

Aus der Klinik für Nephrologie der
Universitätsklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. L. Christian Rump

**Effekte des Bisphosphonats Ibandronat
auf Knochendichte und Nierenfunktion bei Patienten
nach allogener Nierentransplantation**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Kirsten Imig

2009

Als Inauguraldissertation gedruckt
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. L. Christian Rump
Korreferent: Prof. Dr. med. Matthias Schott

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	4
2	FRAGESTELLUNG DER ARBEIT	12
3	PATIENTEN UND METHODEN	13
3.1	Studienaufbau.....	13
3.2	Beschreibung des Patientenkollektivs.....	15
3.3	Die Gabe von Ibandronat	16
3.4	Klinische Messgrößen und Laborparameter	17
3.5	Statistik.....	18
4	ERGEBNISSE	19
4.1	Effekte von Ibandronat auf die Knochendichte, Ergebnisse der Therapie- und Kontrollgruppe im Vergleich	19
4.1.1	Übersicht über die im Rahmen der Studie erhobenen Messwerte.....	19
4.1.2	Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bezüglich der Werte der ersten Knochendichtemessung	21
4.1.2.1	Lendenwirbelsäulenbereich.....	21
4.1.2.2	Femurhalsbereich.....	21
4.1.3	Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte in der Therapiegruppe.....	22
4.1.3.1	Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich	22
4.1.3.2	Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte im Femurhalsbereich	23
4.1.4	Natürlicher Verlauf der Knochendichte in der Kontrollgruppe	23
4.1.4.1	Natürlicher Verlauf der Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich.....	23
4.1.4.2	Natürlicher Verlauf der Knochendichte im Femurhalsbereich.....	24
4.1.5	Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bezüglich der Werte der zweiten Knochendichtemessung	25
4.1.5.1	Lendenwirbelsäulenbereich.....	25
4.1.5.2	Femurhalsbereich.....	25

4.2	Untergruppenanalyse: Effekte von Ibandronat auf die Knochendichte unter Berücksichtigung der Steroideinnahme	26
4.2.1	Übersicht über die im Rahmen der Studie erhobenen Messwerte unter Berücksichtigung der Steroideinnahme.....	26
4.2.2	Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bezüglich der ersten Dichtewerte unter Berücksichtigung der Steroideinnahme.....	28
4.2.2.1	Lendenwirbelsäulenbereich.....	28
4.2.2.2	Femurhalsbereich.....	29
4.2.3	Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte in der Therapiegruppe unter Berücksichtigung der Steroidmedikation	31
4.2.3.1	Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich unter Berücksichtigung der Steroidmedikation.....	31
4.2.3.2	Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte im Femurhalsbereich unter Berücksichtigung der Steroidmedikation	32
4.2.4	Natürlicher Verlauf der Knochendichte in der Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Steroidmedikation.....	33
4.2.4.1	Natürlicher Verlauf der Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich in der Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Steroidmedikation	33
4.2.4.2	Natürlicher Verlauf der Knochendichte im Femurhalsbereich in der Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Steroidmedikation.....	34
4.2.5	Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bezüglich der zweiten Dichtemessung unter Berücksichtigung der Steroidmedikation.....	35
4.2.5.1	Lendenwirbelsäulenbereich.....	35
4.2.5.2	Femurhalsbereich.....	36
4.3	Untergruppenanalyse: Effekte von Ibandronat auf die Knochendichte unter Berücksichtigung des Geschlechts	38
4.3.1	Übersicht über die im Rahmen der Studie erhobenen Messwerte unter Berücksichtigung des Geschlechts.....	38
4.3.2	Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bezüglich der ersten Dichtemessung unter Berücksichtigung des Geschlechts	40
4.3.2.1	Lendenwirbelsäulenbereich.....	40
4.3.2.2	Femurhalsbereich.....	41
4.3.3	Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte in der Therapiegruppe unter Berücksichtigung des Geschlechts.....	42
4.3.3.1	Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich unter Berücksichtigung des Geschlechts	42
4.3.3.2	Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte im Femurhalsbereich unter Berücksichtigung des Geschlechts.....	43
4.3.4	Natürlicher Verlauf der Knochendichte in der Kontrollgruppe unter Berücksichtigung des Geschlechts	44
4.3.4.1	Natürlicher Verlauf der Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich in der Kontrollgruppe unter Berücksichtigung des Geschlechts.....	44

4.3.4.2	Natürlicher Verlauf der Knochendichte im Femurhalsbereich in der Kontrollgruppe unter Berücksichtigung des Geschlechts	45
4.3.5	Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bezüglich der 2. Dichtemessung unter Berücksichtigung des Geschlechts.....	46
4.3.5.1	Lendenwirbelsäulenbereich.....	46
4.3.5.2	Femurhalsbereich.....	47
4.4	Untergruppenanalyse: Effekte von Ibandronat auf die Knochendichte mit Unterscheidung von kurz- und langzeittransplantierten Patienten	48
4.4.1	Übersicht über die im Rahmen der Studie erhobenen Messwerte mit Unterscheidung von kurz- und langzeittransplantierten Patienten	48
4.4.2	Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bezüglich der 1. Dichtemessung mit Unterscheidung von kurz- und langzeittransplantierten Patienten.....	50
4.4.2.1	Lendenwirbelsäulenbereich.....	50
4.4.2.2	Femurhalsbereich.....	51
4.4.3	Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte in der Therapiegruppe bei kurz- und langzeittransplantierten Patienten	52
4.4.3.1	Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich bei kurz- und langzeittransplantierten Patienten	52
4.4.3.2	Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte im Femurhalsbereich bei kurz- und langzeittransplantierten Patienten	53
4.4.4	Natürlicher Verlauf der Knochendichte in der Kontrollgruppe bei kurz- und langzeittransplantierten Patienten	54
4.4.4.1	Natürlicher Verlauf der Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich in der Kontrollgruppe bei kurz- und langzeittransplantierten Patienten.....	54
4.4.4.2	Natürlicher Verlauf der Knochendichte im Femurhalsbereich in der Kontrollgruppe bei kurz- und langzeittransplantierten Patienten	55
4.4.5	Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bezüglich der 2. Dichtemessungen bei kurz- und langzeittransplantierten Patienten	56
4.4.5.1	Lendenwirbelsäulenbereich.....	56
4.4.5.2	Femurhalsbereich.....	57
4.5	Laborparameterverlauf in der Therapie- und Kontrollgruppe	59
4.6	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	61
5	DISKUSSION.....	62
6	Literaturangaben.....	69

1 Einleitung

Es ist bekannt, dass auch nach erfolgreicher Nierentransplantation bei vielen Patienten die Knochendichte im deutlich osteopenischen Bereich liegt. Kurzzeitstudien beschrieben einen schnellen und signifikanten Knochendichteverlust vor allem im ersten Jahr nach Transplantation, welcher durchschnittlich bei 5% lag (1-4). Longitudinale Studien von stabilen Langzeittransplantierten gaben einen jährlichen Knochendichteverlust von 1,7% in der Lendenwirbelsäule (LWS) an (5). Auch noch viele Jahre nach Transplantation bestanden niedrige Dichtewerte, wenn sie auch nicht mehr in dem Maße wie im ersten Jahr nach Transplantation sanken (6). In einer Studie mit 59 nierentransplantierten Patienten, deren Transplantation durchschnittlich 8,5 +/- 3,1 Jahre zurücklag, war bei 31 Patienten eine Osteoporose festzustellen (7). Laut WHO spricht man bei einem T-Score von -1 bis -2,5 von einer Osteopenie und bei einem T-Score unter -2,5 von einer Osteoporose (nähere Erläuterungen zur Bedeutung des T-Score siehe unten), (8). Von 124 Patienten, die sich im Durchschnitt 55,6 +/- 4,6 Monate nach Nierentransplantation befanden, wurde in einer weiteren Arbeit bei 37% der Patienten in der Wirbelsäule und bei 56% im Femurbereich eine Osteoporose beobachtet (9).

Zur Abschätzung der Knochendichte hat sich die Dual Energie X-Ray-Absorptiometrie (DXA) als Goldstandard durchgesetzt. Einige Autoren belegten den direkten Zusammenhang zwischen niedrig ermittelten Knochendichtewerten und Frakturrisiko (10-13). Mithilfe einer Röntgenröhre als Strahlenquelle wird ein hoher Photonenfluss zweier unterschiedlicher diskreter Energien (38 und 70 keV) erzeugt. Die DXA wird üblicherweise in dorsoventralem Strahlengang durchgeführt, die Strahlen werden also am liegenden Patienten vom Rücken her durch den Körper nach ventral gesandt.

Vorteile dieser Methode sind eine sehr geringe Strahlenbelastung (pro Messung/Messort: 10-100 μSv), eine hohe Bildauflösung, kurze Messzeit (pro Messort ca. 5-10 Minuten) und im Vergleich zu älteren Methoden (zum Beispiel der DPA: Dual-Photon-Absorptiometrie) verbesserte Präzision. Standardmesspunkte sind linker proximaler Femur und zweiter bis vierter Lendenwirbelsäulenkörper (LWS 2-4).

Rechnergestützt wird nach Absorption der Strahlung auf dem Weg durch den Körper der Knochenmineralgehalt (BMC: bone mineral content) ermittelt, der weitgehend dem gemessenen Hydroxylapatitgehalt des Knochens entspricht. Er wird in Gramm in Bezug auf die zweidimensional projizierte Fläche angegeben: es ergibt sich die bone mass density (BMD) in g/cm^2 .

Zusätzlich wird in der Regel der T-Score ermittelt, der einen Standardabweichungswert im Vergleich zu der Knochendichte einer gesunden, jungen Erwachsenenbevölkerung im Alter von 25 bis 40 Jahren darstellt. Zur Ermittlung des Z-Scores wird die gemessene Knochendichte mit einer gleichaltrigen und geschlechtsspezifischen Population verglichen.

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze für die Pathogenese der oben genannten Veränderungen des Knochenstoffwechsels bei nierentransplantierten Patienten: so spielt der Zustand des Knochens vor der Transplantation eine entscheidende Rolle. Schon zum Transplantationszeitpunkt kann eine Osteitis fibrosa, eine Osteomalazie, ein adynamisches Knochenleiden oder gemischte Läsionen vorliegen. Die vorherige Einnahme von Steroiden oder anderen Immunsuppressiva, sowie die Medikamentenbehandlung mit Vitamin D-Analoga, Calcium und Antikonvulsiva sind von Bedeutung, ebenso Immobilisation, Mangelernährung und gonadaler Status.

Nach erfolgreicher Nierentransplantation kommt es zu einer starken Beeinflussung des Knochenstoffwechsels, die vor allem mit der Einnahme von Steroiden, die gerade im ersten Jahr nach Nierentransplantation üblicherweise recht hoch ist, in Zusammenhang steht (1,3,4). Steroide hemmen die Knochenbildung und fördern den Knochenabbau. Dabei wirken sie über eine Inhibierung der Osteoblasten und Osteozyten, sowie eine Aktivierung der Osteoklasten. Weiterhin wird die intestinale Calciumresorption verringert und die renale Ausscheidung erhöht (14,15). Indirekt wird über eine Hemmung der Gonadotropin- und ACTH-Ausschüttung der günstige

Effekt der Östrogene und Androgene auf den Knochen herabgesetzt (16,17). Unbestritten ist die Tatsache, dass Glucokortikoide eine sekundäre Osteoporose sowohl bei nicht organtransplantierten Patienten (15,18,19), als auch bei organtransplantierten Patienten bewirken können (20-22).

Auch andere Immunsuppressiva können den Knochenstoffwechsel beeinflussen. Vorliegende Daten zu Cyclosporin A (CsA) waren oftmals widersprüchlich: in tierexperimentellen Studien wurde ein starker Knochenumbau mit auffälligem Knochendichteverlust, beziehungsweise die Bildung einer kortikalen und trabekulären Osteopenie unter Cyclosporin A-Gabe festgestellt (23,24). In zwei Studien an nierentransplantierten Patienten wurde jedoch ein positiver Effekt auf die Knochendichte unter Cyclosporin A-Therapie beobachtet (25,26).

Bezüglich anderer Immunsuppressiva liegen lediglich tierexperimentelle Daten hinsichtlich einer möglichen Beeinflussung des Knochenstoffwechsels vor: in einer Studie wurden hohe Tacrolimusdosen mit einer stärkeren Osteopenieausbildung assoziiert (23). Mycophenolatmofetil (MMF) schien keinen Knochenabbau zu bewirken, ebenso wenig Azathioprin (27).

Trotz guter Transplantatfunktion bleibt nicht selten ein Hyperparathyreoidismus mit seinem calciummobilisierenden Effekt auf den Knochen bestehen (28). Vor allem das Ausmaß des Parathormon (PTH)-Niveaus vor der Transplantation scheint entscheidend für die Persistenz eines sekundären Hyperparathyreoidismus nach Transplantation zu sein. Autonome Muster einer PTH-Sekretion werden für diesen Effekt verantwortlich gemacht (28,29).

Klinisch ist die gesteigerte Frakturgefahr der Patienten von entscheidender Bedeutung. Verschiedene Autoren berichteten über eine Frakturprävalenz von 7-60% nach Nierentransplantation (7,9,30-32). Damit ist das Frakturrisiko dieser Patienten deutlich höher als das der Allgemeinbevölkerung; ebenso ist es höher als bei Patienten unter Hämodialyse (33,34). Vor allem drei bis sechs Monate nach erfolgreicher Nierentransplantation scheint das Risiko einer Fraktur am höchsten zu sein (35). Besondere Risikogruppen mit stärkerer Frakturgefährdung bilden Frauen, vor allem in der Postmenopause, Diabetiker, Patienten mit langer Dialysedauer, ältere und langzeittransplantierte Patienten (34-36).

Es gibt verschiedene therapeutische Ansätze, die den pathologischen Knochenstoffwechsel nach erfolgreicher Nierentransplantation verbessern sollen. Neben der Verabreichung von Calcium, Calcitonin oder Vitamin D-Analoga kommen auch Bisphosphonate zum Einsatz.

Bisphosphonate sind Analoga des endogenen Pyrophosphats, bei denen der Sauerstoff der P-O-P-Bindung durch Kohlenstoff ersetzt ist (P-C-P-Bindung). Entscheidend für die Wirksamkeit der Bisphosphonate ist die hohe Affinität zu Knochenoberflächenstrukturen, insbesondere im Bereich der Resorptionslakunen, zwischen Osteoklasten und der arrodieren Knochenoberfläche. Eine Hemmung der Osteoklasten und eine Reaktivierung der supprimierten Osteoblasten führen zu einer positiven Bilanz der Knochenmasse. Experimentelle Studien legen dabei die genauen Wirkungsmechanismen dar (37-50): der Einbau der Bisphosphonate in die Hydroxylapatitkristalle und Knochenmatrix bewirkt eine verminderte Auflösbarkeit der Knochensubstanz und Veränderungen des Mineralisationsprozesses. Osteoklastenvorläufer werden vermindert rekrutiert und fusioniert. Nitrogenhaltige Bisphosphonate wirken vor allem über eine Hemmung von Schlüsselenzymen des Mevalonsäurezyklus, nicht-nitrogenhaltige Bisphosphonate hingegen über eine Beeinflussung des ATP-Stoffwechsels. In beiden Fällen kommt es zur Induktion der Apoptose und Verkürzung der osteoklastären Lebensdauer, wahrscheinlich in Verbindung mit einer gleichzeitigen Verlängerung der Osteoblastenlebensdauer. Osteoblasten sollen zusätzlich zur Produktion von Hemmfaktoren auf die Osteoklasten angeregt werden. Die osteoblastäre Synthese von Kollagen Typ I wird gesteigert. Zahlreiche Zytokine, Interleukin-1 und -6, proteolytische Enzyme sowie die Produktion von Prostaglandin E₂ werden gehemmt. Spezifische Marker des Knochenumsatzes (Knochenresorptionsmarker: C-terminales Telopeptid des Kollagens, Knochenbildungsmarker: Osteokalzin) sinken dosisabhängig. Weiterhin wurde eine Beeinflussung afferenter Nervenfasern an den Nervenendigungen im Knochen mit Hemmung der Freisetzung von Neuropeptiden und Neuromodulatoren nachgewiesen.

Ibandronat ist ein nitrogenhaltiges Bisphosphonat der neueren Generation. Die orale Bioverfügbarkeit von Ibandronat ist, wie bei den anderen Bisphosphonaten auch, recht gering und wird bei 0,63% angegeben (51). Von der in den systemischen Kreislauf gelangten Dosis erreichen 40-50% den Knochen, der Rest wird unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die Verteilung erfolgt sehr rasch, innerhalb von 3 bis 8 Stunden beträgt die Plasmakonzentration lediglich 10% der maximalen Dosis. Die Plasmaproteinbindung wird mit 87% bei therapeutischer Dosierung angegeben. Das Verteilungsvolumen von Ibandronat wird nach intravenöser Verabreichung auf mehr als 90 L geschätzt. Dies legt eine weite Verteilung im Körper nahe. Weniger als 2% werden im Weichteilgewebe abgelagert. Es erfolgt aufgrund der stabilen P-C-P-Verbindung kein metabolischer Abbau. Die Halbwertszeit im Knochen beträgt tierexperimentellen Arbeiten zufolge 400-500 Tage, so dass Ibandronat über viele Jahre im Knochen präsent bleibt (52). Ibandronat wird nicht über bekannte renale aktive Transportsysteme ausgeschieden; eine tierexperimentelle Studie legte nahe, dass es ein anderes alternatives Sekretionssystem selektiv für Bisphosphonate gebe, welches an der Exkretion beteiligt ist (53). Beim Menschen erreicht die Clearance von Ibandronat nicht die glomeruläre Filtrationsrate von 120 ml/min. Letztendlich bleibt es unklar, wie die renale Elimination genau erfolgt.

Die Clearance von Bisphosphonaten ist abhängig von der Nierenfunktion. Bei normaler Nierenfunktion ist sie unabhängig von Dosis und Verabreichungsmethode, sie nimmt jedoch bei Patienten mit eingeschränkter renaler Funktion ab. Bei höhergradiger Niereninsuffizienz (Kreatinin Clearance <30 mL/min) ist die systemische Exposition von Ibandronat erhöht und eine Dosisanpassung ist erforderlich.

Im Allgemeinen sind Bisphosphonate gut verträglich, die Nebenwirkungen sind vorhersehbar und gut beherrschbar (54). Darunter fallen Akute- Phase- Reaktionen, die Calcium- und Phosphatkonzentration im Serum kann geringfügig sinken.

Bisphosphonate finden einen weiten Einsatz in der Tumorthherapie. Sie stellen die Standardbehandlung einer tumorinduzierten Hyperkalzämie dar und werden bei tumorbedingtem Knochenschmerz sowie zur Therapie von Osteolysen, ossären und viszeralen Metastasen verabreicht (55-57). Einige Studien belegten eine Hemmung

der Adhäsion der Tumorzellen an der Knochenoberfläche; ein antiproliferativer Effekt auf das Tumorwachstum wurde nachgewiesen (58-61).

Unbestritten ist der positive Effekt von Bisphosphonaten auf die Knochenmasse bei postmenopausaler Osteoporose (44,62-64). Weitere Studien haben belegt, dass Bisphosphonate ebenso steroidinduziertem Knochenverlust bei Grunderkrankungen wie Polymyalgia rheumatica, Asthma bronchiale, systemischem Lupus erythematodes, rheumatoider Arthritis oder Arteriitis temporalis effizient vorbeugen können (65-67).

Es gibt verschiedene Autoren, die den Effekt von Bisphosphonaten speziell bei einem organtransplantierten Patientenkollektiv untersucht haben. Das ältere Bisphosphonat Etidronat führte in einer Studie bei lebertransplantierten Patienten zu einem signifikanten Knochendichteanstieg in der LWS (68); eine weitere Studie, auch bei lebertransplantierten Patienten, konnte diesen positiven Effekt jedoch nicht bestätigen (69). Ebenso konnte keine Wirksamkeit von Etidronat in der Beherrschung von Knochenabbau bei Patienten nach Herztransplantation festgestellt werden (70). Unter der Therapie mit dem neueren Bisphosphonat Pamidronat wurde jedoch eine signifikante Senkung der osteoporotischen Frakturrate nachgewiesen (71). Positiv fiel in einer Studie auch die Wirkung von Pamidronat und Etidronat in Kombination mit Calcitriol bei herztransplantierten Patienten aus: im Vergleich zur Kontrollgruppe, bei der eine signifikante Senkung der Knochendichte ein Jahr nach Transplantation festzustellen war, blieb die Knochendichte sowohl in der Lendenwirbelsäule als auch im Femurhalsbereich in der Behandlungsgruppe unverändert (72).

Es existieren mehrere Studien, die die Wirkung eines Bisphosphonats auf die Knochendichte bei nierentransplantierten Patienten gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Behandlung, beziehungsweise mit Placebogabe, untersucht haben. In vier prospektiven, randomisierten Studien wurde mit der Bisphosphonatgabe unmittelbar nach Nierentransplantation begonnen. Dabei wurde der Effekt von Pamidronat (73,74), Ibandronat (75), beziehungsweise Zoledronat (76) auf die Knochendichte untersucht. Alle vier Autoren stellten einen positiven Effekt des Bisphosphonats im Lendenwirbelsäulenbereich fest: drei der vier Autoren berichteten über einen geringeren Knochendichteverlust innerhalb des ersten Jahres nach Nierentransplantation in der Behandlungsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe

(73-75). Ein Autor stellte sogar eine Erhöhung der Knochendichte im LWS-Bereich in der mit dem Bisphosphonat behandelten Gruppe fest, wohingegen es in der Kontrollgruppe zu einer signifikanten Verminderung der Knochendichte kam (76).

Bezüglich des Femurhalsbereich beobachteten drei der Autoren einen positiven Effekt des Bisphosphonats (74-76). In einer Studie hingegen, in der allerdings nicht der Femurhals-, sondern die Dichte im „Hüftbereich“ gemessen wurde, änderte sich jedoch die Knochendichte weder in der Therapie- noch in der Kontrollgruppe signifikant (73).

Drei Autoren beschäftigten sich mit der Wirkung eines Bisphosphonats bei Patienten, deren Nierentransplantation länger als sechs Monate vor Behandlungsbeginn zurück lag. In einer retrospektiven Arbeit wurde ein im Vergleich zur Kontrollgruppe stärkerer Gewinn an Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich festgestellt, wobei die Patienten im Mittel 10,4 +/- 5,2 Monate nach Nierentransplantation mit der Bisphosphonatbehandlung begannen (77). Ein ähnliches Ergebnis bezüglich des LWS-Bereiches erhielt ein anderer Autor, wobei die Patienten im Zeitraum von 12 bis 24 Monaten nach Nierentransplantation mit der Einnahme von Alendronat begannen (78). In einer weiteren Studie wurde durchschnittlich 61,2 +/- 44,6 Monate nach der Nierentransplantation mit der Einnahme von Alendronat begonnen. Nur in der Therapiegruppe war ein signifikanter Anstieg der Knochendichte im LWS-Bereich festzustellen, die Dichtewerte der Kontrollgruppe blieben unverändert (79).

