

Journal für
**Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

Fachzeitschrift für Erkrankungen des Verdauungstraktes

**Chronische cholestatische
Lebererkrankungen und metabolische
Knochenstoffwechselstörungen**

Dobnig H, Fahrleitner A, Trauner M

*Journal für Gastroenterologische
und Hepatologische Erkrankungen*

2004; 2 (3), 23-29

Österreichische Gesellschaft
für Gastroenterologie und
Hepatologie

www.oeggh.at



ÖGGH

Österreichische Gesellschaft
für Chirurgische Onkologie

www.aco-asso.at

acoasso
Österreichische Gesellschaft für Chirurgische Onkologie
Austrian Society of Surgical Oncology

Homepage:

**[www.kup.at/
gastroenterologie](http://www.kup.at/gastroenterologie)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in EMBASE/Compendex, Geobase
and Scopus

www.kup.at/gastroenterologie

Member of the



Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 032035263M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

NEUES AUS DEM VERLAG

Abo-Aktion 2016

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

➔ ☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

➔ ☒ **Bilddatenbank**

➔ ☒ **Artikeldatenbank**

➔ ☒ **Fallberichte**

Die meistgelesenen Artikel:

➔ **Journal für Gastroenterologische und
Hepatologische Erkrankungen**

➔ **Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel**

➔ **Journal für Mineralstoffwechsel**

Chronische cholestatische Lebererkrankungen und metabolische Knochenstoffwechselstörungen

H. Dobnig, A. Fahrleitner, M. Trauner*

Eine mögliche Komplikation einer chronischen cholestatischen Lebererkrankung ist die Entwicklung einer metabolischen Knochenstoffwechselstörung, die aufgrund niedriger Knochenanbau- und erhöhter -abbauraten zu einer Osteoporose führen kann. Histologische Untersuchungen ergaben eine überwiegende Beeinträchtigung der Osteoblastenproliferation und weniger eine verminderte Osteoidsyntheseleistung des einzelnen Osteoblasten. Die Ursachen dafür könnten in einer verminderten hepatischen IGF-1-Syntheseleistung liegen oder mit der Bilirubinerrhöhung im Zusammenhang stehen. Ähnlich wie bei der postmenopausalen Osteoporose sind neben dem Geschlecht und Alter das Körpergewicht sowie der Menstruationsstatus klinisch wichtige Determinanten der Knochenmasse. Bislang wenig gut charakterisiert ist die Rolle des Vitamins D bzw. die anderer fettlöslicher Vitamine, wie auch die Auswirkung des Schweregrades und die Dauer der cholestatischen Lebererkrankung auf das Gleichgewicht im Knochenumbau. Eine Knochendichteuntersuchung sollte idealerweise bereits bei Diagnosestellung der cholestatischen Lebererkrankung erfolgen und ist besonders indiziert bei Patienten mit anamnestischer Fraktur, bei diagnostizierter Leberzirrhose oder bei solchen, die eine 3-monatige oder längere Kortisontherapie benötigen. Die Osteodensitometrie sollte zudem auch fester Bestandteil einer Leber-Transplantationsvorbereitung sein. Auf eine ausreichende Kalzium- bzw. Vitamin D-Versorgung sollte bei allen Patienten geachtet werden. Bei Patienten mit WHO-Kriterien einer Osteoporose entweder am Schenkelhals oder an der LWS sollte vorzugsweise mit Bisphosphonaten (nur bei nicht vorhandenen Ösophagusvarizen) behandelt werden. Bei frühzeitiger Menopause (vor 45) gibt es Studien, welche die Wirksamkeit von Östrogenpräparaten belegen, ohne gleichzeitige Hinweise auf eine Verschlechterung der Cholestase. Hier sollte die Therapie sorgfältig gegenüber möglichen Risiken abgewogen werden.

A possible complication of chronic cholestasis is the development of metabolic bone disease that may lead to osteoporosis. Bone turnover rates are characterized by low bone formation and elevated bone resorption rates especially at advanced disease states. Histologic studies have revealed a predominant impairment of osteoblastic proliferation rates with presumably normal osteoblastic synthesis capacity for osteoid. Possible underlying mechanisms include reduced hepatic IGF-1 synthesis or increased serum levels of bilirubin. Similar to postmenopausal osteoporosis sex, age, body weight as well as menstrual status provide important clinical information regarding bone status. Less well characterized is the role of vitamin D and other fat-soluble vitamins, the impact of severity and length of cholestatic disease on the initiation or aggravation of hepatic osteodystrophy. Ideally, a bone density measurement should be performed as soon as diagnosis of a chronic cholestatic liver disease is made. It seems especially indicated in patients with cirrhosis, a history of a previous fracture, or in patients who require glucocorticoid treatment for 3 months or longer. A DXA scan should also be routinely performed as part of a pretransplant evaluation. Depending on dietary preferences all patients should have an adequate intake of calcium and vitamin D and most are well advised to take calcium and vitamin D supplements. Patients who fulfill WHO criteria for osteoporosis and need treatment should preferentially be given bisphosphonates (in the absence of esophageal varices). There are studies suggesting efficacy and safety of estrogen treatment in women with cholestatic liver disease but here the effects have to be weighed against possible short- and long-term risks adherent to hormone replacement therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 2 (3): 23–29.

Obwohl die Leber ein zentrales Organ im Vitamin D-Metabolismus ist, konnten die anfänglich publizierten Fälle von Osteomalazie bei Patienten mit chronisch cholestatischen Lebererkrankungen durch zahlreiche nachfolgende Studien, die eine Osteoporose als die primäre Knochenstoffwechselstörung beschrieben, nicht bestätigt werden. Die Osteomalazie ist sicher nur in Ausnahmefällen anzutreffen. Zahlreiche Lebererkrankungen können zu Knochenmasseverlusten führen, aber meistens sind es die chronischen cholestatischen Lebererkrankungen, wie die primär biliäre Zirrhose (PBC) und primär sklerosierende Cholangitis (PSC), die mit einer Osteoporose assoziiert sind. Diese mag mit der Cholestase selber im Zusammenhang stehen oder aber die Tatsache reflektieren, daß es überwiegend postmenopausale Frauen sind, bei denen eine PBC diagnostiziert wird [1, 2]. Obwohl die Prozentangaben betroffener Osteoporosepatienten in der Literatur stark variieren, ist es dennoch auffällig, daß die Prävalenz der Osteoporose gerade bei jungen Patienten gemessen am Alter ungewöhnlich hoch erscheint. Die wichtigste Konsequenz der Osteoporose stellt die Fraktur dar und man nimmt an, daß die Frakturinzidenz bei Patienten mit PBC im Vergleich zur Normalbevölkerung ungefähr doppelt so hoch liegen dürfte [3].

