.abweichung	3,83	2,87	2,63
	Median	12,80	10,20	-2,90
	25%, 75%-Quartil	10,10 ; 15,40	8,80 ; 11,60	-4,50 ; -1,90
	Minimum, Maximum	7,20 ; 23,50	3,20 ; 16,00	-9,00 ; 1,90
	Fallzahl (N)	33	33	33
OPG P<0,0005 p=0,374	Mittelwert [95%-CI]	64,19 [54,65 ; 73,73]	91,53 [79,07 ; 103,99]	27,34 [18,91 ; 35,77]
	Std.abweichung	26,89	35,12	23,77
	Median	64,80	98,40	19,70
	25%, 75%-Quartil	41,20 ; 86,20	8,80 ; 11,60	13,00 ; 37,40
	Minimum, Maximum	8,90 ; 118,30	9,20 ; 182,70	-6,10 ; 87,30
	Fallzahl (N)	33	33	33

Tab. 3.1. Unterschiede zwischen den Parametern Baseline vs. 2 Jahre später

* Erster p-Wert: Wilcoxon-Tests auf Unterschiede zwischen den Verteilungen / Mediane zwischen den Werten Baseline und zwei Jahre später. Zweiter p-Wert: Mann-Whitney-Test auf Unterschiede der Differenzen zwischen den Geschlechtergruppen.

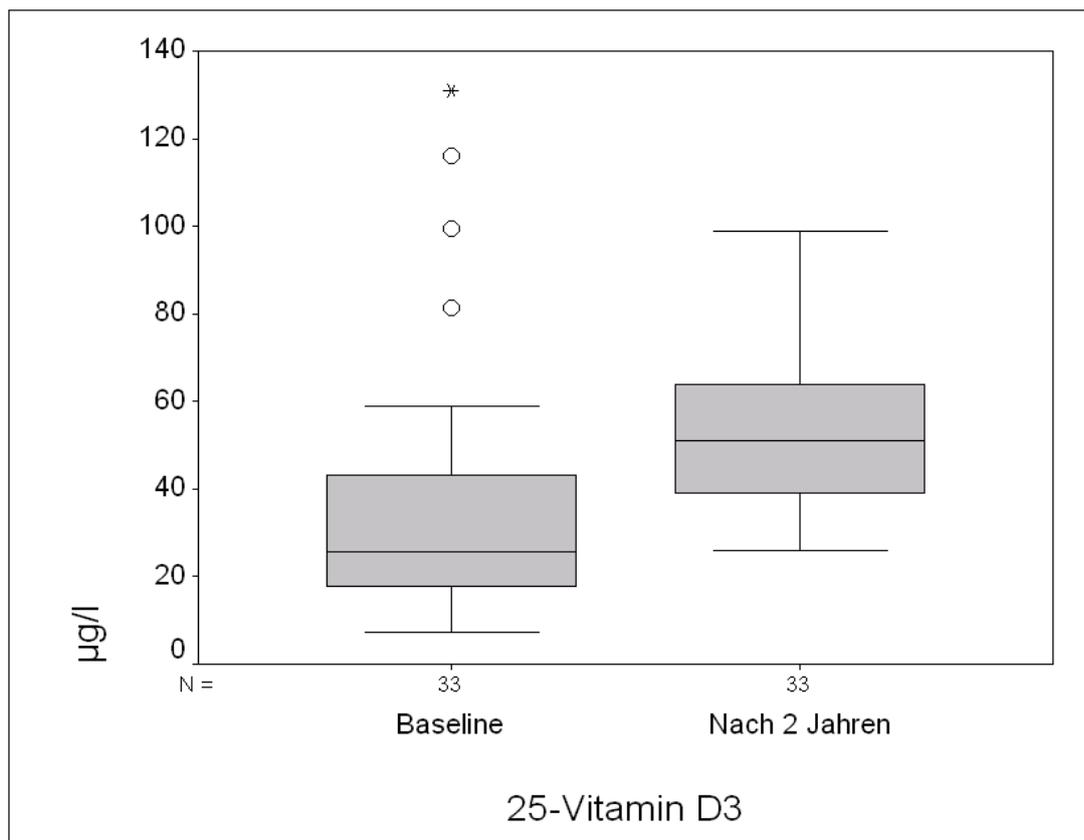


Abb. 3.1 Verlauf von Vitamin D – Baseline vs. 2 Jahre später, mit signifikanter Zunahme nach 2 Jahren ($p < 0,001$)

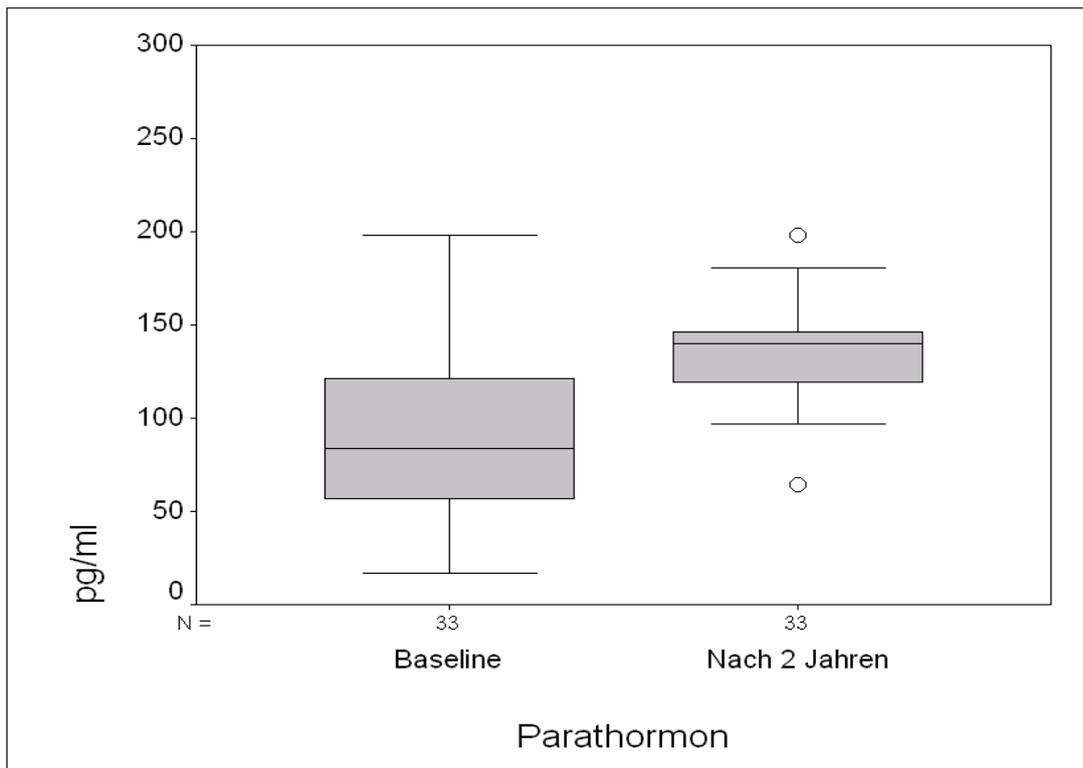


Abb. 3.2 Verlauf von Parathormon – Baseline vs. 2 Jahre später, mit signifikanter Zunahme nach 2 Jahren ($p < 0,005$), allerdings innerhalb des Normbereichs

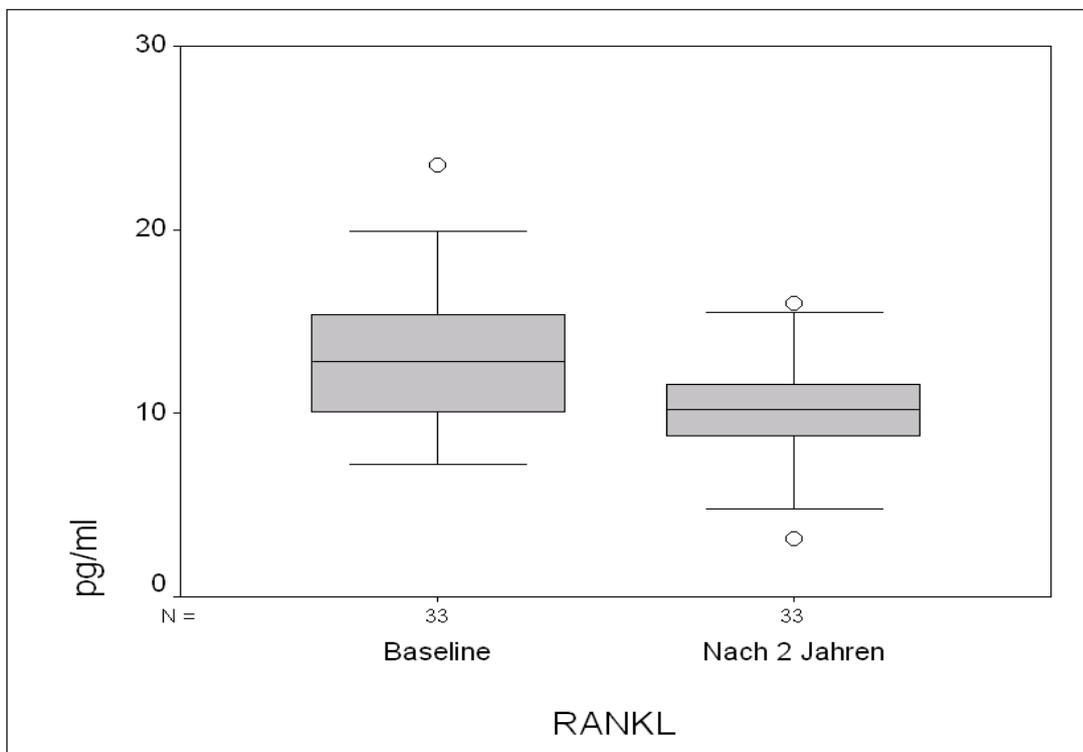


Abb. 3.3 Verlauf von RANKL – Baseline vs. 2 Jahre später, mit signifikanter Abnahme nach 2 Jahren ($p < 0,0005$)

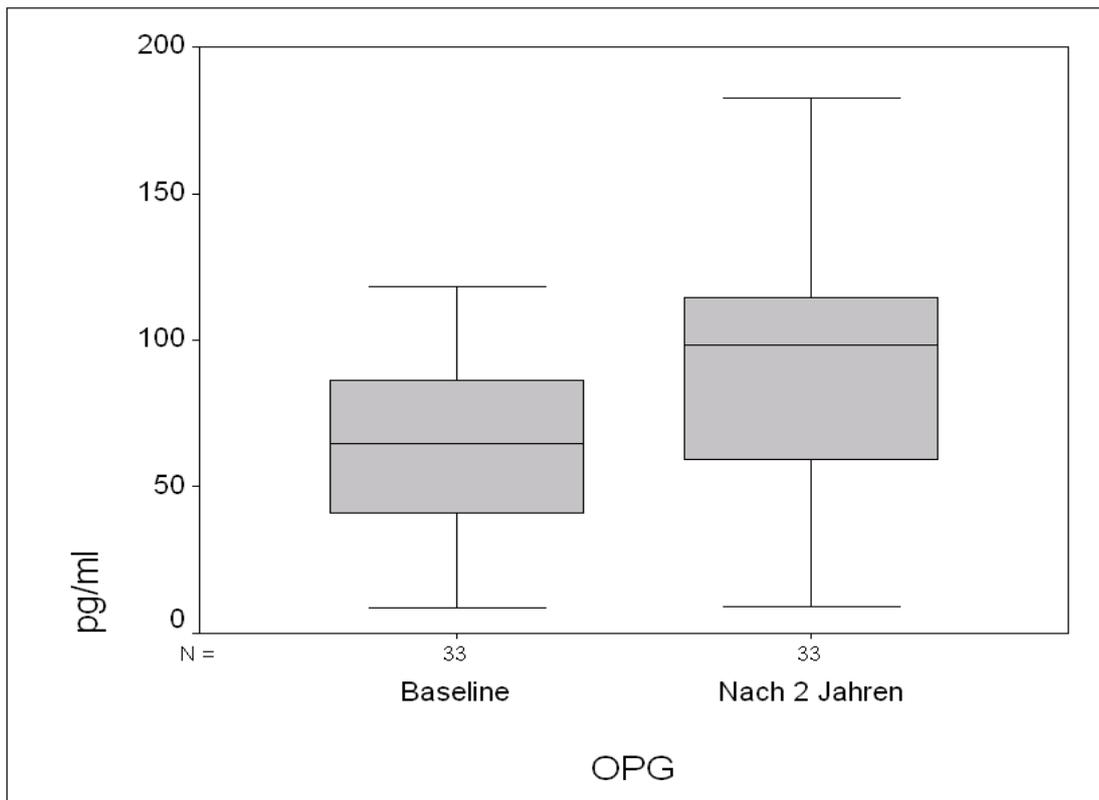


Abb. 3.4. Verlauf von Osteoprotegerin – Baseline vs. 2 Jahre später, mit signifikanter Zunahme nach 2 Jahren ($p < 0,005$)

3.2. Unterschiede zwischen den Geschlechtergruppen

Im Vergleich der männlichen mit den weiblichen Studienteilnehmern, zeigten sich signifikante Unterschiede des BMI ($p=0,004$) und für RANKL ($p=0,049$). Für die Gesamtgruppe gab es keine signifikanten Unterschiede des BMI, wohl aber für RANKL. Im Einzelvergleich stieg der BMI der Frauen von $22,54 \text{ kg/m}^2$ auf $22,98 \text{ kg/m}^2$, der der Männer fiel von $27,3 \text{ kg/m}^2$ auf $26,75 \text{ kg/m}^2$. Die Differenz der jeweiligen BMI-Werte, für Frauen im Mittel $0,438$ und für Männer $-0,544$, spiegelt dies wider.