Im Femurhalsbereich stellte einer der Autoren in beiden Gruppen eine Erhöhung der Knochendichte fest, Therapie- und Kontrollgruppe unterschieden sich demnach nicht (77). In den beiden anderen Studien hingegen konnte im Vergleich zur Kontrollgruppe ein deutlich positiver Effekt des Bisphosphonats im Femurhalsbereich in der Therapiegruppe festgestellt werden (78,79).

Von entscheidender Bedeutung ist die Frage, inwieweit Bisphosphonate intravenös verabreicht die Nierenfunktion beeinflussen. Es wurde von verschiedenen Autoren von einem dosis- und infusionszeitabhängigen Kreatininanstieg berichtet; dies war vor allem beim Erstgenerationsbisphosphonat Etidronat zu beobachten (80-82). Pamidronat wurde ab einer Dosis von 90 mg ein stärkeres nephrotoxisches Potential zugeschrieben (83). Unter der intravenösen Verabreichung von Etidronat, Clodronat und Tiludronat wurde über ein akutes Nierenversagen berichtet (81,84,85), ebenso bei der Einnahme von Alendronat und Pamidronat (86,87). Dabei schien die Menge des verabreichten Bisphosphonats eine bedeutende Rolle zu spielen. Es wurde dafür die Bildung von unlöslichen Calcium-Bisphosphonat-Komplexen in der Niere nach einer schnellen intravenösen Gabe verantwortlich gemacht, welche zu einem Tubulusschaden führten. Daher wurde gefordert, dass die intravenös verabreichte Menge eines Bisphosphonats nicht 200 mg/h oder 5 mg/min überschreiten sollte (54). Allerdings wurde auch mit der langsamen Verabreichung des neueren Bisphosphonats Zoledronat (4 mg über >15 min jeden Monat) ein renaler Schaden in Verbindung gebracht (88). Das Bisphosphonat Ibandronat hatte keinen nachteiligen Effekt auf die Nierenfunktion bei einer wiederholten oralen Dosis von 20 mg und einer intravenösen Verabreichung von 1-3 mg (44,89-93).

Bei Betrachtung der Datenlage für den Einsatz von Bisphosphonaten bei nierentransplantierten Patienten ergibt sich insgesamt gesehen ein recht schmales Spektrum. Insbesondere Studien über die Wirkung von Bisphosphonaten bei Patienten, deren Nierentransplantation länger als ein Jahr zurücklag, sind äußerst rar, ebenso Studien mit einer getrennten Untersuchung des Einsatzes von Bisphosphonaten bei nierentransplantierten Männern und Frauen. Untersuchungen, in denen Patienten sowohl mit, als auch ohne Steroidmedikation analysiert wurden, sind nicht bekannt. Außerdem ist, wie oben erwähnt, das mögliche nephrotoxische Potential von Bisphosphonaten nicht eindeutig geklärt.

2 Fragestellung der Arbeit

In dieser Arbeit soll der Einsatz von Ibandronat (ibandronsäure) bei Patienten mit Zustand nach Nierentransplantation untersucht und bewertet werden.

Folgende Fragestellungen werden dabei berücksichtigt:

1. Ist Ibandronat fähig, die Knochendichte zu verbessern?
2. Gibt es Unterschiede des eventuellen Effektes von Ibandronat im Hinblick auf die beiden Lokalisationen Femurhals- und Lendenwirbelsäulenbereich?
3. Wie war der natürliche Verlauf der Knochendichte bei Patienten, welche nicht mit Ibandronat behandelt wurden?
4. Sind die eventuellen Effekte der Ibandronattherapie auf die Knochendichte abhängig von der Steroideinnahme?
5. Sind die eventuellen Effekte der Ibandronattherapie auf die Knochendichte abhängig vom Geschlecht?
6. Sind die eventuellen Effekte der Ibandronattherapie auf die Knochendichte abhängig vom Zeitpunkt der Therapie nach Nierentransplantation?
7. Hat Ibandronat einen nachteiligen Effekt auf die Nierenfunktion?

3 Patienten und Methoden

3.1 Studienaufbau

Im Rahmen eines Therapiekonzeptes aus dem Jahre 2000 wurde an der Klinik für Nephrologie der Universitätsklinik Düsseldorf bei allen Patienten nach Nierentransplantation eine Densitometrie durchgeführt. Lag der Z-Score unter -1,5, sollte mit einer Ibandronattherapie begonnen werden.

In dieser Arbeit wird retrospektiv die Umsetzung dieses Therapiekonzeptes untersucht und bewertet.

Es wurden dafür zunächst aus dem gesamten Patientenkollektiv der nephrologischen Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf diejenigen Patienten herausgesucht, die sowohl nierentransplantiert waren als auch das Medikament Ibandronat im Zeitraum 2000 bis 2004 erhielten.

Von insgesamt 46 Patienten, die beide Voraussetzungen erfüllten, ist ein Patient während der Therapiephase verstorben, bei zwei Patienten konnte aufgrund lückenhafter Unterlagen keine Aussage über ihr Verbleiben getroffen werden. Diese drei Patienten konnten nicht in die Auswertung mit einbezogen werden.

Zu den 43 beurteilbaren Patienten wurde eine Kontrollgruppe, die nicht mit Ibandronat behandelt wurde, mithilfe der Matched Pairs Technik zusammengestellt. Voraussetzung für die Aufnahme in die Kontrollgruppe war die Übereinstimmung des Geschlechts mit dem entsprechenden Patienten der Fallgruppe, eine möglichst weitgehende Übereinstimmung des Alters, des Zeitpunktes der Nierentransplantation und der Einnahme von Steroiden zum Zeitpunkt der ersten Knochendichtemessung. Es handelte sich also um vier Parameter, die bei der Findung der Kontrollgruppe berücksichtigt wurden: Alter, Geschlecht, Transplantationszeitpunkt und Steroideinnahme. Außerdem mussten auch bei allen Patienten der Kontrollgruppe

zwei Dichtemessungen durchgeführt worden sein.

Zu den ursprünglich 43 mit Ibandronat behandelten Patienten (Therapie- oder Behandlungsgruppe) konnten lediglich 41 Patienten als Kontrollgruppe zugeordnet werden. Zwei Fallpatienten mussten daher aus der Studie herausgenommen werden. Letztendlich wurden also 41 Therapie- und 41 Kontrollpatienten in die Studie aufgenommen.

Zur Messung der Knochendichte wurde die Dual Energie X-Ray-Absorptiometrie (DXA) angewendet. Für uns entscheidend war der Wert der absoluten Knochendichte in g/cm^2 , welcher am linken proximalen Femur und an der Lendenwirbelsäule im Bereich L 2-4 ermittelt wurde.

Es sollten nun für jeden Patienten zwei Dichtemessungen miteinander verglichen werden.

In der Therapiegruppe wurden die Knochendichtewerte der letzten Densitometrie vor Beginn der Ibandronattherapie als Ausgangswert übernommen (1. Dichtemessung). Als zweiter Wert wurden die Messergebnisse der Densitometrie ausgewählt, die das aktuellste Ergebnis nach Beendigung der Ibandronattherapie widerspiegeln (2. Dichtemessung).

In der Kontrollgruppe wurde für den Fall, dass mehr als zwei DXA-Messungen vorlagen, diejenigen als Ausgangs- und Endpunkt gewählt, die zeitlich mit den Messungen des entsprechenden Therapiepatienten weitgehend übereinstimmten.

Es wurden sowohl für die Therapie- als auch für die Kontrollgruppe die Laborwerte für Kreatinin und PTH an drei Zeitpunkten aus den Akten entnommen.

Als erster Laborwert wurden diejenigen Werte für Kreatinin und PTH übernommen, welche letztmalig vor der ersten Dichtemessung bestimmt wurden.

In der Therapiegruppe entsprach dies der letzten Bestimmung von Kreatinin und PTH vor Beginn der Ibandronattherapie.

Als zweiter Laborwert wurden diejenigen Werte herausgearbeitet, die in der Mitte des Zeitraumes zwischen den beiden Dichtemessungen ermittelt wurden.

Diese Kreatinin- und PTH-Werte lagen in der Behandlungsgruppe zeitlich auch in der Mitte des Einnahmezeitraumes von Ibandronat.

Als dritter Laborwert wurden diejenigen Kreatinin- und PTH-Werte ausgewertet, die letztmalig vor der zweiten Dichtemessung ermittelt wurden.

In der Therapiegruppe entsprachen sie den Werten zeitlich am Ende der Ibandronattherapie.

3.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

	Therapiegruppe	Kontrollgruppe	P
Alter (in Lebensjahren)	56,2 +/- 12,1	56,4 +/- 10,8	n.s.
Geschlecht			
männlich	19	19	
weiblich	22	22	
Steroideinnahme			
ja	31	31	
nein	10	10	
Steroiddosis/d (in mg)	4,8 +/- 1,1	5,1 +/- 1,4	n.s.
Alter bei NTP	47,3 +/- 12,9	46,9 +/- 11,5	n.s.
Abstand NTP/ 1. BMD (in Monaten)	57,3 +/- 62,3	58,8 +/- 58,5	n.s.
Abstand 1. BMD/ 2. BMD (in Monaten)	25,3 +/- 10,2	26,6 +/- 13,0	n.s.

Tab. 1: Vergleich entscheidender Patientencharakteristika von Therapie- und Kontrollgruppe, einschließlich statistischer Signifikanzsauerwertung

Die wesentlichen klinischen Daten der Therapie- und Kontrollgruppe sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Es wurden sowohl in der Therapie- als auch in der Kontrollgruppe 19 Männer und 22 Frauen untersucht, in beiden Gruppen wurden jeweils von 31 Patienten Steroide eingenommen, 10 Patienten erhielten keine Steroidtherapie. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen Therapie- und Kontrollgruppe hinsichtlich des Alters der Patienten, der eingenommenen Steroiddosis, sowie des Alters bei der Nierentransplantation. Ebenso unterschieden sich die Patienten nicht signifikant bezüglich des Abstandes der ersten Dichtemessung von der Nierentransplantation, sowie des zeitlichen Abstandes zwischen beiden Dichtemessungen.

3.3 Die Gabe von Ibandronat

Ibandronat wurde intravenös verabreicht, die einzelne Dosis betrug entweder 1 mg oder 2 mg. Die Gabe von Ibandronat erfolgte inhomogen unter nicht standardisierten Bedingungen: der Einnahmezeitraum schwankte zwischen 3 und 44 Monaten, der Mittelwert betrug $18,9 \pm 10,7$ Monate. Die Gesamtdosis pro Patient betrug $11,4 \pm 6,3$ mg, die niedrigste Gabe lag bei 4 und die höchste bei 33 mg. Im Durchschnitt wurden $6,5 \pm 3,3$ Dosen verabreicht.

Von Interesse war der Abstand des Therapiebeginns mit dem Bisphosphonat von der Nierentransplantation. Es lag dabei eine sehr große Spannbreite innerhalb der Behandlungsgruppe vor; sowohl kurzzeit- als auch langzeittransplantierte Patienten wurden mit dem Medikament behandelt: 9 der 41 Patienten hatten die Therapie innerhalb des ersten Jahres nach Transplantation begonnen. Bei 16 Patienten begann die Therapie innerhalb des 2. bis 5. Jahres nach Nierentransplantation, bei 8 Patienten innerhalb des 6.-10. Jahres. Bei 8 Patienten wurde im 11. bis 16. Jahr nach Transplantation mit der Therapie begonnen.

3.4 Klinische Messgrößen und Laborparameter

Intaktes Parathormon im Serum

Die Bestimmung des intakten Parathormons im Serum erfolgte mit dem Elektro-Chemilumineszenzimmunoassay (ECLIA), wobei polyklonale, radioaktiv markierte Antikörper verwendet werden. Nach Inkubation mit dem Serum werden alle ungebundenen Antikörper ausgewaschen. Jetzt kann die noch vorhandene Radioaktivität gemessen werden, die der Konzentration des intakten PTH proportional ist.

Referenzbereich für Erwachsene: 1,1-5,8 pmol/l

Kreatinin im Serum

Zur Bestimmung der Kreatinin-Konzentration im Serum wurde die Jaffé-Methode angewandt: Kreatinin bildet mit Pikrinsäure in alkalischer Lösung orangefarbene Komplexe, die photometrisch gemessen werden.

Referenzbereich für Erwachsene: m: < 1,1 mg/dl, w: < 0,9 mg/dl.

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Die glomeruläre Filtrationsrate wurde mithilfe der MDRD-Formel ermittelt: es handelt sich dabei um eine verkürzte Formel zur Abschätzung der GFR, welche heute zunehmend bei nephrologischen Fragestellungen verwendet wird.

Sie wird aus dem Serumkreatininwert und dem Alter wie folgt berechnet:

$$\text{GFR} = 186 \cdot (\text{Serumkreatinin})^{-1,154} \cdot (\text{Alter})^{-0,203}$$

Bei Frauen wird der errechnete Wert mit 0,742 multipliziert.

Referenzbereich für Erwachsene: 85-160 ml/min/1,73²

3.5 Statistik

Alle gemessenen Parameter wurden mit Hilfe des Student-T-Testes ausgewertet.

Dabei wurde ein Vergleich zwischen Behandlungsgruppe und Kontrollgruppe mittels zweiseitigem T-Test für unverbundene Stichproben angewendet. Für den Vergleich innerhalb einer Probandengruppe kam der zweiseitige T-Test für verbundene Stichproben zum Einsatz.

Das Signifikanzniveau wurde mit $P < 0,05$ festgelegt.

Es wird bei allen Werten der Mittelwert der Studiengruppen (arithmetisches Mittel) +/- Standardabweichung (SD) angegeben.

Die Auswertung erfolgte mithilfe von SPSS 12.0 für Windows.

4 Ergebnisse

4.1 Effekte von Ibandronat auf die Knochendichte, Ergebnisse der Therapie- und Kontrollgruppe im Vergleich

4.1.1 Übersicht über die im Rahmen der Studie erhobenen Messwerte

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Dichtemessungen zwischen Therapie- und Kontrollgruppe für den Lendenwirbelsäulen (LWS)- und Femurhalsbereich dargestellt werden.

Es lagen nicht alle Dichtewerte vollständig vor. In der Therapiegruppe schied bei zwei Patienten aufgrund nicht übereinstimmender Messposition der Vergleich zwischen den beiden Messungen der Lendenwirbelsäule aus; es konnten daher nur die Messwerte der ersten BMD berücksichtigt werden. Bei fünf weiteren Patienten der Behandlungsgruppe konnte kein Vergleich im Oberschenkelhalsbereich gezogen werden: dabei fand in einem Fall nur eine Messung der Lendenwirbelsäule statt, da dem Patienten der linke Oberschenkel amputiert wurde, bei drei Patienten wich die Messposition der zweiten Dichtemessung am Femurhals zu stark von der ersten ab und bei einem Patienten war aufgrund eines Metallimplantats keine Auswertung möglich. Daher lagen in dieser Gruppe in der zweiten Dichtemessung im Femurhalsbereich nur 36 Werte vor. Bei einem Patienten der Therapiegruppe waren aus der Aktenlage nur die Z-Werte der LWS und des Femurhalses der ersten Dichtemessung einsehbar, die absoluten Dichtewerte konnten nicht ermittelt werden. In der Kontrollgruppe schied lediglich bei einem Patienten der Vergleich der beiden Messungen im Oberschenkelhalsbereich aus, da auch hier eine stark veränderte Messposition vorlag. In der zweiten BMD waren also nur 40 Patienten für den Femurhalsbereich vertreten.

Die Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der erhobenen Messwerte der ersten und zweiten Dichtemessung für die Patienten der Therapie- und Kontrollgruppe, jeweils für den Lendenwirbelsäulen- und Femurhalsbereich.

Die Tabelle 4 stellt für die Therapie- und Kontrollgruppe die Veränderung der Knochendichtewerte im LWS- und Femurhalsbereich dar, also einen Vergleich der ersten und zweiten Dichtemessung. Berücksichtigt wurden dabei die Patienten, bei denen zwei auswertbare Messungen vorlagen.

		N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Therapie	1. BMD LWS (g/cm ²)	40	0,652	1,176	0,898*	0,13
	2. BMD LWS (g/cm ²)	39	0,591	1,16	0,950*	0,138
	1. BMD Femurhals (g/cm ²)	39	0,403	1,06	0,703*	0,122
	2. BMD Femurhals (g/cm ²)	36	0,461	1,108	0,718*	0,119
Kontrolle	1. BMD LWS (g/cm ²)	41	0,723	1,634	1,12	0,205
	2. BMD LWS (g/cm ²)	41	0,835	1,683	1,135	0,197
	1. BMD Femurhals (g/cm ²)	41	0,526	1,284	0,857	0,168
	2. BMD Femurhals (g/cm ²)	40	0,663	1,251	0,884	0,136

*: im Vergleich zur Kontrollgruppe $P < 0,0001$

Tab. 3: Statistik der 1. und 2. BMD für den LWS- und Femurhalsbereich in g/cm² für die Therapie- und Kontrollgruppe

		N	Mittelwert	SD	P
Therapie	1. BMD LWS (g/cm ²)	38	0,891	0,130	P<0,0001
	2. BMD LWS (g/cm ²)	38	0,946	0,138	
	1. BMD Femurhals (g/cm ²)	35	0,704	0,127	P n.s.
	2. BMD Femurhals (g/cm ²)	35	0,716	0,120	
Kontrolle	1. BMD LWS (g/cm ²)	41	1,120	0,205	P n.s.
	2. BMD LWS (g/cm ²)	41	1,135	0,197	
	1. BMD Femurhals (g/cm ²)	40	0,858	0,170	P n.s.
	2. BMD Femurhals (g/cm ²)	40	0,884	0,136	

Tab. 4 : Änderung der Knochendichte unter Ibandronat, bzw. natürlicher Verlauf der Knochendichte in der Kontrollgruppe; Berücksichtigung der Patienten, für die zwei auswertbare Messungen vorlagen

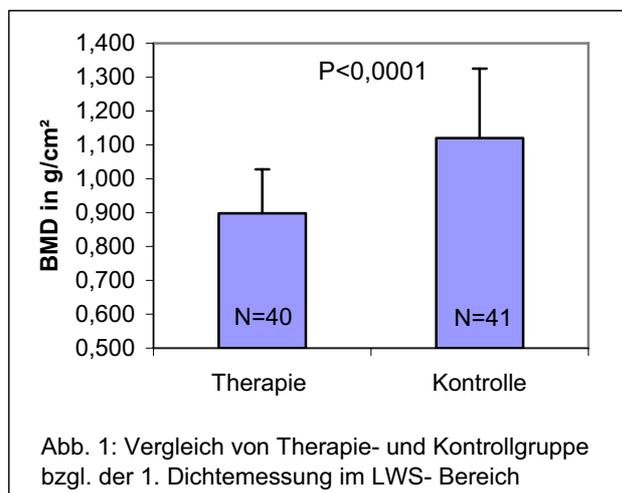
Die hier dargestellten Messwerte werden im Folgenden im Detail analysiert.

4.1.2 Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bezüglich der Werte der ersten Knochendichtemessung

4.1.2.1 Lendenwirbelsäulenbereich

Die Patienten, die mit Ibandronat behandelt wurden, wiesen vor Therapiebeginn einen Dichtewert der LWS von $0,898 \pm 0,130 \text{ g/cm}^2$ auf. Demgegenüber lag die Kontrollgruppe bei einem Wert von $1,120 \pm 0,205 \text{ g/cm}^2$.

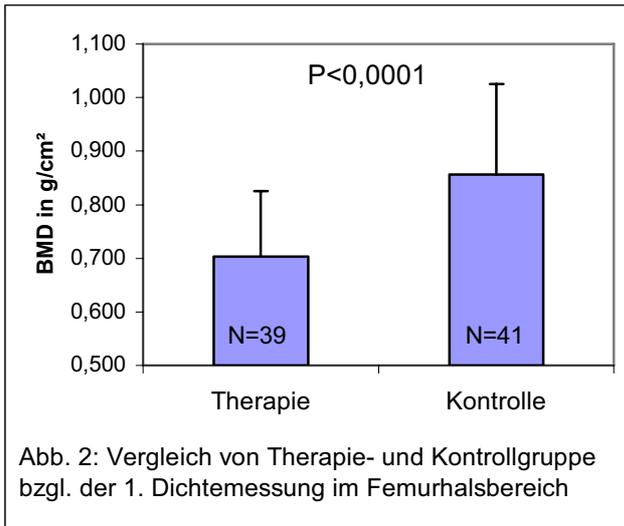
Die beiden Gruppen unterschieden sich somit bezüglich der Ausgangsdichtewerte innerhalb des Lendenwirbelsäulenbereiches hochsignifikant voneinander, $P < 0,0001$, siehe Tabelle 3 und Abbildung 1.



4.1.2.2 Femurhalsbereich

Vor Therapiebeginn lag der Mittelwert der Knochendichte am Oberschenkelhals in der Behandlungsgruppe bei $0,703 \pm 0,122 \text{ g/cm}^2$, in der Kontrollgruppe lag die Knochendichte in der ersten Dichtemessung bei $0,857 \pm 0,168 \text{ g/cm}^2$.

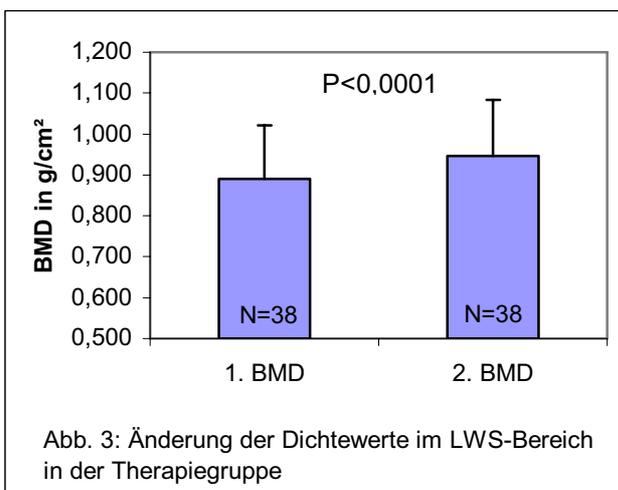
Die beiden Gruppen unterschieden sich somit auch im Femurhalsbereich bezüglich der Dichtewerte der ersten Dichtemessung hochsignifikant voneinander, $P < 0,0001$, siehe Tabelle 3 und Abbildung 2.



