

# Knochenstoffwechsel nach Nierentransplantation

R. Fiedler

Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum der Martin-Luther- Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale)

## Schlüsselwörter

Fraktur, Knochenbiopsie, Nierentransplantation, Osteodensitometrie, Osteopathie

## Zusammenfassung

Veränderungen im Knochenstoffwechsel nach soliden Organtransplantationen, insbesondere nach Nierentransplantation, der mit über 2000 Transplantationen pro Jahr häufigsten Form, stellen immer wieder eine Herausforderung für den klinisch tätigen Osteologen dar. Die Besonderheiten der Transplantationsosteopathie (TO) liegen zum einem in der multifaktoriellen Pathogenese (u. a. Medikamente, vor Transplantation bestehende Knochenstörungen, hormonelle und weitere Faktoren) und zum anderen in den eingeschränkten Leitlinien, da nur eine geringe Zahl an evidenzbasierten Studien berücksichtigt werden können. In diesem Übersichtsartikel wird auf die aktuellen Aspekte bezüglich der Ursachen, Leitlinien, Diagnostik und der Therapiemöglichkeiten eingegangen. Im Speziellen soll dabei die Bedeutung der Knochenbiopsie und der Osteodensitometrie als diagnostische Tools und die Behandlung der frakturgefährdeten Patienten im ersten Jahr nach der Transplantation hervorgehoben werden.

## Keywords

Bone biopsy, fracture, kidney transplantation, osteodensitometry, osteopathy

## Summary

After solid organ transplantation changes of bone metabolism are often a challenge for an osteologist especially after kidney transplantation, which is the most common form with more than 2000 transplantations per year. The importance of (post)transplant osteopathy (TO) is characterized by a multifactorial pathogenesis (e. g. drugs, praetransplant existing bone diseases, hormonal and other factors) and otherwise by limited recommendations, if there are only few evidence-based studies considering for the guidelines. This review will report about causes, guideline recommendations, diagnostics and therapeutic options. In particular, the meaning of bone biopsy and osteodensitometry as diagnostic tools and the treatment of fracture-prone patients in the first year after kidney transplantation should be underlined.

muss, dass durch eingeschränkte Therapieempfehlungen wahrscheinlich nur wenige Organtransplantierte spezifisch behandelt werden. Insbesondere in den ersten drei bis sechs Monaten nach Transplantation ist der Knochenmasseverlust mit bis zu 20% am stärksten, nach zwölf Monaten durchschnittlich bei ca. 10% (2). Das Osteoporose- und daraus resultierende Frakturrisiko ist durch eine fünf- bis sechsfache Erhöhung charakterisiert, am höchsten ist die Frakturgefährdung nach Leber- und Lungentransplantation (3, 4). Auch nach Nierentransplantation ist mit Veränderungen im Knochenstoffwechsel zu rechnen. Im Vergleich zu früheren Daten aus dem Jahr 2004 (5), sind Osteoporose und Frakturhäufigkeit nach verschiedenen Organtransplantationen (► Abb. 1) immer noch relevant, jedoch bei optimaler spezifischer Therapie können die Frakturraten weiter gesenkt werden, auf 8–13% nach Herz- (6–8), auf 8% nach Lungen- (7), auf 4–6% nach Leber- (9, 10) und auf 4% nach Nierentransplantation (11). Ähnlich ernst zu nehmende Daten bezüglich eines deutlich erhöhten Frakturrisikos konnten auch bei Kindern nach erfolgreicher Transplantation festgestellt werden. Insbesondere ist auf das deutliche Risiko für vertebrale Frakturen mit einem Hazard-Risiko (HR) von 61,3 (40,7–92,4) und der unabhängigen Faktoren höheres Alter (2fach), männliches Geschlecht (2,2fach), Lebertransplantation (1,8fach) und Fraktur vor Transplantation (2fach) hinzuweisen (12).

## Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Roman Fiedler  
 Universitätsklinikum der Martin-Luther-Universität  
 Halle-Wittenberg, Klinik für Innere Medizin II  
 Ernst-Grube-Straße 40, 06120 Halle (Saale)  
 Tel.: 03 45/55 72 717, Fax: 03 45/55 72 236  
 E-Mail: roman.fiedler@uk-halle.de

## Bone metabolism after kidney transplantation

**Osteologie** 2017; 26: 139–144  
 eingereicht: 10. Juli 2017  
 angenommen: 11. August 2017

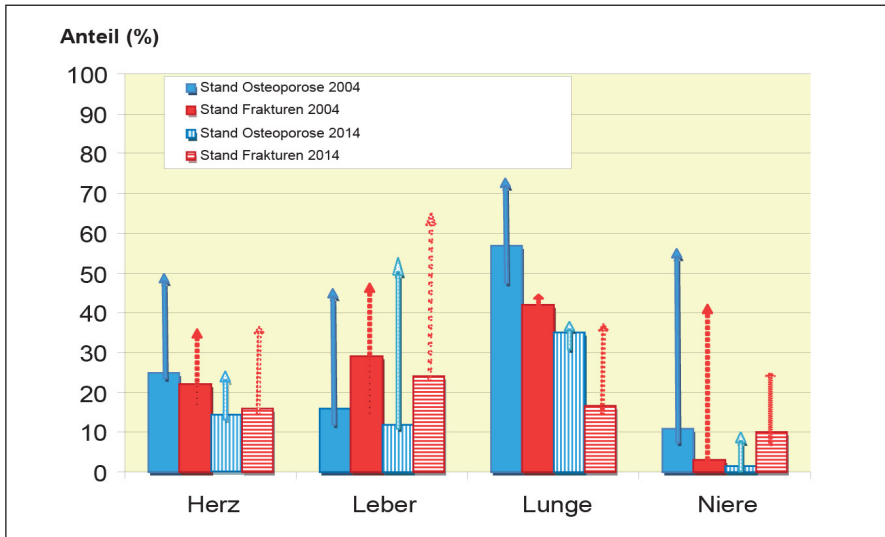
In Deutschland wurden seit 1963 127 974 (Stand 31.12.16) solide Organtransplantationen durchgeführt, wobei allein davon 3708 im Jahre 2016 stattfanden. Es entfielen auf die soliden Organe Niere 2094 (davon ~29% Lebendspende), Leber 888 (davon ~7% Lebend- und Dominospende),

Herz 297, Lunge 328, Pankreas 97 sowie auf den Dünndarm vier Transplantationen (1).

Die Transplantationsosteopathie (TO) spielt nicht nur aus medizinischer, sondern auch aus volkswirtschaftlicher Sicht eine bedeutende Rolle, zumal man vermuten

## Pathogenese

Die Entstehung der TO ist meist nicht auf einen singulären Risikofaktor zurückzuführen, sondern eher auf eine Kombination derselben (4). Die wichtigsten Risikofaktoren werden in den folgenden Abschnitten beleuchtet.



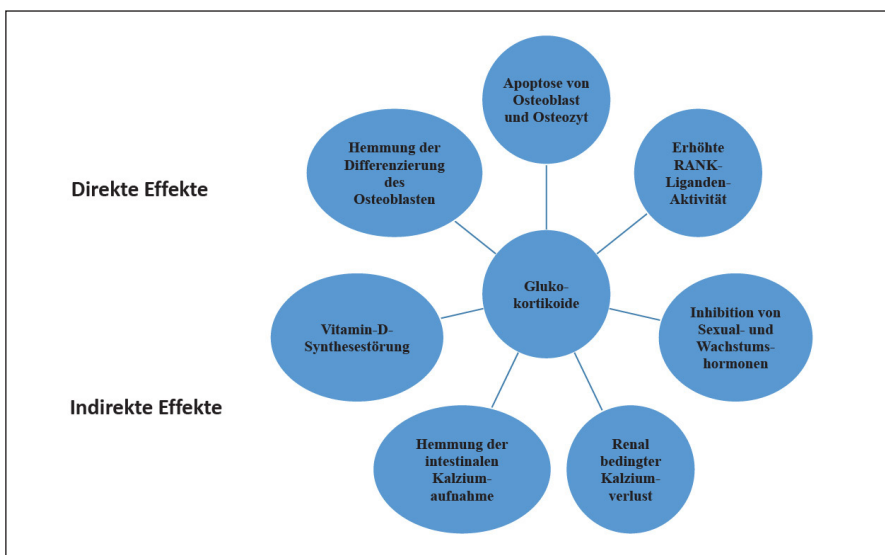
**Abb. 1** Prävalenz von Osteoporose und Frakturen nach soliden Organtransplantationen; mod. nach (3, 5)