Die Frauen hatten höhere RANKL-Werte absolut (Baseline $16,04 \text{ pg/ml}$, 2 Jahre später $11,45 \text{ pg/ml}$), sowie eine größere Differenz ($-4,59$) im Vergleich zu den Männer (Baseline $12,04 \text{ pg/ml}$, 2 Jahre später $9,57 \text{ pg/ml}$, Differenz: $-2,47$).

Parameter p-Wert*	Größe	Gruppen	
		M	W
BMI p=0,004	Fallzahl (N)	25	8
	Mittelwert [95%-CI]	-0,544 [-0,880 ; -0,208]	0,438 [-0,085 ; 0,961]
	Std.abweichung	0,816	0,626
	Median	-0,500	0,700
	25%, 75%-Quartil	-1,200 ; 0,200	-0,200 ; 0,800
	Minimum, Maximum	-2,00 ; 1,10	-0,400 ; 1,300
RANKL P=0,049	Fallzahl (N)	25	8
	Mittelwert [95%-CI]	-2,47 [-3,44 ; -1,51]	-4,59 [-7,07 ; -2,11]
	Std.abweichung	2,35	2,97
	Median	-2,50	-4,55
	25%, 75%-Quartil	-0,40 ; -1,70	-6,55 ; -2,85
	Minimum, Maximum	-8,30 ; 1,90	-9,00 ; 0,20

Tab. 3.2 Unterschiede zwischen den Geschlechtergruppen (Differenzvariablen, nur signifikante Unterschiede)

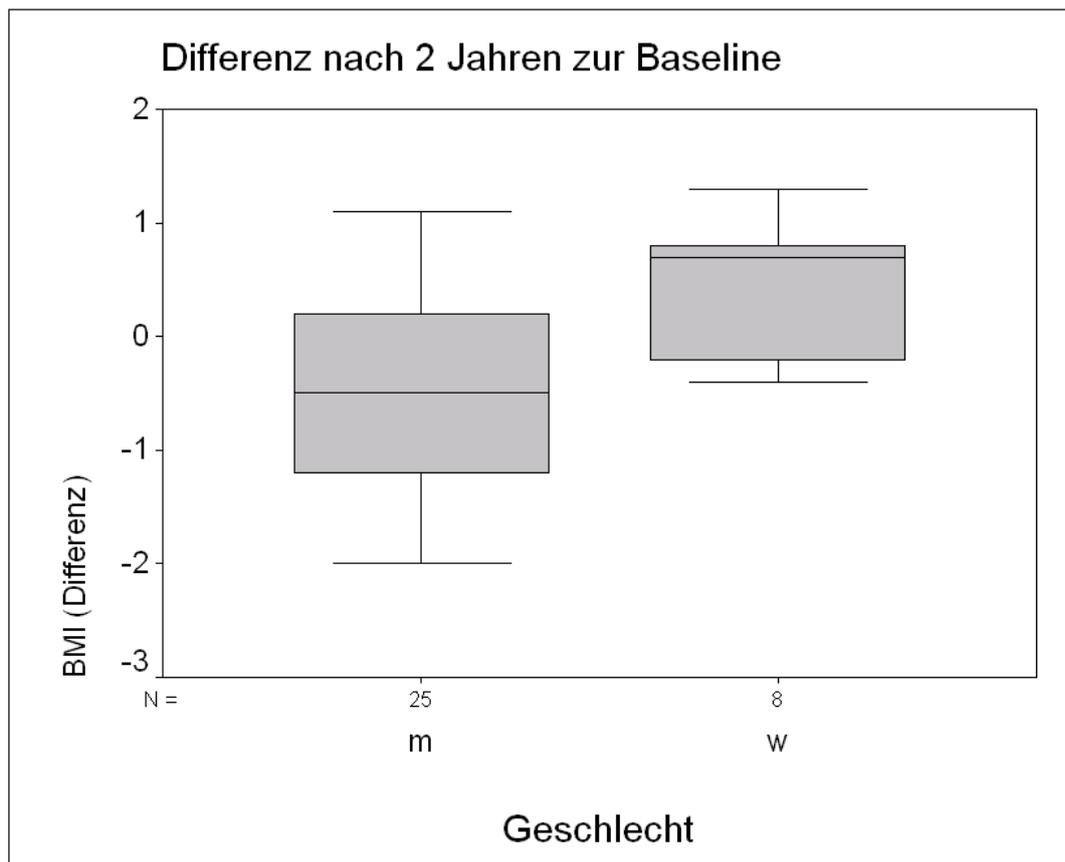


Abb. 3.5 BMI-Differenz Männer vs. Frauen

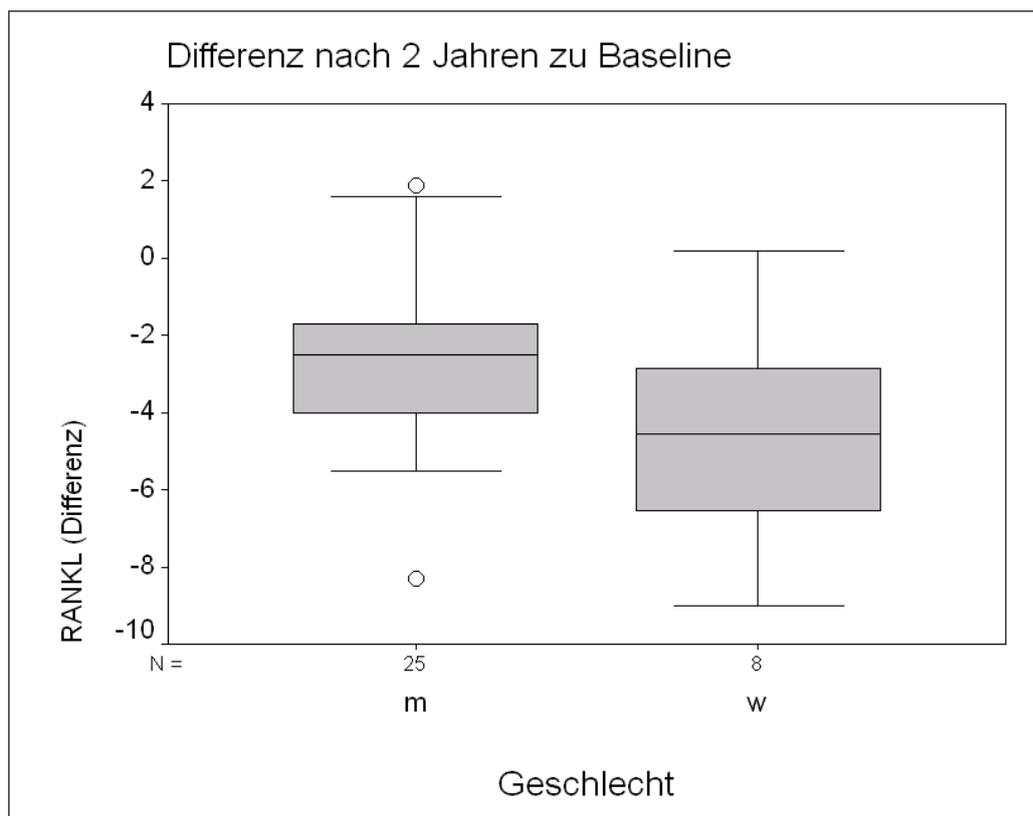


Abb. 3.6 RANKL-Differenz Männer vs. Frauen

3.3 Korrelationen der Knochendichte mit Laborparametern nach 2 Jahren

Von Interesse ist, ob Veränderungen der Knochendichte mit Veränderungen der osteologischen Laborparameter einhergehen, sowohl für das Gesamtkollektiv als auch im Geschlechtervergleich. Eine signifikante Korrelation zeigte sich hier zwischen der (steigenden) Knochendichte des rechten Schenkelhalses und dem (steigenden) Vitamin D-Spiegel der weiblichen Studienteilnehmer ($p=0,010$).

Korr.Werte*	25-Vitamin D3	Osteocalcin	Crosslaps	RANKL	OPG
BMD-LWS (N=33)	0,081 (0,654)	0,056 (0,756)	-0,066 (0,716)	0,021 (0,908)	0,235 (0,188)
- m (N=25)	0,035 (0,867)	0,017 (0,937)	-0,089 (0,674)	0,001 (0,996)	0,341 (0,095)
- w (N=8)	0,429 (0,289)	0,524 (0,183)	0,180 (0,670)	0,262 (0,531)	-0,571 (0,139)
BMD re. SH (N=33)	0,174 (0,333)	0,157 (0,383)	-0,199 (0,268)	-0,295 (0,095)	0,027 (0,883)
- m (N=25)	0,001 (0,997)	0,107 (0,609)	-0,173 (0,408)	-0,268 (0,196)	-0,020 (0,924)
- w (N=8)	0,833 (0,010)	0,429 (0,289)	-0,216 (0,608)	-0,310 (0,456)	0,405 (0,320)

Tab. 3.3 Korrelationen Knochendichte zu anderen Parametern

* Spearmanschen Korrelationen und in Klammern dazu die p-Werte. P-Werte unter 0,05 zeigen signifikante Korrelationen auf.

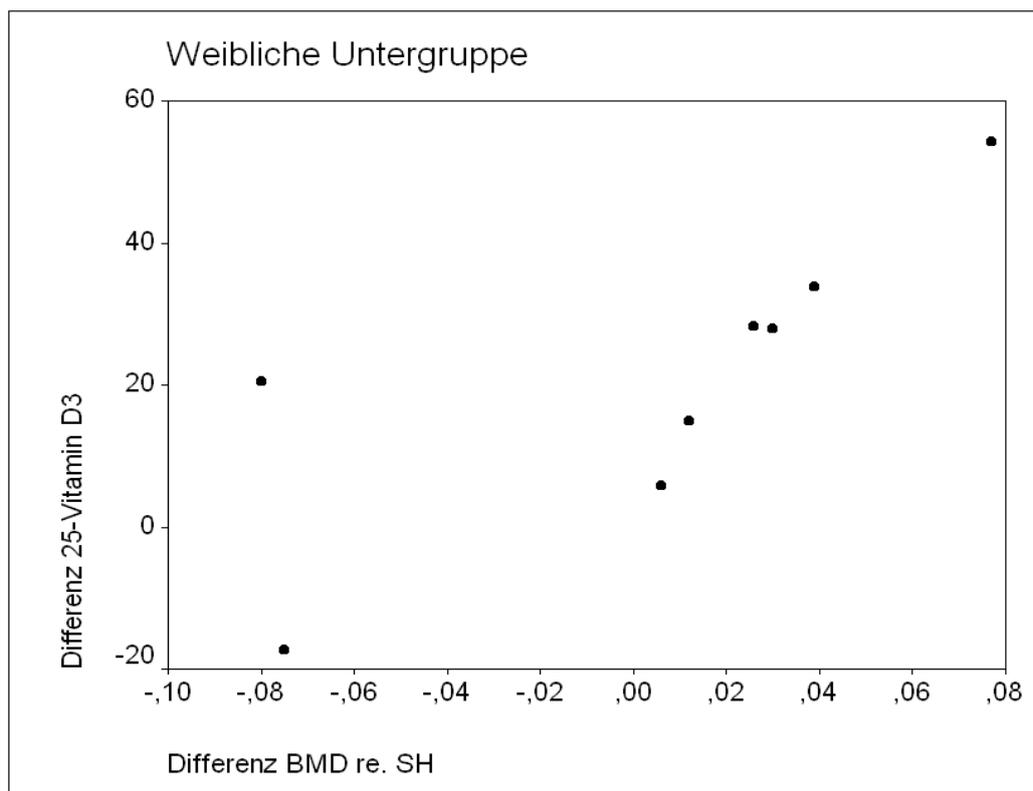


Abb. 3.7 Untergruppe weibliche Studienteilnehmer (n=8): Korrelation der Differenzen für 25-OH-Vitamin D3 und der BMD des rechten Schenkelhalses

3.4 RANKL/OPG-Quotient

Für das Gesamtkollektiv zeigte der RANKL/OPG-Quotient einen signifikanten Abfall innerhalb des Beobachtungszeitraums ($p < 0,0005$). Die Unterschiede zwischen den Zeitpunkten sind auch in den Geschlechtergruppen einzeln signifikant (Männer: $p < 0,0005$; Frauen: $p \leq 0,012$).