die in etwa 80 bzw. 20 % der Knochenmasse ausmachen. Trabekulärer Knochen wird hingegen rascher als kortikaler Knochen umgebaut, was dazu führt, daß 80 % des gesamten Knochenumsatzes trabekulären und nur etwa 20 % kortikalen Ursprungs sind. Normalerweise ist der Knochenumbau gut ausbalanciert, d. h. es entspricht die Menge neugebildeten Knochens derjenigen, die durch vorangegangene osteoklastäre Tätigkeit abgebaut wurde. Knochenverluste in der Postmenopause sind auf eine gegenüber der Knochenresorption absolut oder relativ verminderte Knochenanbaurate zurückzuführen.

Der Netto-Knochenverlust einer einzelnen Knochenumbauereinheit wird über einen Anstieg der Gesamtzahl im Skelettsystem vorhandener Knochenumbauereinheiten noch merklich modifiziert. Das ist auch der Grund, warum eine Erhöhung der Knochenumbaurate eine meist raschere Knochenmasseverminderung bedingt als eine niedrige Umbaurate. Hohe Umbauraten gehen auch oft mit trabekulären Perforationen einher und sind mehr ein Charakteristikum des weiblichen Knochenstoffwechsels. Hingegen tritt beim Mann eher eine Abnahme des Trabekeldurchmessers auf. Neben Unterschieden in der Knochengeometrie dürften die z. T. geschlechtsspezifischen Veränderungen der Mikroarchitektur sowie die kleineren Knochendurchmesser für die höheren Frakturinzidenzraten bei den Frauen verantwortlich sein.

Physiologie des Knochenstoffwechsels

Der Knochen besteht aus zwei histologisch unterschiedlichen Subtypen, dem kortikalen und trabekulären Knochen,

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin und *Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Medizinische Universitätsklinik Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. H. Dobnig, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Nuklearmedizin, Medizinische Universitätsklinik Graz, Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz, E-mail: harald.dobnig@meduni-graz.at

Wie präsentiert sich die hepatische Osteodystrophie?

Klinische und radiologische Befunde

In den wenigen, publizierten Querschnittsuntersuchungen, die darüber hinaus nur kleine Patientenzahlen umfassen, wurde bei 5 bis 30 % der Patienten (mittleres Alter zwischen 42 und 56 Jahren) zumindest eine vertebrale Fraktur gefunden [1, 4–10]. Die größte dieser Studien fand bei 78 Patienten mit PBC und PSC in 5 und 7 % eine oder mehrere Wirbelkörperfrakturen [1]. Etwa nur ein Drittel aller Patienten mit Wirbelkörperfrakturen werden mit akuten Rückenschmerzen vorstellig, in den meisten Fällen verläuft diese langsam und klinisch anfänglich unauffällig. Das einzige Zeichen von stattgehabten Frakturen ist dann ein Körpergrößenverlust.

Knochendichtebefunde

Nur eine Knochendichteuntersuchung kann zeitgerecht Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko identifizieren. Die am meisten verbreitete Methode ist die sogenannte „DXA“-Messung (Dual-X-ray-absorptiometry), bei der die Knochendichte in der Regel im Bereich der Lendenwirbelsäule und Hüfte gemessen wird. Die Ergebnisse orientieren sich an den von der WHO vorgegebenen Grenzwerten [11], die in Form des „T-scores“ ihren Ausdruck finden. Damit ist die Abweichung des individuellen Patientenwertes vom Mittelwert (in Standardabweichungen) eines jungen, gesunden Kontrollkollektives gemeint. Ein T-Score von -1 bis $-2,5$ SD beschreibt eine „Osteopenie“ und ein T-Score von $< -2,5$ SD eine „Osteoporose“. Für Patienten unter 50 Jahren ist aufgrund der unterschiedlichen Beziehung zwischen Knochendichte und Frakturrisiko die Angabe des „Z-Scores“ (= Abweichung vom Mittelwert altersentsprechender Kontrollen in SD) aussagekräftiger.

Die Osteoporoseprävalenz – gemessen mittels Densitometrie – beträgt bei Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen zwischen 20 % und 56 % an der LWS [1, 4, 12–16] und 15–32 % am Schenkelhals [14, 15, 17]. Wenn man die Knochendichtewerte für das Alter normalisiert, bekommt man einen durchschnittlichen „Z-score“ von $-0,7$ für die Wirbelsäule (Mittelwert von 6 Studien) [2, 4, 10, 15, 16, 18], $-0,7$ für den Schenkelhals (3 Studien) [4, 15, 16] und $-0,6$ (2 Studien) für den Radius [10, 19]. Diese Daten decken sich gut mit einer kürzlich publizierten großen Untersuchung an 133 Patientinnen mit PBC, die einen durchschnittlichen „Z-score“ von $-0,78$ an der LWS erbrachte [20]. In dieser Studie fand sich eine Osteoporoseprävalenz von 41 % und 20 % bei postmenopausalen bzw. prämenopausalen Patientinnen.

Histomorphometrische Befunde

Durch die sogenannte „dynamische“ Histomorphometrie, die auf einer doppelten Tetrazyklinmarkierung des Knochengewebes beruht, können Knochenformations- bzw. -abbauraten sehr präzise gemessen werden. Die Durchführung einer histologischen Untersuchung erscheint nur bei Patienten mit klinischen und laborchemischen Hinweisen auf eine Osteomalazie indiziert. Das sind Patienten mit Schmerzen im Bereich der Becken- und Oberschenkelmuskulatur (Watschelgang), allgemeiner Muskelschwäche, radiologischen Hinweisen auf Looser'sche Umbauzonen, niedrigen Serum- bzw. Harnkalziumwerten. Für eine nähere Charakterisierung der Osteoporose bei cholestatischen Erkrankungen sind in der Vergangenheit histologische Untersuchungen durchgeführt worden. Diese Analysen zeigten verminderte Knochenformationsraten [5, 10, 21, 22],

bei normalen [10, 21, 22] oder erhöhten [5, 23–25] Knochenresorptionsraten. Vermutlich dürfte der Schweregrad der zugrunde liegenden Lebererkrankung die Knochenresorptionsraten wesentlich mitbestimmen, mit normalen Abbauraten in früheren und deutlich gesteigerten Resorptionsvorgängen in späteren Krankheitsstadien [5, 23]. In einer homogenen PBC-Population zeigte eine sorgfältig durchgeführte histomorphometrische Untersuchung [23] eine dreifache Steigerung der Knochenumbaurate, die mit dem Bilirubin- und Gallensäurespiegel, aber auch der Fettausscheidung im Stuhl stark korreliert war. Die Autoren interpretierten dies als möglichen Hinweis auf eine kausale Beziehung zwischen dem Schweregrad der cholestatischen Lebererkrankung und dem Ausmaß der Knochenresorption.