4.1.3 Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte in der Therapiegruppe

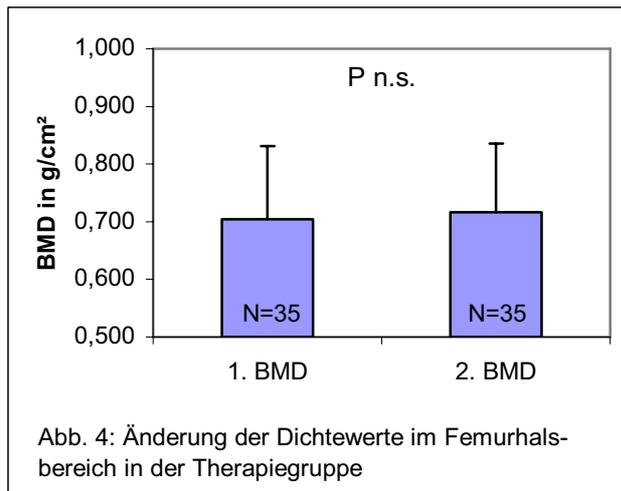
4.1.3.1 Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich

Im Lendenwirbelsäulenbereich stieg die mittlere Dichte in der mit Ibandronat behandelten Gruppe hoch signifikant von $0,891 \pm 0,130 \text{ g/cm}^2$ auf $0,946 \pm 0,138 \text{ g/cm}^2$, $P < 0,0001$, siehe Tabelle 4 und Abbildung 3.



4.1.3.2 Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte im Femurhalsbereich

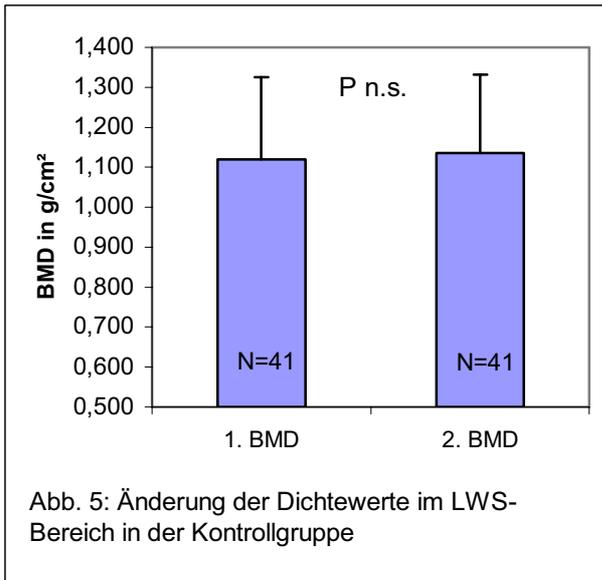
Im Femurhalsbereich lag in der mit Ibandronat behandelten Gruppe nach Therapie die mittlere Dichte bei $0,716 \pm 0,120 \text{ g/cm}^2$, der Wert der ersten Dichtemessung betrug $0,704 \pm 0,127 \text{ g/cm}^2$. Dies entsprach keiner signifikanten Änderung, $P=0,39$, siehe Tabelle 4 und Abbildung 4.



4.1.4 Natürlicher Verlauf der Knochendichte in der Kontrollgruppe

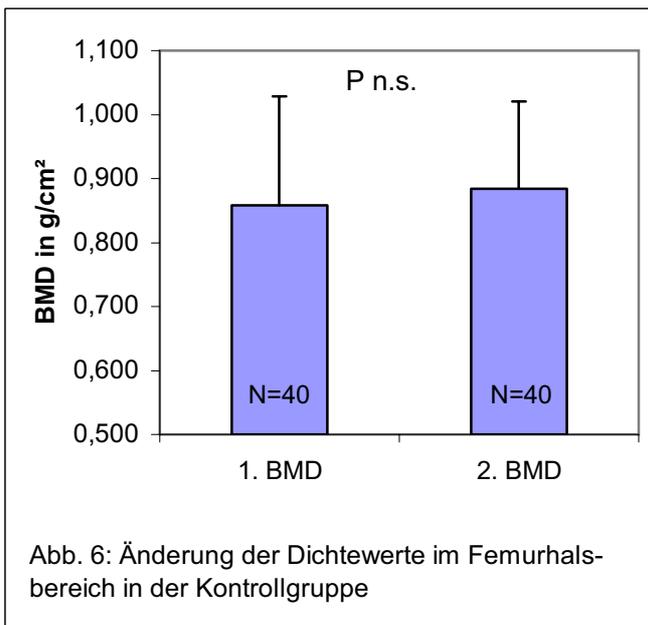
4.1.4.1 Natürlicher Verlauf der Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich

Die absoluten Dichtewerte innerhalb der Kontrollgruppe im Lendenwirbelsäulenbereich änderten sich nicht signifikant ($1,120 \pm 0,205 \text{ g/cm}^2$ vs. $1,135 \pm 0,197 \text{ g/cm}^2$), $P= 0,29$, siehe Tabelle 4 und Abbildung 5.



4.1.4.2 Natürlicher Verlauf der Knochendichte im Femurhalsbereich

In der Kontrollgruppe lag der Wert der ersten Dichtemessung im Oberschenkelhalsbereich bei $0,858 \pm 0,170 \text{ g/cm}^2$, der Wert der zweiten Messung bei $0,884 \pm 0,136 \text{ g/cm}^2$. Auch hier wurde das Signifikanzniveau beim Vergleich beider Messwerte nicht erreicht, $P=0,11$, siehe Tabelle 4 und Abbildung 6.

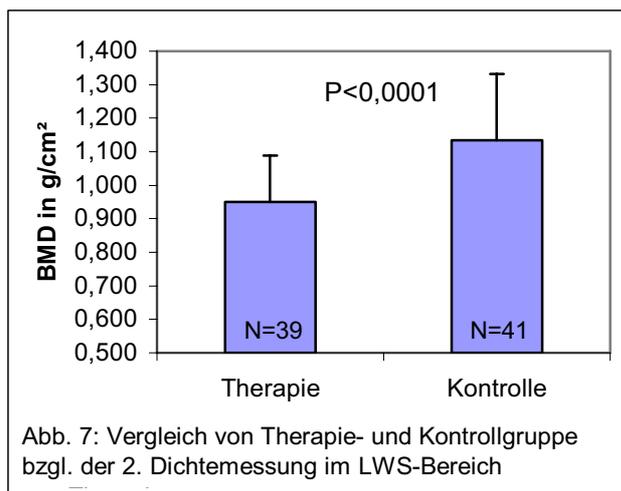


4.1.5 Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bezüglich der Werte der zweiten Knochendichtemessung

4.1.5.1 Lendenwirbelsäulenbereich

Die mit Ibandronat behandelten Patienten wiesen zum Ende des Behandlungszeitraumes in der Lendenwirbelsäule einen Dichtewert von $0,950 \pm 0,138 \text{ g/cm}^2$ auf, die Kontrollgruppe $1,135 \pm 0,197 \text{ g/cm}^2$.

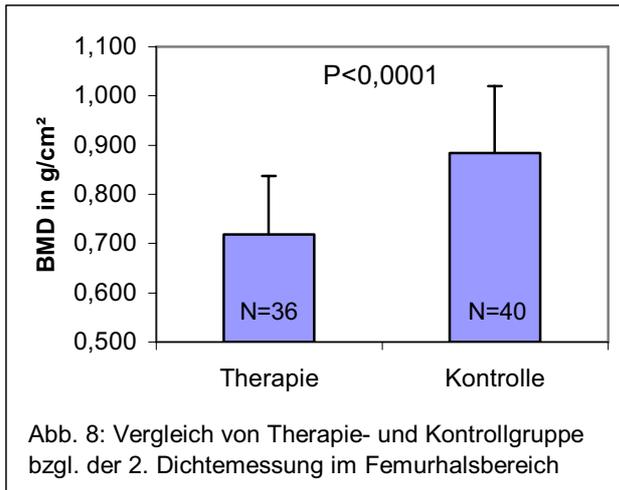
Beide Gruppen unterschieden sich folglich trotz der eindeutigen Zunahme der Knochendichte unter Ibandronat auch am Ende der Beobachtungszeit noch immer hochsignifikant voneinander bezüglich der Messwerte der zweiten Dichtemessung, $P < 0,0001$, siehe Tabelle 3 und Abbildung 7.



4.1.5.2 Femurhalsbereich

Am Ende der Behandlung wies die Therapiegruppe eine durchschnittliche Knochendichte im Femurhalsbereich von $0,718 \pm 0,119 \text{ g/cm}^2$ auf. In der Kontrollgruppe betrug die Dichte in der zweiten Messung im gleichen Messbereich $0,884 \pm 0,136 \text{ g/cm}^2$.

Auch dieser Vergleich entsprach einem hochsignifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, $P < 0,0001$, siehe Tabelle 3 und Abbildung 8.



4.2 Untergruppenanalyse: Effekte von Ibandronat auf die Knochendichte unter Berücksichtigung der Steroideinnahme

4.2.1 Übersicht über die im Rahmen der Studie erhobenen Messwerte unter Berücksichtigung der Steroideinnahme

Die folgende Tabelle 5 zeigt eine Übersicht über die Knochendichtewerte der ersten und zweiten Dichtemessung in der Therapie- und Kontrollgruppe unter zusätzlicher Berücksichtigung der Steroideinnahme.

Die Tabelle 6 vergleicht die Ergebnisse beider Knochendichtemessungen bei Patienten der Therapie- und Kontrollgruppe, sowohl mit als auch ohne Steroidmedikation, wobei nur die Patienten, für die beide Messwerte vorlagen, in die Analyse einbezogen wurden.

			N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Therapie	mit Steroiden	1. BMD LWS (g/cm ²)	31	0,652	1,176	0,906*	0,124
		2. BMD LWS (g/cm ²)	30	0,591	1,160	0,944*	0,141
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	30	0,403	1,060	0,720*	0,123
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	26	0,562	1,108	0,727*	0,120
	ohne Steroide	1. BMD LWS (g/cm ²)	9	0,668	1,080	0,868	0,153
		2. BMD LWS (g/cm ²)	9	0,743	1,120	0,971	0,134
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	9	0,461	0,847	0,646	0,104
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	10	0,461	0,854	0,694	0,116
Kontrolle	mit Steroiden	1. BMD LWS (g/cm ²)	31	0,723	1,634	1,134*	0,218
		2. BMD LWS (g/cm ²)	31	0,835	1,683	1,140*	0,213
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	31	0,526	1,284	0,865*	0,173
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	30	0,663	1,251	0,885*	0,146
	ohne Steroide	1. BMD LWS (g/cm ²)	10	0,911	1,358	1,080	0,159
		2. BMD LWS (g/cm ²)	10	0,932	1,378	1,121	0,146
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	10	0,556	1,042	0,831	0,157
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	10	0,733	1,046	0,881	0,106

*: im Vergleich zu den Patienten ohne Steroidbehandlung P n.s.

Tab. 5: Statistik der 1. und 2. BMD für den LWS- und Femurhalsbereich in g/cm² für die Therapie- und Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Steroideinnahme

			N	Mittelwert	SD	P
Therapie	mit Steroiden	1. BMD LWS (g/cm ²)	30	0,904	0,125	P=0,003
		2. BMD LWS (g/cm ²)	30	0,944	0,141	
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	26	0,724	0,129	P n.s.
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	26	0,727	0,120	
	ohne Steroide	1. BMD LWS (g/cm ²)	8	0,845	0,147	P=0,002
		2. BMD LWS (g/cm ²)	8	0,957	0,136	
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	9	0,646	0,104	P n.s.
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	9	0,683	0,118	
Kontrolle	mit Steroiden	1. BMD LWS (g/cm ²)	31	1,134	0,218	P n.s.
		2. BMD LWS (g/cm ²)	31	1,140	0,213	
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	30	0,867	0,175	P n.s.
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	30	0,885	0,146	
	ohne Steroide	1. BMD LWS (g/cm ²)	10	1,080	0,159	P n.s.
		2. BMD LWS (g/cm ²)	10	1,121	0,146	
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	10	0,831	0,157	P n.s.
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	10	0,881	0,106	

Tab. 6: Änderung der Knochendichte unter Ibandronat, bzw. natürlicher Verlauf der Knochendichte in der Kontrollgruppe mit Unterscheidung von Patienten mit und ohne Steroideinnahme; Berücksichtigung der Patienten, für die zwei auswertbare Messungen vorlagen

Die hier dargestellten Messwerte werden im Folgenden im Detail analysiert.

4.2.2 Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bezüglich der ersten Dichtewerte unter Berücksichtigung der Steroideinnahme

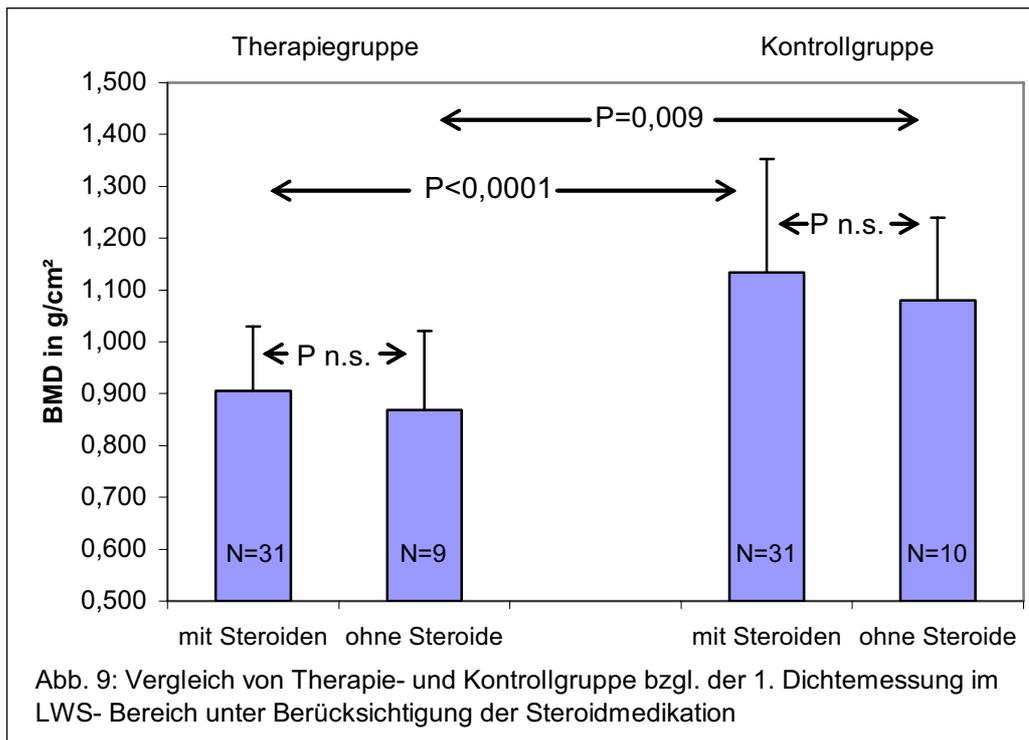
4.2.2.1 Lendenwirbelsäulenbereich

Vor Therapiebeginn betrug die Knochendichte in der Lendenwirbelsäule in der Behandlungsgruppe bei den Patienten, die Steroide einnahmen, $0,906 \pm 0,124$ g/cm², bei den Patienten der Kontrollgruppe $1,134 \pm 0,218$ g/cm². Dieser Unterschied war hochsignifikant, $P < 0,0001$.

Bei den Patienten der Behandlungsgruppe ohne Steroideinnahme wurde zu Beginn ein Dichtewert von $0,868 \pm 0,153$ g/cm² ermittelt, in der Kontrollgruppe $1,080 \pm 0,159$ g/cm². Auch bei diesem Vergleich wiesen die Patienten der Behandlungsgruppe eine signifikant niedrigere Knochendichte auf, $P = 0,009$.

Vergleicht man die Dichte im Lendenwirbelsäulenbereich der Patienten mit und ohne Steroidbehandlung innerhalb der Therapiegruppe, so war der Unterschied nicht signifikant, $P = 0,44$.

Auch innerhalb der Kontrollgruppe unterschieden sich die Patienten mit und ohne Steroidmedikation nicht signifikant voneinander, $P = 0,47$, siehe Tabelle 5 und Abbildung 9.



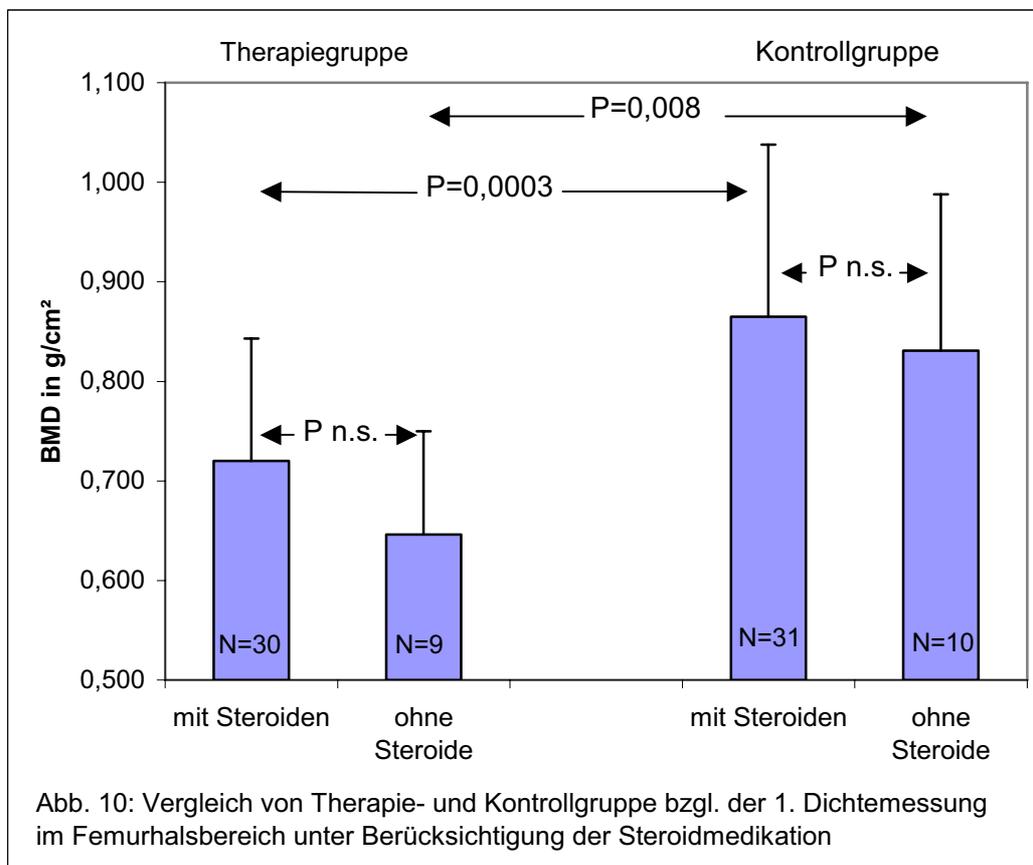
4.2.2.2 Femurhalsbereich

Die mittlere Dichte betrug in der Behandlungsgruppe vor Therapiebeginn bei den Patienten, die Steroide eingenommen haben, im Femurhalsbereich $0,720 \pm 0,123$ g/cm², bei den Patienten der Kontrollgruppe $0,865 \pm 0,173$ g/cm². Damit wies die Behandlungsgruppe eine signifikant niedrigere Knochendichte auf als die Kontrollgruppe bzgl. der ersten Dichtemessung, $P=0,0003$.

Bei den Patienten der Therapiegruppe ohne Steroidmedikation wurde zu Beginn im Femurhalsbereich eine Knochendichte von $0,646 \pm 0,104$ g/cm² ermittelt, bei den Patienten der Kontrollgruppe $0,831 \pm 0,157$ g/cm². Auch dieser Unterschied war signifikant, $P=0,008$.

Der Vergleich der Knochendichte im Femurhalsbereich der Patienten mit und ohne Steroideinnahme innerhalb der Behandlungsgruppe war nicht signifikant, $P=0,12$.

Auch in der Kontrollgruppe unterschieden sich die Patienten mit und ohne Steroidbehandlung hinsichtlich der Knochendichte im Femurhalsbereich bezüglich der ersten Dichtemessung nicht signifikant voneinander, $P=0,59$, siehe Tabelle 5 und Abbildung 10.



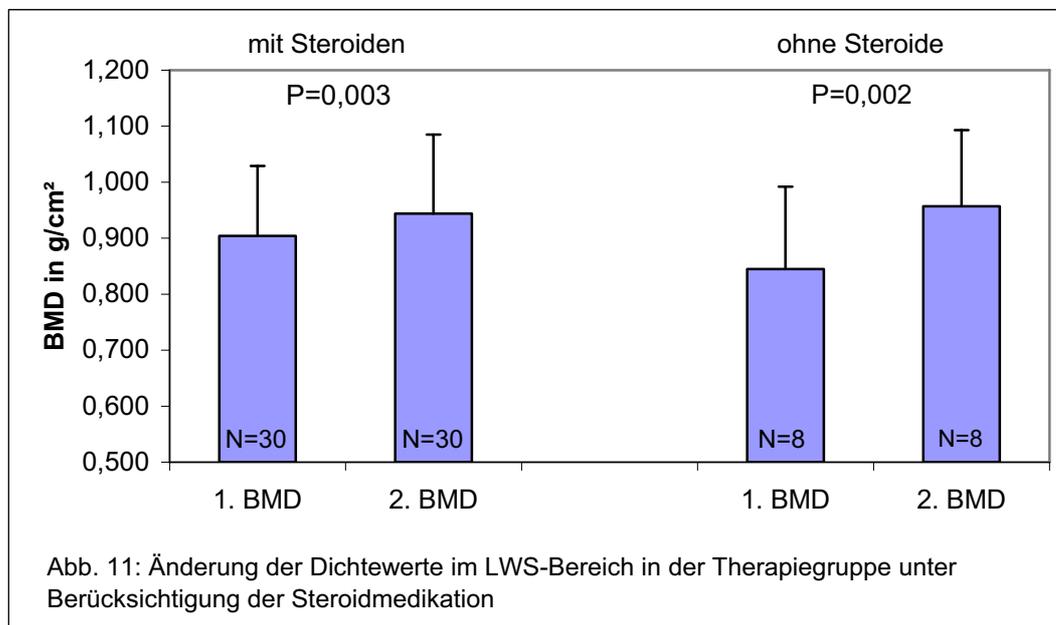
4.2.3 Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte in der Therapiegruppe unter Berücksichtigung der Steroidmedikation

4.2.3.1 Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich unter Berücksichtigung der Steroidmedikation

Bei den mit Steroiden behandelten Patienten der Therapiegruppe nahm die mittlere Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich von $0,904 \pm 0,125 \text{ g/cm}^2$ auf $0,944 \pm 0,141 \text{ g/cm}^2$ signifikant zu, $P=0,003$.