Parameter p-Wert*	Größe	Zeitpunkt		Differenz
		Baseline	Zwei Jahre später	
RANKL/OPG	Fallzahl (N)	33	33	33
p=<0,0005	Mittelwert	0,259	0,145	-0,114
	[95%-CI]	[0,185 ; 0,333]	[0,090 ; 0,201]	[-0,144 ; -0,083]
p=0,176	Std.abweichung	0,207	0,156	0,087
	Median	0,203	0,116	-0,102
	25%, 75%-Quartil	0,151 ; 0,315	0,087 ; 0,148	-0,159 ; -0,059
	Minimum, Maximum	0,074 ; 1,258	0,034 ; 0,967	-0,291 ; 0,047

Tab. 3.4 RANKL/ OPG-Quotient Baseline vs. 2 Jahre später

* Erster p-Wert: Wilcoxon-Tests auf Unterschiede zwischen den Verteilungen / Mediane zwischen den Werten Baseline und zwei Jahre später. Zweiter p-Wert: Mann-Whitney-Test auf Unterschiede der Differenzen zwischen den Geschlechtergruppen.

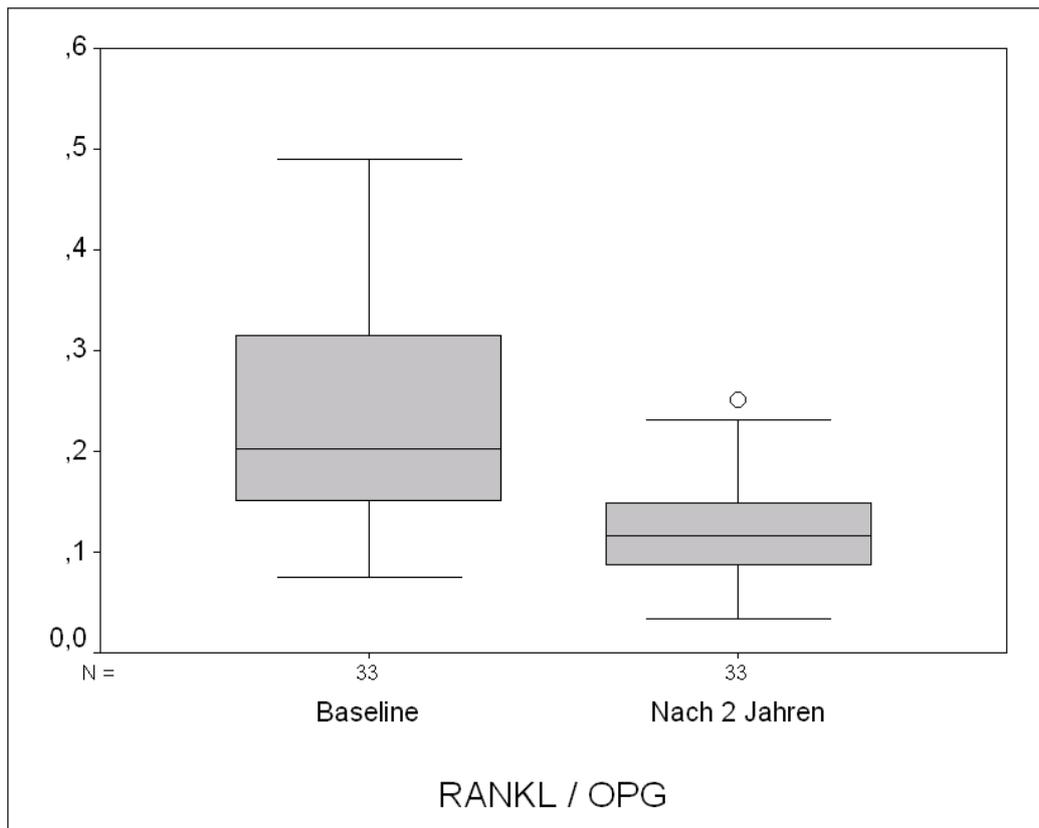


Abb. 3.8 RANKL/OPG-Quotient Baseline vs. 2 Jahre später, mit signifikantem Abfall ($p < 0,005$)

3.5 Unterschiede in der Knochendichte zu den Gruppen mit Cortisontherapie

Zwischen den 3 Gruppen mit Kortisontherapie (1-5mg, 6-7mg und 7,5-10mg) gab es in den Differenzparametern BMD-LWS ($p=0,274$), T-Score LWS ($p=0,217$), BMD re SH ($p=0,463$), T-Score re. SH ($p=0,973$) keine signifikanten Unterschiede.

3.6 Unterschiede zwischen den Differenzparametern in den Osteogruppen

Um festzustellen, ob sich die Differenz der erhobenen Parameter im Beobachtungszeitraum für „Knochengesunde“ (T-Score >-1) vs. „Knochenkranke“ (T-Score <-1, d.h. Osteopenie oder Osteoporose) unterscheidet, wurden diese gegenübergestellt. Mit $p=0,031$ zeigte die Differenz der Knochendichte der LWS einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

In der Gruppe der Osteopenie/-porose erfuhren 6 Patienten eine Verschlechterung der BMD der LWS, aber 17 eine Steigerung. Bei den Knochengesunden hatten nach 2 Jahren ebenfalls 6 Patienten einen Abfall der BMD und 4 einen Anstieg. Prozentual zeigte sich bei mehr Patienten mit Osteopenie/-porose eine Steigerung der BMD, als bei Knochengesunden.

Parameter p-Wert*	Gruppe		
	Größe	Osteoporose/Osteopenie	Normale Knochendichte
BMI p=0,167	Fallzahl (N)	23	10
	Mittelwert [95%-CI]	-0,165 [-0,504 ; 0,175]	-0,630 [-1,364 ; 0,104]
	Std.abweichung	0,785	1,026
	Median	-0,400	-1,150
	25%, 75%-Quartil	-0,50 ; 0,25	-1,30 ; 0,40
	Minimum, Maximum	-2,00 ; 1,30	-1,90 ; 1,10
Calcium p=0,743	Fallzahl (N)	23	10
	Mittelwert [95%-CI]	-0,004 [-0,053 ; 0,046]	-0,033 [-0,157 ; 0,091]
	Std.abweichung	0,115	0,174
	Median	0,010	-0,045
	25%, 75%-Quartil	-0,055 ; 0,070	-0,19 ; 0,09
	Minimum, Maximum	-0,24 ; 0,16	-0,30 ; 0,20
Kreatinin p=0,096	Fallzahl (N)	23	10
	Mittelwert [95%-CI]	-0,040 [-0,127 ; 0,481]	0,093 [-0,008 ; 0,194]
	Std.abweichung	0,203	0,141
	Median	-0,050	0,090
	25%, 75%-Quartil	-0,225 ; 0,120	0,02 ; 0,21
	Minimum, Maximum	-0,40 ; 0,36	-0,13 ; 0,34
25-Vitamin D3 p=0,985	Fallzahl (N)	23	10
	Mittelwert [95%-CI]	17,22 [7,31 ; 27,13]	16,35 [-4,21 ; 36,91]
	Std.abweichung	22,90	28,75
	Median	15,00	22,45
	25%, 75%-Quartil	1,10 ; 31,85	-0,20 ; 32,00
	Minimum, Maximum	-32,0 ; 60,0	-37,0 ; 56,3
Parathormon P=0,221	Fallzahl (N)	23	10
	Mittelwert [95%-CI]	54,72 [34,73 ; 74,72]	32,97 [-10,86 ; 76,81]
	Std.abweichung	46,22	61,28
	Median	60,10	47,47
	25%, 75%-Quartil	17,80 ; 91,14	-3,07 ; 64,15
	Minimum, Maximum	-23,02 ; 131,57	-54,16 ; 154,56
Osteocalcin p=0,954	Fallzahl (N)	23	10
	Mittelwert [95%-CI]	2,74 [-2,58 ; 8,07]	0,95 [-11,57 ; 13,49]
	Std.abweichung	12,31	17,52
	Median	5,50	6,90

Parameter p-Wert*	Gruppe		
	Größe	Osteoporose/Osteopenie	Normale Knochendichte
		25%, 75%-Quartil	-5,00 ; 12,93
	Minimum, Maximum	-28,12 ; 19,49	-40,05 ; 18,43
BMD-LWS p=0,031	Fallzahl (N)	23	10
	Mittelwert [95%-CI]	0,022 [-0,003 ; 0,048]	-0,069 [-0,170 ; 0,033]
	Std.abweichung	0,059	0,142
	Median	0,019	-0,055
	25%, 75%-Quartil	-0,011 ; 0,047	-0,102 ; 0,020
	Minimum, Maximum	-0,08 ; 0,15	-0,35 ; 0,16

BMD re. SH p=0,773	Fallzahl (N)	23	10
	Mittelwert [95%-CI]	0,002 [-0,035 ; 0,039]	-0,030 [-0,111 ; 0,053]
	Std.abweichung	0,087	0,114
	Median	0,007	-0,009
	25%, 75%-Quartil	-0,012 ; 0,029	-0,077 ; 0,039
	Minimum, Maximum	-0,25 ; 0,21	-0,28 ; 0,14
Crosslaps p=0,096	Fallzahl (N)	23	10
	Mittelwert [95%-CI]	8,26 [5,68 ; 10,84]	6,86 [4,62 ; 9,10]
	Std.abweichung	-2,813 [-5,507 ; -0,119]	1,850 [-1,133 ; 4,834]
	Median	-1,000	1,100
	25%, 75%-Quartil	-2,50 ; 0,04	-1,50 ; 5,20
	Minimum, Maximum	-20,50 ; 7,80	-3,50 ; 9,40
RANKL P=0,603	Fallzahl (N)	23	10
	Mittelwert [95%-CI]	-3,313 [-4,447 ; -2,178]	-2,230 [-4,106 ; -0,354]
	Std.abweichung	2,622	2,623
	Median	-2,600	-3,300
	25%, 75%-Quartil	-4,55 ; -1,95	-1,50 ; 5,20
	Minimum, Maximum	-9,00 ; 1,00	-5,50 ; 1,90
OPG P=0,221	Fallzahl (N)	23	10
	Mittelwert [95%-CI]	31,72 [20,44 ; 43,00]	17,27 [7,53 ; 27,01]
	Std.abweichung	26,08	13,60
	Median	22,50	18,10
	25%, 75%-Quartil	13,15 ; 53,72	5,10 ; 22,30
	Minimum, Maximum	-6,10 ; 87,30	-1,00 ; 48,09

Tab. 3.5 Differenz der Outcomeparameter im Vergleich Knochengesunde vs. Knochenkranke
* Erster p-Wert: Mann-Whitney-Test auf Unterschiede der Differenzen zwischen den Gruppen
(Osteoporose/Osteopenie vs. normale Knochendichte)

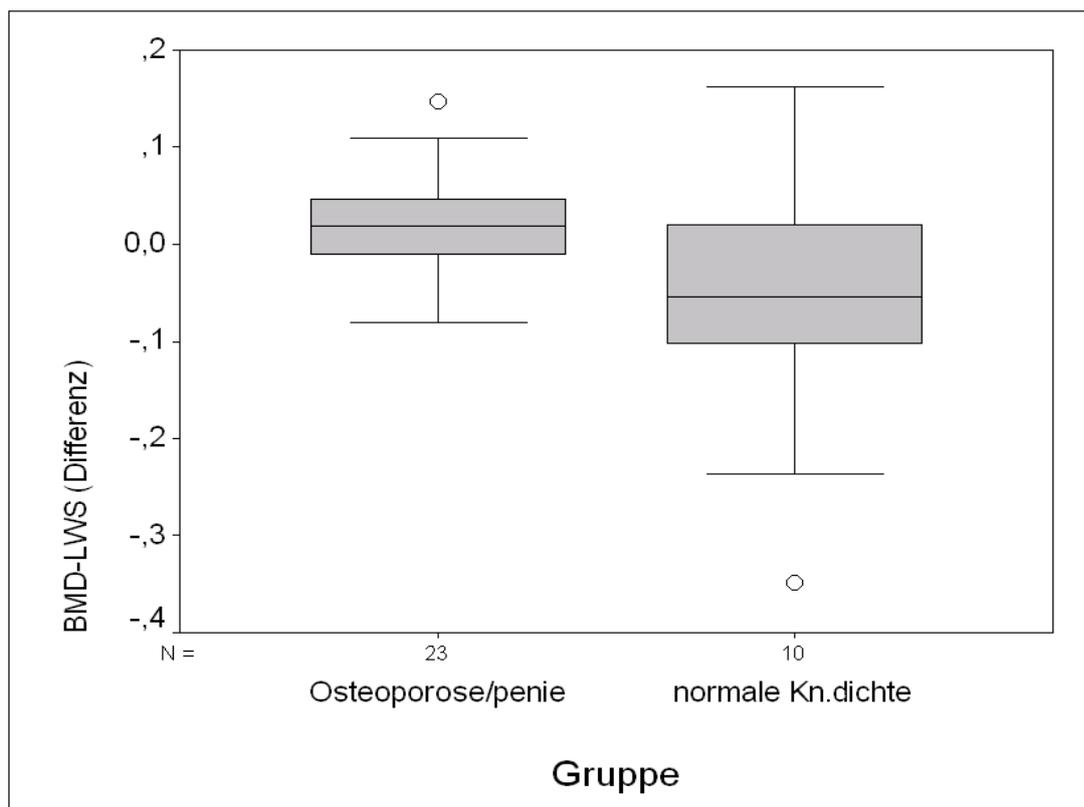


Abb. 3.9 Differenz der BMD-LWS für Osteoporose/-penie vs. normale Knochendichte

3.7 Korrelationen von Risikofaktoren mit Osteopenie/Osteoporose

Um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen von einem/mehreren Risikofaktoren und dem Auftreten von Osteoporose oder -penie besteht, wurde der Fisher's Exact Test angewendet. Hierbei konnte kein Zusammenhang festgestellt werden.