Pathogenetische Faktoren

Da es keine großen prospektiven Studien gibt, die wichtige Zusammenhänge zwischen einzelnen pathogenetischen Faktoren unter der Entstehung bzw. Aggravierung einer hepatischen Knochenstoffwechselstörung untersucht haben, kann der heutige Wissensstand nur unter Herbeiziehung relativ kleiner Querschnittsuntersuchungen zusammengefaßt werden. Obwohl ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Lebererkrankung und dem einer Osteoporose plausibel erscheint, kann die Literatur dazu keine einheitliche Bestätigung liefern. Einige Studien zeigen einen inversen Zusammenhang zwischen Knochendichte und dem Ausmaß an Cholestase, definiert durch histologische Indizes [26–28] oder dem sogenannten „Mayo Risk Score“ [17, 29, 30]. Andere Arbeitsgruppen konnten keine solchen Zusammenhänge finden [2, 4, 10, 21, 31, 32]. Die überwiegende Mehrzahl der Studien zeigte auch negative Ergebnisse hinsichtlich Korrelation Bilirubin- oder Albuminspiegel und Knochendichte. Diese z. T. doch sehr unterschiedlichen Aussagen dürften einerseits mit der Heterogenität kleiner Patientengruppen, andererseits mit dem variablen Menopausenstatus und der breiten Streuung von Patienten mit unterschiedlichster histologischer Krankheitsbeteiligung zu begründen sein. Daneben spielen sicherlich unterschiedlich lange Krankheitsdauer, sowie „Sampling errors“ im Rahmen der Leberbiopsie eine Rolle.

Chronische Lebererkrankungen dürften die Entwicklung eines Hypogonadismus begünstigen. In einer Studie konnte mit 46 Jahren ein niedrigeres mittleres Durchschnittsalter für PBC-Patientinnen zum Zeitpunkt des Eintrittes in den Wechsel erhoben werden [4]. In dieser Untersuchung lag die durchschnittliche Knochendichte eine Standardabweichung unter dem Mittelwert.

Tabelle 1: Pathophysiologische Faktoren, die bei der Entstehung der Osteoporose von Patienten mit chronisch cholestatischen Lebererkrankungen eine Rolle spielen könnten

Allgemeine Faktoren

Alter
Menopausenstatus
Niedriges Körpergewicht

Spezifische Faktoren

Schweregrad der Erkrankung
Dauer der Erkrankung
Hypogonadismus (durch hepatische Grunderkrankung)
Hyperbilirubinämie
Niedrige Vitamin D-Spiegel
Verminderte Kalziumabsorption
Niedrige Vitamin K-Spiegel
Verminderte hepatische IGF-1-Produktion
Akkumulation von mitogen wirksamen Inhibitoren der Osteoblastenproliferation
Genetische Faktoren (VDR- und COLIA1-Polymorphismen)
Assoziierte Erkrankungen (Kollagenosen, Hyperthyreose, Zöliakie)

chung unter dem Wert altersgleicher Frauen mit regelmäßigem Zyklus.

Ein anderer, häufig unterschätzter Faktor bei Patienten mit PBC ist das niedrige Körpergewicht, welches mit der Knochendichte korreliert ist [15, 22, 23, 31]. Im Vergleich zu Patienten mit nicht-cholestatischen Lebererkrankungen haben Patienten mit cholestatischen Symptomen vor der Lebertransplantation ein um durchschnittlich 10 kg geringeres Körpergewicht [33].

Ob die erniedrigte enterale Kalziumabsorption bei Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen mit den Vitamin D-Serumspiegeln oder über eine Steatorrhoe zu erklären ist, läßt sich im Einzelfall oft nicht sagen, möglicherweise dürften aber beide Mechanismen eine Rolle spielen. Die 25-Hydroxyvitamin D-Serumspiegel sind häufig niedrig bis niedrig normal [10, 21, 23, 25, 28] oder auch im Normbereich gelegen [4, 10, 22, 24]. Interessanterweise liegt die Konzentration von „freiem“, also nicht an Vitamin D-Trägerprotein gebundenem 25-Hydroxyvitamin D und 1,25-Dihydroxyvitamin D im Normbereich [18, 34]. Ein weiteres Argument gegen eine zentrale Rolle des Vitamins D in der Pathogenese der Osteoporose ist weiters die fehlende Korrelation zwischen Vitamin D-Spiegeln und der Knochendichte sowie die Tatsache, daß eine Vitamin D-Supplementierung das Fortschreiten der hepatischen Knochenstoffwechselstörung (evaluiert durch histomorphometrische und densitometrische Untersuchungen oder anhand von Frakturinzidenzen) nicht verhindern konnte [32, 35, 36].

Obwohl es theoretisch eine Reihe von Gründen für die Entwicklung eines intestinalen Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit chronischer Cholestase gibt, wurde in bisherigen Studien – mit Ausnahme von einer [4] – ein normaler PTH-Spiegel gefunden [23, 37–40]. Also auch dieses Ergebnis spricht gegen eine gravierende Beeinträchtigung des Vitamin D-Stoffwechsels oder eine gestörte Kalziumresorption, da sich auch geringfügige Kalziumabsenkungen im Blut in einem Hyperparathyreoidismus widerspiegeln müßten.