Betrachtet man die Patienten ohne Steroidbehandlung in der Behandlungsgruppe, stieg ebenso die Knochendichte signifikant im LWS-Bereich von $0,845 \pm 0,147 \text{ g/cm}^2$ auf $0,957 \pm 0,136 \text{ g/cm}^2$, $P=0,002$, siehe Tabelle 6 und Abbildung 11.

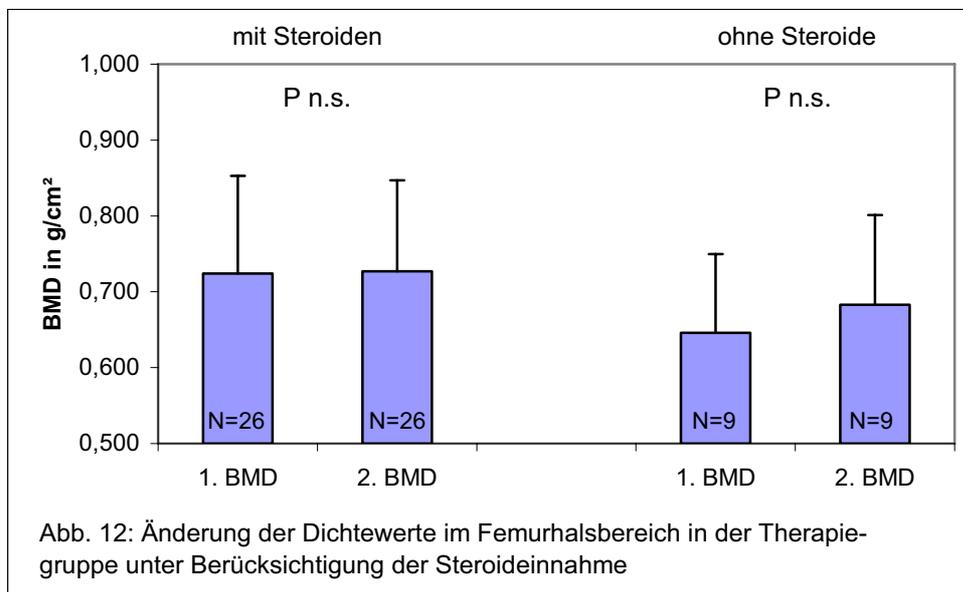
Es kann also gefolgert werden, dass die Wirkung von Ibandronat im Sinne der Zunahme der Knochendichte im LWS-Bereich unabhängig von einer Steroidtherapie war.



4.2.3.2 Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte im Femurhalsbereich unter Berücksichtigung der Steroidmedikation

Im Femurhalsbereich gab es in der Therapiegruppe keine signifikante Änderung bei den mit Steroiden behandelten Patienten bezüglich der absoluten Dichtewerte ($0,724 \pm 0,129 \text{ g/cm}^2$ vs. $0,727 \pm 0,120 \text{ g/cm}^2$), $P= 0,86$.

Vor Behandlungsbeginn lag die Knochendichte bei den Patienten unter Ibandronattherapie ohne Steroidbehandlung bei $0,646 \pm 0,104 \text{ g/cm}^2$, am Ende bei $0,683 \pm 0,118 \text{ g/cm}^2$. Auch diese Änderung war nicht signifikant, $P= 0,13$, siehe Tabelle 6 und Abbildung 12.



4.2.4 Natürlicher Verlauf der Knochendichte in der Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Steroidmedikation

4.2.4.1 Natürlicher Verlauf der Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich in der Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Steroidmedikation

In der Kontrollgruppe betrug bei den Patienten mit Steroidmedikation die Knochendichte im LWS-Bereich zu Beginn 1,134 +/- 0,218 g/cm², am Ende 1,140 +/- 0,213 g/cm². Diese Änderung war nicht signifikant, P=0,71.

Auch bei den Patienten der Kontrollgruppe ohne Steroideinnahme gab es keine signifikante Änderung bezüglich der Dichtewerte im Lendenwirbelsäulenbereich, die Werte der ersten Dichtemessung betragen 1,080 +/- 0,159 g/cm², die der zweiten 1,121 +/- 0,146 g/cm², P=0,08, siehe Tabelle 6 und Abbildung 13.

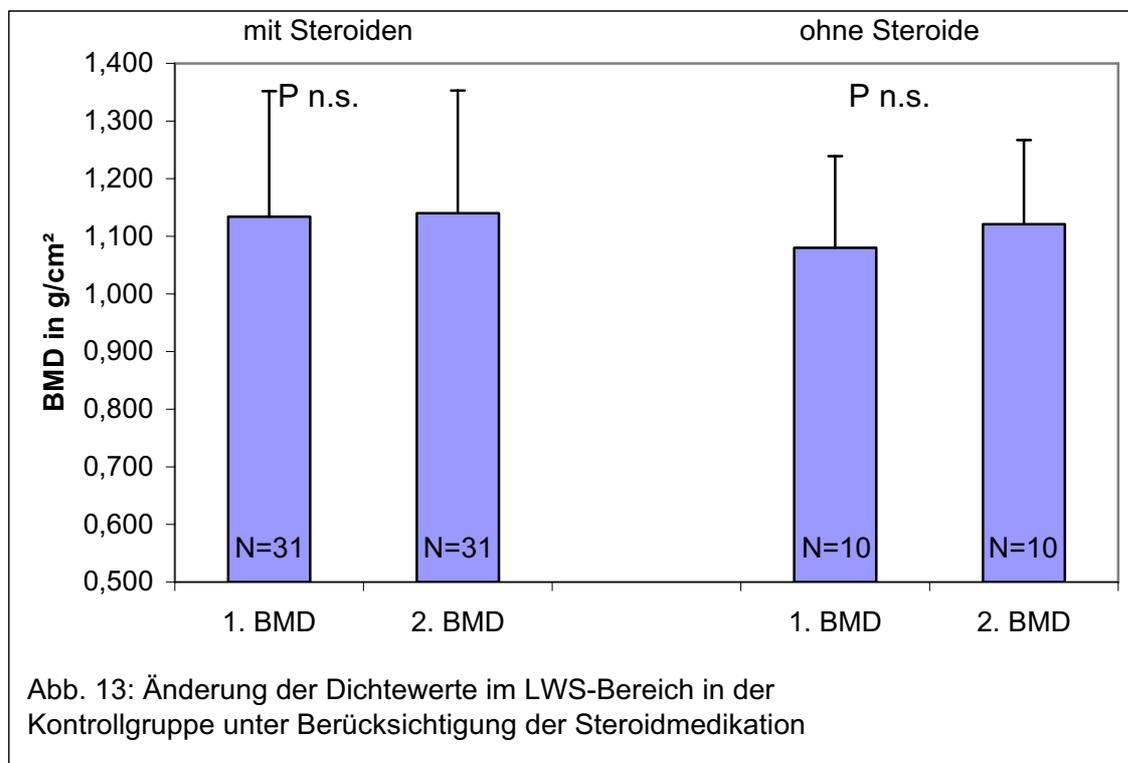
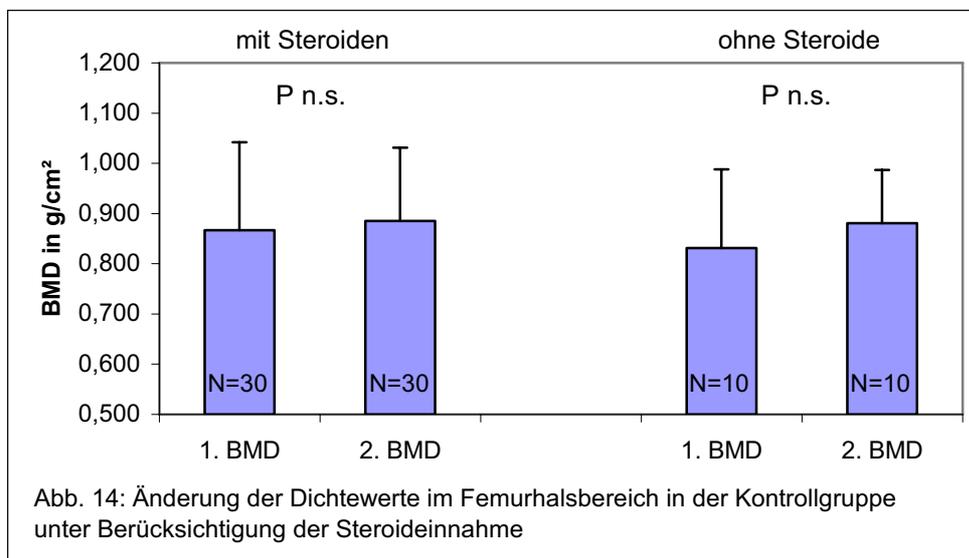


Abb. 13: Änderung der Dichtewerte im LWS-Bereich in der Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Steroidmedikation

4.2.4.2 Natürlicher Verlauf der Knochendichte im Femurhalsbereich in der Kontrollgruppe unter Berücksichtigung der Steroidmedikation

In der Kontrollgruppe betrug bei den Patienten mit Steroideinnahme die Knochendichte im Femurhalsbereich in der ersten Messung $0,867 \pm 0,175 \text{ g/cm}^2$, in der zweiten Messung $0,885 \pm 0,146 \text{ g/cm}^2$. Diese Änderung war nicht signifikant, $P=0,34$.

Bei den Patienten der Kontrollgruppe, die keine Steroide einnahmen, wurde in der ersten Messung ein Dichtewert von $0,831 \pm 0,157 \text{ g/cm}^2$, in der zweiten Messung von $0,881 \pm 0,106 \text{ g/cm}^2$ ermittelt. Auch dies entsprach keiner signifikanten Änderung, $P=0,13$, siehe Tabelle 6 und Abbildung 14.



4.2.5 Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bezüglich der zweiten Dichtemessung unter Berücksichtigung der Steroidmedikation

4.2.5.1 Lendenwirbelsäulenbereich

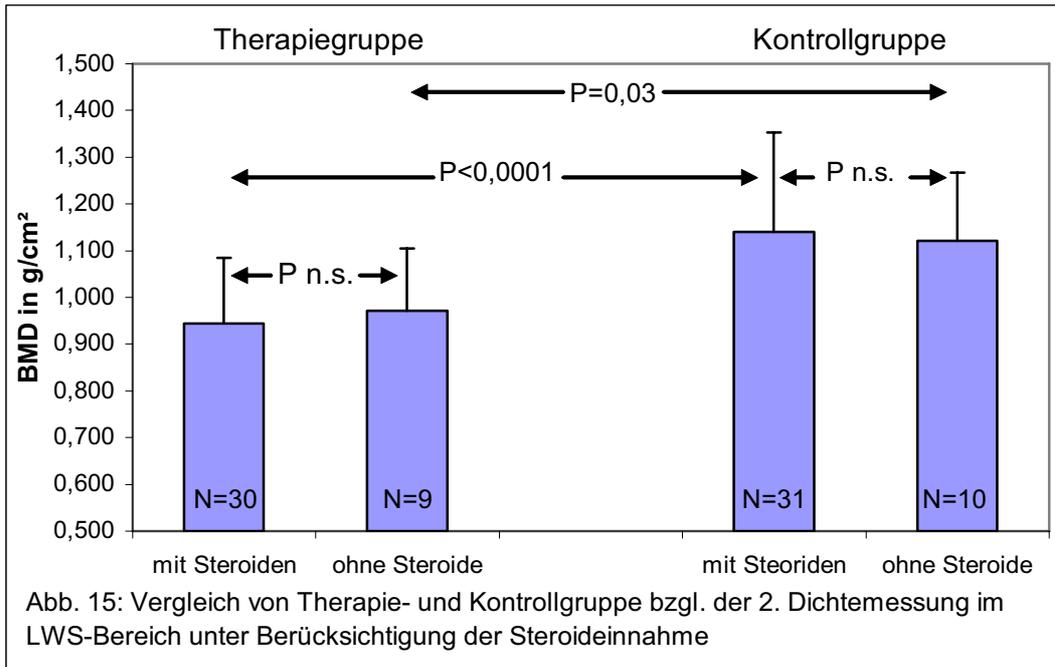
In der Lendenwirbelsäule betrug die Knochendichte in der zweiten Densitometrie in der Behandlungsgruppe bei den Patienten mit Steroideinnahme $0,944 \pm 0,141$ g/cm², in der Kontrollgruppe $1,140 \pm 0,213$ g/cm². Dieser Unterschied war hochsignifikant, $P < 0,0001$.

Die Patienten der Behandlungsgruppe ohne Steroideinnahme wiesen in der zweiten Messung einen Dichtewert von $0,971 \pm 0,134$ g/cm², die Patienten der Kontrollgruppe $1,121 \pm 0,146$ g/cm². Auch die Patienten ohne Steroidbehandlung wiesen somit in der Behandlungsgruppe eine signifikant niedrigere Knochendichte auf als in der Kontrollgruppe, $P = 0,03$.

Trotz der eindeutig positiven Wirkung der Ibandronatbehandlung auf den Lendenwirbelsäulenbereich bei Patienten mit und ohne Steroidbehandlung blieb also ein signifikanter Unterschied beim Vergleich der Knochendichtewerten zwischen Therapie- und Kontrollgruppe am Ende des Beobachtungszeitraumes bestehen.

Vergleicht man die Patienten mit und ohne Steroideinnahme innerhalb der Therapiegruppe bezüglich der zweiten Dichtemessung im Lendenwirbelsäulenbereich miteinander, so war der Unterschied nicht signifikant, $P = 0,61$.

Auch beim Vergleich der Patienten mit und ohne Steroidbehandlung innerhalb der Kontrollgruppe war diesbezüglich kein signifikanter Unterschied festzustellen, $P = 0,79$, siehe Tabelle 5 und Abbildung 15.



4.2.5.2 Femurhalsbereich

In der Therapiegruppe betrug die Knochendichte im Femurhalsbereich bei den Patienten, die Steroide einnahmen, in der Endmessung $0,727 \pm 0,120 \text{ g/cm}^2$, bei den Patienten der Kontrollgruppe $0,885 \pm 0,146 \text{ g/cm}^2$. Dieser Unterschied war hochsignifikant, $P < 0,0001$.

Bei den Patienten ohne Steroidbehandlung lag die Knochendichte in der Behandlungsgruppe am Ende bei $0,694 \pm 0,116 \text{ g/cm}^2$, in der Kontrollgruppe bei $0,881 \pm 0,106 \text{ g/cm}^2$. Auch bei diesem Vergleich wies die Behandlungsgruppe also am Ende des Beobachtungszeitraumes im Femurhalsbereich eine signifikant niedrigere Knochendichte auf als die Kontrollgruppe, $P = 0,001$.

Der Vergleich der Knochendichtewerte im Femurhalsbereich bei Patienten mit und ohne Steroidbehandlung innerhalb der Therapiegruppe zeigte bezüglich der Enddichtemessung keinen signifikanten Unterschied, $P = 0,46$.

Auch die Patienten mit und ohne Steroidtherapie der Kontrollgruppe unterschieden sich am Ende des Beobachtungszeitraumes nicht signifikant voneinander, $P = 0,94$, siehe Tabelle 5 und Abbildung 16.

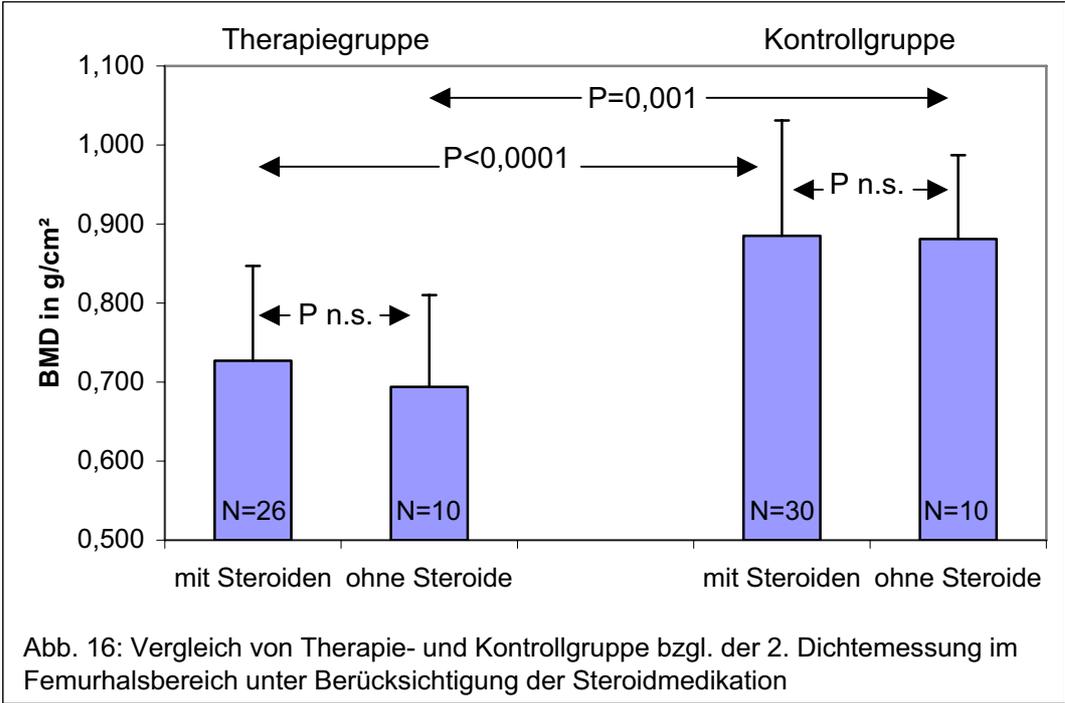


Abb. 16: Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bzgl. der 2. Dichtemessung im Femurhalsbereich unter Berücksichtigung der Steroidmedikation

4.3 Untergruppenanalyse: Effekte von Ibandronat auf die Knochendichte unter Berücksichtigung des Geschlechts

4.3.1 Übersicht über die im Rahmen der Studie erhobenen Messwerte unter Berücksichtigung des Geschlechts

Die folgende Tabelle 7 zeigt die Messwerte der ersten und zweiten Dichtemessungen für die Therapie- und Kontrollgruppe jeweils für Männer und Frauen getrennt dargestellt.

Die Tabelle 8 stellt die Veränderung der Knochendichtewerte für Therapie- und Kontrollgruppe, ebenso im Lendenwirbelsäulen- und Femurhalsbereich, dar, wobei nur die Patienten, für die zwei Messwerte vorlagen, berücksichtigt wurden.

			N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Therapie	Männer	1. BMD LWS (g/cm ²)	18	0,734	1,158	0,920*	0,115
		2. BMD LWS (g/cm ²)	19	0,730	1,123	0,986*	0,120
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	17	0,564	1,060	0,751 ^a	0,117
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	15	0,648	1,108	0,784 ^b	0,117
	Frauen	1. BMD LWS (g/cm ²)	22	0,652	1,176	0,879	0,141
		2. BMD LWS (g/cm ²)	20	0,591	1,160	0,915	0,148
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	22	0,403	0,879	0,666	0,115
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	21	0,461	0,873	0,670	0,096
Kontrolle	Männer	1. BMD LWS (g/cm ²)	19	0,891	1,588	1,174*	0,199
		2. BMD LWS (g/cm ²)	19	0,893	1,631	1,166*	0,191
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	19	0,694	1,284	0,926 ^c	0,161
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	19	0,716	1,251	0,929 ^d	0,144
	Frauen	1. BMD LWS (g/cm ²)	22	0,723	1,634	1,074	0,203
		2. BMD LWS (g/cm ²)	22	0,835	1,683	1,109	0,203
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	22	0,526	1,126	0,797	0,153
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	21	0,663	1,118	0,843	0,116

*: im Vergleich zu den Frauen P n.s.

^a: im Vergleich zu den Frauen P=0,03

^b: im Vergleich zu den Frauen P=0,003

^c: im Vergleich zu den Frauen P=0,01

^d: im Vergleich zu den Frauen P=0,04

Tab. 7: Statistik der 1. und 2. BMD für den LWS- und Femurhalsbereich in g/cm² für die Therapie- und Kontrollgruppe unter Berücksichtigung des Geschlechts

			N	Mittelwert	SD	P
Therapie	Männer	1. BMD LWS (g/cm ²)	18	0,920	0,115	P=0,003
		2. BMD LWS (g/cm ²)	18	0,981	0,121	
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	14	0,767	0,119	P n.s.
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	14	0,784	0,122	
	Frauen	1. BMD LWS (g/cm ²)	20	0,866	0,140	P=0,006
		2. BMD LWS (g/cm ²)	20	0,915	0,148	
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	21	0,662	0,117	P n.s.
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	21	0,670	0,096	
Kontrolle	Männer	1. BMD LWS (g/cm ²)	19	1,174	0,199	P n.s.
		2. BMD LWS (g/cm ²)	19	1,166	0,191	
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	19	0,926	0,161	P n.s.
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	19	0,929	0,144	
	Frauen	1. BMD LWS (g/cm ²)	22	1,074	0,203	P=0,03
		2. BMD LWS (g/cm ²)	22	1,109	0,203	
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	21	0,796	0,157	P=0,04
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	21	0,843	0,116	

Tab. 8: Änderung der Knochendichte unter Ibandronat bzw. natürlicher Verlauf der Knochendichte in der Kontrollgruppe bei Männern und Frauen; Berücksichtigung der Patienten, für die zwei auswertbare Messungen vorlagen

Die hier dargestellten Messwerte werden im Folgenden im Detail analysiert.

4.3.2 Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bezüglich der ersten Dichtemessung unter Berücksichtigung des Geschlechts

4.3.2.1 Lendenwirbelsäulenbereich

In der Therapiegruppe lag bei den Männern die Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich vor Behandlungsbeginn bei $0,920 \pm 0,115 \text{ g/cm}^2$, in der Kontrollgruppe bei $1,174 \pm 0,199 \text{ g/cm}^2$. Dieser Unterschied war hochsignifikant, $P < 0,0001$.

Bei den Frauen der Behandlungsgruppe wurde zu Beginn im LWS- Bereich ein Dichtewert von $0,879 \pm 0,141 \text{ g/cm}^2$ ermittelt, in der Kontrollgruppe betrug er bei den Frauen $1,074 \pm 0,203 \text{ g/cm}^2$. Auch bezüglich der Frauen wies die Behandlungsgruppe somit eine signifikant niedrigere Knochendichte auf als die Kontrollgruppe, $P = 0,001$.

Vergleicht man die Männer und Frauen innerhalb der Therapiegruppe bezüglich der Knochendichtewerte im LWS-Bereich der ersten Dichtemessung miteinander, so war der Unterschied nicht signifikant, $P = 0,33$.

Auch innerhalb der Kontrollgruppe unterschieden sich Männer und Frauen diesbezüglich nicht signifikant voneinander, $P = 0,12$, siehe Tabelle 7 und Abbildung 17.