Gruppe	Risikofaktoren		Summe
	Eine (Immobilisation)	Mehr als eine (Diabetes, Glukokortikoide, Nikotin)	
Osteoporose / Osteopenie	16	7	23
Prozent	69,6 %	30,4 %	100,0 %
Normale Knochendichte	7	3	10
Prozent	70,0 %	30,0 %	100,0 %
Gesamt	23	10	33
Prozent	69,7 %	30,3 %	100,0 %

Tab. 3.6 Korrelation Risikofaktoren mit Osteopenie/Osteoporose (Fisher's Exact Test mit $p=1,000$)

3.8 Kurzzusammenfassung der Ergebnisse

1. Unter der osteoprotektiven Medikation stiegen der 25-Vitamin D3-Spiegel und der Parathormonspiegel signifikant an, jeweils innerhalb des Normbereichs. Die RANKL-Werte fielen hochsignifikant ab, wohingegen Osteoprotegerin hochsignifikant anstieg.
2. Im Vergleich der männlichen mit den weiblichen Studienteilnehmern, zeigten sich signifikante Unterschiede des BMI - und für RANKL.
3. Eine signifikante Korrelation zeigte sich zwischen der (steigenden) Knochendichte des rechten Schenkelhalses und dem (steigenden) Vitamin D-Spiegel der weiblichen Studienteilnehmer.
4. Sowohl für das Gesamtkollektiv, als auch für die einzelnen Geschlechtergruppen zeigte der RANKL/OPG-Quotient einen hochsignifikanten Abfall innerhalb des Beobachtungszeitraums.
5. Die Cortisondosis korrelierte nicht mit der Knochendichte.
6. Prozentual zeigte sich bei mehr Patienten mit Osteopenie bzw. Osteoporose eine Steigerung der Knochendichte unter osteoprotektiver Medikation, als bei Knochengesunden.
7. Eine Korrelationen zwischen einem/ -mehreren Risikofaktoren und dem Bestehen einer Osteopenie/Osteoporose gab es nicht.

4 Diskussion

4.1 Transplantationsosteoporose und Risikofaktoren

Durch die Etablierung von Organtransplantationen in den letzten Jahrzehnten mit mittlerweile deutlich verbesserten Überlebensraten ergeben sich Langzeitkomplikationen wie die Transplantationsosteoporose. Besonders in den ersten 6 bis 12 Monaten posttransplantär besteht ein hohes Risiko an Knochenmasseverlust und konsekutiven osteoporotischen Frakturen [30, 42, 55, 64, 69, 70, 72, 86, 87].

Prä- und posttransplantäre Risikofaktoren wurden bereits eingangs erläutert.

Folgende prätransplantäre Risikofaktoren ließen sich im untersuchten Kollektiv evaluieren:

Die Risikoevaluierung ergab, dass alle 33 Patienten prätransplantär immobilisiert waren. Drei Patienten standen bereits zu diesem Zeitpunkt unter einer Glucocorticoidmedikation. Diese drei wiesen vor der Herztransplantation in der LWS bereits eine Osteopenie auf (T-Score: -2,4/ -1,3 / -1,8), die nach 2 Jahren stabil blieb. Am rechten Schenkelhals wies ein Patient eine Osteoporose (T-Score:-3,3) auf, die anderen beiden hatten normale Knochendichtewerte. Nach 2 Jahren gab es ebenfalls keine wesentliche Änderung der Knochendichte. Hervorzuheben ist dabei, dass es zu keiner weiteren Abnahme der Knochendichte kam und somit von einer osteoprotektiven Wirkung der applizierten Medikation auszugehen ist.

Von den 6 Patienten mit einem Diabetes mellitus blieben die T-Scores an der LWS und am rechten Schenkelhals bei 5 Diabetikern stabil. Ein Patient aus dem Gesamtkollektiv entwickelte trotz osteoprotektiver Medikation ausgehend von einer normalen Knochendichte eine axiale Osteoporose und peripher eine Osteopenie. Dieser Diabetiker war wie alle Studienteilnehmer prätransplantär immobilisiert und hatte sonst keine weiteren Risikofaktoren. Allerdings erhielt er im Beobachtungszeitraum eine Steroiddosis von 7,5-10mg/d neben einer Ciclosporin-Gabe von 130mg/d.

Bei zwei Patienten lag ein Nikotinkonsum vor; diese wiesen vor und nach der HTX relativ konstante osteoporotische Werte an der LWS und am Schenkelhals auf.

Die vorliegenden Risikofaktoren (Immobilisation, Glucocorticoide, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum) zeigten in der Korrelationsanalyse keine signifikante Assoziation zur Knochendichte. Dies mag durchaus dem geringen Stichprobenumfang anzulasten sein. Im untersuchten Patientenkollektiv war somit das prätransplantäre Risikoprofil vergleichbar mit anderen Studien. Insbesondere lagen kaum mehr als 2 Risikofaktoren für eine Knochendichteminderung bei einer einzelnen Person vor.

4.2 Verlauf der Knochendichte bis zu 2 Jahre nach HTX unter osteoprotektiver Medikation

Die antiresorptive Wirkung der Bisphosphonate gilt als Goldstandard in der Prävention und Therapie der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose und konnte bereits in großen randomisierten kontrollierten klinischen Studien belegt werden [26, 79, 57]. Ebenso erfolgreich werden sie in der Prävention der Transplantationsosteoporose eingesetzt [8, 14, 33, 50, 67, 83], wobei diese Studien vorwiegend die intravenösen Bisphosphonate anwandten.

Fahrleitner-Pammer et al. publizierten kürzlich eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, die die osteoprotektive Wirkung von Ibandronat (2mg alle drei Monate; in Kombination mit 500mg Calcium und 400IE Vitamin D3) bei herztransplantierten Männern hinsichtlich Knochenmasseverlust und Frakturrisiko ein Jahr nach Transplantation untersuchte. Gegenüber der Placebogruppe zeigte sich ein signifikanter Abfall der Knochenresorptionsmarker, konstante Knochendichtewerte und Reduktion der Frakturnrate, welche auch durch die Ergebnisse der durchgeführten Knochenbiopsien untermauert wurde [33].

Orale Bisphosphonate erwiesen sich als ebenso effektiv in der Prävention und die Therapie der Transplantationsosteoporose [8, 83]. Nach der Literaturrecherche fand sich lediglich eine Studie an herztransplantierten Patienten, die Alendronat (versus Calcitriol, jeweils in Kombination mit Calcium und Vitamin D) als orales Bisphosphonat untersuchte und seine Effektivität belegte [83].

Unter der durchgeführten osteoprotektiven Medikation mit den A1-klassifizierten oralen Bisphosphaten Risedronat (35 mg/Woche) oder Alendronat (70 mg/Woche), sowie einer täglichen Calcium- (1000mg) und Vitamin D-Supplementation (800 IE) blieb die Knochendichte der untersuchten Patienten, sowohl an der Lendenwirbelsäule als auch am rechten Schenkelhals, in den 24 Monaten des Beobachtungszeitraums stabil. Zum Zeitpunkt der HTX hatten 12 Patienten axial eine normale Knochendichte, 16 waren messtechnisch osteopen und 5 osteoporotisch. Nach 2 Jahren hatten 13 Patienten einen normale Knochendichte, nur noch 14 wiesen eine Osteopenie, allerdings 6 eine Osteoporose auf. Somit verbesserte sich der T-Score bei 2 Patienten (von osteopen auf normal) und verschlechterte er sich bei einem Patienten (von normal auf osteoporotisch).

Die Knochendichtemessungen des rechten Schenkelhalses ergaben, dass zu Beginn 16 Patienten eine normale Knochendichte, 10 eine Osteopenie und 7 eine Osteoporose hatten. Nach 2 Jahren boten 16 Patienten einen normalen, 12 Patienten eine osteopenen und 5 Patienten einen osteoporotischen Messwert. Die Knochendichte verbesserte sich somit bei 3 Patienten (2 Patienten vom osteoporotischen zum osteopenen Bereich und 1 Patient von osteopenen Werten hin zur normalen Knochendichte). Ein Patient wies (derselbe wie schon in der LWS) eine Verschlechterung seiner Knochendichte auf (normale auf osteopene Knochendichte).

Es kam insgesamt gesehen zu keinen signifikanten Veränderungen der Knochendichte. Somit ist davon auszugehen, dass durch den Einsatz der oralen Bisphosphonate in Kombination mit suffizienter Calcium- und Vitamin D-Supplementation, aber auch durch eine rasche, Reduktion der Steroide der gewünschte Therapieerfolg eingetreten ist und die Transplantationsosteoporose im untersuchten Patientenkollektiv erfolgreich verhindert werden konnte. Vergleichbare Resultate konnten unter oraler Bisphosphonatgabe auch bei der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose gefunden werden. Shane et al., Adachi et al., Saag et al., Wells et al. und de Nijs et al. zeigten dies für Alendronat [2, 29, 78, 83, 103] und Reid et al., Cohen et al. und Wallach et al. für Risedronat [23, 74, 102].

Bedingte Aussagekraft besteht aufgrund des geringen Umfangs des Patientenkollektivs.

Von Interesse ist, dass die wöchentliche Einnahme von Alendronat [81] und Risedronat [17, 27, 39] wegen der langen Latenz im Knochengewebe ebenso effektiv ist wie die tägliche. Angesichts der Vielzahl an täglich einzunehmenden Medikamenten sollte dies die Compliance der transplantierten Patienten ebenso steigern, wie die intravenöse Gabe.

Im direkten Vergleich der Gruppen mit normaler versus osteopenischer bzw. osteoporotischer Knochendichte fand sich hingegen für das Gesamtkollektiv ein signifikanter Unterschied der Knochendichte an der LWS. Dabei wird deutlich, dass mehr Patienten mit pathologischen Knochendichtewerten von der osteoprotektiven Therapie profitieren, als solche mit physiologischen:

In der Gruppe der Osteoporotiker/ -Osteopenen erfuhren 6 Patienten eine Verschlechterung der BMD der LWS, aber 17 eine Verbesserung. Bei den Knochengesunden hatten nach 2 Jahren ebenfalls 6 Patienten einen Abfall der BMD

und 4 einen Anstieg. Somit zeigt sich prozentual bei mehr Patienten mit Knochendichteminderung eine Steigerung der BMD, als bei „Knochengesunden“.

Auch eine Dosisabhängigkeit der Glucocorticoide in Bezug auf die Entwicklung pathologischer Knochendichtewerte, wie in anderen Studien beschrieben [19, 63, 90] ließ sich in der vorliegenden Analyse nicht nachweisen. Auch hier mag der geringe Stichprobenumfang für einen Kausalzusammenhang nicht ausreichend gewesen sein.

Abschließend erfolgt eine kurze Darstellung anderer osteoprotektiver Therapieoptionen nach Organtransplantation.

Calcitriol kann ebenfalls zur Prävention des posttransplantären Knochenmasseverlustes eingesetzt werden [11, 80, 83].

Sambrook et al. verabreichten 65 herz- und lungentransplantierten Patienten in einer randomisierten, plazebokontrollierten, doppelverblindeten Studie Calcitriol (0,5-0,75µg täglich) und Calcium für 24 Monate nach Transplantation. Dabei war eine geringere Knochendichteabnahme am Schenkelhals zu beobachten als in der Placebogruppe, die ausschließlich Calcium erhielt [80].