**Fig. 1** Prevalence of osteoporosis and fractures after solid organ transplantations; adapted to (3, 5)

### Medikamente

An erster Stelle ist die Steroidtherapie zu nennen, die weiterhin eine wesentliche Säule nicht nur in der therapeutischen Frühphase nach Nierentransplantation darstellt. Dabei tritt die steroidinduzierte Knochenstörung einerseits unabhängig vom Alter und Geschlecht auf und andererseits wird der Schweregrad von der Höhe der Dosis und der Länge des Behand-

lungszeitraumes beeinflusst (3, 4, 13). Die Mechanismen der steroidinduzierten Knochenstoffwechselveränderungen beruhen auf direkten (knochenzellulären) und indirekten (hormonellen) Effekten (► Abb. 2). Dabei wird die trabekuläre Struktur des Knochens stärker als die Kortikalis geschädigt (4). Die wichtigste Prävention stellt die frühzeitige Reduktion bzw. das Absetzen der Steroidtherapie, soweit immunologisch vertretbar, dar, die zu einer signifikanten



**Abb. 2** Mechanismen der Glukokortikoidwirkung auf den Knochen (3, 4)

**Fig. 2** Effects of glucocorticoids on bone (3, 4)

31%-igen Verminderung des Frakturrisikos (HR 0,69 [0,59–0,81]) führt (14).

Als weiteres schädigendes Agens sind neben den Glukokortikoiden insbesondere die Kalzineurin-Inhibitoren (CNI, z. B. Ciclosporin, Tacrolimus) zu diskutieren, wenn dieser Fakt auch nicht ganz unumstritten ist. Im Tierversuch konnte eine Verstärkung der Knochenresorption durch CNI induziert sowie in älteren publizierten Transplantationsstudien (vor allem vor dem Jahr 2000) unter hohen CNI-Dosen gezeigt werden. In den neueren Studien konnte dieser Effekt jedoch nicht wirklich bestätigt werden. Als Ursache dafür ist wohl doch die neuerdings komplexere Pharmakotherapie zu vermuten, in der Steroidreduktion, Supplementation von aktiven Vitamin-D-Analoga und alternative Immunsuppressiva eine Rolle spielen (3, 4, 13).

Eine knochenprotektive Wirkung über die Hemmung der Osteoklastendifferenzierung wird jedoch den mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) zugeschrieben. Zumindest im Vergleich zu den CNI konnte unter Sirolimus eine geringere Knochenresorption verifiziert werden (15, 16).

Zu ergänzen ist, dass Azathioprin und Mycophenolsäure als knochenstoffwechselneutral klassifiziert werden können (3, 4, 13).

### Vor Transplantation bestehende Knochenstörung

Generell ist durch die chronische Niereninsuffizienz mit einer variierenden Therapiedauer (nicht nur der Dialysetherapie) von einer präexistierenden Knochenstoffwechselstörung auszugehen. Es manifestieren sich sowohl Veränderungen im Mineralstoffwechsel (Kalzium, Phosphat) als auch hormonell in der Parathormon-Vitamin-D-FGF23-Achse. Laborchemisch wird meistens nur zwischen einer Low- und einer High-turnover-Osteopathie anhand von Knochenmarkern (Parathormon, alkalische Phosphatase bzw. deren knochenspezifisches Isoenzym, tartratresistente saure Phosphatase „TRAP5b“) unterschieden, wobei man durchaus Patienten auch falsch klassifizieren kann. Denn diverse Medikamente, wie Phosphatbinder, Vitamin-D-Analoga, Vitamin-D-Rezeptor-

Aktivatoren und Kalziummimetika sowie die Kalziumzufuhr über das Dialysat und der Ernährungsstatus können den Knochenstoffwechsel wesentlich beeinflussen. Zur weiteren Diagnostik sollten wieder verstärkt Knochenbiopsie und Osteodensitometrie in Betracht gezogen werden (17).

Nach der Nierentransplantation kommt es zur Korrektur der Mineralien und der Hormone, die Serumspiegel von Kalzium und Vitamin D steigen kontinuierlich an, während die Phosphat-, Parathormon- und FGF23-Konzentrationen im Blut fallen. Jedoch bei bis zu 25% der Transplantierten sind Hyperparathyreoidismus und Hyperkalzämie fortbestehend, die dann klinische Probleme wie Weichteilverkalkungen, Hypophosphatämie, Hyperkalziurie und erhöhtes Frakturrisiko verursachen können und damit Morbidität und Mortalität verstärken (3, 4, 13, 18).