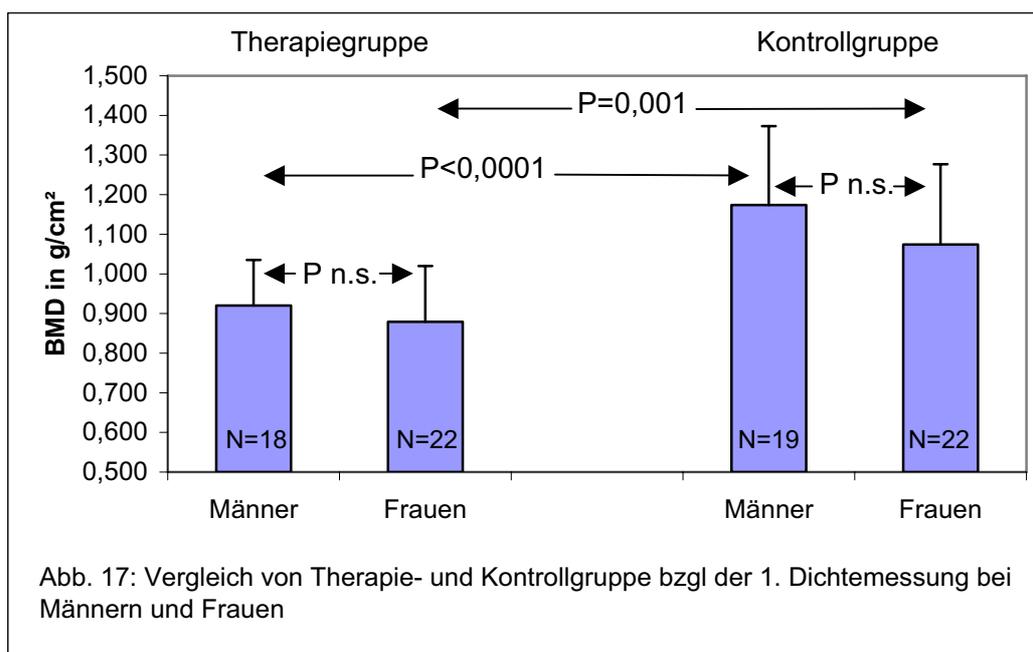


Abb. 17: Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bzgl der 1. Dichtemessung bei Männern und Frauen

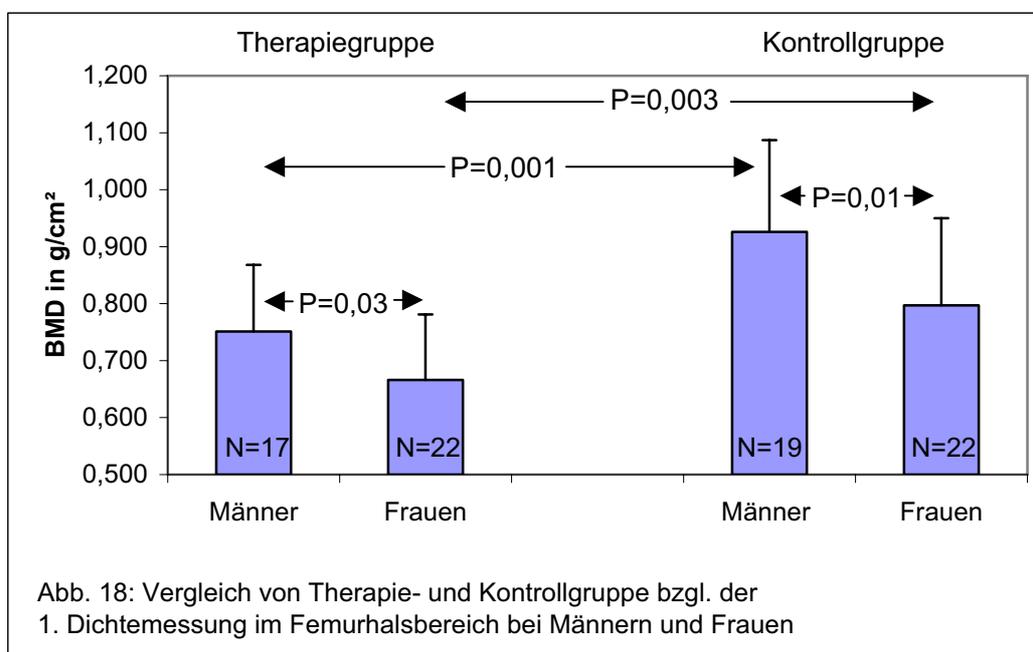
4.3.2.2 Femurhalsbereich

In der Behandlungsgruppe lag die Knochendichte der ersten Densitometrie im Femurhalsbereich bei den Männern bei $0,751 \pm 0,117 \text{ g/cm}^2$, in der Kontrollgruppe bei $0,926 \pm 0,161 \text{ g/cm}^2$. Dieser Unterschied war signifikant, $P=0,001$.

Die Dichte zu Beginn des Beobachtungszeitraumes betrug bei den Frauen der Therapiegruppe $0,666 \pm 0,115 \text{ g/cm}^2$, bei den Frauen der Kontrollgruppe $0,797 \pm 0,153 \text{ g/cm}^2$. Somit wiesen auch die Frauen der Behandlungsgruppe eine signifikant niedrigere Knochendichte im Femurhalsbereich als diejenigen der Kontrollgruppe auf, $P=0,003$.

Vergleicht man Männer und Frauen innerhalb der Therapiegruppe bezüglich der Dichtewerte im Femurhalsbereich miteinander, so wiesen die Frauen eine signifikant niedrigere Knochendichte auf als die Männer, $P=0,03$.

Auch in der Kontrollgruppe war der Unterschied zwischen Männern und Frauen im Femurhalsbereich signifikant, $P=0,01$, siehe Tabelle 7 und Abbildung 18.



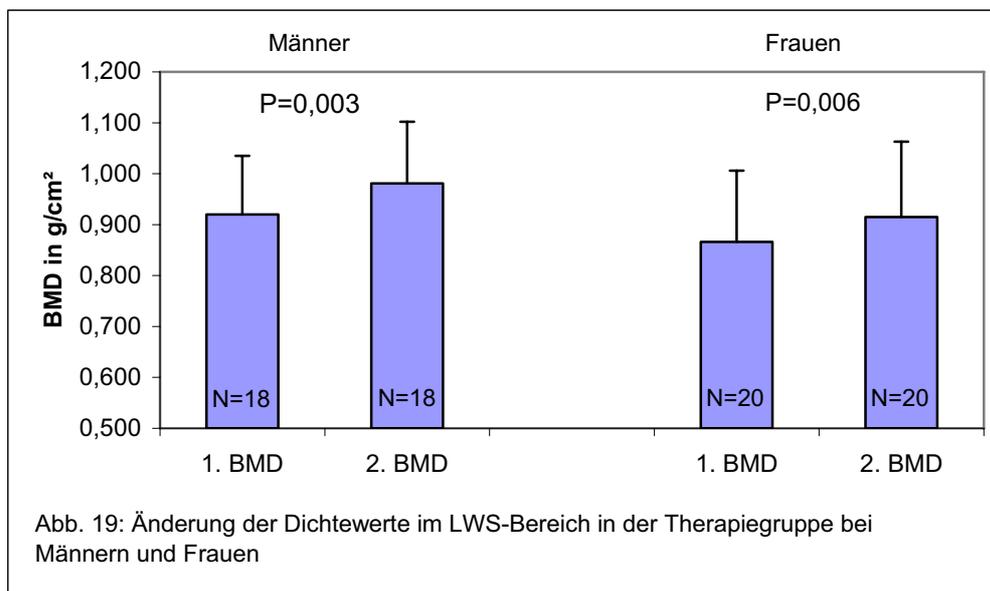
4.3.3 Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte in der Therapiegruppe unter Berücksichtigung des Geschlechts

4.3.3.1 Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich unter Berücksichtigung des Geschlechts

Bei den Männern stieg die Knochendichte unter der Ibandronatbehandlung im Lendenwirbelsäulenbereich von $0,920 \pm 0,115 \text{ g/cm}^2$ auf $0,981 \pm 0,121 \text{ g/cm}^2$ signifikant an, $P=0,003$.

Die Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich stieg bei den Frauen der Therapiegruppe von $0,866 \pm 0,140 \text{ g/cm}^2$ auf $0,915 \pm 0,148 \text{ g/cm}^2$ an, auch dies entsprach einer signifikanten Änderung, $P=0,006$, siehe Tabelle 8 und Abbildung 19.

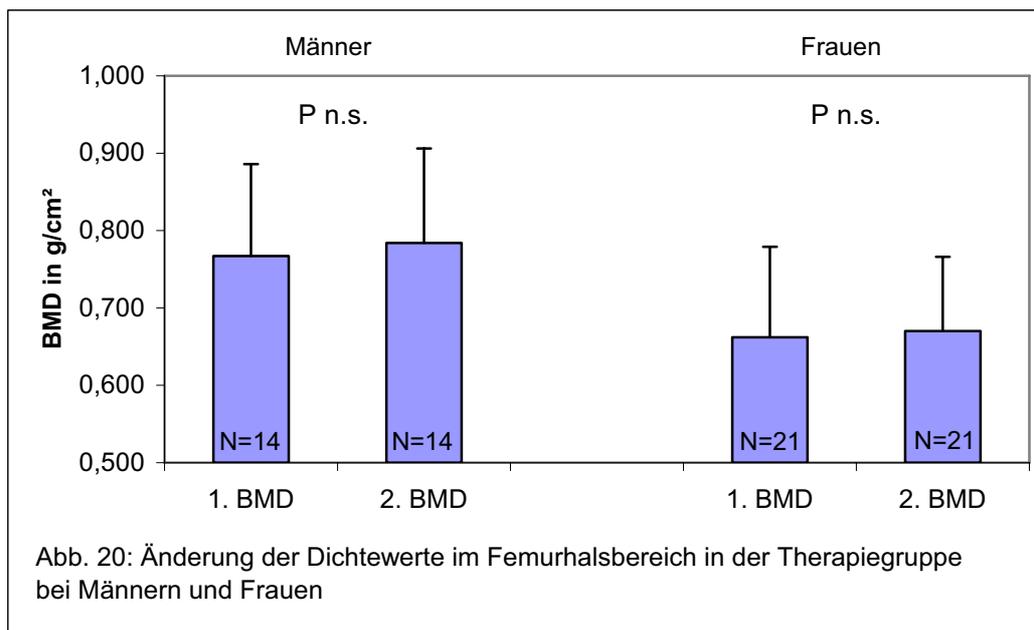
Dies bedeutet, dass die positive Wirkung von Ibandronat unabhängig vom Geschlecht der Patienten war.



4.3.3.2 Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte im Femurhalsbereich unter Berücksichtigung des Geschlechts

Bei den Männern der Behandlungsgruppe lag die Knochendichte vor Beginn der Therapie im Femurhalsbereich bei $0,767 \pm 0,119 \text{ g/cm}^2$, in der zweiten Dichtemessung betrug sie $0,784 \pm 0,122 \text{ g/cm}^2$. Dies entsprach keiner signifikanten Änderung, $P=0,30$.

Die durchschnittliche Knochendichte im Femurhalsbereich lag bei den Frauen der Behandlungsgruppe vor Beginn der Therapie bei $0,662 \pm 0,117 \text{ g/cm}^2$. In der zweiten Dichtemessung betrug die Dichte $0,670 \pm 0,096 \text{ g/cm}^2$. Es ergab sich also auch bei den Frauen keine signifikante Änderung der Knochendichte im Oberschenkelhalsbereich unter der Ibandronattherapie, $P=0,69$, siehe Tabelle 8 und Abbildung 20.

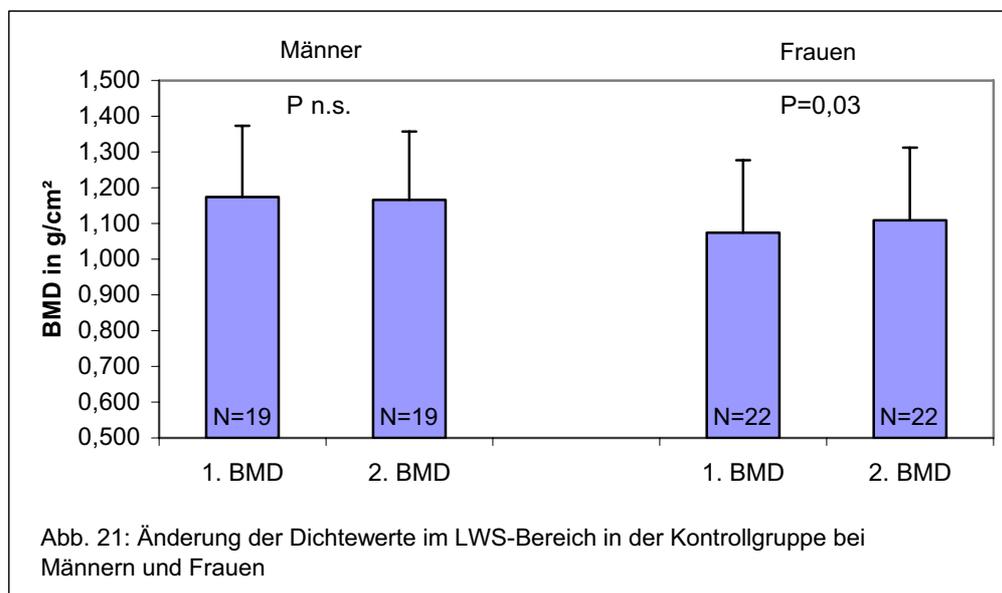


4.3.4 Natürlicher Verlauf der Knochendichte in der Kontrollgruppe unter Berücksichtigung des Geschlechts

4.3.4.1 Natürlicher Verlauf der Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich in der Kontrollgruppe unter Berücksichtigung des Geschlechts

Bei den Männern der Kontrollgruppe lag die Knochendichte im LWS-Bereich zu Beginn bei $1,174 \pm 0,199 \text{ g/cm}^2$, in der zweiten Messung bei $1,166 \pm 0,191 \text{ g/cm}^2$. Dies entsprach keiner signifikanten Änderung, $P=0,74$.

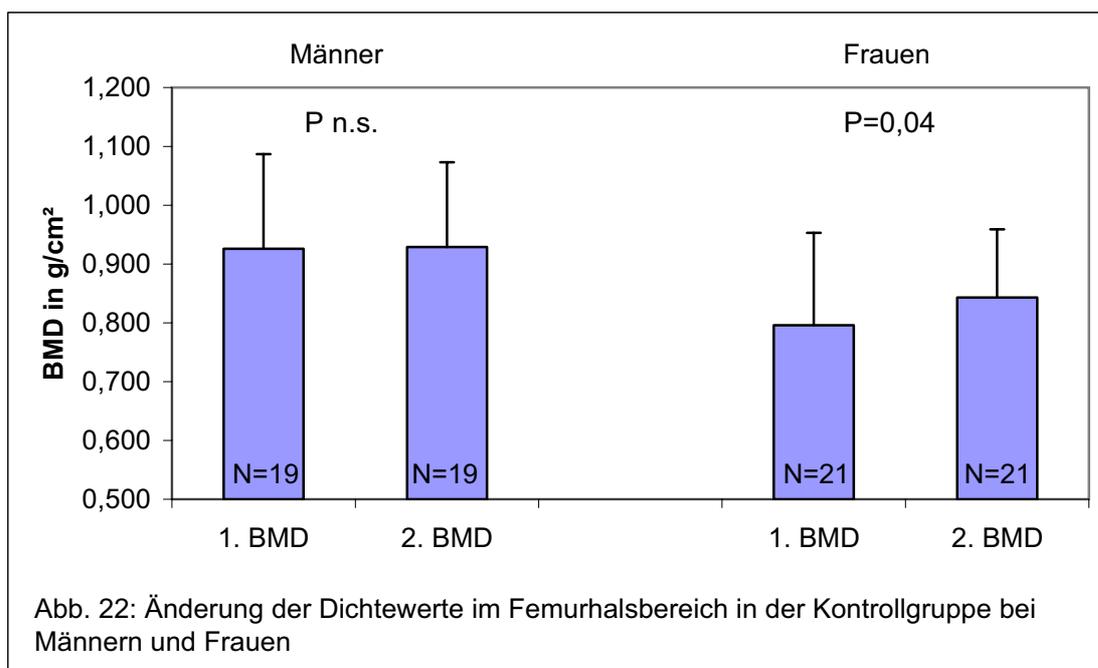
Bei Betrachtung der Dichteänderung der beiden Messungen bei den Frauen der Kontrollgruppe war ein signifikanter Anstieg festzustellen, die Werte stiegen von $1,074 \pm 0,203 \text{ g/cm}^2$ auf $1,109 \pm 0,203 \text{ g/cm}^2$, $P=0,03$, siehe Tabelle 8 und Abbildung 21.



4.3.4.2 Natürlicher Verlauf der Knochendichte im Femurhalsbereich in der Kontrollgruppe unter Berücksichtigung des Geschlechts

In der ersten Dichtemessung betrug die Knochendichte bei den Männern der Kontrollgruppe im Femurhalsbereich $0,926 \pm 0,161 \text{ g/cm}^2$, in der zweiten Dichtemessung $0,929 \pm 0,144 \text{ g/cm}^2$. Dies entsprach keinem signifikanten Unterschied, $P=0,87$.

Bei den Frauen der Kontrollgruppe erhöhte sich jedoch die Knochendichte knapp signifikant, die erste BMD betrug $0,796 \pm 0,157 \text{ g/cm}^2$, die zweite $0,843 \pm 0,116 \text{ g/cm}^2$, $P=0,04$, siehe Tabelle 8 und Abbildung 22.



4.3.5 Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bezüglich der 2. Dichtemessung unter Berücksichtigung des Geschlechts

4.3.5.1 Lendenwirbelsäulenbereich

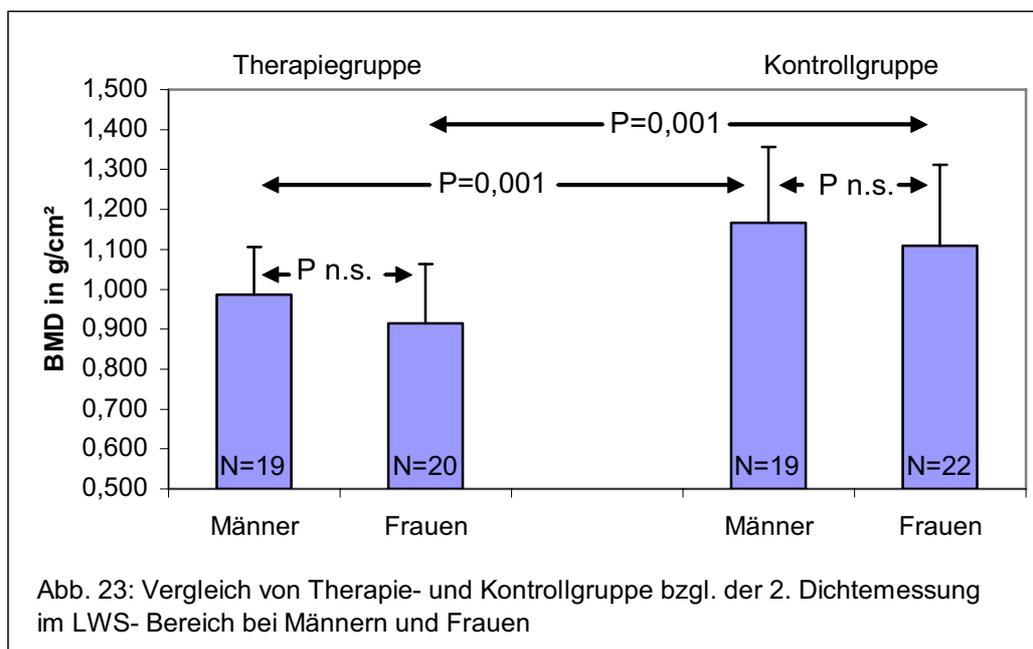
Die Männer der Therapiegruppe wiesen am Ende des Therapiezeitraumes einen Dichtewert von $0,986 \pm 0,120 \text{ g/cm}^2$ im Lendenwirbelsäulenbereich auf, diejenigen der Kontrollgruppe $1,166 \pm 0,191 \text{ g/cm}^2$. Dies entsprach einem signifikanten Unterschied, $P=0,001$.

Die Knochendichte der Frauen innerhalb der Therapiegruppe betrug in der zweiten Messung $0,915 \pm 0,148 \text{ g/cm}^2$, bei Frauen der Kontrollgruppe $1,109 \pm 0,203 \text{ g/cm}^2$. Auch dieser Unterschied war signifikant, $P=0,001$.

Trotz der eindeutig positiven Wirkung der Ibandronattherapie im Lendenwirbelsäulenbereich, die wir sowohl bei Männern als auch bei den Frauen festgestellt haben, blieb also die Knochendichte in der Behandlungsgruppe auch zum Ende des Beobachtungszeitraumes signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe.

Beim Vergleich der Knochendichte im LWS-Bereich zwischen Frauen und Männern innerhalb der Therapiegruppe stellten wir keinen signifikanten Unterschied fest, $P=0,11$.

Vergleicht man die Dichtewerte zwischen Männern und Frauen innerhalb der Kontrollgruppe, so war auch hier der Unterschied nicht signifikant, $P=0,36$, siehe Tabelle 7 und Abbildung 23.



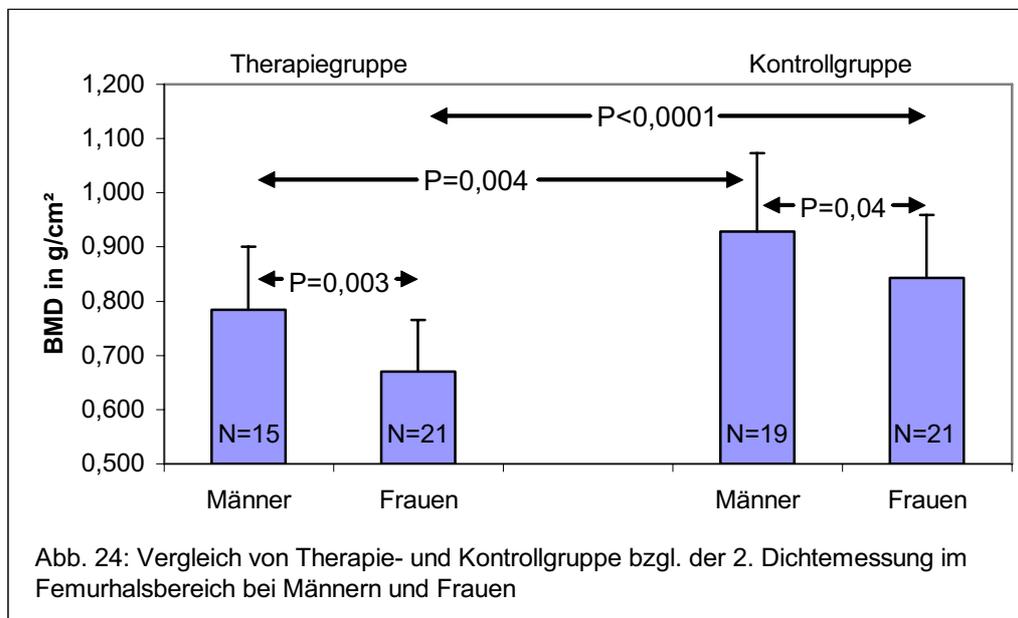
4.3.5.2 Femurhalsbereich

In der zweiten Dichtemessung betrug die Knochendichte im Femurhalsbereich in der Therapiegruppe bei den Männern bei $0,784 \pm 0,117 \text{ g/cm}^2$, in der Kontrollgruppe bei $0,929 \pm 0,144 \text{ g/cm}^2$. Dieser Unterschied war signifikant, $P=0,004$.