In einer randomisierten Studie unter Shane, Adesso et al. erhielten 149 Patienten (bzw. 120 Patienten nach 1 Jahr) ein Jahr nach Herztransplantation täglich entweder Calcitriol (2x 0,25 µg) oder Alendronat (10 mg). Beide Gruppen erhielten eine Kalzium- (945 mg/d) und Vitamin D-Supplementation (1000 IE/d). 27 (bzw. 24 Patienten nach einem Jahr) lehnten ihre Teilnahme ab und dienten als Referenzgruppe. Nach 12 Monaten zeigte sich in dem unter Therapie stehenden Kollektiv eine geringere Knochendichteabnahme als in der Referenzgruppe, sowohl an der Lendenwirbelsäule (Alendronatgruppe 0,7%, Calcitriolgruppe 1,6%, Referenz 3,2%) als auch am rechten Schenkelhals (Alendronatgruppe 1,7%, Calcitriolgruppe 2,1%, Referenz 6,2%). Signifikante Unterschiede zwischen der Alendronat- und der Calcitriolgruppe gab es nicht. Eine Tendenz zu weniger Frakturen unter Therapie war ebenfalls zu verzeichnen (Alendronatgruppe 6,8%, Calcitriolgruppe 3,6%, Kontrolle 13,6%). Eine Hyperkalziurie trat signifikant häufiger in der Calcitriol- als in der Alendronatgruppe auf (27% vs. 7%) [83].

Bianda et al. stellten in einer weiteren randomisierten Studie mit 26 herztransplantierten Patienten Calcitriol plus Calcitonin der Therapie mit Pamidronat gegenüber. Nach einem Jahr war die Verhinderung des Knochenmasseverlusts (an der

LWS und am Schenkelhals) in der Pamidronatgruppe (leicht) signifikant überlegen, nach 18 Monaten konnte jedoch kein Unterschied mehr festgestellt werden [11].

Häufig werden bei prämenopausalen Patienten nach Organtransplantationen endokrine Störungen im Sinne eines Hypogonadismus beschrieben, der bekanntermaßen ein Risikofaktor für die Osteoporose ist. Diskutiert werden eine Suppression der hypothalamen-hypophysären-gonadalen Achse durch Cortison, als auch ein primär bedingter Hypogonadismus [36, 94]. Eine Hormonersatztherapie kann posttransplantär eine Steigerung der Knochendichte bewirken [53].

Calcitonin

Eine untergeordnete Rolle spielt inzwischen die antiresorptive Therapie mit Calcitonin. Prospektive Studien an Transplantierten (Herz, Knochenmark) zeigten keinen Benefit in der Verhinderung des Knochendichteverlusts im Vergleich zu Calcium [97, 98].

Im Vergleich zu Pamidronat war die Kombination von Calcitonin und Calcitriol in Bezug auf die Reduktion des Knochendichteverlusts an HTX-Patienten nach einem Jahr diskret, aber signifikant schlechter. Nach 18 Monaten war diese Signifikanz allerdings nicht mehr zu beobachten [11]. Aufgrund eines erhöhten Malignitätsrisikos bei langfristiger Anwendung von Calcitonin, sollte dies in der Therapie der (postmenopausalen) Osteoporose nicht mehr eingesetzt und auf alternative Medikamente umgestellt werden [Rote Hand Brief 15.8.12].

Weitere antiresorptive/ osteoanabole Medikamente in der Prävention und Therapie der Transplantationsosteoporose nach HTX sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht untersucht.

4.3 Frakturen

Auch bei der Frakturprävention sind Bisphosphonate effektiv. Eine Metaanalyse von Stein et al. beinhaltete neun Studien, in denen ein Jahr nach Organtransplantation (Herz, Niere, Leber) Bisphosphonate versus Placebo bzw. versus keinerlei Therapie hinsichtlich einer Frakturentwicklung verglichen wurden. Insgesamt zeigte sich eine Reduktion der Frakturen, allerdings waren lediglich zwei Studien valide bezüglich der Frakturanalyse, da dieses Kriterium den primären Endpunkt darstellte [14, 50]. Beide zeigten eine signifikante Reduktion von Frakturen unter Bisphosphonaten.

Von wesentlicher Bedeutung für die Entwicklung osteoporotischer Frakturen sind die bereits prätransplantär bestehenden Risikofaktoren für eine Knochendichteminderung bzw. Osteoporose.

Relevante Risikofaktoren für die Entwicklung von osteoporotischen Frakturen nach Organtransplantationen (Niere, Leber, Lunge, Herz) zeigte eine Fall-Kontroll-Studie unter Rakel et al. mittels multivariater Analyse. Insbesondere das prätransplantäre Vorliegen von Diabetes mellitus, Frakturen und Hyperparathyreoidismus, sowie die Einnahme von Antidepressiva, Narkotika, Schleifendiuretika oder Sirolimus war mit einem erhöhten posttransplantären Frakturrisiko verbunden [71].

Compston et al. 2003 [25] beschrieben einen Rückgang der Frakturrate, die sie mit der Reduktion von Dosis und Therapiedauer bzw. Auswahl der Immunsuppressiva begründeten, ebenso wie einer breiten prätransplantären Etablierung von osteoprotektiven Medikamenten.

In der durchgeführten Studie kam es erfreulicherweise während des zweijährigen Beobachtungszeitraums zu keinem Frakturgeschehen, was für die osteoprotektive Wirkung der oralen Bisphosphonatgabe spricht.

Zur Vermeidung von Frakturen sollte daher routinemäßig bereits prätransplantär der Knochenstatus evaluiert werden, um eine frühzeitige osteoprotektive Therapie einzuleiten, bestehen doch ab Indikationsstellung zur Transplantation lange Wartezeiten, die durch rechtzeitigen Therapiebeginn das Frakturrisiko minimieren können [25, 53].

4.4 Laborchemische Outcomeparameter (Baseline vs. 2 Jahre nach HTX)

Unter der osteoprotektiven Medikation zeigten sich für das Gesamtkollektiv hochsignifikante Unterschiede für 25-Hydroxy-Vitamin D3 ($p=0,001$), Parathormon ($p=0,0005$), RANKL ($p<0,0005$) und Osteoprotegerin ($p<0,0005$).

Der Vitamin D3-Spiegel der Patienten stieg im Mittel von $36,5\mu\text{g/l}$ auf $53,45\mu\text{g/l}$ an, welches als Benefit zu werten ist. Da schwer herzinsuffiziente Patienten nachweislich signifikant erniedrigte Vitamin D-Metabolite aufweisen (durch verminderte Sonnenlichtexposition, Malnutrition, konsekutive Leberinsuffizienz oder auch dadurch bedingte Hypalbuminämie bzw. Mangel an Vitamin D-bindendem Protein (VDBP)), welche mit einer Erhöhung des Knochenstoffwechsels einhergehen, profitiert dieses Patientenkollektiv bereits prätransplantär von einer Supplementation und darüber hinaus posttransplantär unter der immunsuppressiven Therapie [84, 91].

Glucocorticoide stehen im Verdacht die Produktion von Vitamin D zu vermindern und damit die intestinale Calciumabsorption einzuschränken, weswegen auch unter diesem Aspekt eine Supplementation empfehlenswert ist [24, 82].

Überdies gehört die Calcium- und Vitamin D-Supplementation nach aktuell gültiger DVO-Leitlinie Osteoporose zur Standardprophylaxe, da Studien gezeigt haben, dass ein Knochenmasseverlust unter Glucocorticoiden zu verhindern ist [18]. Widersprüchlich war die Aussage in den Arbeiten von Adachi et al. 1996 [1] und Reginster et al. 1999 [73], weil diese langfristig keinen Benefit feststellen konnten.

Langfristig und ohne Bisphosphonate sei auch nach Ansicht von Amin et al. 1999 [4] keine Osteoprotektion gewährleistet. Homik et al. 2000 [44] zeigten in einer Metaanalyse, dass eine Verhinderung eines Knochenmasseverlusts an der Lendenwirbelsäule und am Unterarm unter Calcium und Vitamin D wirksam wurden; an Femurhals, der Frakturinzidenz und in Veränderungen der biochemischen Knochenmarkern jedoch keine signifikante Verbesserung vorlag. Dies verdeutlicht, dass die Supplementation als Therapie bzw. Prophylaxe allein nicht ausreichend ist.

Die Reduktion von Stürzen v.a. bei älteren Menschen und damit verbundenen Frakturen ist ebenfalls ein protektiver Effekt eines ausgeglichenen Vitamin D-Spiegels [16].

Wenngleich im untersuchten Kollektiv der Parathormonspiegel innerhalb der Normgrenzen anstieg, konnte ein sekundärer Hyperparathyreoidismus verhindert werden, was sehr wahrscheinlich auf die Calcium- und Vitamin D-Supplementation zurückzuführen ist [37, 60].

Eine Hypocalcämie, die durch Glucocorticoide hervorgerufen wird (s.o.), stellt einen wichtigen Trigger für die PTH-Freisetzung dar und steigert so die ossäre Calciummobilisation und das Frakturrisiko. Auch hier wird der osteoprotektive Effekt deutlich.

Die RANKL-Werte fielen hochsignifikant ab, wohingegen Osteoprotegerin hochsignifikant anstieg. Dies spiegelt sich auch in dem konsekutiv signifikant erniedrigten RANKL/OPG-Quotienten wider. Die Signifikanz zeigte sich sowohl im Gesamtkollektiv, als auch für Männer und Frauen einzeln betrachtet.

Diese Konstellation verhindert die Osteoklastenreifung und spricht daher auch auf zellulärer Ebene für eine Osteoprotektion durch Überwiegen der Knochenneubildung zusätzlich zu der direkten antiresorptiven Wirkung der Bisphosphonate auf die Osteoklasten.

Glucocorticoide bewirken eine rasche (innerhalb von 2h) und anhaltende (für 24h) Reduktion der Osteoprotegerin-mRNA in Osteoblasten, sowohl dosis- als auch zeitabhängig. Zudem stimulieren Steroide die RANKL-Produktion. Dies hat ein Überwiegen der Knochenresorption zur Folge. Da die untersuchten Patienten eine signifikante Steigerung von Osteoprotegerin aufwiesen, ist davon auszugehen, dass eine Therapie mit oralen Bisphosphonaten ebenso erfolgreich ist wie eine parenterale Bisphosphonatgabe [43, 99].

Glucocorticoide und Ciclosporin verursachen eine Downregulation von Osteoprotegerin *in vitro*. Fahrleitner, Prenner et al. 2003 [34] folgerten, dass Serum-OPG-Spiegel durch die immunsuppressive Therapie vermindert werden und mit Veränderungen der Knochendichte korrelieren, weswegen Osteoprotegerin eine bedeutende Rolle als Marker in der Transplantationsosteoporose zukommt.

Im Geschlechtervergleich gab es signifikante Unterschiede für den Body-Mass-Index und für die RANKL-Werte. Die Männer waren im Vergleich zu den normalgewichtigen Frauen übergewichtig. Allerdings konnten sie im Gegensatz zu den Frauen eine Gewichtsreduktion im Verlauf der zwei Jahre erzielen. Für RANKL gab es sowohl im Gesamtkollektiv eine signifikante Reduktion, als auch in den Geschlechtergruppen

(s.o.). Signifikant ist hier jedoch der Unterschied in den beiden Gruppen, auch wenn die Veränderungen gleichsinnig sind.

Die Analyse der Knochendichte mit den osteologischen Parametern ergab eine signifikante Korrelation für die BMD am rechten Schenkelhals der Frauen mit deren Vitamin D-Spiegel. Daraus ist zu schließen, dass der Anstieg der Knochendichte bei den Frauen mit einem Anstieg des Vitamin D-Spiegels einhergeht, bzw. zu begründen ist.

Eine Korrelation zwischen der Veränderung der Knochendichte und Veränderungen der osteologischen Marker ließ sich nicht herleiten, welches sehr wahrscheinlich mit dem geringen Umfang des Patientenkollektivs zusammenhängen mag.

Fazit der durchgeführten Studie

Zur Behandlung der HTX-Osteoporose existieren nur wenige Studien, meist mit parenteralen Bisphosphonaten, die einen osteoprotektiven Effekt belegen. Die in der vorliegenden Studie erhobenen Befunde zeigen, dass auch eine direkt nach der Herztransplantation initiierte orale Bisphosphonatgabe bei vorhandener Knochendichteminderung diese stabilisieren kann, bzw. die Entwicklung einer Transplantationsosteoporose in den ersten 2 Jahren nach HTX minimieren kann. Passend zu den erhobenen Knochendichtewerten verhalten sich auch die molekularen biochemischen Knochenmarker, die in eine osteoanabole Richtung gehen. Insbesondere die signifikante Abnahme des RANKL/OPG-Quotienten untermauert diese Aussage. Erfreulicherweise kam es bei keinem Patienten zu einem Frakturgeschehen im Beobachtungszeitraum.

Eine begrenzte Vergleichbarkeit mit anderen Studien besteht aufgrund der geringen Patientenzahl, der unterschiedlichen Dosierungen von Glucocorticoiden bzw. Immunsuppressiva, sowie dem Fehlen einer Placebogruppe.