### Weitere Risikofaktoren

Ebenfalls sind höheres Lebensalter, weibliches Geschlecht, niedrige Knochendichte bei Messung nach Transplantation, Vitamin-D-Mangel, metabolische Azidose, vorliegende vertebrale Frakturen, Immobilität, Cholestase, Malnutrition, Diabetes mellitus, Hypogonadismus, Komedikationen (Protonenpumpenhemmern, Antikoagulantien) sowie ein Genussmittelabusus (Alkohol, Nikotin, Cola, Kaffee) als Einflussfaktoren zu berücksichtigen (3–5, 13, 19–22).

### Diagnostik und Leitlinien

Für die Etablierung einer spezifischen Therapie ist die Diagnose TO am leichtesten bei Vorliegen von Risikofaktoren wie positive Frakturanamnese (Wirbelkörper-, Schenkelhalsfrakturen), hohe Glukokortikoiddosis bei niedriger Knochendichte und dem persistierenden Hyperparathyreoidismus (Parathormon >130 ng/l nach drei Monaten Transplantation) zu stellen (17, 18, 20, 22, 23). Ansonsten lassen sich diverse laborchemische Knochenmarker zwar bestimmen, deren Bedeutung für eine Abschätzung des Frakturrisikos bisher aber nur unzureichend geklärt ist. In der Nephrologischen KDIGO-Leitlinie (17) wird da-

## KDIGO-Leitlinien mit Empfehlungsgrad (17)

- Mindestens wöchentliche Kontrolle von Kalzium und Phosphat nach Nierentransplantation bis stabile Werte (1B), dann zusammen mit Parathormon in regelmäßigen Abständen in Abhängigkeit von der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) kontrollieren (Not graded).
- Vitamin-D-Spiegel messen (2C) und korrigieren (2C).
- Osteodensitometrie bei Patienten mit Risikofaktoren für Osteoporose, um das Frakturrisiko zu messen und ggf. die Therapie zu ändern (2C).
- Therapieoptionen: Vitamin D, Alfacalcidol/ Kalzitriol oder Bisphosphonate bei niedriger Knochendichte und GFR  $\geq 30$  ml/min (2D).
- Knochenbiopsie zur Therapieführung in Betracht ziehen und nicht mehr vor dem Einsatz von Antiresorptiva wie Bisphosphonate (Not graded), d. h. bei:
  - inkonsistenten Laborwerten (Parathormonschwankung, Hyperkalzämie),
  - unerwarteten Frakturen,
  - Verdacht auf Osteomalazie,
  - erheblicher Abnahme der Knochendichte.
- Keine Empfehlungen ab 12 Monate nach Nierentransplantation, bei niedriger Knochendichte und GFR < 30 ml/min wie bei chronischer Niereninsuffizienz in den Stadien G4 und G5 (2C).

her insbesondere die Kontrolle des Verlaufs der Konzentrationen an Mineralien (Kalzium, Phosphat), des Parathormons und des Vitamin-D-Spiegels in den ersten Monaten nach Transplantation und in Abhängigkeit von der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) vorgeschlagen. Zur Therapieentscheidung sollte die alkalische Phosphatase berücksichtigt werden und bei unklaren Konstellationen (Labor, Knochendichte), unerwarteten Frakturen sowie Verdacht auf sekundäre Osteopathien ist die Knochenbiopsie zu empfehlen. Ob die Wertigkeit der Knochendichtemessung durch die Bestimmung des sogenannten „Knochen-trabekelscores“ aus der DXA-Messung heraus (24) die Risikodeterminierung verbessert, muss abgewartet werden. Die wesentlichsten Punkte der Nephrologischen KDIGO-Leitlinie (17) und die Indikationen zur Knochenbiopsie werden im Kasten auf dieser Seite übersichtlich zusammengefasst.

### Prävention

Prinzipiell sind gegen die TO genauso wie bei anderen Osteopathien zuerst supportive Maßnahmen zur Vermeidung eines erhöhten Risikos für einen Knochenmasserverlust einzusetzen. Dazu gehören eine entsprechende Ernährung, ein Azidoseaus-

gleich, eine ausreichende Versorgung mit Kalzium und Vitamin D, die Verhinderung eines Missbrauchs von Genussmitteln, insbesondere Nikotinabusus, sowie die ausreichende körperliche Bewegung (20). Auf die Möglichkeit der Steroidreduktion (14) wurde bereits eingegangen. Falls nach der Transplantation eine milde Hypophosphatämie festgestellt wird, sollte diese nicht durch Phosphatsupplemente ausgeglichen werden, da sich das Risiko für eine daraus resultierende Hypokalzämie und eine Nephrokalzinose erhöht (25).