Die Frauen der Therapiegruppe wiesen in der zweiten Messung einen Dichtewert von $0,670 \pm 0,096 \text{ g/cm}^2$ auf, diejenigen der Kontrollgruppe $0,843 \pm 0,116 \text{ g/cm}^2$. Auch bei Betrachtung der Frauen wies die Therapiegruppe also eine signifikant niedrigere Knochendichte im Femurhalsbereich auf als die Kontrollgruppe, $P<0,0001$.

Vergleicht man die Knochendichte im Femurhalsbereich zwischen Männern und Frauen innerhalb der Behandlungsgruppe, so war der Unterschied signifikant, $P=0,003$.

Ebenso unterschieden sich bezüglich des Femurhalsbereiches auch die Männer und Frauen innerhalb der Kontrollgruppe signifikant voneinander, bei den Männern stellten wir diesbezüglich eine höhere Knochendichte fest, $P=0,04$, siehe Tabelle 7 und Abbildung 24.



4.4 Untergruppenanalyse: Effekte von Ibandronat auf die Knochendichte mit Unterscheidung von kurz- und langzeit-transplantierten Patienten

4.4.1 Übersicht über die im Rahmen der Studie erhobenen Messwerte mit Unterscheidung von kurz- und langzeittransplantierten Patienten

Wir teilten diejenigen Patienten, deren Nierentransplantation weniger als 24 Monate vor der ersten Dichtemessung zurücklag, zu den Kurzzeittransplantierten (Kurzzeit-Ntx) ein und diejenigen Patienten, deren Nierentransplantation länger als 24 Monate zurücklag, zu den Langzeittransplantieren (Langzeit-Ntx).

Die folgende Tabelle 9 zeigt eine Übersicht der Werte der ersten und zweiten Dichtemessung für die Therapie- und Kontrollgruppe mit Unterscheidung von kurzzeit- und langzeittransplantierten Patienten.

Tabelle 10 zeigt diesbezüglich die Änderung der Knochendichte, wobei nur diejenigen Patienten, bei denen zwei auswertbare Messungen vorlagen, mit einbezogen wurden.

			N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Therapie	Kurzzeit- Ntx	1. BMD LWS (g/cm ²)	18	0,652	1,045	0,863*	0,122
		2. BMD LWS (g/cm ²)	18	0,591	1,123	0,934*	0,158
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	18	0,461	0,847	0,667*	0,100
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	18	0,461	0,873	0,695*	0,100
	Langzeit- Ntx	1. BMD LWS (g/cm ²)	22	0,668	1,176	0,926	0,132
		2. BMD LWS (g/cm ²)	21	0,730	1,160	0,964	0,121
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	21	0,403	1,060	0,734	0,133
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	18	0,563	1,108	0,741	0,134
Kontrolle	Kurzzeit- Ntx.	1. BMD LWS (g/cm ²)	15	0,723	1,476	1,080*	0,209
		2. BMD LWS (g/cm ²)	15	0,835	1,378	1,082*	0,162
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	15	0,556	1,284	0,839*	0,191
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	15	0,696	1,251	0,892*	0,148
	Langzeit- Ntx	1. BMD LWS (g/cm ²)	26	0,834	1,634	1,144	0,203
		2. BMD LWS (g/cm ²)	26	0,838	1,683	1,166	0,212
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	26	0,526	1,127	0,867	0,156
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	25	0,663	1,225	0,879	0,130

*: im Vergleich zu den langzeittransplantierten Patienten P n.s.

Tab. 9: Statistik der 1. und 2. BMD für den LWS- und Femurhalsbereich in g/cm² für die Therapie- und Kontrollgruppe mit Unterscheidung von kurzzeit- und langzeittransplantierten Patienten

			N	Mittelwert	SD	P
Therapie	Kurzzeit- Ntx	1. BMD LWS (g/cm ²)	17	0,852	0,117	P=0,0002
		2. BMD LWS (g/cm ²)	17	0,925	0,158	
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	17	0,663	0,102	P n.s.
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	17	0,689	0,100	
	Langzeit- Ntx	1. BMD LWS (g/cm ²)	21	0,923	0,134	P=0,02
		2. BMD LWS (g/cm ²)	21	0,964	0,121	
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	18	0,744	0,138	P n.s.
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	18	0,741	0,134	
Kontrolle	Kurzzeit- Ntx	1. BMD LWS (g/cm ²)	15	1,080	0,209	P n.s.
		2. BMD LWS (g/cm ²)	15	1,082	0,162	
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	15	0,839	0,191	P n.s.
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	15	0,892	0,148	
	Langzeit- Ntx	1. BMD LWS (g/cm ²)	26	1,144	0,203	P n.s.
		2. BMD LWS (g/cm ²)	26	1,166	0,212	
		1. BMD Femurhals (g/cm ²)	25	0,869	0,159	P n.s.
		2. BMD Femurhals (g/cm ²)	25	0,879	0,130	

Tab. 10: Änderung der Knochendichte unter Ibandronat, bzw. natürlicher Verlauf der Knochendichte in der Kontrollgruppe bei Kurzzeit- und Langzeittransplantierten; Berücksichtigung der Patienten, für die zwei auswertbare Messungen vorlagen

Die hier dargestellten Messwerte werden im Folgenden im Detail analysiert.

4.4.2 Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bezüglich der 1. Dichtemessung mit Unterscheidung von kurz- und langzeittransplantierten Patienten

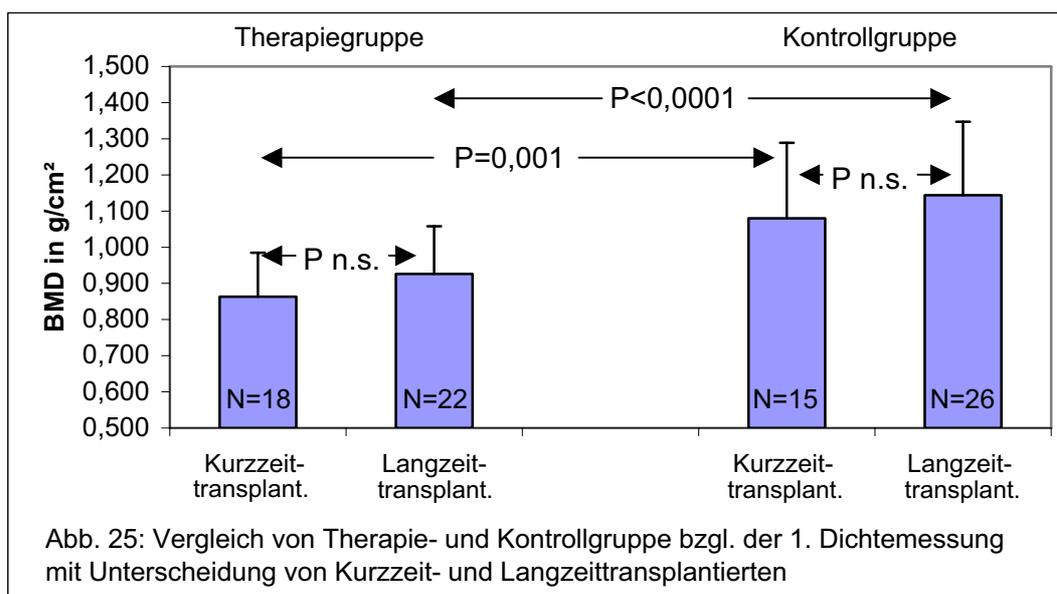
4.4.2.1 Lendenwirbelsäulenbereich

Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes unterschieden sich die Kurzzeittransplantierten der Therapiegruppe hinsichtlich der Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich signifikant von denjenigen der Kontrollgruppe ($0,863 \pm 0,122 \text{ g/cm}^2$ vs. $1,080 \pm 0,209 \text{ g/cm}^2$), $P=0,001$.

Die Langzeittransplantierten wiesen in der Behandlungsgruppe zu Beginn einen Dichtewert von $0,926 \pm 0,132 \text{ g/cm}^2$ auf, in der Kontrollgruppe betrug die Knochendichte im LWS-Bereich $1,144 \pm 0,203 \text{ g/cm}^2$. Auch dieser Unterschied war signifikant, $P<0,0001$.

Beim Vergleich der kurzzeit- und langzeittransplantierten Patienten innerhalb der Therapiegruppe stellten wir bezüglich der ersten Dichtemessung im LWS-Bereich keinen signifikanten Unterschied fest, $P=0,13$.

Auch zwischen kurzzeit- und langzeittransplantierten Patienten innerhalb der Kontrollgruppe war der Unterschied nicht signifikant, $P=0,34$, siehe Tabelle 9 und Abbildung 25.



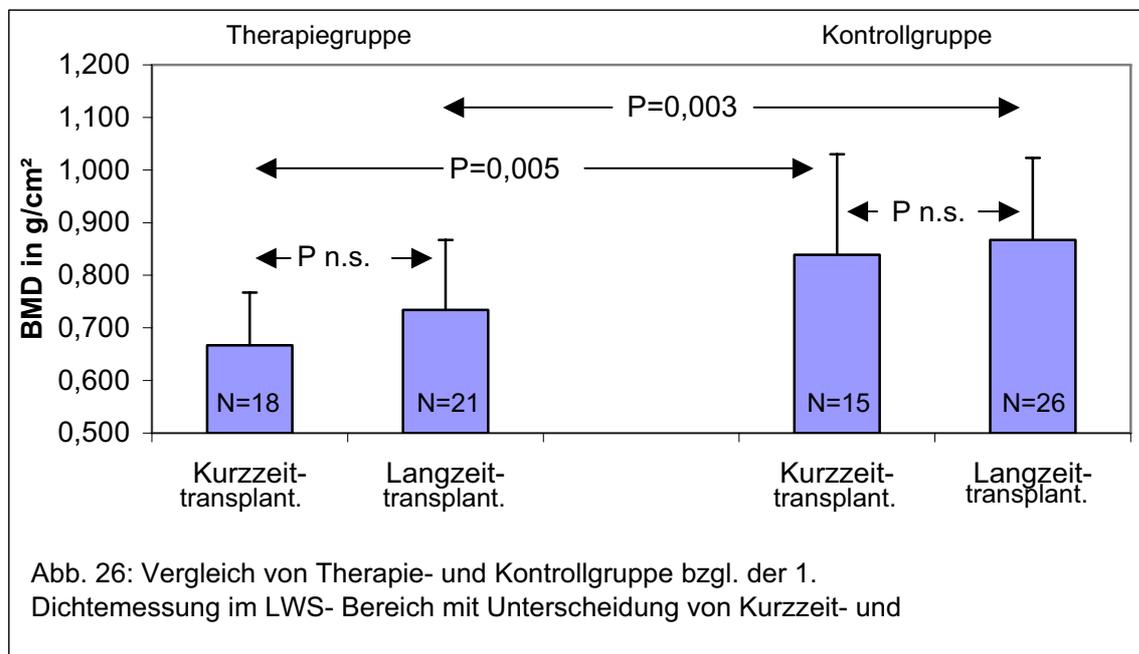
4.4.2.2 Femurhalsbereich

In der Therapiegruppe lag die Knochendichte vor Beginn der Ibandronattherapie im Femurhalsbereich bei kurzzeittransplantierten Patienten bei $0,667 \pm 0,100 \text{ g/cm}^2$, in der Kontrollgruppe zu Beginn bei $0,839 \pm 0,191 \text{ g/cm}^2$. Dies entsprach einem signifikanten Unterschied, $P=0,005$.

Auch beim Vergleich der Langzeittransplantierten bezüglich der Knochendichte im Femurhalsbereich zu Beginn des Beobachtungszeitraumes unterschieden sich die Patienten der Therapie- und Kontrollgruppe signifikant voneinander ($0,734 \pm 0,133 \text{ g/cm}^2$ vs. $0,867 \pm 0,156 \text{ g/cm}^2$), $P=0,003$, wobei auch hierbei die Patienten der Kontrollgruppe eine höhere Knochendichte aufwiesen.

Zwischen Kurzzeit- und Langzeittransplantierten innerhalb der Behandlungsgruppe bestand im genannten Messpunkt kein signifikanter Unterschied, $P=0,09$.

Auch bei Betrachtung der kurzzeit- und langzeittransplantierten Patienten innerhalb der Kontrollgruppe war der Unterschied nicht signifikant, $P=0,60$, siehe Tabelle 9 und Abbildung 26.



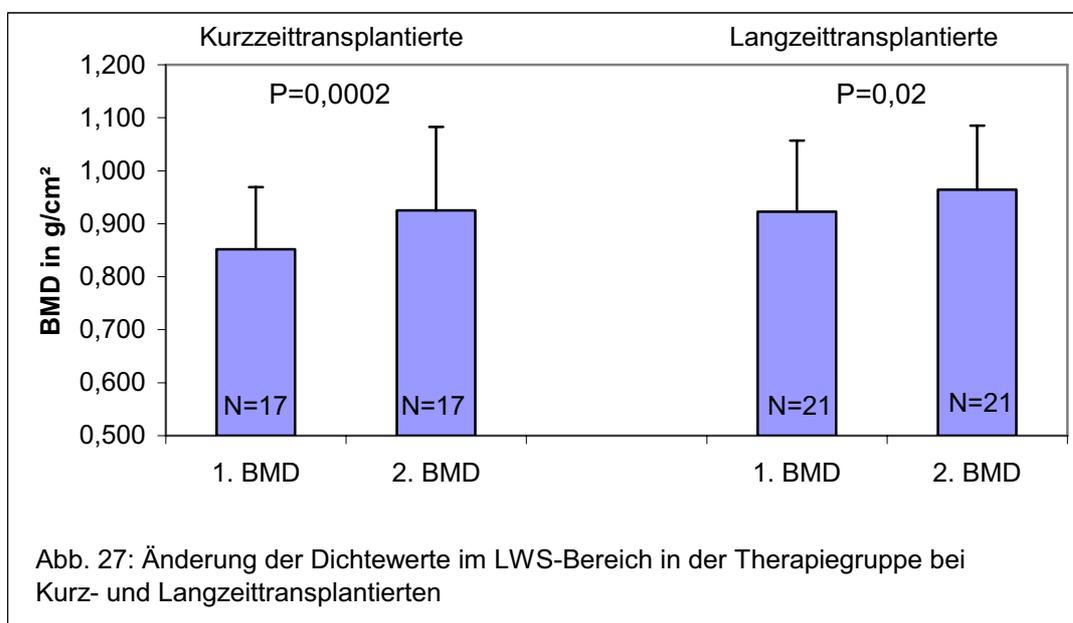
4.4.3 Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte in der Therapiegruppe bei kurz- und langzeittransplantierten Patienten

4.4.3.1 Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich bei kurz- und langzeittransplantierten Patienten

Im Lendenwirbelsäulenbereich stieg bei den kurzzeittransplantierten Patienten unter Ibandronatbehandlung die Knochendichte von $0,852 \pm 0,117 \text{ g/cm}^2$ auf $0,925 \pm 0,158 \text{ g/cm}^2$. Dies entsprach einer signifikanten Erhöhung, $P=0,0002$.

Vor Therapiebeginn lag die Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich bei den langzeittransplantierten Patienten bei $0,923 \pm 0,134 \text{ g/cm}^2$. In der zweiten Dichtemessung betrug sie $0,964 \pm 0,121 \text{ g/cm}^2$. Dies entsprach einer signifikanten Erhöhung, $P=0,02$, siehe Tabelle 10 und Abbildung 27.

Folglich war die Wirkung von Ibandronat unabhängig vom Zeitpunkt der Therapie nach Nierentransplantation.



4.4.3.2 Einfluss von Ibandronat auf die Knochendichte im Femurhalsbereich bei kurz- und langzeittransplantierten Patienten

In der ersten Dichtemessung vor Therapiebeginn lag die Knochendichte im Femurhalsbereich bei den kurzzeittransplantierten Patienten bei $0,663 \pm 0,102 \text{ g/cm}^2$, in der Messung am Ende der Behandlung bei $0,689 \pm 0,100 \text{ g/cm}^2$. Dies entsprach keiner signifikanten Änderung, $P=0,13$.

Bei den Patienten, deren Nierentransplantation mehr als 24 Monate bei Behandlungsbeginn zurücklag, ergab sich ebenso keine signifikante Änderung bezüglich der Dichtewerte im Femurhalsbereich, zu Beginn betrug die Dichte $0,744 \pm 0,138 \text{ g/cm}^2$, am Ende $0,741 \pm 0,134 \text{ g/cm}^2$, $P=0,91$, siehe Tabelle 10 und Abbildung 28.

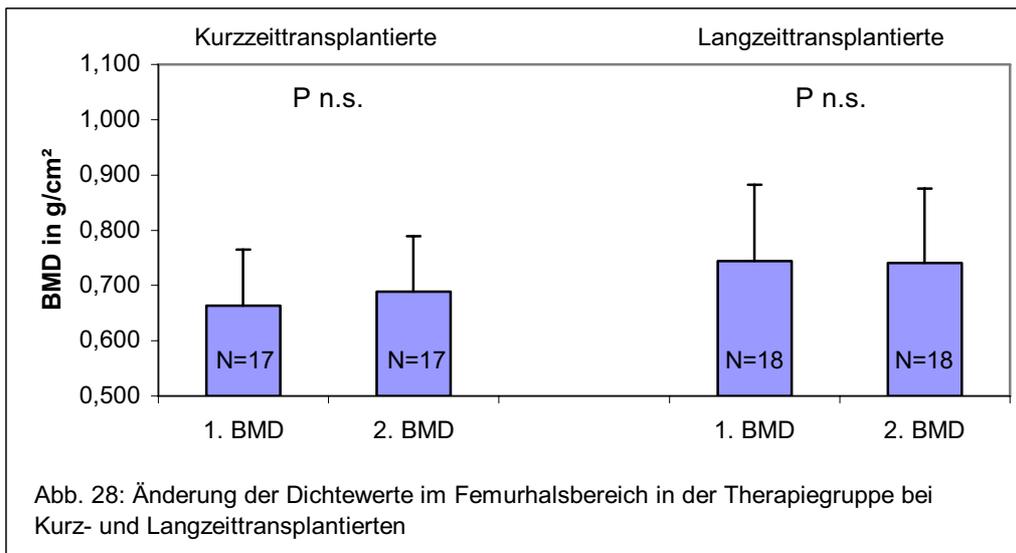


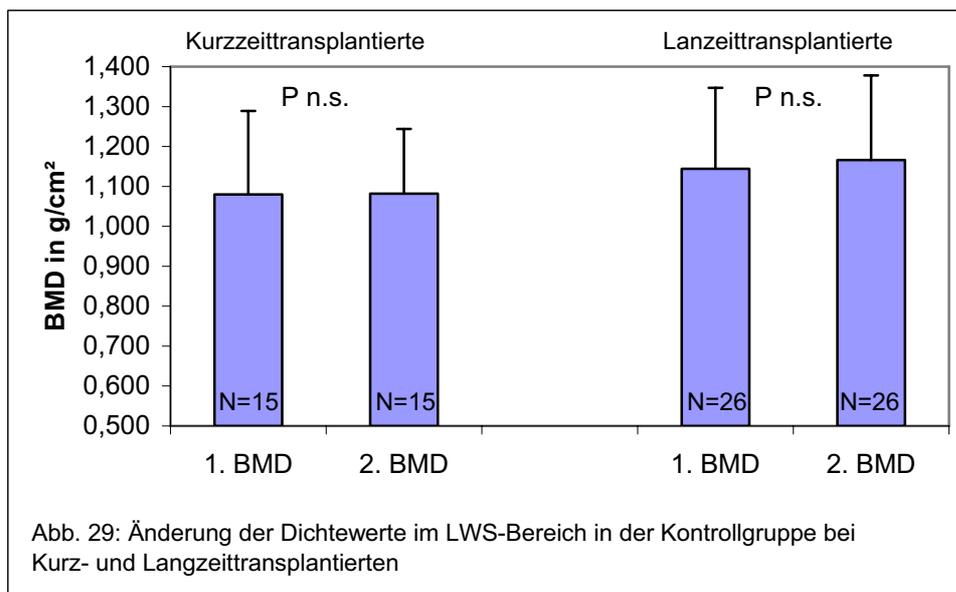
Abb. 28: Änderung der Dichtewerte im Femurhalsbereich in der Therapiegruppe bei Kurz- und Langzeittransplantierten

4.4.4 Natürlicher Verlauf der Knochendichte in der Kontrollgruppe bei kurz- und langzeittransplantierten Patienten

4.4.4.1 Natürlicher Verlauf der Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich in der Kontrollgruppe bei kurz- und langzeittransplantierten Patienten

Bezüglich der Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich wurde bei den Kurzzeittransplantierten der Kontrollgruppe ein Ausgangswert von $1,080 \pm 0,209 \text{ g/cm}^2$ gemessen, der Wert der zweiten Messung betrug $1,082 \pm 0,162 \text{ g/cm}^2$. Dies entsprach keiner signifikanten Änderung, $P=0,94$.