In den vergangenen Jahren untersuchten mehrere Arbeitsgruppen den Zusammenhang zwischen Vitamin D-Rezeptor- (VDR-) Polymorphismen und möglichen physiologischen Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel. Gewebsspezifische Unterschiede hinsichtlich Empfindlichkeit verschiedener VDRs gegenüber Stimulierung durch 1,25-Dihydroxyvitamin D wurden postuliert [41]. In zwei kürzlichen Studien, die 72 [15] und 61 [42] Frauen mit PBC untersuchten, konnte eine Gruppe eine signifikante Korrelation zwischen der LWS- (jedoch nicht der Schenkelhals-) Knochendichte und dem VDR-Genotyp beschreiben [15], während die Ergebnisse der anderen Gruppe sowohl hinsichtlich Ausgangsknochendichte wie auch prospektiver Knochendichteverluste negativ waren [42]. Letztere Gruppe beschrieb zusätzlich einen anderen Polymorphismus (Collagentyp 1 Alpha 1; COL1A1), der einen „Z-score“-Unterschied von 0,6 SD zwischen Patienten mit dem „SS“- oder „ss“-Genotyp erbrachte. Die Validität solcher Untersuchungsergebnisse muß jedoch bestätigt werden, nicht zuletzt aufgrund der verhältnismäßig kleinen Patientenzahl und einer Prävalenz des „ss“-Genotyps von nur 5%.

Obwohl fettlösliche Vitamine, wie beispielsweise Vitamin D und K, in einem kleinen Prozentsatz von Patienten

mit cholestatischen Lebererkrankungen vermindert sind, dürften sich diese Veränderungen nur in einer marginalen Beeinflussung des Knochenstoffwechsels niederschlagen [43, 44].

Die histologische Beschreibung der verminderten Knochenformationsrate könnte einerseits durch eine verminderte IGF-1-Produktion der Leber bedingt sein, aber auch durch eine Akkumulation von wachstumshemmenden Faktoren (wie z. B. Bilirubin), die durch eine gesunde Leberfunktion normalerweise in geringerer Konzentration vorhanden sind.

In einem Tiermodell mit experimentell induzierter Leberzirrhose konnte eine Behandlung mit IGF-1 die Knochenmasse zumindest teilweise aufbauen [45, 46]. Auch bei alkoholisch bedingter Leberzirrhose zeigten sich IGF-1-Werte, die um mehr als 50 % gegenüber gesunden Kontrollen reduziert waren [47]. Ein etwa 40%iger Abfall der IGF-1-Werte wurde auch in einer rezenten Arbeit [48] beschrieben, die darüber hinaus eine inverse Korrelation mit den Child-Pugh-Kriterien fand. Ob die niedrigen IGF-1-Werte kausal mit der Lebererkrankung in Verbindung stehen oder vielmehr den Ernährungsstatus reflektieren, bzw. möglicherweise nur ein Epiphänomen darstellen, ist noch unklar.

Ein möglicher Hinweis darauf, daß doch eine Akkumulation mitogener Inhibitoren eine Rolle bei der verminderten Knochenformation spielen könnte, zeigte sich in der Beobachtung eines 44 %igen Abfalles der Mitoseaktivität humaner Osteoblasten-ähnlicher Zellen, wenn sie mit Plasma von ikterischen Patienten (egal, welcher Ursache) inkubiert wurden [49]. Auch diese Studie bedarf einer unabhängigen Bestätigung, obwohl es unwahrscheinlich ist, daß Bilirubin den hauptverantwortlichen Faktor für die niedrige Knochenformation darstellt, zumal ein Zusammenhang zwischen Billirubinserumspiegel und Knochendichte bzw. histologischen Indizes nie schlüssig hergestellt werden konnte.

Diagnose der hepatischen Osteodystrophie

Knochendichtemessungen sollten prinzipiell an der Lendenwirbelsäule wie auch am Schenkelhals durchgeführt werden, wobei für die Messung an der Lendenwirbelsäule zusätzlich eine Röntgenaufnahme (LWS seitlich) erforderlich ist, um Artefakte erkennen zu können, die die Knochendichteergebnisse fälschlich zu hoch (in seltenen Fällen zu niedrig) erscheinen lassen könnten. Die Knochendichteergebnisse sollten entsprechend den WHO-Kriterien befundet werden.

Da Patienten mit PBC häufig vorzeitig in den Wechsel kommen, sollte eine gynäkologische Anamnese neben der Erhebung einer Fraktur- bzw. familiären Osteoporoseanamnese nicht fehlen. Weiters möge man auf die Differenz zwischen erinnerlichem und tatsächlichem Körpermaß, die Feststellung eines niedrigen Körpergewichtes, sowie die Anamnese einer Glukokortikoidbehandlung achten.

Bei Osteoporose oder einem niedrigen Z-Score (bei jungen Patienten) sollten folgende Tests zum Ausschluß möglicher anderer sekundärer Osteoporoseursachen durchgeführt werden: Serumkalzium, Albumin (für eine Normalisierung der Serumkalziumwerte), Serumphosphat, Kreatinin, Serumelektrophorese, 25-Hydroxy-Vitamin D, PTH sowie

Geschlechts- (FSH, Estradiol, bzw. Testosteron) und Schilddrüsenhormone (TSH). Wichtig erscheint, daß viele Kollagen-verwandte Marker des Knochenumbaus, inklusive Carboxy-terminales (PICP)- und Amino-terminales Propeptid des Typ-1-Kollagens (PINP), das Carboxy-terminale Telopeptid des Typ-1-Kollagens (ICTP) und Harnmarker wie das N-terminale Telopeptid (NTX) mit dem histologischen Schweregrad der Lebererkrankung korrelieren und den Knochenstoffwechsel aufgrund eines geänderten Kollagenmetabolismus nicht adäquat reflektieren [50].

Generell sollte bei jeder Erstdiagnose einer densitometrisch erfaßten Osteoporose auch ein kompletter Röntgenbefund der BWS und LWS vorliegen, um eventuell vorhandene Wirbelkörperfrakturen identifizieren zu können, die einen starken, von der Knochendichte unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung weiterer Frakturen darstellen.

Behandlung der Osteoporose bei Cholestase

Die einzigen Optionen einer Langzeitbehandlung einer chronischen cholestatischen Lebererkrankung stellen Ursodeoxycholsäure oder eine Lebertransplantation dar. Eine randomisierte, doppelblinde 3-Jahres-Studie mit Ursodeoxycholsäure zeigte jedoch keine Beeinflussung der Knochendichtewerte [30].