Noch zu lösende Aufgaben [53]

1. Bisher gibt es keinen Konsens darüber, welche herztransplantationsgelisteten Patienten ab wann mit osteoprotektiven Medikamenten behandelt werden sollen. Experten empfehlen aufgrund des nachgewiesenen rapiden Knochenmasseverlusts und des hohen Frakturrisikos kurz nach Transplantation eine Prävention bei allen HTX-Patienten, unter Berücksichtigung der prätransplantären Knochendichte [61]. Sollte diese bereits prätransplantär vermindert sein, sollte ihre Pathogenese untersucht und behandelt werden, um optimale Bedingungen für die Knochengesundheit zu schaffen.
2. Ebenso wenig ist die Therapiedauer der osteoprotektiven Medikation bei Herztransplantierten vorgegeben. In der Literatur wird ein Anstieg der axialen Knochendichte nach 12 Monaten nach Herztransplantation beschrieben, so dass eine Langzeittherapie meist nicht notwendig und nur in Ausnahmefällen indiziert ist [22].
Die Therapiedauer sollte von individuellen Faktoren abhängig gemacht werden, wie Glucocorticoiddosis, Knochendichte und anderen Risikofaktoren mit negativem Einfluss auf die Knochendichte.
3. Für das Therapiemonitoring gibt es keine Richtlinien. Es empfiehlt sich bei einem Großteil der Patienten eine Knochendichtemessung vor und 1 Jahr nach HTX, begleitend können unter der Therapie Knochenstoffwechselmarker des An- und Abbaus Aufschluss über die Therapieresponse geben. Bei kontinuierlicher und induzierter Glucocorticoidgabe empfiehlt sich das Vorgehen nach der gültigen DVO-S3-Leitlinie.

Abschlussfazit für die klinische Routine [53]

1. Die Entwicklung einer Osteoporose nach Herztransplantation ist eine häufige und schwere Komplikation. Ihre Ätiologie ist komplex und multifaktoriell.
2. Eine Knochendichtemessung empfiehlt sich vor und 1 Jahr nach HTX, anschließend in Abhängigkeit vom Befund.
3. Vor der Herztransplantation sollten Osteoporoserisikofaktoren und deren Wirkung auf den Knochenstoffwechsel eruiert bzw. behandelt werden.
4. Allgemeine Empfehlungen zur Knochengesundheit beinhalten möglichst rasch die indizierte und möglichst niedrigste Glucocorticoiddosis anzustreben, Nikotinverzicht, Bewegungstraining inkl. Sturzprävention sowie eine Kalzium- und Vitamin D-Supplementation.
5. Bei prätransplantärem Vorliegen eines Hypogonadismus, empfiehlt sich nach Ausschluss von Kontraindikationen eine Hormonersatztherapie (HRT).
6. Bei prätransplantärem Vorliegen einer manifesten Osteoporose ohne/ mit Frakturen sollte eine spezifische Therapie initiiert werden. Für Männer und postmenopausale Frauen sind Bisphosphonate Mittel der ersten Wahl. Eine individualisierte Therapieentscheidung ist bei prämenopausalen Frauen in Betracht zu ziehen (unklare Wirkung im Fall einer eintretenden Schwangerschaft auf den Fötus).
7. Nach der Herztransplantation empfiehlt sich eine präventive Medikation bei allen Patienten, auch bei jenen mit normaler Knochendichte. Dabei sind Bisphosphonate sowohl oral als auch intravenös effektiv. Bei Bisphosphonatunverträglichkeit oder Kontraindikationen stellen Calcitriol oder eine HRT (bei Hypogonadismus) mögliche Alternativen dar.
8. Zum Therapiemonitoring empfiehlt sich eine Knochendichtekontrolle 1 Jahr nach HTX, erweiternd können Marker des Knochenstoffwechsels hinzugezogen werden. Ein Jahr nach HTX ist das weitere Monitoring abhängig von der individuellen Anamnese.

5 Zusammenfassung

Ein Knochenverlust mit konsekutiven Frakturen zählt zu den häufigen Komplikationen nach Herztransplantation (HTX), wobei als kritische Phase der frühe Zeitraum nach der HTX im Rahmen einer hoch dosierten immunsuppressiven Therapie gilt.

Bei 33 HTX-Patienten (25 Männer, 8 Frauen, Durchschnittsalter 54 Jahre), wurde der Verlauf der Knochendichte (mittels Dualer Photonenspektrometrie - DXA) und die Marker des Knochenstoffwechsels 2 Jahre posttransplantär analysiert. Bei allen Patienten wurde direkt nach der HTX eine osteospezifische Medikation mit einem Bisphosphonat (BP, Alendronat 70 mg/Woche oder Risedronat 35 mg/Woche) neben einer adäquaten Calcium- und Vitamin D-Supplementation (Ideos 2x1) initiiert. Folgende Outcomeparameter wurden analysiert: Bone Mineral Density (BMD), T-Score am rechten Schenkelhals gesamt und axial (LWK1-4), 25-Vitamin D3, Osteocalcin, Crosslaps, receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) und Osteoprotegerin (OPG). Zu Beginn und nach 2 Jahren wurden zudem der Body-Mass-Index (BMI), sCalcium und sKreatinin bestimmt. Die immunsuppressive Therapie beinhaltete eine Steroidgabe (1-10 mg Prednisolon/d) und meist eine Zweifachkombination aus den folgenden Immunsuppressiva: Tacrolimus, Ciclosporin, Myophenolatmofetil, Azathioprin.

Vor der HTX konnte mittels DXA eine Osteoporose 8x und eine Osteopenie 16 x ohne prävalente Frakturen objektiviert werden. Als prätransplantäre Risikofaktoren bei vorliegender Osteoporose ließen sich in allen Fällen eine reduzierte Mobilität, 6x ein Diabetes mellitus Typ II, 2x Nikotinkonsum und 3x Glucocorticoideinnahme eruieren. Im Beobachtungszeitraum verbesserte sich bei 2 Osteoporose-Patienten die Knochendichte in den osteopenischen Bereich, insgesamt blieb die Knochendichte sowohl peripher als auch axial stabil, Frakturen manifestierten sich nicht. Initial war der 25-Vitamin D3-Spiegel bei 22 Patienten im Normbereich. In der Gesamtgruppe war ein signifikanter Anstieg des 25-Vitamin D3 ($p < 0,001$) und des OPG ($p < 0,0005$), neben einem signifikanten Abfall des RANKL ($p < 0,0005$) objektivierbar. Der RANKL/OPG-Quotient zeigte eine signifikante Abnahme im Beobachtungszeitraum. Eine signifikante Änderung der Crosslaps als Knochenabbaumarker war nicht gegeben. Die Korrelationsanalyse der Knochendichte mit den anderen Outcomeparametern ergab lediglich eine signifikante Assoziation mit dem steigenden 25-Vitamin D3 in der

Subgruppe der Frauen ($p < 0,01$). Die Cortisondosis hatte - bei kleinen Gruppengrößen - keinen Einfluss auf die Knochendichte.

Wenngleich es nur wenige Untersuchungen zur HTX-Osteoporose gibt, belegen einige Studien einen osteoprotektiven Effekt unter dem Einsatz von intravenösen BP. Die erhobenen Daten deuten darauf hin, dass auch eine direkt nach der HTX initiierte orale BP-Therapie bei vorhandener Knochendichteminderung diese stabilisiert, bzw. die Entwicklung einer Knochendichteabnahme in den ersten 2 Jahren nach HTX minimieren kann. Durch die begleitende Vitamin D-Supplementation lässt sich zudem auch ein Vitamin D-Defizit problemlos beheben bzw. verhindern und damit als Risikofaktor für eine Knochendichteminderung eliminieren. Dies ist die erste Studie, die auch unter oraler BP-Gabe einen präventiven Effekt auf die Knochendichte zeigt, was auf molekularer Ebene durch die signifikante Abnahme des RANKL/OPG-Quotienten untermauert wird sowie durch einen Stopp des Knochenabbaus (Crosslaps) und Anstieg des Knochenumsatzes/der Knochenneubildung (Osteocalcin).

Summary

Bone loss with consecutive fractures is one of the most common complications after cardiac transplantation (CTX). In particular the early period after CTX with use of high-dose immunosuppressive therapy is known to be the critical phase.

We analysed the progress of bone density (with dual energy X-ray absorptiometry – DXA) as well as markers of bone turnover in 33 cardiac transplant recipients (25 male, 8 female, average age 54 years) until 2 years after transplantation. All patients received osteoprotective medication with bisphosphonates (BP, alendronate 70mg once a week or risedronate 35mg once a week) in addition to adequate calcium- and vitamin D-supplementation (Ideos twice daily) immediately after cardiac transplantation. The following outcome parameters were measured: bone mineral density (BMD), T-score of the right femoral neck over-all and axial (LVB1-4), and serum levels of 25-OH-vitamin D3, osteocalcin, crosslaps, receptor activator of NF-kB ligand (RANKL) und osteoprotegerin (OPG). Initially and after 2 years we also determined the body-mass-index (BMI), and serum levels of calcium and creatinine. Immunosuppressive therapy included steroids (1-10 mg prednisolone per day) and mostly a dual combination of the

following immunosuppressive medication: tacrolimus, cyclosporine A, mycophenolate mofetil, azathioprine.

Before CTX, DXA identified 8 patients with osteoporosis and 16 with osteopenia without prevalent fractures. Pretransplant risk factors for osteoporosis before CTX were immobilization in all cases, diabetes mellitus type II in 6 patients, smoking in 2 patients and glucocorticoid treatment in 3 patients. During the observational period, the BMD of 2 patients improved to osteopenia, and overall BMD measured at the femoral neck as well as the lumbar spine remained stable. Fractures did not occur. Initially, the 25-OH-vitamin D3-level was normal in 22 patients. In total, there was a significant increasing serum level of 25-OH-vitamin D3 ($p < 0,001$) and OPG ($p < 0,0005$) and a significant decrease of serum level of RANKL ($p < 0,0005$). The RANKL/ OPG-ratio declined significantly during the period of observation. There were no significant changes in crosslaps serum levels as a marker for bone degradation. The correlation analysis of the BMD with other outcome parameters showed a significant association with the increased in 25-OH-vitamin D3 levels in the female group ($p < 0.01$). The steroid dose – in this small sample size - did not have any influence on the BMD.

Although there are only a few trials concerning CTX-related osteoporosis, some show an osteoprotective effect by treatment with bisphosphonates.

The evaluated data suggest that also the application of oral bisphosphonates immediately after CTX can stabilize present bone loss or at least minimize bone loss in the first 2 years after cardiac transplantation.

The associated supplementation of vitamin D reduces the risk for bone loss associated with vitamin D deficiency. This is the first study which shows a preventive effect of oral BP on BMD. At the biochemical level, the significant decline of the RANKL/ OPG-ratio as well as the stagnation of bone resorption (crosslaps) and the increase of bone formation (osteocalcin) confirm these findings.

6 Abkürzungsverzeichnis

BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
BMU	Bone Marrow Unit
BP	Bisphosphonate
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
HRT	Hormone Replacement Therapy
HTX	Herztransplantation
LH	Luteinisierendes Hormon
LTX	Lebertransplantation
M-CSF	Macrophage-Colony Stimulating Factor
OPG	Osteoprotegerin
PTH	Parathormon
RANK	Receptor Activator Nuclear Factor Kappa B
RANKL	RANK Ligand

7 Darstellungs-, Abbildungs-, Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1.1: World Health Organization
- Tabelle 1.2: Lange U. Osteoporose nach Herztransplantation. Schattauer, arthritis + rheuma **2012** 32 6: 361-366.
- Tabelle 1.3: Rosen CJ. The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. Last Update: January 10, **2014**. Bookshelf ID: NBK279134PMID: 25905357
- Abbildung 1.1: Rosen CJ. The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. Last Update: January 10, **2014**. Bookshelf ID: NBK279134PMID: 25905357
- Abbildung 1.2: Ilias I, Ghayee H. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. Last Update January 7, **2015**. Bookshelf ID: NBK278968; PMID: 25905202.
- Abbildung 2.1: Prof. Lange, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim
- Abbildung 2.2: Prof. Lange, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim
- Abbildung 2.3: Prof. Lange, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

8 Literaturverzeichnis

1. Adachi, J. D.; Bensen, W. G.; Bianchi, F.; Cividino, A.; Pillersdorf, S.; Sebaldt, R. J.; Tugwell, P.; Gordon, M.; Steele, M.; Webber, C. & Goldsmith, C. H.. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup. *J Rheumatol, Rheumatic Disease*. **1996**, 23, 995-1000
2. Adachi, J. D.; Saag, K. G.; Delmas, P. D.; Liberman, U. A.; Emkey, R. D.; Seeman, E.; Lane, N. E.; Kaufman, J. M.; Poubelle, P. E.; Hawkins, F.; Correa-Rotter, R.; Menkes, C. J.; Rodriguez-Portales, J. A.; Schnitzer, T. J.; Block, J. A.; Wing, J.; McIlwain, H. H.; Westhovens, R.; Brown, J.; Melo-Gomes, J. A.; Gruber, B. L.; Yanover, M. J.; Leite, M. O.; Siminoski, K. G.; Nevitt, M. C.; Sharp, J. T.; Malice, M. P.; Dumortier, T.; Czachur, M.; Carofano, W. & Daifotis, A. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum*, **2001**, 44, 202-211
3. Aloia, J. F.; Semla, H. M. & Yeh, J. K. Discordant effects of glucocorticoids on active and passive transport of calcium in the rat duodenum. *Calcif Tissue Int*, **1984**, 36, 327-331
4. Amin, S.; LaValley, M. P.; Simms, R. W. & Felson, D. T.. The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. *Arthritis Rheum*, **1999**, 42, 1740-1751
5. Angeli, A.; Dovio, A.; Sartori, M. L.; Masera, R. G.; Ceoloni, B.; Prolo, P.; Racca, S. & Chiappelli, F. Interactions between glucocorticoids and cytokines in the bone microenvironment. *Ann N Y Acad Sci* **2002**, 966, 97-107
6. Aris, R. M.; Lester, G. E.; Renner, J. B.; Winders, A.; Denene Blackwood, A.; Lark, R. K. & Ontjes, D. A. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* **2000**, 162, 941-946
7. Arlen, D. J.; Lambert, K.; Ioannidis, G. & Adachi, J. D. Treatment of established bone loss after renal transplantation with etidronate. *Transplantation*, **2001**, 71, 669-673
8. Atamaz, F.; Hepguler, S.; Akyildiz, M.; Karasu, Z. & Kilic, M. Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation. *Osteoporos Int, Department of Physical Therapy and Rehabilitation*, **2006**, 17, 942-949
9. Bartl R. *Klinische Osteologie Entstehung, Diagnostik, Prävention und Therapie aller Knochenerkrankungen*. **2014**. Thieme Verlag. ISBN: 9783131701619
10. Bergmann P, Body JJ, Boonen S, Boutsen Y, Devogelaer JP, Goemaere S, Kaufman JM, Reginster JY, Gangji V. 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.](#) 2009 Jan;63(1):19-26.