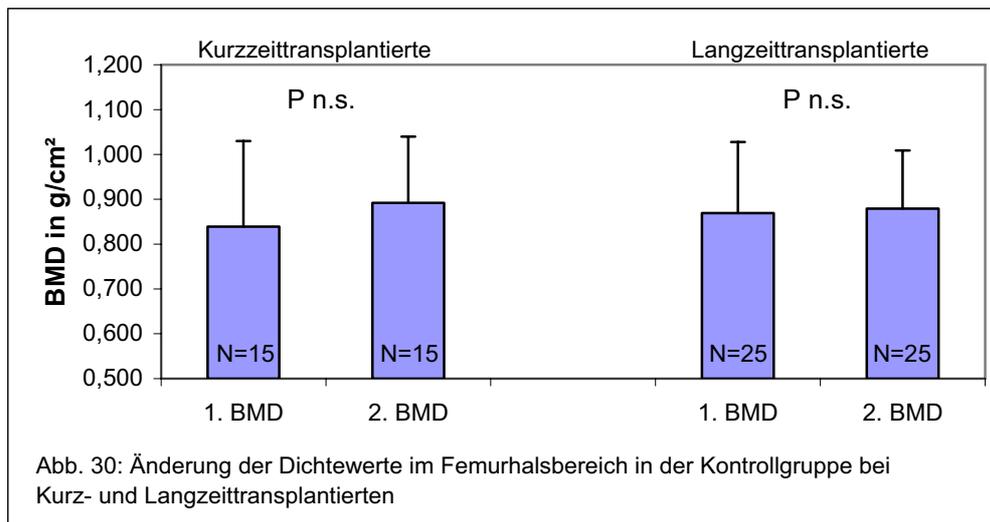
Auch bei den langzeittransplantierten Patienten der Kontrollgruppe stellten wir keine signifikante Änderung bei dem Vergleich der ersten und zweiten Dichtemessung im LWS-Bereich fest, $P=0,10$ ($1,144 \pm 0,203 \text{ g/cm}^2$ vs. $1,166 \pm 0,212 \text{ g/cm}^2$), siehe Tabelle 10 und Abbildung 29.



4.4.4.2 Natürlicher Verlauf der Knochendichte im Femurhalsbereich in der Kontrollgruppe bei kurz- und langzeittransplantierten Patienten

Die Knochendichte lag bei den Kurzzeittransplantierten der Kontrollgruppe bei der ersten Dichtemessung im Femurhalsbereich bei $0,839 \pm 0,191 \text{ g/cm}^2$, bei der zweiten bei $0,892 \pm 0,148 \text{ g/cm}^2$. Dies entsprach keiner signifikanten Änderung, $P=0,08$.

Auch bei den langzeittransplantierten Patienten war keine signifikante Änderung der Dichtewerte im Femurhalsbereich beim Vergleich der ersten und zweiten Dichtemessung festzustellen. Der erste Dichtewert lag bei $0,869 \pm 0,159 \text{ g/cm}^2$, der zweite bei $0,879 \pm 0,130 \text{ g/cm}^2$, $P=0,60$, siehe Tabelle 10 und Abbildung 30.



4.4.5 Vergleich von Therapie- und Kontrollgruppe bezüglich der 2. Dichtemessungen bei kurz- und langzeittransplantierten Patienten

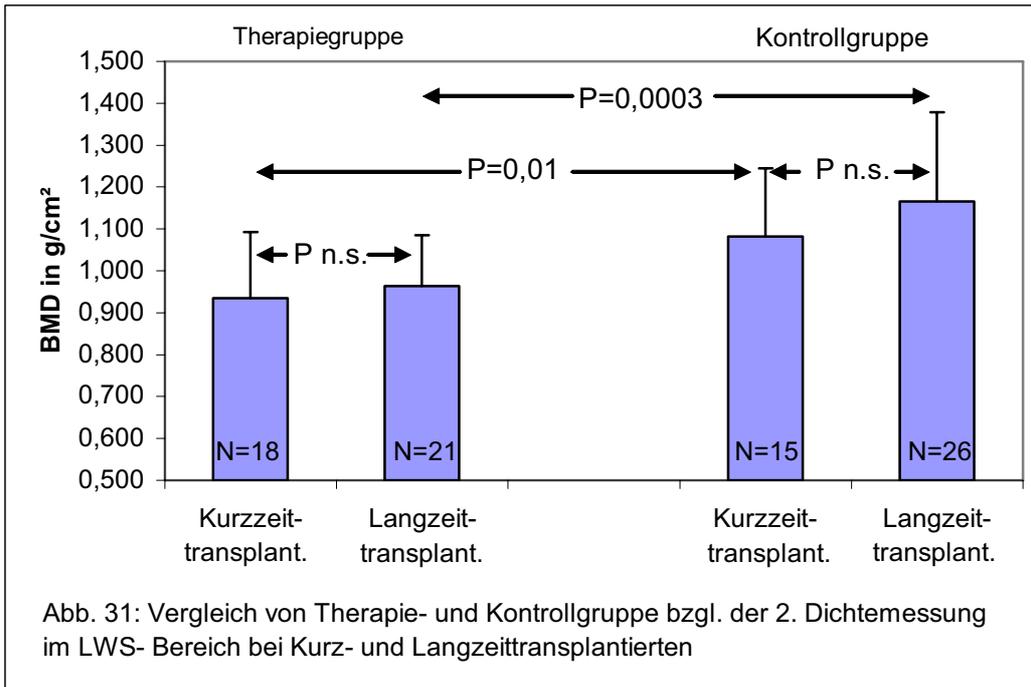
4.4.5.1 Lendenwirbelsäulenbereich

In der Therapiegruppe betrug für die kurzzeittransplantierten Patienten die Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich in der zweiten Dichtemessung $0,934 \pm 0,158 \text{ g/cm}^2$, diejenige der Kontrollgruppe $1,082 \pm 0,162 \text{ g/cm}^2$. Dieser Unterschied war signifikant, $P=0,01$.

Bei den langzeittransplantierten Patienten der Behandlungsgruppe lag die Knochendichte im LWS-Bereich bei $0,964 \pm 0,121 \text{ g/cm}^2$, in der Kontrollgruppe bei $1,166 \pm 0,212 \text{ g/cm}^2$. Auch hier wies die Kontrollgruppe eine signifikant höhere Knochendichte auf als die Behandlungsgruppe, $P=0,0003$.

Sowohl bei den Kurzzeit-, als auch bei den Langzeittransplantierten blieb also trotz des beschriebenen eindeutigen Knochendichtezugewinns im Lendenwirbelsäulenbereich in der mit Ibandronat behandelten Patientengruppe der Unterschied zwischen Therapie- und Kontrollgruppe bestehen.

Vergleicht man die Kurzzeit- und Langzeittransplantierten innerhalb der Therapiegruppe bezüglich der Knochendichte im LWS-Bereich zum Ende des Beobachtungszeitraumes miteinander, so war der Unterschied nicht signifikant, $P=0,51$; ebenso unterschieden sich kurzzeit- und langzeittransplantierte Patienten innerhalb der Kontrollgruppe nicht signifikant voneinander, $P=0,19$, siehe Tabelle 9 und Abbildung 31.



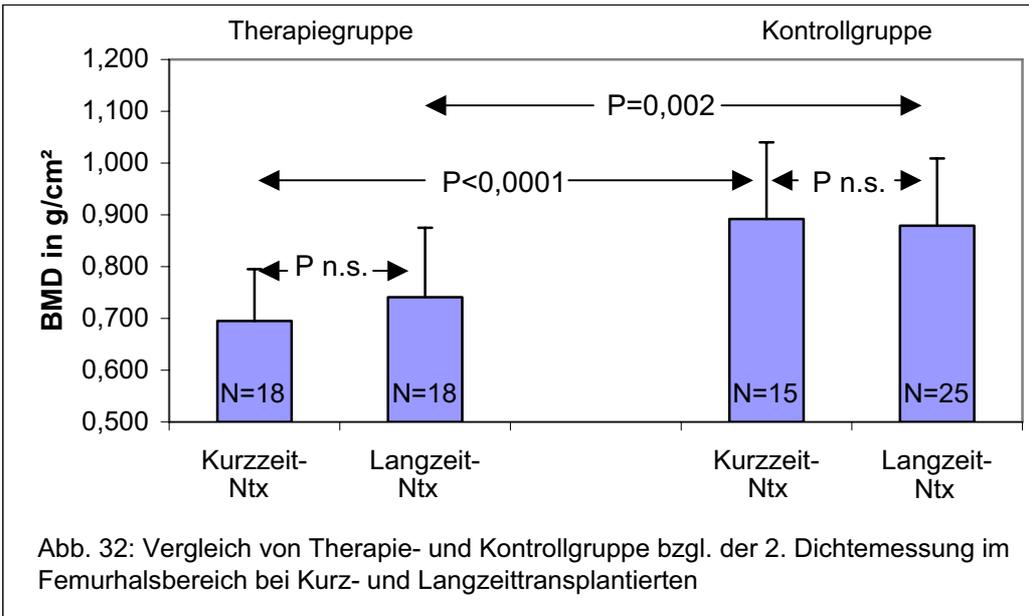
4.4.5.2 Femurhalsbereich

In der Therapiegruppe lag die Knochendichte im Femurhalsbereich in der zweiten Dichtemessung bei Kurzzeittransplantierten bei $0,695 \pm 0,100 \text{ g/cm}^2$, in der Kontrollgruppe bei $0,892 \pm 0,148 \text{ g/cm}^2$. Damit wies die Behandlungsgruppe eine signifikant niedrigere Dichte auf als die Kontrollgruppe, $P < 0,0001$.

Auch beim Vergleich der Langzeittransplantierten der Therapie- und derjenigen der Kontrollgruppe war der Unterschied am Ende des Beobachtungszeitraumes signifikant ($0,741 \pm 0,134 \text{ g/cm}^2$ vs. $0,879 \pm 0,130 \text{ g/cm}^2$), $P = 0,002$.

Innerhalb der Behandlungsgruppe unterschieden sich kurzzeit- und langzeittransplantierte Patienten im Femurhalsbereich am Ende des Therapiezeitraumes nicht signifikant voneinander, $P = 0,24$.

Auch innerhalb der Kontrollgruppe war der Unterschied zwischen Kurzzeit- und Langzeittransplantierten nicht signifikant, $P = 0,78$, siehe Tabelle 9 und Abbildung 32.



4.5 Laborparameterverlauf in der Therapie- und Kontrollgruppe

Die folgenden Tabellen zeigen den Verlauf der Laborparameter in der Behandlungsgruppe (Tabelle 11) und in der Kontrollgruppe (Tabelle 12):

	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	P im Vergleich zum 1. Wert	P im Vergleich zum 2. Wert
PTH in pmol/l (1. Wert)	2	62,2	15,3*	12,0	n.s.	n.s.
PTH in pmol/l (2. Wert)	1,9	40,9	15,1*	9,9		
PTH in pmol/l (3. Wert)	2,4	55,4	15,7*	11,6		
Kreatinin in mg/dl (1. Wert)	0,8	3,5	1,71*	0,65	n.s. P=0,03	n.s.
Kreatinin in mg/dl (2. Wert)	0,95	3,2	1,74*	0,58		
Kreatinin in mg/dl (3. Wert)	0,8	4,7	1,85*	0,78		
GFR in ml/min/1.73 m ² (1. Wert)	14	102	44*	18	n.s.	n.s.
GFR in ml/min/1.73 m ² (2. Wert)	21	83	42*	16		
GFR in ml/min/1.73 m ² (3. Wert)	10	89	42*	19		

*: im Vergleich zur Kontrollgruppe P n.s.

Tab. 11: Laborparameterverlauf innerhalb der Behandlungsgruppe

	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	P im Vergleich zum 1. Wert	P im Vergleich zum 2. Wert
PTH in pmol/l (1. Wert)	0,8	45,2	12,7	8,1	n.s.	n.s.
PTH in pmol/l (2. Wert)	0,8	59,7	13,5	9,8		
PTH in pmol/l (3. Wert)	0,4	60,2	12,8	10,0		
Kreatinin in mg/dl (1. Wert)	0,7	3,3	1,73	0,63	n.s.	n.s.
Kreatinin in mg/dl (2. Wert)	0,7	3,2	1,64	0,59		
Kreatinin in mg/dl (3. Wert)	0,8	2,9	1,64	0,54		
GFR in ml/min/1.73 m ² (1. Wert)	15	88	43	18	n.s.	n.s.
GFR in ml/min/1.73 m ² (2. Wert)	16	102	46	19		
GFR in ml/min/1.73 m ² (3. Wert)	19	90	45	15		

Tab.12: Laborparameterverlauf innerhalb der Kontrollgruppe

Parathormon (PTH)

Wie aus Tabelle 11 und 12 ersichtlich, konnten wir weder in der Behandlungs-, noch in der Kontrollgruppe eine signifikante Änderung der PTH-Werte feststellen.

Beim Vergleich der PTH-Werte zwischen Therapie- und Kontrollgruppe konnten wir zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Unterschied feststellen.

Kreatinin

Vor Therapiebeginn lag der durchschnittlich gemessene Kreatininwert im Serum in der Behandlungsgruppe bei 1,71 +/- 0,65 mg/dl. Im Verlauf der Behandlung wurde ein mittlerer Wert von 1,74 +/- 0,58 mg/dl ermittelt, am Ende 1,85 +/- 0,78 mg/dl. Signifikanzniveau erreichte der Vergleich der Werte vor Therapiebeginn und am Ende der Behandlung: die Kreatininwerte sind signifikant gestiegen (P=0,03).

In der Kontrollgruppe konnten wir hingegen keine signifikanten Änderungen des Kreatininwertes im Verlauf des Beobachtungszeitraumes feststellen. Der 1. Wert in der Kontrollgruppe lag bei durchschnittlich 1,73 +/- 0,63 mg/dl, der 2. Wert bei 1,64 +/- 0,59 mg/dl und der 3. Wert bei 1,64 +/- 0,54 mg/dl.

Vergleicht man die Kreatininwerte zu den einzelnen Zeitpunkten jeweils zwischen Therapie- und Kontrollgruppe, so war der Unterschied jedoch nicht signifikant.

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Die GFR betrug vor Beginn der Therapie 44,39 +/- 18,38 ml/min/1.73 m². Unter der Bondronatbehandlung lag die mittlere GFR bei 42,46 +/- 16,39 ml/min/1.73 m², am Ende der Therapie bei 41,61 +/- 18,54 ml/min/1.73 m². Analog zu den Kreatininergebnissen zeigte sich eine Senkung der GFR-Werte im Verlauf der Behandlung. In diesem Fall wurde das Signifikanzniveau jedoch knapp verfehlt (P=0,06).

Demgegenüber blieben die GFR-Werte in der Kontrollgruppe weitgehend konstant. Die GFR erreichte zu Beginn des Beobachtungszeitraumes einen Wert von 43,27 +/- 17,58 ml/min/1.73 m². Im weiteren Verlauf wurde ein mittlerer Wert von 46,15 +/- 19,22 ml/min/1.73 m² ermittelt, zum Ende des Zeitraumes lag der GFR- Wert bei 44,68 +/- 15,33 ml/min/1.73 m².

Auch hinsichtlich der GFR unterschieden sich Therapie- und Kontrollgruppe zu keinem Zeitpunkt signifikant voneinander.

4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Folgenden soll eine Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit gegeben werden.

- Bei den mit Ibandronat behandelten Patienten beobachteten wir einen hochsignifikanten Knochendichtezugewinn im Lendenwirbelsäulenbereich. Wir konnten keinen Effekt von Ibandronat im Femurhalsbereich feststellen.
- Der positive Effekt von Ibandronat im Lendenwirbelsäulenbereich war unabhängig vom Geschlecht, von der Steroideinnahme und vom Zeitpunkt der Therapie nach Nierentransplantation.
- Trotz der eindeutig positiven Wirkung von Ibandronat im LWS-Bereich konnte der Unterschied der Knochendichtewerte im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht ausgeglichen werden, gleiches galt für alle Untergruppen.
- In der Kontrollgruppe kam es weder im Lendenwirbelsäulen- noch im Femurhalsbereich zu einer Änderung der Dichtewerte. Auch innerhalb aller Untergruppen blieben die Werte konstant. Lediglich bei den Frauen der Kontrollgruppe kam es zu einem knapp signifikanten Dichteanstieg im LWS- und Femurhalsbereich.
- In der Behandlungsgruppe stieg der Kreatininwert signifikant unter der Einnahme von Ibandronat an. In der Kontrollgruppe hingegen blieb er konstant.

5 Diskussion

Im Rahmen der durchgeführten Studie stellten wir bei den mit Ibandronat behandelten Patienten einen hoch signifikanten Anstieg der Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich fest, die absoluten Dichtewerte stiegen von $0,891 \pm 0,130 \text{ g/cm}^2$ auf $0,946 \pm 0,138 \text{ g/cm}^2$, $P < 0,0001$. Demgegenüber gab es in der Kontrollgruppe keine signifikante Änderung der Knochendichte im gleichen Messpunkt.

Diesen positiven Effekt einer Bisphosphonattherapie im Lendenwirbelsäulenbereich konnten auch andere Autoren feststellen. Die in Tabelle 12 genannten Studien beschrieben einen im Vergleich zur Kontrollgruppe höheren Dichteanstieg in der Therapiegruppe (73,76-79), bzw. einen niedrigeren Dichteverlust (74,75).

Im Femurhalsbereich konnten wir keinen Effekt von Ibandronat auf die Knochendichte feststellen. Die Dichtewerte zeigten sich sowohl in der Therapie- als auch in der Kontrollgruppe weitgehend konstant.

Unsere Ergebnisse unterstützen die Ergebnisse zweier anderer Studien: ein Autor konnte sowohl in der Therapie- als auch in der Kontrollgruppe keine Änderung der Dichtewerte im „Hüftbereich“ feststellen (73), in der anderen Studie wurde in beiden Gruppen ein Anstieg der Dichtewerte im Femurhalsbereich beobachtet (77). Es konnte also auch hier kein wesentlicher Effekt des Bisphosphonats im Vergleich zur Kontrollgruppe im Femurhalsbereich diagnostiziert werden.

Die bei anderen Autoren beobachtete positive Wirkung einer Bisphosphonattherapie im Femurhalsbereich (74-76,78,79) konnten wir nicht bestätigen.

Dieses enttäuschende Ergebnis lässt die Frage aufkommen, inwieweit der Einsatz von Bisphosphonaten bei dem speziellen Kollektiv der nierentransplantierten Patienten mit niedriger Knochendichte überhaupt sinnvoll ist. Insbesondere Oberschenkelhalsfrakturen können zu einer längerfristigen Immobilität betroffener Patienten führen, Ibandronat kann nach unseren Ergebnissen diese Gefahr nicht mindern.

Die Ursache für den sehr unterschiedlichen Effekt von Ibandronat im LWS- und Femurhalsbereich bleibt für uns unklar. Der Knochenstoffwechsel bei nierentransplantierten Patienten scheint in Abhängigkeit von der Region unterschiedlich stark beeinflussbar zu sein. Andererseits können pharmakologische Gründe wie die Verteilung von Ibandronat eine Rolle spielen. Diese Zusammenhänge bedürfen einer weiteren Abklärung und Untersuchung.

In unserer Studie unterschieden sich Therapie- und Kontrollgruppe hinsichtlich ihrer Ausgangswerte der Knochendichte hoch signifikant voneinander. Gemäß der Therapierichtlinie der Klinik wurde nur denjenigen Patienten Ibandronat verabreicht, die auch eine entsprechend niedrige Knochendichte aufwiesen. Wir konnten feststellen, dass Ibandronat bei diesen Patienten einen hoch signifikanten Anstieg der Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich bewirkt hat. Der Unterschied zur Kontrollgruppe konnte jedoch nicht ausgeglichen werden. Auch nach Beendigung der Ibandronattherapie blieb die Knochendichte in der Kontrollgruppe signifikant höher.

Man kann also davon ausgehen, dass es unter einer Behandlung mit Ibandronat zwar zu einem Anstieg der Knochendichte im LWS- Bereich kommt, trotzdem bleiben diese Patienten nach wie vor Risikopatienten mit Dichtewerten im deutlich osteopenischen Bereich. Dieses Ergebnis lässt erneut die Frage aufkommen, inwieweit die Gabe von Bisphosphonaten überhaupt gerechtfertigt ist. Es bessert sich zwar die Knochendichte, im Endeffekt ist das Ergebnis gegenüber Nichtrisikopatienten jedoch unzufrieden stellend und außerdem begrenzt auf die Lendenwirbelsäule. Dem Anwender muss deutlich sein, dass Ibandronat zwar fähig ist, dem Knochenabbau entgegen zu wirken, allerdings im direkten Vergleich nur in geringem Ausmaß.

Wir analysierten erstmals die Effekte der Bisphosphonattherapie in Abhängigkeit von einer Steroideinnahme. In unserer Studie erhielten zum Zeitpunkt der Ibandronattherapie 10 der 41 Patienten keine Glucokortikoide. Wir stellten in beiden Untergruppen einen signifikanten Dichteanstieg im Lendenwirbelsäulenbereich in der Behandlungsgruppe, nicht jedoch in der Kontrollgruppe fest. Die in Tabelle 12 genannten Studien berücksichtigten allesamt Patienten, die dauerhaft mit Steroiden behandelt wurden. Wir können nun belegen, dass die Ibandronattherapie auch

unabhängig von einer Steroideinnahme einen positiven Effekt im Lendenwirbelsäulenbereich zeigt.

In unserer Studie untersuchten wir zusätzlich die Wirkung von Ibandronat getrennt für 19 Männer und 22 Frauen. Wir stellten fest, dass auch bei diesen beiden Untergruppen der Anstieg der Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich signifikant war. Im Femurhalsbereich beobachteten wir weder bei den Männern noch bei den Frauen eine signifikante Änderung.

Der positive Effekt von Ibandronat auf den Lendenwirbelsäulenbereich war also auch geschlechtsunabhängig.

Die oben genannten Studien haben größtenteils Männer und Frauen zusammen untersucht. Nur eine Studie wurde ausschließlich mit Männern durchgeführt, wobei ein positiver Effekt von Pamidronat auf die Knochendichte sowohl im LWS- als auch im Femurhalsbereich festgestellt wurde (74). Lediglich in einer Arbeit wurden die Daten geschlechtsspezifisch ausgewertet (73). Es wurde in Übereinstimmung mit unseren Daten bei beiden Geschlechtern ein positiver Effekt auf die Knochendichte festgestellt.

Wir teilten weiterhin die Patienten in Kurzzeit- und Langzeittransplantierte ein, bei ersteren lag die Nierentransplantation weniger als 24 Monate, bei Langzeittransplantierten mehr als 24 Monate vor Beginn der Ibandronattherapie zurück. Hierbei stellten wir bei beiden Patientengruppen in der Therapiegruppe einen signifikanten Anstieg der Knochendichte im LWS-Bereich fest, wohingegen es keine Änderung diesbezüglich in der Kontrollgruppe gab. Weder bei Kurzzeit- noch bei Langzeittransplantierten der Therapie- und Kontrollgruppe konnten wir eine signifikante Änderung der Knochendichte im Femurhalsbereich feststellen.

Der positive Effekt der Bisphosphonattherapie auf den Lendenwirbelsäulenbereich war also auch unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns nach der Nierentransplantation.

In sechs der in Tabelle 12 genannten Studien wurde mit der Gabe des Bisphosphonats innerhalb der ersten zwei Jahre nach Nierentransplantation begonnen (73-78). Bei all diesen Studien konnte in Übereinstimmung zu unseren Ergebnissen bezüglich der kurzzeittransplantierten Patienten ein positiver Effekt der Bisphosphonattherapie auf den Lendenwirbelsäulenbereich beobachtet werden.