Abbildung 1: Laterale Röntgenaufnahme der Lendenwirbelsäule einer 55-jährigen Frau mit insgesamt über 8 Jahre dauernder primär-biliärer Zirrhose. Der LWK 1 zeigt hierbei eine ausgeprägtere Fraktur der ventralen, der LWK 2 eine mäßig stark ausgeprägte Fraktur der zentralen Wirbelkörperanteile.

Allgemeine präventive Maßnahmen für einen Knochenmasseverlust stellen eine ausreichende Versorgung mit Kalzium dar (insgesamt etwa 1.500 mg täglich), eine genügende Sonnenlichtexposition, der Erhalt des Mobilitätsstatus, Vermeidung von Alkohol und Nikotin und die Behandlung eines möglichen Hypogonadismus oder einer Vitamin D-Defizienz.

Obwohl es keine überzeugenden Beweise für eine signifikante Beeinträchtigung des Kalzium- oder Vitamin D-Stoffwechsels bei Patienten mit chronischer Cholestase gibt, stellt die ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D auch bei dieser Patientengruppe einen Grundstein in der Osteoporosetherapie dar.

Betreffend andere pharmakologische Behandlungsmethoden gibt es keinen spezifischen Grund, anzunehmen, daß Medikamente, die erfolgreich bei Patienten mit postmenopausaler Osteoporose getestet wurden, bei hepatischer Osteopathie nicht wirken. Für jedes neue Medikament sollten Studienprotokolle jedoch spezifisch hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen oder Beeinträchtigungen der Leberfunktion bei Patienten mit chronisch cholestatischen Lebererkrankungen ausgerichtet sein.

Östrogene wurden bislang äußerst vorsichtig bei Patientinnen mit PBC zum Einsatz gebracht, da sie potentiell Gallenfluß beeinträchtigen können [51, 52]. Zwei kleinere Studien (eine mit oraler, eine mit transdermaler Östrogenapplikation) über 1 bzw. 2 Jahre Therapiedauer erbrachten Anstiege der lumbalen Knochendichte bei gleichzeitig unveränderten Leberfunktionswerten [53, 54]. Kürzlich wurden in einer Studie 46 nicht selektierte, postmenopausale Frauen mit PBC, die eine Östrogenbehandlung über durchschnittlich 4,8 Jahre erhielten, 46 altersentsprechenden Frauen mit PBC ohne Hormonbehandlung gegenübergestellt. Die Östrogentherapie führte zu einer signifikant niedrigeren Knochenverlustrate im Vergleich zu unbehandelten Patientinnen. Eine Verschlechterung der Cholestase konnte bei keiner der 46 Patientinnen gezeigt werden [55].

Raloxifen, ein Medikament mit teils östrogenagonistischen und -antagonistischen Eigenschaften, wurde bislang noch nicht eigens bei Patienten mit hepatischer Osteodystrophie getestet.

Bisphosphonate, wie Alendronat und Risedronat, sind starke antiresorptive Substanzen, die den Knochenumbau um ungefähr 50 % reduzieren können. Sie sind ideal geeignet für die Behandlung der Osteoporose älterer Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko. Bisphosphonate sollten hingegen nicht bei Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung und vorhandenen Ösophagusvarizen aufgrund der Möglichkeit der Auslösung einer Varizenblutung eingesetzt werden. Da einerseits schwere Ösophagitisen bzw. Ösophagusulzera auch bei gesunden postmenopausalen Patientinnen beschrieben wurden [56] und ein Ulkus auf einer Varize eine massive Blutung auslösen könnte, sollten Bisphosphonate bei Patienten mit Ösophagusvarizen nicht zum Einsatz kommen. Die intermittierende, parenterale Gabe von Bisphosphonaten könnte dieses Problem umgehen, jedoch gibt es bislang noch keine aussagekräftigen Studienergebnisse, die eine signifikante Reduktion von Frakturen bei diesem Verbreichungsmodus belegen könnten. Etidronat dürfte für die Behandlung von Patienten mit Osteoporose bei chronischer Cholestase insgesamt wenig effektiv sein [57, 58] und zeigte sich in einer kürzlich ver-

öffentlich 2-Jahresstudie der täglichen Verabreichung von 10 mg Alendronat sowohl hinsichtlich Knochendichteveränderung als auch dem Ausmaß an Resorptionshemmung unterlegen [59].

Knochenstoffwechsel in der Posttransplantationsphase

Aufgrund der Zunahme der Lebertransplantationen dürfte der Schweregrad der hepatischen Osteopathie heutzutage geringer ausgeprägt sein, als noch vor einigen Jahren. Frakturen stellen aber nach wie vor ein größeres Problem in der Posttransplantationsphase dar. Die meisten Frakturdaten in der Prä- und Posttransplantationsphase beziehen sich auf sehr heterogene Patientenpopulationen. Inzidenzraten von 14–31 % wurden für die ersten Posttransplantationsmonate berichtet [18, 60–66].

Ungefähr 3 Monate nach orthotoper Lebertransplantation beginnt die anfänglich reduzierte Knochenmasse wieder anzusteigen und erreicht nach 1 Jahr üblicherweise die Prätransplantationswerte [18]. Nach 2 Jahren ist die Knochendichte etwa 2–5 % über dem Prätransplantationswert angesiedelt [1, 18]. Die markante Zunahme des Frakturrisikos in den Wochen bis Monaten nach Lebertransplantation ist wahrscheinlich die Folge der immun-suppressiven Medikation und auch der postoperativen Immobilisation, wenngleich letztere über die vergangenen Jahre dank kürzerer stationärer Aufenthalte deutlich reduziert werden konnte. Glukokortikoide führen zu einer Verminderung der Osteoblastenproliferation und -funktion und zu einer gesteigerten Osteoklastenaktivität und erhöhter Parathormonsekretion neben einer Hemmung der Kalziumabsorption und Beeinträchtigung der Gonadenfunktion [26]. Die Konsequenz ist ein deutlicher Knochenmasseverlust mit überwiegender Beeinträchtigung des trabekulären Knochenkompartments, speziell während der ersten 3 bis 6 Monate nach Transplantation [67, 68]. Kürzlich konnte gezeigt werden, daß Glukokortikoide sowohl in vitro [69, 70], als auch beim Menschen [71] Osteoprotegerin (OPG), ein Mitglied der Tumor-Nekrose-Faktor- (TNF-) Rezeptor-Superfamilie, reduzieren.