### Therapeutische Maßnahmen

Nach erfolgter Nierentransplantation ist in den ersten zwei bis drei Monaten leitliniengemäß (17) sowohl die Nierenfunktion als auch der Knochenmineralhaushalt zu kontrollieren. Aufgrund des erhöhten Infektionsrisikos und möglicher medikamentöser Nebenwirkungen durch Immunsuppressiva, Antibiotika, Antimykotika, Virostatika u. a. m. ist für diese Zeit am ehesten die stringente Einhaltung präventiver Maßnahmen auch bezüglich der Vermeidung einer steroidinduzierten Osteoporose vorzuschlagen. Bei frakturgefährdeten Risikopatienten sollte in dieser Zeit eine Osteo-

**Tab. 1** Überblick über die Effekte der Therapieoptionen (25–32, 34–39)

**Table 1** Overview of therapy options (25–32, 34–39)

Therapieoption	Lumbaler Knochen-dichteanstieg	Femoraler Knochen-dichteanstieg	Relatives Frakturrisiko
Natives Vitamin D	kein Effekt	kein Effekt	kein Effekt
Aktives Vitamin D	0–2,1 % (vs. Placebo: –3,2 %)	0–4,8 % (vs. Placebo: –3,8 %)	kein Effekt
Bisphosphonate	0–0,8 % (vs. Placebo: –6,5 %)	0–0,6 % (vs. Placebo: –9 %)	kein Effekt
Teriparatid	kein Effekt	kein Effekt	nicht untersucht
Cinacalcat	0,6–4,9 %	2,2–2,5 %	nicht untersucht
Parathyreoidektomie	8,6–9,5 %	4,0–9,5 %	nicht untersucht (32 % Senkung bei Dia-lysepatienten)
Denosumab	4,6 %	1,9 %	nicht untersucht

densitometrie und die Abschätzung, wie lange und in welcher Dosierung die Steroidtherapie fortgesetzt werden muss, erfolgen. Eine spezifische Therapie ist dann bei einer längerdauernde Steroidtherapie (siehe Kasten auf dieser Seite) und/oder bei Vorliegen von Risikofaktoren (s.o.) notwendig. Im Folgenden soll auf die einzelnen Therapieoptionen eingegangen werden.

### DVO-Behandlungsrichtlinie bei einer Therapie mit Glukokortikoiden (20)

Eine medikamentöse Therapie wird bei einer Hochdosis-Therapie mit oralen Glukokortikoiden in einer Tagesdosis von  $\geq 7,5$  mg Prednisolonäquivalent empfohlen, wenn diese bereits für drei oder mehr Monate durchgeführt wurde oder wenn bei Beginn der Therapie absehbar ist, dass die orale Glukokortikoidtherapie länger als drei Monate andauern wird, und wenn entweder gleichzeitig ein T-Score von  $-1,5$  oder geringer an der LWS oder dem Gesamtfemur oder dem Femurhals vorliegt, oder wenn eine oder mehrere niedrigtraumatische Wirbelkörperfrakturen nach definierten Kriterien oder multiple periphere Frakturen ( $>3$ ) vorliegen. Drei Monate nach Beginn einer hochdosierten oralen Glukokortikoidtherapie sollte eine Reevaluation erfolgen.

### Vitamin D

Ein Vitamin-D-Mangel liegt nach Transplantation immer noch sehr oft vor (4, 25, 26) und ist medikamentös auszugleichen (17), da es unter der Applikation von Kalzium und nativem Vitamin D zu einer Abschwächung des sekundären Hyperparathyroidismus (27) und bei Kalzium in Kombination mit aktivem Vitamin D (Kalzitriol, Alfacalcidol, Paricalcitol) additiv auch zu einer Erhöhung der Knochendichte (25, 26, 28, 29) kommen kann. Eine Frakturrisikoreduktion konnte jedoch bisher nicht nachgewiesen werden (4, 25, 26).