11. Bianda, T.; Linka, A.; Junga, G.; Brunner, H.; Steinert, H.; Kiowski, W. & Schmid, C. Prevention of osteoporosis in heart transplant recipients: a comparison of calcitriol with calcitonin and pamidronate. *Calcif Tissue Int*, **2000**, 67, 116-121

12. Binder, H. J. Effect of dexamethasone on electrolyte transport in the large intestine of the rat. *Gastroenterology*, **1978**, 75, 212-217

13. Bleumink, G. S.; Knetsch, A. M.; Sturkenboom, M. C. J. M.; Straus, S. M. J. M.; Hofman, A.; Deckers, J. W.; Witteman, J. C. M. & Stricker, B. H. C. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J*, **2004**, 25, 1614-1619

14. 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. & Mühlbacher, F. Prophylactic bisphosphonate treatment prevents bone fractures after liver transplantation. *Am J Transplant, Division of Transplantation*, **2007**, 7, 1763-1769

15. Bornefalk E., Dahlen I., Johannsson G., Ljunggren O., Ohlsson C. Serum levels of osteoprotegerin: effects of glucocorticoids and growth hormone. *Bone* **1998**; 23: S486.

16. Broe, K. E.; Chen, T. C.; Weinberg, J.; Bischoff-Ferrari, H. A.; Holick, M. F. & Kiel, D. P. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc* **2007**, 55, 234-239

17. Brown, J. P.; Kendler, D. L.; McClung, M. R.; Emkey, R. D.; Adachi, J. D.; Bolognese, M. A.; Li, Z.; Balske, A. & Lindsay, R. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, **2002**, 71, 103-111

18. Buckley, L. M.; Leib, E. S.; Cartularo, K. S.; Vacek, P. M. & Cooper, S. M. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, **1996**, 125, 961-968

19. Canalis, E. Clinical review 83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab, Department of Research*, **1996**, 81, 3441-3447

20. Catargi, B.; Tabarin, A.; Basse-Cathalinat, B.; Ducassou, D. & Roger, P. [Development of bone mineral density after cure of Cushing's syndrome]. *Ann Endocrinol (Paris)*, **1996**, 57, 203-208

21. Cohen, A. & Shane, E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int*, **2003**, 14, 617-630

22. Cohen, A.; Adesso, V.; McMahon, D. J.; Staron, R. B.; Namerow, P.; Maybaum, S.; Mancini, D. & Shane, E. Discontinuing antiresorptive therapy one year after cardiac transplantation: effect on bone density and bone turnover. *Transplantation*, **2006**, 81, 686-691
23. Cohen, S.; Levy, R. M.; Keller, M.; Boling, E.; Emkey, R. D.; Greenwald, M.; Zizic, T. M.; Wallach, S.; Sewell, K. L.; Lukert, B. P.; Axelrod, D. W. & Chines, A. A. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*, **1999**, 42, 2309-2318
24. Colette, C.; Monnier, L.; Pares Herbute, N.; Blotman, F. & Mirouze, J. Calcium absorption in corticoid treated subjects effects of a single oral dose of calcitriol. *Horm Metab Res*, **1987**, 19, 335-338
25. Compston, J. E. Osteoporosis after liver transplantation. *Liver Transpl*, **2003**, 9, 321-330
26. Compston, J.; Bowering, C.; Cooper, A.; Cooper, C.; Davies, C.; Francis, R.; Kanis, J. A.; Marsh, D.; McCloskey, E. V.; Reid, D. M.; Selby, P. & null, N. O. G. G. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. **2013**, 75, 392-396
27. Delaney, M. F.; Hurwitz, S.; Shaw, J. & LeBoff, M. S. Bone density changes with once weekly risedronate in postmenopausal women. *J Clin Densitom*, **2003**, 6, 45-50
28. Delmas, P. D.; Wilson, D. M.; Mann, K. G. & Riggs, B. L. Effect of renal function on plasma levels of bone Gla-protein. *J Clin Endocrinol Metab*, **1983**, 57, 1028-1030
29. de Nijs, R. N. J.; Jacobs, J. W. G.; Lems, W. F.; Laan, R. F. J.; Algra, A.; Huisman, A.-M.; Buskens, E.; de Laet, C. E. D.; Oostveen, A. C. M.; Geusens, P. P. M. M.; Bruyn, G. A. W.; Dijkmans, B. A. C.; Bijlsma, J. W. J. & null, S. T. O. P. I. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*, **2006**, 355, 675-684
30. Eastell, R.; Dickson, E. R.; Hodgson, S. F.; Wiesner, R. H.; Porayko, M. K.; Wahner, H. W.; Cedel, S. L.; Riggs, B. L. & Krom, R. A. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, **1991**, 14, 296-300
31. Eghbali-Fatourehchi, G.; Khosla, S.; Sanyal, A.; Boyle, W. J.; Lacey, D. L. & Riggs, B. L. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest* **2003**, 111, 1221-1230
32. Emery, J. G.; McDonnell, P.; Burke, M. B.; Deen, K. C.; Lyn, S.; Silverman, C.; Dul, E.; Appelbaum, E. R.; Eichman, C.; DiPrinzio, R.; Dodds, R. A.; James, I. E.; Rosenberg, M.; Lee, J. C. & Young, P. R. Osteoprotegerin is a receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *J Biol Chem*, **1998**, 273, 14363-14367
33. Fahrleitner-Pammer, A.; Piswanger-Soelkner, J. C.; Pieber, T. R.; Obermayer-Pietsch, B. M.; Pilz, S.; Dimai, H. P.; Prenner, G.; Tscheliessnigg, K.-H.; Hauge, E.;

Portugaller, R. H. & Dobnig, H. Ibandronate prevents bone loss and reduces vertebral fracture risk in male cardiac transplant patients: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*, **2009**, 24, 1335-1344

34. Fahrleitner, A.; Prenner, G.; Leb, G.; Tscheliessnigg, K. H.; Piswanger-Sölkner, C.; Obermayer-Pietsch, B.; Portugaller, H. R.; Berghold, A. & Dobnig, H. Serum osteoprotegerin is a major determinant of bone density development and prevalent vertebral fracture status following cardiac transplantation. *Bone*, **2003**, 32, 96-106

35. Fan, S. L.; Almond, M. K.; Ball, E.; Evans, K. & Cunningham, J. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney Int*, **2000**, 57, 684-690

36. Fleischer, J.; McMahon, D. J.; Hembree, W.; Addesso, V.; Longcope, C. & Shane, E. Serum testosterone levels after cardiac transplantation. *Transplantation*, **2008**, 85, 834-839

37. Fucik, R. F.; Kukreja, S. C.; Hargis, G. K.; Bowser, E. N.; Henderson, W. J. & Williams, G. A. Effect of glucocorticoids on function of the parathyroid glands in man. *J Clin Endocrinol Metab*, **1975**, 40, 152-155

38. Garcia-Delgado, I.; Prieto, S.; Gil-Fraguas, L.; Robles, E.; Ruffilanchas, J. J. & Hawkins, F. Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation. *Calcif Tissue Int*, **1997**, 60, 155-159

39. Gordon, M. S. & Gordon, M. B. Response of bone mineral density to once-weekly administration of risedronate. *Endocr Pract*, **2002**, 8, 202-207

40. Gundberg, C. M.; Markowitz, M. E.; Mizruchi, M. & Rosen, J. F. Osteocalcin in human serum: a circadian rhythm. *J Clin Endocrinol Metab*, **1985**, 60, 736-739

41. Hahn, T. J.; Halstead, L. R.; Strates, B.; Imbimbo, B. & Baran, D. T. Comparison of subacute effects of oxazacort and prednisone on mineral metabolism in man. *Calcif Tissue Int*, **1980**, 31, 109-115

42. Henderson, N. K.; Sambrook, P. N.; Kelly, P. J.; Macdonald, P.; Keogh, A. M.; Spratt, P. & Eisman, J. A. Bone mineral loss and recovery after cardiac transplantation. *Lancet*, **1995**, 346, 905

43. Hofbauer, L. C.; Gori, F.; Riggs, B. L.; Lacey, D. L.; Dunstan, C. R.; Spelsberg, T. C. & Khosla, S. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology*, **1999**, 140, 4382-4389

44. Homik, J.; Suarez-Almazor, M. E.; Shea, B.; Cranney, A.; Wells, G. & Tugwell, P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*, **2000**, CD000952

45. Hommann, M.; Abendroth, K.; Lehmann, G.; Patzer, N.; Kornberg, A.; Voigt, R.; Seifert, S.; Hein, G. & Scheele, J. Effect of transplantation on bone: osteoporosis after liver and multivisceral transplantation. *Transplant Proc*, **2002**, 34, 2296-2298
46. Horowitz, M. C.; Xi, Y.; Wilson, K. & Kacena, M. A. Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of the TNF family of receptors and ligands. *Cytokine Growth Factor Rev*, **2001**, 12, 9-18
47. Hughes, D. E.; MacDonald, B. R.; Russell, R. G. & Gowen, M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J Clin Invest*, **1989**, 83, 1930-1935
48. Hughes, D. E.; Wright, K. R.; Uy, H. L.; Sasaki, A.; Yoneda, T.; Roodman, G. D.; Mundy, G. R. & Boyce, B. F. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res*, **1995**, 10, 1478-1487
49. Ilias I, Ghayee H. Glucocorticoid-induced Osteoporosis. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. Last Update January 7, **2015**. Bookshelf ID: NBK278968; PMID: 25905202.
50. Kaemmerer, D.; Lehmann, G.; Wolf, G.; Settmacher, U. & Hommann, M. Treatment of osteoporosis after liver transplantation with ibandronate. *Transpl Int*, **2010**, 23, 753-759
51. Kann PH et al. Diagnostik, Therapie und Prävention der sekundären Osteoporose, UniMed Science AG Verlag **2006**. EAN: [9783895998683](https://www.ean.com/9783895998683) (ISBN: 3895998680).
52. Kovac, D.; Lindic, J.; Kandus, A. & Bren, A. F. Prevention of bone loss in kidney graft recipients. *Transplant Proc*, **2001**, 33, 1144-1145
53. Lange U. Osteoporose nach Herztransplantation. *Schattauer, arthritis + rheuma* **2012** 32 6: 361-366.
54. Lee, D. B. Unanticipated stimulatory action of glucocorticoids on epithelial calcium absorption. Effect of dexamethasone on rat distal colon. *J Clin Invest*, **1983**, 71, 322-328
55. Leidig-Bruckner, G.; Hosch, S.; Dodidou, P.; Ritschel, D.; Conradt, C.; Klose, C.; Otto, G.; Lange, R.; Theilmann, L.; Zimmerman, R.; Pritsch, M. & Ziegler, R. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet*, **2001**, 357, 342-347
56. Leitlinie des Dachverbands der Deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V.: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen **2014**.
57. Lekamwasam, S.; Adachi, J. D.; Agnusdei, D.; Bilezikian, J.; Boonen, S.; Borgström, F.; Cooper, C.; Diez Perez, A.; Eastell, R.; Hofbauer, L. C.; Kanis, J. A.; Langdahl, B. L.; Lesnyak, O.; Lorenc, R.; McCloskey, E.; Messina, O. D.; Napoli, N.;