In einer prospektiven Studie an Herztransplantationspatienten konnte kürzlich eine starke Korrelation zwischen Abfall der Serum-OPG-Werte und Knochendichteverlust an der Lendenwirbelsäule und im Hüftbereich gezeigt werden [72]. Ein ähnlicher Mechanismus könnte auch bei Patienten nach Lebertransplantation zum Tragen kommen. Noch wenig ist bekannt über die Auswirkungen der späten Transplantationsphase auf den Knochenstoffwechsel, aber es gibt Daten, die vermuten lassen, daß die Mehrzahl der Patienten weiterhin osteopenisch oder osteoporotisch bleibt und das Frakturrisiko auch noch nach mehr als 1 Jahr erhöht sein dürfte [62, 73–76].

Prävention von Knochenverlust in der frühen und späten Posttransplantationsphase

Die vulnerabelste Phase hinsichtlich möglicher Frakturen stellen die ersten 3 bis 6 Monate nach der Lebertransplantation dar, wenn der Knochenmassenverlust am größten ist. Während Calcitonin in einer Dosierung von 100 IE tgl. über die ersten 6 Monate nach Lebertransplantation den Knochenmassenverlust und Spontanfrakturen nicht reduzieren konnte [76], zeigten 3-monatlich verabreichte Infusionen mit Pamidronat, die erstmals vor der Transplantation und dann über weitere 9 Monate nach der Transplantation

verabreicht wurden, eine effektive Prävention symptomatischer Wirbelkörperfrakturen [77]. Während 38 % der unbehandelten Patienten eine Fraktur erlitten, kam es in der Pamidronatgruppe zu keiner Fraktur. Diese Patientenpopulation war heterogen betreffend die zugrundliegende Lebererkrankung, obwohl die Mehrzahl der Patienten eine PBC hatten. Diese Resultate sind sehr ermutigend, müssen aber in einem randomisierten Studiendesign bestätigt werden.

Konklusion

Gemessen an der hohen Prävalenz der Osteoporose und der großen Zahl frakturbetroffener Patienten nach Lebertransplantation ist die Erhebung eines Knochendichtestatus auf jeden Fall gerechtfertigt und sollte idealerweise bei allen Patienten nach Diagnosestellung einer chronisch cholestatischen Lebererkrankung bzw. im Rahmen der Transplantationsevaluierung durchgeführt werden. Zur Beantwortung der Fragen nach Sicherheit und Verträglichkeit in diesem speziellen Patientengut wären medikamentenspezifische Studien erwünscht. Letztlich sind auch auf dem Gebiet der präklinischen Forschung Anstrengungen zu unternehmen, um die Ursachen für die Entwicklung der hepatischen Osteopathie besser charakterisieren zu können.

Literatur:

1. Porayko MK, Wiesner RH, Hay JE, Krom RA, Dickson ER, Beaver S, Scherman L. Bone disease in liver transplant recipients: Incidence, timing, and risk factors. *Transplant Proc* 1991; 23: 1462–5.
2. Isaia G, Di Stefano M, Roggia C, Ardisson P, Rosina F. Bone disorders in cholestatic liver diseases. *Forum (Genova)* 1998; 8: 28–38.
3. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31: 82–7.
4. Bagur A, Mautalen C, Findor J, Sorda J, Somoza J. Risk factors for the development of vertebral and total skeleton osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 385–90.
5. Stellon AJ, Webb A, Compston J, Williams R. Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1987; 7: 137–42.
6. Shih MS, Anderson C. Does "hepatic osteodystrophy" differ from peri- and postmenopausal osteoporosis? A histomorphometric study. *Calcif Tissue Int* 1987; 41: 187–91.
7. Compston JE. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut* 1986; 27: 1073–90.
8. Stellon AJ, Webb A, Compston J, Williams R. Lack of osteomalacia in chronic cholestatic liver disease. *Bone* 1986; 7: 181–5.
9. Stellon AJ, Davies A, Compston J, Williams R. Osteoporosis in chronic cholestatic liver disease. *Q J Med* 1985; 57: 783–90.
10. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW, Johnson KA, Mann KG, Riggs BL. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1985; 103: 855–60.
11. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137–41.
12. Lakatos PL, Firneisz G, Lakatos P, Horvath C, Szalay F. Follow-up study of bone mineral density in postmenopausal patients with primary biliary cirrhosis. *Orv Hetil* 2001; 142: 503–8.
13. Hamburg SM, Piers DA, van den Berg AP, Slooff MJ, Haagsma EB. Bone mineral density in the long term after liver transplantation. *Osteoporos Int* 2000; 11: 600–6.
14. Bonkovsky HL, Hawkins M, Steinberg K, Hersh T, Galambos JT, Henderson JM, Millikan WJ, Galloway JR. Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. *Hepatology* 1990; 12: 273–80.
15. Springer JE, Cole DE, Rubin LA, Cauch-Dudek K, Harewood L, Evroviski J, Peltekova VD, Heathcote EJ. Vitamin D-Receptor genotypes as independent predictors of decreased bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2000; 118: 145–51.
16. Newton J, Francis R, Prince M, James O, Bassendine M, Rawlings D, Jones D. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut* 2001; 49: 282–7.
17. Pereira SP, Bray GP, Pitt PL, Li F, Moniz C, Williams R. Non-invasive assessment of bone density in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 323–8.

18. Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF, Wiesner RH, Porayko MK, Wahner HW, Cedel SL, Riggs BL, Krom RA. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 296–300.
19. Trautwein C, Possienke M, Schlitt HJ, Boker KH, Horn R, Raab R, Manns MP, Brabant G. Bone density and metabolism in patients with viral hepatitis and cholestatic liver diseases before and after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2343–51.
20. Solerio E, Isai G, Innarella R, Di Stefano M, Farina M, Borghes M, Framarin L, Rizzetto M, Rosina F. Osteoporosis: still a typical complication of primary biliary cirrhosis? *Dig Liver Dis* 2003; 35: 339–46.
21. Maddrey WC. Bone disease in patients with primary biliary cirrhosis. *Prog Liver Dis* 1990; 9: 537–54.
22. Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, McDowall D, Eckstein RP, Posen S. Hepatic osteodystrophy. *Gastroenterology* 1989; 96: 213–21.
23. Hodgson SF, Dickson ER, Eastell R, Eriksen EF, Bryant SC, Riggs BL. Rates of cancellous bone remodeling and turnover in osteopenia associated with primary biliary cirrhosis. *Bone* 1993; 14: 818–27.
24. Cuthbert JA, Pak CY, Zerwekh JE, Glass KD, Combes B. Bone disease in primary biliary cirrhosis: Increased bone resorption and turnover in the absence of osteoporosis or osteomalacia. *Hepatology* 1984; 4: 1–8.
25. Mitchison HC, Malcolm AJ, Bassendine MF, James OF. Metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis at presentation. *Gastroenterology* 1988; 94: 463–70.
26. Wolfhagen FHJ, van Buuren HR, Vleggaar FP, Schalm SW. Management of osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Bailliere's Clin Gastroenterology* 2000; 14: 629–41.
27. Van Berkum FN, Beukers R, Birkenhager JC, Kooij PP, Schalm SW, Pols HA. Bone mass in women with primary biliary cirrhosis: the relation with histological stage and use of glucocorticoids. *Gastroenterology* 1990; 4: 1134–9.
28. Hay JE, Lindor KD, Wiesner RH, Dickson ER, Krom RA, LaRusso NF. The metabolic bone disease of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1991; 14: 257–61.
29. Crosbie OM, Freaney R, McKenna MJ, Hegarty JE. Bone density, vitamin D status, and disordered bone remodeling in end-stage chronic liver disease. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 295–300.
30. Lindor KD, Janes CH, Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER. Bone disease in primary biliary cirrhosis: does ursodeoxycholic acid make a difference? *Hepatology* 1995; 21: 389–92.
31. Ninkovic M, Love SA, Tom B, Alexander GJ, Compston JE. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 321–6.
32. Hay JE. Bone disease in cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 276–83.
33. Keogh JB, Tsalamandris C, Sewell RB, Jones RM, Angus PW, Nyulasi IB, Seeman E. Bone loss at the proximal femur and reduced lean body mass following liver transplantation: A longitudinal study. *Nutrition* 1999; 15: 661–4.
34. Kaplan MM, Goldberg MJ, Matloff DS, Neer RM, Goodman DB. Effect of 25-hydroxyvitamin D3 on vitamin D metabolites in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1981; 81: 681–5.
35. Herlong FH, Recker RR, Maddrey WC. Bone disease in primary biliary cirrhosis: Histologic features and response to 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology* 1982; 83: 103–8.
36. Matloff DS, Kaplan MM, Neer RM, Goldberg MJ, Bitman W, Wolfe HJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: effects of 25-hydroxyvitamin D3 treatment. *Gastroenterology* 1982; 83: 97–102.
37. Vedi S, Greer S, Skingle SJ, Garrahan NJ, Ninkovic M, Alexander GA, Compston JE. Mechanism of bone loss after liver transplantation: A histomorphometric analysis. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 281–6.
38. Pauletzki J, Paumgartner G. Lebertransplantation bei akutem Leberversagen: Wer? Wann? Wie? *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110: 547–50.
39. Yeganehfar W, Wamser P, Rockenschaub S, Schindl M, Mittlböck M, Eisenhuber E, Madl C, Langle F, Berlakovich G, Muhlbacher F, Steininger R. Lebertransplantation bei akutem Leberversagen. *Wien Klin Wochenschr* 1998; 110: 57–8.
40. Hawkins FG, Leon M, Lopez MB, Valero MA, Larrodera L, Garcia-Garcia I, Loinaz C, Moreno Gonzalez E. Bone loss and turnover in patients with liver transplantation. *Hepato-Gastroenterol* 1994; 41: 158–61.
41. Howard G, Nguyen T, Morrison N, Watanabe T, Sambrook P, Eisman J, Kelly PJ. Genetic influences on bone density: Physiological correlates of vitamin D receptor gene alleles in premenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2800–5.
42. Pares A, Guanabens N, Alvarez L, De Osaba MJ, Oriola J, Pons F, Caballeria L, Monegal A, Salvador G, Jo J, Peris P, Rivera F, Ballesta AM, Rodes J. Collagen type I alpha 1 and vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mass in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33: 554–60.
43. Kowdley KV, Emond MJ, Sadowski JA, Kaplan MM. Plasma vitamin K1 level is decreased in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 2059–61.
44. Phillips JR, Angulo P, Petterson T, Lindor KD. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2745–50.
45. Cemborain A, Castilla-Cortazar I, Garcia M, Muguerza B, Delgado G, Diaz-Sanchez M, Picardi A. Effects of IGF-I treatment on osteopenia in rats with advanced liver cirrhosis. *J Physiol Biochem* 2000; 56: 91–9.
46. Cemborain A, Castilla-Cortazar I, Garcia M, Quiroga J, Muguerza B, Picardi A, Santidrian S, Prieto J. Osteopenia in rats with liver cirrhosis: beneficial effects of IGF-I treatment. *J Hepatol* 1998; 28: 122–31.
47. Schimpff RM, Lebrec D, Donnadieu M. Somatomedin production in normal adults and cirrhotic patients. *Acta Endocrinol* 1977; 86: 355–62.
48. Bronwyn AL Crawford, Kam C, Donaghy AJ, McCaughan GW. The heterogeneity of bone disease in cirrhosis: a multivariate analysis. *Osteoporos Int* 2003; 14: 987–94.
49. Janes CH, Dickson ER, Okazaki R, Bonde S, McDonagh AF, Riggs BL. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. *J Clin Inv* 1995; 95: 2581–6.
50. Guanabens N, Pares A, Alvarez L, Martinez de Osaba MJ, Monegal A, Peris P, Ballesta AM, Rodes J. Collagen-related markers of bone turnover reflect the severity of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 731–8.
51. Schreiber AJ, Simon FR. Estrogen-induced cholestasis: clues to pathogenesis and treatment. *Hepatology* 1983; 3: 607–13.
52. Kontturi M, Sottaniemi E. Effect of estrogen on liver function of prostatic cancer patients. *Brit Med J* 1969; 4: 204–5.
53. Olsson R, Mattsson LA, Obrant K, Mellstrom D. Estrogen-progesterone therapy for low bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Liver* 1999; 19: 188–92.
54. Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 47–50.
55. Menon KV, Angulo P, Boe GM, Lindor KD. Safety and efficacy of estrogen therapy in preventing loss in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 889–92.
56. Donahue JG, Chan KA, Andrade SE, Beck A, Boles M, Buist DS, Carey VJ, Chandler JM, Chase GA, Ettinger B, Fishman P, Goodman M, Guess HA, Gurwitz JH, LaCroix AZ, Levin TR, Platt R. Gastric and duodenal safety of daily alendronate. *Arch Intern Med* 2002; 162: 936–42.
57. Wolfhagen FH, van Buuren HR, den Ouden JW, Hop WC, van Leeuwen JP, Schalm SW, Pols HA. Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 325–30.
58. Lindor KD, Jorgensen RA, Tiegs RD, Khosla S, Dickson ER. Etidronate for osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 2000; 33: 878–82.
59. Guanabens N, Pares A, Ros I, Alvarez L, Pons F, Caballeria L, Monegal A, Martinez de Osaba MJ, Roca M, Peris P, Rodes J. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2268–74.
60. Arnold JC, Hauser D, Ziegler R, Kommerell B, Otto G, Theilmann L, Wuster C. Bone disease after liver transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 2709–10.
61. Meys E, Fontanges E, Fourcade N, Thomasson A, Pouyet M, Delmas PD. Bone loss after orthotopic liver transplantation. *Am J Med* 1994; 97: 445–50.
62. 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: 342–7.
63. Ninkovic M, Skingle SJ, Bearcroft PW, Bishop N, Alexander GJ, Compston JE. Incidence of vertebral fractures in the first three months after orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 931–5.
64. Compston JE, Greer S, Skingle SJ, Stirling DM, Price C, Friend PJ, Alexander G. Early increases in plasma parathyroid levels following transplantation. *J Hepatol* 1996; 25: 715–8.
65. Navasa M, Monegal A, Guanabens N, Peris P, Rimola A, Munoz-Gomez J, Visa J, Rodes J. Bone fractures in liver transplant patients. *Brit J Rheumatol* 1994; 33: 52–3.
66. McDonald JA, Dunstan CR, Dilworth P et al. Bone loss after liver transplantation. *J Hepatol* 1991; 14: 613–9.
67. Abdelhadi M, Eriksson SA, Ljusk Eriksson S, Ericzon BG, Nordenstrom J. Bone mineral status in end-stage liver disease and the effect of liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 1210–5.