### Bisphosphonate

In einer kürzlich publizierten Metaanalyse (30) ergeben sich für die Bisphosphonate, insbesondere für die oral verabreichte Alendronsäure, gegenüber Placebo signifikant höhere Knochendichtewerte sowohl lumbal als auch femoral in einer zwölfmonatigen Behandlung nach Nierentransplantation. Jedoch konnte für diese Therapieoption keine Senkung des Frakturrisikos nachgewiesen werden. Ebenfalls sind in der Langzeitbehandlung und bei Langzeit-Nierentransplantierten die Daten für den Einfluss auf die Knochendichte eher heterogen und es besteht außerdem das Risiko der Entstehung einer Low-turnover-Osteopathie (25, 26). Ergänzend ist zu erwähnen, dass Bisphosphonate bei einer GFR  $< 30$  ml/min kontraindiziert sind.

### Teriparatid

Der Einsatz von Teriparatid bleibt momentan nur für Patienten mit Hypokalzämie, niedrigem Parathormonspiegel (z. B. nach Parathyreoidektomie während der Dialysetherapie) und histologisch bestätigter Low-turnover-Osteopathie eine Option (4, 31, 32).

### Kalzitonin

Studien, die Kalzitonin als Therapeutikum untersucht haben, sind ziemlich rar. Tendenziell weisen diese aber auf eine Steigerung der Knochendichte hin (4, 29). Weil aber nach Nierentransplantation eine erhöhte Malignitätsrate bekannt ist, ist eine Gabe von Kalzitonin, welches per se das Malignitätsrisiko steigert, indiskutabel (33).

### Kalzimimetika

Cinacalcat ist in mehreren „Transplant“-Studien mit eher kleineren Teilnehmerzahlen untersucht worden, wobei vor allem der persistierende Hyperparathyroidismus und die Hyperkalzämie kontrolliert gesenkt werden konnten. Die GFR wird dabei nicht beeinträchtigt und das Serumphosphat steigt leicht an. Die Daten bezüglich eines Anstieges der Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des Schenkelhalses unter Cinacalcat sind jedoch nicht immer signifikant positiv (25, 26). In einer aktuellen retrospektiven Analyse (34) ergibt sich außerdem auch kein Hinweis für eine Senkung des Frakturrisikos, eine prospektive Studie fehlt leider.

Grundsätzlich muss aber darauf hingewiesen werden, dass Cinacalcat ausschließlich zur Therapie der High-turnover-Osteopathie bei einem persistierenden Hyperparathyroidismus mit Neigung zur Hyperkalzämie eingesetzt werden sollte, da die Knochenneubildung gehemmt wird (35). Problematisch kann es werden, wenn vor Nierentransplantation bereits eine Cinacalcat-Behandlung erfolgt, weil diese häufig nach Nierentransplantation fortgesetzt werden muss (25). Wichtig ist daher, zu wissen, dass dessen Einsatz bei Nierentransplantierten formal ein „Off-Label-Use“ darstellt und dementsprechend bei

den Leistungsträgern beantragt werden sollte.

### Parathyreidektomie

Vor der Einführung von Cinacalcet gab es zur Behandlung des persistierenden Hyperparathyreoidismus nur die chirurgische Parathyreidektomie als einzige Therapieoption, wobei in einer kleinen Studie mit 14 Patienten nach Nierentransplantation ein positiver Effekt auf die Knochendichte nachgewiesen wurde (36). Dagegen wurde der Einfluss auf das Frakturrisiko bei Nierentransplantantierten nicht spezifisch untersucht, jedoch konnte für Dialysepatienten eine Reduktion der Frakturhäufigkeit nach Parathyreidektomie gezeigt werden (37).

In einer aktuellen prospektiven Vergleichsstudie über zwölf Monate waren nach chirurgischer subtotaler Parathyreidektomie die Parathormonsenkung effektiver und der Anstieg der femoralen Knochendichte signifikant im Vergleich zu Cinacalcet (35). Außerdem ist die chirurgische Option kosteneffektiver, wenn die Cinacalcet-Therapie länger als 14 Monate läuft (35), zumal nach deren Absetzen mit einem Reboundphänomen gerechnet werden muss (25).