Obermayer-Pietsch, B.; Ralston, S. H.; Sambrook, P. N.; Silverman, S.; Sosa, M.; Stepan, J.; Suppan, G.; Wahl, D. A.; Compston, J. E. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*, **2012**, 23, 2257-2276

58. Lekkerkerker, J. F.; Van Woudenberg, F. & Doorenbos, H. Influence of low dose of steroid therapy on calcium absorption. *Acta Endocrinol (Copenh)*, **1972**, 69, 488-496

59. Leong, G. M.; Mercado-Asis, L. B.; Reynolds, J. C.; Hill, S. C.; Oldfield, E. H. & Chrousos, G. P. The effect of Cushing's disease on bone mineral density, body composition, growth, and puberty: a report of an identical adolescent twin pair. *J Clin Endocrinol Metab*, **1996**, 81, 1905-1911

60. Lukert, B. P. & Adams, J. S. Calcium and phosphorus homeostasis in man. Effect of corticosteroids. *Arch Intern Med*, **1976**, 136, 1249-1253

61. Maalouf, N. M. & Shane, E. Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*, **2005**, 90, 2456-2465

62. Manning, P. J.; Evans, M. C. & Reid, I. R. Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **1992**, 36, 229-234

63. Mazziotti, G.; Angeli, A.; Bilezikian, J. P.; Canalis, E. & Giustina, A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab*, **2006**, 17, 144-149

64. McDonald, J. A.; Dunstan, C. R.; Dilworth, P.; Sherbon, K.; Sheil, A. G.; Evans, R. A. & McCaughan, G. W. Bone loss after liver transplantation. *Hepatology*, **1991**, 14, 613-619

65. Meys, E.; Terreaux-Duvert, F.; Beaume-Six, T.; Dureau, G. & Meunier, P. J. Bone loss after cardiac transplantation: effects of calcium, calcidiol and monofluorophosphate. *Osteoporos Int*, **1993**, 3, 322-329

66. Miller, P. D.; Bonnicksen, S. L. & Rosen, C. Guidelines for the clinical utilization of bone mass measurement in the adult population. Society for Clinical Densitometry. *Calcif Tissue Int*, **1995**, 57, 251-252

67. Monegal, A.; Guañabens, Nú.; Suárez, M. J.; Suárez, F.; Clemente, G.; García-González, M.; De la Mata, M.; Serrano, T.; Casafont, F.; Tome, S.; Torne, S.; Barrios, C. & Navasa, M. Pamidronate in the prevention of bone loss after liver transplantation: a randomized controlled trial. *Transpl Int*, **2009**, 22, 198-206

68. Morris, H. A.; Need, A. G.; O'Loughlin, P. D.; Horowitz, M.; Bridges, A. & Nordin, B. E. Malabsorption of calcium in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int*, **1990**, 46, 305-308

69. Nielsen HE, Melsen F, Christensen MS. Spontaneous fractures following renal transplantation: Clinical and biochemical aspects, bone mineral content and bone morphometry. *Miner Electrolyte Metab* 1979; 2: 323-324.

70. Porayko, M. K.; Wiesner, R. H.; Hay, J. E.; Krom, R. A.; Dickson, E. R.; Beaver, S. & Schwerman, L. Bone disease in liver transplant recipients: incidence, timing, and risk factors. *Transplant Proc*, **1991**, 23, 1462-1465
71. Rakel, A.; Sheehy, O.; Rahme, E. & Leloirier, J. Does diabetes increase the risk for fractures after solid organ transplantation? A nested case-control study. *J Bone Miner Res*, **2007**, 22, 1878-1884
72. Ramsey-Goldman, R.; Dunn, J. E.; Dunlop, D. D.; Stuart, F. P.; Abecassis, M. M.; Kaufman, D. B.; Langman, C. B.; Salinger, M. H. & Sprague, S. M. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. *J Bone Miner Res*, **1999**, 14, 456-463
73. Reginster, J. Y.; Kuntz, D.; Verdict, W.; Wouters, M.; Guillevin, L.; Menkès, C. J. & Nielsen, K. Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*, **1999**, 9, 75-81
74. Reid, D. M.; Hughes, R. A.; Laan, R. F.; Sacco-Gibson, N. A.; Wenderoth, D. H.; Adami, S.; Eusebio, R. A. & Devogelaer, J. P. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res*, **2000**, 15, 1006-1013
75. Rieth A, Richter M, Classen K, Mitrovic V, Hamm C.W., Walther T. Herztransplantation – update 2011. *Hess Ärzteblatt* **2011**; 7:404-412.
76. Rodan, G. A. & Fleisch, H. A. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest, Osteoporosis*, **1996**, 97, 2692-2696
77. Rosen CJ. The Epidemiology and Pathogenesis of Osteoporosis. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health. Last Update: January 10, **2014**. Bookshelf ID: NBK279134 PMID: 25905357
78. Saag, K. G.; Emkey, R.; Schnitzer, T. J.; Brown, J. P.; Hawkins, F.; Goemaere, S.; Thamsborg, G.; Liberman, U. A.; Delmas, P. D.; Malice, M. P.; Czachur, M. & Daifotis, A. G. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med*, **1998**, 339, 292-299
79. Sambrook, P. N. How to prevent steroid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis*, **2005**, 64, 176-178
80. Sambrook, P.; Henderson, N. K.; Keogh, A.; MacDonald, P.; Glanville, A.; Spratt, P.; Bergin, P.; Ebeling, P. & Eisman, J. Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res*, **2000**, 15, 1818-1824
81. Schnitzer, T.; Bone, H. G.; Crepaldi, G.; Adami, S.; McClung, M.; Kiel, D.; Felsenberg, D.; Recker, R. R.; Tonino, R. P.; Roux, C.; Pinchera, A.; Foldes, A. J.; Greenspan, S. L.; Levine, M. A.; Emkey, R.; Santora 2nd, A.; Kaur, A.; Thompson, D. E.; Yates, J. & Orloff, J. J. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly

and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. **2000**, 12, 1-12

82. Seeman, E.; Kumar, R.; Hunder, G. G.; Scott, M.; Heath 3rd, H. & Riggs, B. L. Production, degradation, and circulating levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in health and in chronic glucocorticoid excess. *J Clin Invest*, **1980**, 66, 664-669

83. Shane, E.; Adesso, V.; Namerow, P. B.; McMahon, D. J.; Lo, S.-H.; Staron, R. B.; Zucker, M.; Pardi, S.; Maybaum, S. & Mancini, D. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med*, **2004**, 350, 767-776

84. Shane, E.; Mancini, D.; Aaronson, K.; Silverberg, S. J.; Seibel, M. J.; Adesso, V. & McMahon, D. J. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med*, **1997**, 103, 197-207

85. Shane E AV, Namerow P, Maybaum S, Staron R, Lo S, Zucker M, Pardi S, Mancini D. Prevention of bone loss after cardiac transplantation with alendronate or calcitriol: Efficacy and safety. *J Bone Miner Res* **2002**; 17:S1; S135.

86. Shane, E.; Rivas, M. C.; Silverberg, S. J.; Kim, T. S.; Staron, R. B. & Bilezikian, J. P. Osteoporosis after cardiac transplantation. *Am J Med*, **1993**, 94, 257-264

87. Shane, E.; Rivas, M.; Staron, R. B.; Silverberg, S. J.; Seibel, M. J.; Kuiper, J.; Mancini, D.; Adesso, V.; Michler, R. E. & Factor-Litvak, P. Fracture after cardiac transplantation: a prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*, **1996**, 81, 1740-1746

88. Shane, E.; Rodino, M. A.; McMahon, D. J.; Adesso, V.; Staron, R. B.; Seibel, M. J.; Mancini, D.; Michler, R. E. & Lo, S. H. Prevention of bone loss after heart transplantation with antiresorptive therapy: a pilot study. *J Heart Lung Transplant*, **1998**, 17, 1089-1096

89. Sjöberg, H. E. Retention of orally administered ⁴⁷-calcium in man under normal and diseased conditions studied with a whole-body counter technique. *Acta Med Scand Suppl*, **1970**, 509, 1-28

90. Steinbuch, M.; Youket, T. E. & Cohen, S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int*, **2004**, 15, 323-328

91. Stein, E. M.; Cohen, A.; Freeby, M.; Rogers, H.; Kokolus, S.; Scott, V.; Mancini, D.; Restaino, S.; Brown, R.; McMahon, D. J. & Shane, E. Severe vitamin D deficiency among heart and liver transplant recipients. *Clin Transplant*, **2009**, 23, 861-865

92. Suda, T.; Takahashi, N. & Martin, T. J. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev*, **1992**, 13, 66-80

93. Suzuki, Y.; Ichikawa, Y.; Saito, E. & Homma, M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism*, **1983**, 32, 151-156

94. Tauchmanovà, L.; Selleri, C.; De Rosa, G.; Esposito, M.; Di Somma, C.; Orio, F.; Palomba, S.; Lombardi, G.; Rotoli, B. & Colao, A. Endocrine disorders during the first year after autologous stem-cell transplant. *Am J Med*, **2005**, 118, 664-670
95. Teegarden, D.; Proulx, W. R.; Martin, B. R.; Zhao, J.; McCabe, G. P.; Lyle, R. M.; Peacock, M.; Slemenda, C.; Johnston, C. C. & Weaver, C. M. Peak bone mass in young women. *J Bone Miner Res*, **1995**, 10, 711-715
96. Thacker, H. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Cleve Clin J Med*, **2010**, 77, 843
97. Välimäki, M. J.; Kinnunen, K.; Tähtelä, R.; Löyttyniemi, E.; Laitinen, K.; Mäkelä, P.; Keto, P. & Nieminen, M. A prospective study of bone loss and turnover after cardiac transplantation: effect of calcium supplementation with or without calcitonin. *Osteoporos Int*, **1999**, 10, 128-136
98. Välimäki, M. J.; Kinnunen, K.; Volin, L.; Tähtelä, R.; Löyttyniemi, E.; Laitinen, K.; Mäkelä, P.; Keto, P. & Ruutu, T. A prospective study of bone loss and turnover after allogeneic bone marrow transplantation: effect of calcium supplementation with or without calcitonin. *Bone Marrow Transplant*, **1999**, 23, 355-361
99. Vidal, N. O.; Brändström, H.; Jonsson, K. B. & Ohlsson, C. Osteoprotegerin mRNA is expressed in primary human osteoblast-like cells: down-regulation by glucocorticoids. *J Endocrinol*, **1998**, 159, 191-195
100. Wagner, D.; Amrein, K.; Dimai, H. P.; Kniepeiss, D.; Tscheliessnigg, K. H.; Kornprat, P.; Dobnig, H.; Pieber, T. & Fahrleitner-Pammer, A. Ibandronate and calcitriol reduces fracture risk, reverses bone loss, and normalizes bone turnover after LTX. *Transplantation*, **2012**, 93, 331-336
101. Wajchenberg, B. L.; Pereira, V. G.; Kieffer, J. & Ursic, S. Effect of dexamethasone on calcium metabolism and ⁴⁷Ca kinetics in normal subjects. *Acta Endocrinol (Copenh)*, **1969**, 61, 173-192
102. Wallach, S.; Cohen, S.; Reid, D. M.; Hughes, R. A.; Hosking, D. J.; Laan, R. F.; Doherty, S. M.; Maricic, M.; Rosen, C.; Brown, J.; Barton, I. & Chines, A. A. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int*, **2000**, 67, 277-285
103. Wells, G. A.; Cranney, A.; Peterson, J.; Boucher, M.; Shea, B.; Robinson, V.; Coyle, D. & Tugwell, P. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*, **2008**, CD001155

Publikation

Die Resultate wurden auf dem Osteologie-Kongress 2016 als freier Vortrag präsentiert und in Abstractform publiziert (Uwe Lange, Katharina Classen, Tina Ahle). Osteoporose-Prävention und –Therapie nach Herztransplantation mit oralen Bisphosphonaten im 2-Jahresverlauf. Osteologie 2016; 25:A8-9, V 2.2

Erklärung zur Dissertation

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Uwe Lange für die Überlassung des Themas, sowie die hervorragende Betreuung und wissenschaftliche Expertise während des gesamten Entstehungsprozesses dieser Arbeit.

Herrn Jörg Reitze und seinem Team danke ich für die Hilfestellung bei der Erstellung der Statistik.

Ganz besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern und Schwiegereltern, ohne deren Hilfe, insbesondere in der unermüdlichen Kinderbetreuung, mir diese Arbeit niemals möglich gewesen wäre.

Mein Mann und meine Kinder waren mir ein großer Rückhalt, Motivation und liebevolle wie geduldige Unterstützung während dieser aufreibenden Zeit.

Überdies danke ich selbstverständlich den Patienten, die durch ihre Teilnahme das Zustandekommen dieser Studie möglich gemacht haben.