68. Feller RB, McDonald JA, Sherbon KJ, McCaughan GW. Evidence of continuing bone recovery at a mean of 7 years after liver transplantation. *Liver Transplant Surg* 1999; 5: 407–13.
69. Vidal NO, Brandstrom H, Jonsson KB, Ohlsson C. Osteoprotegerin mRNA is expressed in primary human osteoblast-like cells: down-regulation by glucocorticoids. *J Endocrinol* 1998; 159: 191–5.
70. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140: 4382–9.
71. Bornefalk E, Dahlen I, Johansson G. Serum levels of osteoprotegerin: effects of glucocorticoid and growth hormone. *Bone* 1998; 23 (Suppl 1): S136.
72. Fahrleitner A, Prenner G, Leb G, Tscheliessnigg KH, Pischwanger-Solkner C, Obermayer-Pietsch B, Portugaller HR, 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.
73. Crosbie OM, Freaney R, McKenna MJ, Curry MP, Hegarty JE. Predicting bone loss following orthotopic liver transplantation. *Gut* 1999; 44: 430–4.
74. Floreani A, Fries W, Luisetto G, Burra P, Fagioli S, Boccagni P, Della Rovere GR, Plebani M, Piccoli A, Naccarato R. Bone metabolism in orthotopic liver transplantation: a prospective study. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 311–9.
75. Hussaini SH, Oldroyd B, Stewart SP, Roman F, Smith MA, Pollard S, Lodge P, O'Grady JG, Losowsky MS. Regional bone mineral density after orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 157–63.
76. Hay JE, Malinchoc M, Dickson ER. A controlled trial of calcitonin therapy for the prevention of post-liver transplantation atraumatic fractures in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2001; 34: 292–8.
77. Reeves HL, Francis RM, Manas DM, Hudson M, Day CP. Intravenous bisphosphonate prevents symptomatic osteoporotic vertebral collapse in patients after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 404–9.

Prof. Dr. med. Harald Dobnig

Geboren 1961 in Stuttgart. 1987 Promotion, Medizinische Fakultät, Karl-Franzens Universität Graz. 11/1987–6/1988 Postpromotionelles Stipendium, Institut für Biochemie, Medizinische Fakultät, Universität Warschau, Polen (Leiter: Prof. Dr. Janusz Naumann). 8/1988–8/1989 Postpromotionelles Stipendium (Fulbright), Abteilung für Endokrinologie, Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, New York, USA (Leiter: Prof. Dr. Martin I. Surks). 12/1989–8/1996 Assistenzarzt der Medizinischen Universitätsklinik Graz, Klin. Abtlg. für Endokrinologie. 1993–1995 Postpromotionelles Stipendium des Österreichischen Fonds zur Förderung der Wissenschaften (Erwin-Schrödinger Stipendium), Dep. of Orthopedic Research, Mayo Clinic, Rochester, USA (Leiter: Prof. Dr. Russell T. Turner). 1996 Facharzt für Innere Medizin. 1996 Habilitation aus Innerer Medizin. Seit 1998 Stellv. Leiter der Klin. Abtlg. für Endokrinologie und Stoffwechsel und Nuklearmedizin, Medizinische Universitätsklinik Graz. 1999 Zusatzfach: Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universitätsklinik Graz. 2002 Zusatzfach: Nuklearmedizin, Medizinische Universitätsklinik Graz.

Mitglied und Vorstandsmitglied in nationalen und internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften; Reviewer für internationale Journals; 1997 Herbert-Czitober Forschungspreis der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens- und Mineralstoffwechsels.



Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)

Fachzeitschriften zu ähnlichen Themen:

➔ [Journal für Gastroenterologische und Hepatologische Erkrankungen](#)

➔ [Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel](#)

➔ [Journal für Mineralstoffwechsel](#)

Krause & Pachernegg GmbH · Verlag für Medizin und Wirtschaft · A-3003 Gablitz

Wir stellen vor:



Journal für Pneumologie

Homepage:

www.kup.at/pneumologie