### Denosumab

Ein neues Konzept in der Behandlung der TO stellt möglicherweise die RANK-Ligandenblockade mittels des monoklonalen Antikörpers Denosumab dar. Bonani et al. (38, 39) veröffentlichte 2016 zum ersten Mal dessen Anwendung in einer offenen, prospektiv randomisierten Studie über zwölf Monate in inzidenten (de novo) nierentransplantierten Patienten (n=90). Diese Therapie führte zu einer signifikanten Erhöhung der Knochendichte an allen gemessenen Arealen sowie zu einem Abfall der Serummarker für die Knochenformation und Knochenresorption, inklusive des Parathormons, im Vergleich zu Placebo. Die Nierentransplantatfunktion bleibt dabei stabil (38). Bei 24 Patienten aus dieser Studie wurde additiv eine hochauflösende periphere quantitative Computertomografie an der Tibia und am Radius durchgeführt. Knochenqualitativ zeigte sich allerdings

### Fazit

Die Transplantationsosteopathie ist eine nicht zu unterschätzende Komplikation nach Nierentransplantation und geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Neben den Präventivmaßnahmen gibt es kein generelles Konzept in der Behandlung der TO. Eine engmaschige laborchemische Diagnostik nach Nierentransplantation ist unumgänglich, bei konträren Ergebnissen, die eine Therapieentscheidung erschweren, ist momentan die Knochenbiopsie das entscheidende diagnostische Tool. Bei frakturgefährdeten Patienten empfehlen sich in den ersten zwölf Monaten mehrere Therapieoptionen, dazu zählen Vitamin D, Alendronsäure (cave GFR) und Denosumab. Bei persistierendem Hyperparathyreoidismus sind sowohl Cinacalcet als auch die chirurgische subtotale Parathyreidektomie weitere Therapiemöglichkeiten.

nur eine Verbesserung der totalen und kortikalen volumetrischen Knochendichte (Tibia > Radius) sowie der Knochensteifigkeit insbesondere an der Tibia (39). Frakturanalysen liegen derzeit noch nicht vor.

In ►Tabelle 1 wird ein Gesamtüberblick über die nachgewiesenen Effekte der möglichen Therapieoptionen auf die Knochendichte und die Frakturrate gegeben. Dazu wurden auch die angegebenen Quellen aus den in diesem Manuskript erwähnten Reviewartikeln (4, 25, 26) unabhängig vom Studiendesign soweit wie möglich berücksichtigt.

### Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Deutsche Stiftung Organspende (DSO). Jahresbericht 2016. [https://www.dso.de/uploads/tx\\_dsodl/JB\\_2016\\_Web.pdf](https://www.dso.de/uploads/tx_dsodl/JB_2016_Web.pdf)
2. Maalouf N, Shane E. Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (4): 2456–2465.
3. Kulak CA, Borba VZ, Junior JK, Custodio MR. Bone disease after transplantation: osteoporosis and fractures risk. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014; 58 (5): 484–492.

4. Lan G, Xie X, Peng L et al. Current status of research on osteoporosis after solid organ transplantation: pathogenesis and management. *BioMed Res Int* 2015; ID: 413169.
5. Cohen A, Sambrook P, Shane E. Management of bone loss after organ transplantation. *J Bone Miner Res* 2004; 19 (12): 1919–1932.
6. Luaces M, Crespo Leiro MG, Paniagua Martin MJ et al. Bone fractures after cardiac transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39 (7): 2393–2396.
7. Hariman A, Alex C, Heroux A, Camacho P. Incidence of fractures after cardiac and lung transplantation: A single center experience. *J Osteoporos* 2014; ID: 573041.
8. Fahrleitner-Pammer A, Piswanger-Soelkner JC, Pieber TR et al. 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 (7): 1335–1344.
9. Premaor MO, Das TK, Debiram I et al. Fracture incidence after liver transplantation: results of a 10-year audit. *Q J Med* 2011; 104 (7): 599–606.
10. Kaemmerer D, Schmidt B, Lehmann G et al. Monthly ibandronate for the prevention of bone loss in patients after liver transplantation. *Transplant Proc* 2012; 44 (5): 1362–1367.
11. Ferro CJ, Arnold J, Bagnall D et al. Fracture risk and mortality post-kidney transplantation. *Clin Transplant* 2015; 29 (11): 1004–1012.
12. Helenius I, Remes V, Salminen S et al. Incidence and predictors of fractures in children after solid organ transplantation: A 5-year prospective, population-based study. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (3): 380–387.
13. Epstein S, Stuss M. Transplantation osteoporosis. *Pol J Endocrinol* 2011; 62 (5): 472–485.
14. Nikkel LE, Mohan S, Zhang A et al. Reduced fracture risk with early corticosteroid withdrawal after kidney transplant. *Am J Transplant* 2012; 12 (3): 649–659.
15. Campistol JM, Holt DW, Epstein S et al. Bone metabolism in renal transplant patients treated with cyclosporine or sirolimus. *Transplant Int* 2005; 18 (9): 1028–1035.
16. Westenfeld R, Schlieper G, Wöltje M et al. Impact of sirolimus, tacrolimus and mycophenolat mofetil on osteoclastogenesis – implications for post-transplantation bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (12): 4115–4123.
17. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017; 7 (1): 1–59.
18. Perrin P, Caillard S, Javier RM et al. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 (10): 2653–2663.
19. Cunningham J. Posttransplantation bone disease. *Transplantation* 2005; 79 (6): 629–634.
20. DVO Leitlinie Osteoporose 2014. Dachverband der osteologischen Fachgesellschaften (DVO). [www.dv-osteologie.de](http://www.dv-osteologie.de)
21. Brandenburg VM, Kettler M, Heussen N et al. Lumbar bone mineral density in very long-term renal transplant recipients: Impact of circulating sex hormones. *Osteoporos Int* 2005; 16 (12): 1611–1620.

22. Jimenez S, Marcen R, Vaamonde C et al. Bone fractures and lumbar mineral density after renal transplantation. A long-term cross-sectional study. *Clin Transplant* 2016; 30: 131–137.
23. Cruz DN, Wysolmerski JJ, Brickel HM et al. Parameters of high turnover predict bone loss in renal transplant patients: A longitudinal study. *Transplantation* 2001; 72 (1): 83–88.
24. Naylor KL, Lix M, Hans D et al. Trabecular bone score in kidney transplant recipients. *Osteoporos Int* 2016; 27 (3): 1115–1121.
25. Taweasedt PT, Disthabanchong S. Mineral and bone disorder after kidney transplantation. *World J Transplant* 2015; 5 (4): 231–242.
26. Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP et al. Management of mineral and bone disorder after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21 (4): 389–403.
27. Wissing KM, Broeders N, Moreno-Reyes R et al. A controlled study of vitamin D3 to prevent bone loss in renal-transplant patients receiving low doses of steroids. *Transplantation* 2005; 79 (1): 108–115.
28. Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY et al. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates post-transplant bone loss. *Transplantation* 2004; 78 (8): 1233–1236.
29. El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M et al. A prospective randomized study for prevention of postrenal transplantation bone loss. *Kidney Int* 2005; 67 (5): 2039–2045.
30. Wang J, Yao M, Xu J et al. Bisphosphonates for prevention of osteopenia in kidney-transplant recipients: a systematic review of randomized controlled trials. *Osteoporos Int* 2016; 27 (5): 1683–1690.
31. Cejka D, Benesch T, Krestan C et al. Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8 (9): 1864–1870.
32. Nogueira EL, Costa AC, Santana A et al. Teriparatide efficacy in the treatment of severe hypocalcemia after kidney transplantation in parathyroidectomized patients: a series of five case reports. *Transplantation* 2011; 92 (3): 316–320.
33. Rote Hand Brief Calcitonin vom 15.08.2012. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2012/20120815.pdf>
34. Perrin P, Kiener C, Javier RM et al. Recent changes in chronic kidney disease-mineral and bone disorders (CKD-MBD) and associated fractures after kidney transplantation. *Transplantation* 2017; 101 (8): 1897–1905.
35. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV et al. A randomized study comparing parathyroidectomy with cinacalcet for treating hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27 (8): 2487–2494.
36. Collaud S, Staub-Zähner T, Trombetti A et al. Increase in bone mineral density after successful parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation. *World J Surg* 2008; 32 (8): 1795–1801.
37. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A et al. Fracture risk after parathyroidectomy in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (8): 2401–2407.
38. Bonani M, Frey D, Brockmann J et al. Effect of twice-yearly denosumab on prevention of bone mineral density loss in de novo kidney transplant recipients: A randomized controlled trial. *Am J Transplant* 2016; 16 (6): 1882–1891.
39. Bonani M, Meyer U, Frey D et al. Effect of denosumab on peripheral compartmental bone density, microarchitecture and estimated bone strength in de novo kidney transplant recipients. *Kidney Blood Press Res* 2016; 41 (5): 614–622.