Es existiert nur eine Studie, welche die Wirkung eines Bisphosphonats gegenüber einer Kontrollgruppe untersuchte, bei der die Nierentransplantation im Durchschnitt mehrere Jahre zurücklag (79). Auch diese belegte eine positive Wirkung des Bisphosphonats auf die Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich. Dies entspricht den Ergebnissen unserer Untersuchung von langzeittransplantierten Patienten. Die Gabe von Ibandronat kann also uneingeschränkt sowohl kurzzeit- als auch langzeittransplantierten Patienten empfohlen werden, es ist bei beiden Patientengruppen mit einer Besserung der Knochendichtewerte im Lendenwirbelsäulenbereich zu rechnen.

Interessant ist der Vergleich der Verabreichung eines Bisphosphonats zur Behandlung von Knochenfunktionsstörungen nach Nierentransplantation mit anderen Therapieformen. Studien, welche unter anderem die Behandlung von Vitamin D und einem Placebo verglichen, stellten einen günstigen Effekt von Vitamin D im LWS- und Femurhalsbereich fest (94-97). Auch die Kombination von Vitamin D und Calcium erwies sich als günstig bei kurzzeit- und langzeittransplantierten Patienten (98-100).

Einige Studien verglichen die Effekte von Vitamin D-Präparaten mit denen von Bisphosphonaten: so wurde der Effekt von Alendronat bei einer Gruppe von 46 nierentransplantierten Patienten mit einem Kollektiv von 51 Patienten, die eine Calcitrioltherapie erhielten, verglichen; es handelte sich dabei um Langzeittransplantierte, die alle einen T-Score von <-1 zu Beginn aufwiesen. In beiden Gruppen kam es sowohl im LWS- als auch im Femurhalsbereich zu einem signifikanten Anstieg der Knochendichte, wobei jedoch der Anstieg im Lendenwirbelsäulenbereich bei den mit Alendronat behandelten Patienten tendenziell deutlicher war als bei den mit Calcitriol behandelten Patienten ($P=0,082$), (101). In einer weiteren Studie wurde bei Patienten, denen unmittelbar nach Nierentransplantation Pamidronat gegeben wurde, ein Dichteanstieg im LWS- und Femurbereich festgestellt, wohingegen die Patienten unter Calcitrioltherapie

absinkende BMD-Werte aufwiesen. In dieser Studie lag der Beobachtungszeitraum im ersten Jahr nach Transplantation (97). Ein Autor verglich die Dichteänderung im LWS- und Femurbereich bei 8 Patienten unter Alendronat-, 8 unter Calcitriol- und 8 Kontrollpatienten, deren Nierentransplantation mindestens 12 Monate zurücklag. In der Lendenwirbelsäule war ein signifikanter Dichteanstieg unter Behandlung mit Alendronat und Calcitriol, nicht aber in der Kontrollgruppe festzustellen. Im Femurhalsbereich gab es nur in der Alendronatgruppe eine signifikante Besserung (96).

Auch diese Studien belegten also in Übereinstimmung zu unseren Ergebnissen die positive Wirkung der Therapie mit einem Bisphosphonat auf die Knochendichte. Dabei war die Bisphosphonatbehandlung der Therapie mit Vitamin D deutlich überlegen.

In den verschiedenen Leitlinien zur Behandlung des Knochenleidens bei nierentransplantierten Patienten haben die Durchführung einer DXA-Messung zur Abschätzung der Knochendichte sowie eine entsprechende Therapie mit einem Bisphosphonat bereits einen festen Stellenwert eingenommen. Nach den „European Best Practice Guidelines“ von 2002 wird empfohlen, bei allen nierentransplantierten Patienten eine Knochendichtemessung vor Nierentransplantation vorzunehmen (102). Hochrisikopatienten, dazu zählen Patienten mit vorherigen Frakturen und Osteoporose, Patienten mit Diabetes mellitus, Empfänger einer kombinierten Pankreas- und Nierentransplantation, sowie postmenopausale Frauen, sollten eine Bisphosphonatbehandlung erhalten, wobei die genaue Art und Dauer dieser Behandlung nicht erwähnt wird. Nach der „Kidney Disease Outcomes Quality Initiative“ von 2003 wird eine Knochendichtemessung zum Zeitpunkt der Nierentransplantation, nach einem und nach zwei Jahren empfohlen (103). Liegt der T-Score < -2 , so wird die parenterale Gabe eines Bisphosphonats nahegelegt. Der „International Congress of the Transplantation Society“ von 2000 legt eine Messung vor der Transplantation und anschließende Dichtemessungen im regelmäßigen Abstand von sechs Monaten nahe (104). Bei manifester Osteopenie wird eine Bisphosphonattherapie über mindestens ein Jahr empfohlen.

Diesen Leitlinien können wir nur bedingt zustimmen. Es sollte zunächst hinterfragt werden, inwieweit die DXA-Messung zur Ermittlung der Knochendichte bei diesem

speziellen Patientenkollektiv tatsächlich aussagekräftig ist. Der Zusammenhang zwischen Knochenmineralgehalt und Frakturrisiko bei nicht transplantierten Patienten ist eindeutig belegt (10-13); eine Studie beschäftigte sich hingegen speziell mit der Bedeutung einer DXA-Messung bei nierentransplantierten Patienten (33). Es wurde festgestellt, dass bei diesen Patienten Frakturen sowohl bei niedrigen als auch normalen BMD-Werten auftraten, so dass die Aussagekraft der DXA-Messung nicht gesichert ist. Dennoch erscheint es unter Berücksichtigung der allgemeinen Osteoporosestudien sinnvoll, auch bei nierentransplantierten Patienten mithilfe der DXA-Messung Risikopatienten als solche zu erfassen, solange keine spezifischeren Methoden zur Verfügung stehen.

Die Gabe von Bisphosphonaten bei nierentransplantierten Patienten mit niedriger Knochendichte sollte unserer Meinung nach sehr kritisch und nicht, wie in den Leitlinien nahegelegt, grundsätzlich erfolgen. Tatsächlich kann man nur von einer Wirkung im Lendenwirbelsäulenbereich ausgehen. Wie oben beschrieben ist nach unseren Ergebnissen eine Bisphosphonatbehandlung im Femurhalsbereich völlig wirkungslos. Und auch im Lendenwirbelsäulenbereich ist die Wirkung zwar signifikant, aber nicht so stark, als dass man von einer deutlich geringeren Frakturgefahr ausgehen kann. Ein weiterer Grund, warum wir nur einen kritischen Einsatz von Ibandronat nahe legen möchten, ist die Tatsache, dass wir in der Behandlungsgruppe eine signifikante Kreatininerhöhung beobachten konnten: während vor Therapiebeginn die Kreatininkonzentration in der Behandlungsgruppe bei 1,71 +/- 0,65 mg/dl lag, stellten wir bei einer Untersuchung am Ende der Ibandronattherapie einen Kreatininwert von 1,85 +/- 0,78 mg/dl fest, P=0,03. Bisphosphonate stehen unter dem Verdacht, gerade in höher verabreichten Dosen nephrotoxisch zu wirken (80-83,105). Sogar ein akutes Nierenversagen kann nach Gabe eines Bisphosphonats entstehen (81,84-87). Auch wenn in sechs der in Tabelle 12 genannten Studien kein signifikant nachteiliger Effekt auf die Nierenfunktion beobachtet werden konnte (73-78) und auch andere Studien bei bestimmungsgemäßer Verabreichung von Ibandronat keine Gefahr diesbezüglich feststellten (44,89-93), empfehlen wir, die Kreatininwerte unter der Therapie mit Ibandronat besonders sorgfältig zu kontrollieren. Unserer Meinung nach ist nicht auszuschließen, dass Ibandronat sich negativ auf die Nierenfunktion auswirken kann.

Referenz	Studientyp	Behandlungsmodus	Zeit nach NTP (Monate)	Anzahl der Patienten	Geschlecht	Beobachtungszeitraum (Monate)
Arlen ⁷⁷	retrospektiv	Etidronat 400 mg p.o./ Tag für 2 Wochen alle 3 Monate	10	49	m, w	13
Coco et al ⁷³	prospektiv	Pamidronat, 60 mg i.v. bei NTP und 30 mg 1., 2., 3., 6. Monat	0	59	m, w	12
Fan et al ⁷⁴	prospektiv	Pamidronat, 0,5 mg/kg i.v. bei NTP + 1. Monat	0	26	m	48
Giannini et al ⁷⁹	prospektiv	Alendronat, 10 mg/Tag	61	40	m, w	12
Grotz et al ⁷⁵	prospektiv	Ibandronat i.v., 1 mg bei NTP, 2 mg 3., 6., 9. Monat	0	72	m, w	12
Haas et al ⁷⁶	prospektiv	Zoledronat i.v. bei NTP + 3. Monat	0	19	m, w	32
Torregrosa et al ⁷⁸	prospektiv	Alendronat, 10 mg/Tag	19	26	m, w	12

Tab. 12: klinische Studien: Bisphosphonate versus Placebo oder keine Behandlung

6 Literaturangaben

- 1 Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325 (8): 544-50
- 2 Kwan JT, Almond MK, Evans K, Cunningham J. Changes in total body bone mineral content and regional bone mineral density in renal patients following renal transplantation. *Miner Electrolyte Metab* 1992; 18 (2-5): 166-8
- 3 Horber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Miner Res* 1994; 9 (1): 1-9
- 4 Almond MK, Kwan JT, Evans K, Cunningham J. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 1994; 66 (1): 52-7
- 5 Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagne M, Cardinal J, Ouimet D. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (1): 105-14
- 6 Grotz WH, Mundinger FA, Rasenack J, Speidel L, Olschewski M, Exner VM, Schollmeyer PJ. Bone loss after kidney transplantation: a longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (11): 2096-2100
- 7 Durieux S ; Mercadal L ; Orcel P et al. Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. *Transplantation* 2002; 74 (4): 496-500
- 8 WHO Technical Report Series: 843; 1994
- 9 Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, Antonello A, Di Landro D, Marchini F, Plebani M, Zaninotto M, Rigotti P, Sartori L, Crepaldi G. Persistently increased bone turnover and low bone density in long-term survivors to kidney transplantation. *Clin Nephrol* 2001; 56 (5): 353-63
- 10 Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993; 341: 72-5
- 11 Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988; 81 (6): 1804-9
- 12 Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1993; 8 (10): 1227-33
- 13 Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312 (7041): 1254-9
- 14 Hahn TJ, Halstead LR, Baran DT. Effects off short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52 (1): 111-115
- 15 Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352-364

- 16 Doerr P, Pirke KM. Cortisol-induced suppression of plasma testosterone in normal adult males. *J Clin Endocrinol & Metab* 1976; 43 (3): 622-9
- 17 Sakakura M, Takebe K, Nakagawa S. Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long-term treatment with glucocorticoids in human subjects. *J Clin Endocrinol & Metab* 1975; 40 (5): 774-9
- 18 Gutierrez-Polo R. Glucocorticoid induced osteoporosis. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2003; 26: 63-80
- 19 Saag KG. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America* 2003; 32 (1): 135-57
- 20 el-Husseini AA, el-Agroudy AE, Wafa EW, Mohsen T, Sobh MA, Ghoneim MA. Bone mineral density in live related kidney transplant children and adolescents. *Int Urology & Nephrology* 2004; 36 (1): 95-100
- 21 Trabulus S, Apaydin S, Altiparmak MR, Seyahi N, Sariyar M, Serdengeçti K, Ereğ E. Osteoporosis after renal transplantation. *Nefrologia* 2003
- 22 Kokado Y, Takahara S, Ichimaru N, Toki K, Kyo M, Permpongkosol S, Kojima Y, Inoue T, Wang JD, Okuyama A. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. *Transplant Int* 2000
- 23 Abdelhadi M, Ericzon BG, Hultenby K, Sjoden G, Reinholt FP, Nordenstrom J. Structural skeletal impairment induced by immunosuppressive therapy in rats: cyclosporine A vs tacrolimus. *Transplant Int* 2002; 15 (4): 180-7
- 24 Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S. Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988; 123 (5): 2571-7
- 25 Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Cocucci C, Ponticelli C. Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 1997; 63 (3): 380-6
- 26 Westeel FP, Mazouz H, Ezaitouni F et al. Cyclosporine bone remodeling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *Kidney Int* 2000; 58 (4): 1788-96
- 27 Commentary on Guidelines IV: Long term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 4: 43-48
- 28 Messa P, Sindici C, Cannella G, Miotti V, Risaliti A, Gropuzzo M, Di Loreto PL, Bresadola F, Mioni G. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998; 54 (5): 1704-13
- 29 Nogueira PC, David L, Cochat P. Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2000; 14 (4): 342-6
- 30 Vautour LM, Melton LJ 3rd, Clarke BL, Achenbach SJ, Oberg AL, McCarthy JT. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int* 2004; 15 (2): 160-7
- 31 O'Shaughnessy EA, Dahl DC, Smith CL, Kasiske BL. Risk factors for fractures in kidney transplantation. *Transplantation* 2002; 74 (3): 362-6

- 32 Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q, Friedler RM, Malluche HH. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(6):1093-9
- 33 Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58 (8): 912-5
- 34 Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL, Kestenbaum BR, Stehman-Breen C. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 2002; 288 (23): 3014-8
- 35 Sprague SM, Josephson MA. Bone disease after kidney transplantation. *Semin Nephrol* 2004; 24 (1): 82-90
- 36 Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstrom B. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation. *Transplantation* 1999; 67 (9): 1218-22
- 37 Rodan GA. Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 375-388
- 38 Wada S, Kamiya S, Ono K. Bisphosphonates: the molecular targets and mechanisms of action. *Clinical Calcium* 2005; 15 (5): 819-24
- 39 Luckman SP, Hughes DE; Coxon FP; Graham R; Russell G; Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 581-589
- 40 Fromiguet O, Body JJ. Bisphosphonates influence the proliferation and the maturation of normal human osteoblasts. *J Endocrinological Investigation* 2002; 25 (6): 539-46
- 41 Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch KH, Blaschke S, Grundker C, Hofbauer LC. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochemical & Biophysical Research Communications* 2002; 291 (3): 680-6
- 42 Vitte C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 1996; 137 (6): 2324-2333
- 43 Sansoni P, Passeri G, Fagnoni F, Mohagheghpour N, Snelli G, Brianti V, Engleman EG. Inhibition of antigen-presenting cell function by alendronate in vitro. *J Bone Miner Res* 1995; 10 (11): 1719-25
- 44 Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, Huss H, Mulder H, Juttman JR, Schoter KH. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J of Med* 1997; 103 (4): 298-307
- 45 Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999; 9 (Suppl. 2): 66-80
- 46 Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999; 25: 97-106

- 47 Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88: 2961-2978
- 48 Bartl. Bisphosphonate. Manual Supportive Maßnahmen und symptomorientierte Therapie, 2001 Tumorzentrum München
- 49 Christiansen C, Tanko LB, Warming L, Moelgaard A, Christgau S, Qvist P, Baumann M, Wiczorek L, Hoyle N. Dose dependent effects on bone resorption and formation of intermittently administered intravenous ibandronate. *Osteoporos Int* 2003; 14 (7): 609-13
- 50 Ravn P, Neugebauer G, Christiansen C. Association between pharmacokinetics of oral ibandronate and clinical response in bone mass and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002; 30 (1): 320-4
- 51 Barrett J, Worth E, Bauss F, Epstein S. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharm* 2004; 44 (9): 951-65
- 52 Bauss F, Russell RG. Ibandronate in osteoporosis: preclinical data and rationale for intermittent dosing. *Osteoporos Int* 2004; 15 (6): 423-33
- 53 Lin JH, Chen IW, Deluna FA, Hichens M. Renal handling of alendronate in rats. An uncharacterized renal transport system. *Drug Metab & Dispos* 1992; 20 (4): 608-13
- 54 Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Saf* 1996; 14 (3): 158-70
- 55 Body JJ, Bartl R, Burckhardt P, Delmas PD, Diel IJ, Fleisch H, Kanis JA, Kyle RA, Mundy GR, Paterson AH, Rubens RD. Current use of bisphosphonates in oncology. International Bone and Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16 (12): 3890-9
- 56 Body JJ. Current and future directions in medical therapy: hypercalcemia. *Cancer* 2000; 88 (12 Suppl): 3054-8
- 57 Body JJ, Mancini I. Bisphosphonates for cancer patients: why, how, and when?. *Support Care Cancer* 2002; 10: 399-407
- 58 Boissier S, Magonetto S, Frappart L, Cuzin B, Ebetino FH, Delmas PD, Clezardin P. Bisphosphonates inhibit prostate and breast carcinoma cell adhesion to unmineralized and mineralized bone extracellular matrices. *Cancer Res* 1997 ; 57 : 3890-4
- 59 Busch M, Rave-Frank M, Hille A, Duhmke E. Influence of clodronate on breast cancer cells in vitro. *Eur J Med Res* 1998; 3 (9): 427-31
- 60 Pluijm G, Vloedgraven H, van Beek E, van der Wee-Pals L, Lowik C, Papapoulos S. Bisphosphonates inhibit the adhesion of breast cancer cells to bone matrices in vitro. *J Clin Invest* 1996; 98: 698-705
- 61 Yoneda T, Sasaki A, Dunstan C, Williams PJ, Bauss F, De Clerck YA, Mundy GR. Inhibition of osteolytic bone metastasis of breast cancer by combined treatment with the bisphosphonate ibandronate and tissue inhibitor of the matrix metalloproteinase-2. *J Clin Invest* 1997, 99 ; 10: 2509-17

- 62 Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 33 (22): 1437-43
- 63 Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC 3rd, Yanover MJ, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323 (2): 73-9
- 64 Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002; 359: 2018-2026
- 65 Adachi JD, Bensen WG, Brown J, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382-387
- 66 Adachi JD, Cranney A, Goldsmith CH, Bensen WG, et al. Intermittent cyclic therapy with etidronate in the prevention of corticosteroid –induced bone loss. *J of Rheum* 1994; 21 (10): 1922-1926
- 67 Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M . Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339 (5): 292-9
- 68 Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, Leon M, Moreno E, Hawkins F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcified Tissue Int* 1995; 57 (1): 15-19
- 69 Riemens SC, Oostdijk A, vanDoormaal JJ, Thijn CJP, Drent G, Piers DA, Groen EWJ, Meerman L, Slooff MJH, Haagsma EB. Bone loss after liver transplantation is not prevented by cyclical etidronate, calcium and alphacalcidol. *Osteoporos Int* 1996; 6 (3): 213-218
- 70 Van Cleemput J, Daenen W, Geusens P, Dequeker P, Van De Werf F, VanHaecke J. Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients. A comparison of bisphosphonates and vitamin D. *Transplantation* 1996; 61 (10): 1495-9
- 71 Reeves HL, Francis RM, Manas DM, Hudson M, Day CP. Intravenous bisphosphonate prevents symptomatic osteoporotic vertebral collapse in patients after liver transplantation. *Liver Transplantation and Surgery* 1998; 4(5): 404-409
- 72 Shane E, Rodino MA, McMahon DJ, Adesso V, Staron RB, Seibel MJ, Mancini D, Michler RE, Lo SH. Prevention of bone loss after heart transplantation with antiresorptive therapy: a pilot study. *J of Heart & Lung Transplantation* 1998; 17 (11): 1089-96
- 73 Coco M, Glicklich D, Faugere MC, Burris L, Bogнар I, Durkin P, Tellis V, Greenstein S, Schechner R, Figueroa K, McDonough P, Wang G, Malluche H. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (10): 2669-76
- 74 Fan SLS, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney Int* 2000; 57 (2): 684-690

- 75 Grotz W, Nagel C, Poeschel D, Cybulla M, Petersen KG, Uhl M, Strey C, Kirste G, Olschewski M, Reichelt A, Rump LC. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J of the Am Soc of Nephr* 2001; 12 (7): 1530-7
- 76 Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, Kletzmayer J, Schwarz C, Mitterbauer C, Steininger R, Grampp S, Klaushofer K, Delling G, Oberbauer R. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation. *Kidney Int* 2003; 63 (3): 1130-6
- 77 Arlen DJ, Lambert K, Ioannidis G, Adachi JD. Treatment of established bone loss after renal transplantation with etidronate. *Transplantation* 2001; 71 (5): 669-673
- 78 Torregrosa JV, Moreno A, Gutierrez A, Vidal S, Oppenheimer F. Alendronate for treatment of renal transplant patients with osteoporosis. *Transplant Proc* 2003; 35 (4): 1393-5
- 79 Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, Nobile M, Rigotti P, Bonfante L, Marchini F, Zaninotto M, Dalle Carbonare L, Sartori L, Crepaldi G. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res* 2001; 16 (11): 2111-7
- 80 Zojer N, Keck AV, Pecherstorfer M. Comparative tolerability of drug therapies for hypercalcaemia of malignancy. *Drug Saf* 1999; 21: 389-406
- 81 Bounameaux HM, Schifferli J, Montani JP et al. Renal failure associated with intravenous diphosphonates. *Lancet* 1983; 1: 471
- 82 Conte P, Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. *Oncologist* 2004; 9: 28-37
- 83 Markowitz GS, Appel GB, Fine PL et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1164-1172
- 84 Dumon JC, Magritte A, Body JJ. Efficacy and safety of the bisphosphonate tiludronate for the treatment of tumor-associated hypercalcemia. *Bone & Mineral* 1991; 15 (3): 257-66
- 85 O'Sullivan TL, Akbari A, Cadnapaphornchai P. Acute renal failure associated with the administration of parenteral etidronate. *Renal Failure* 1994; 16 (6): 767-73
- 86 Zazgornik J, Grafinger P, Biesenbach G, Hubmann R, Fridrik M. Acute renal failure and alendronate. *Nephrol Dial Transplant* 1997 (12): 2797-8
- 87 Janssen van Doorn K, Neyns B, Van der Niepen P, Verbeelen D. Pamidronate-related nephrotoxicity (tubulointerstitial nephritis) in a patient with osteolytic bone metastases. *Nephron* 2001; 89 (4): 467-8
- 88 Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, Kunis CL et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int* 2003; 64 (1): 281-9
- 89 Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Preuss J. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology* 2003; 42 (6): 743-9
- 90 Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 2003; 14 (10): 801-7

- 91 Stakkestad JA, Benevolenskaya LI, Stepan JJ, Skag A, Nordby A, Oefjord E, Burdeska A, Jonkanski I, Mahoney P. Intravenous ibandronate injections given every three months: a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 (10): 969-75
- 92 Pecherstorfer M, Ludwig H, Schlosser K, Buck S, Huss HJ, Body JJ. Administration of the bisphosphonate ibandronate (BM 21.0955) by intravenous bolus injection. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (5): 587-93
- 93 Adami S, Felsenberg D, Christiansen C, Robinson J, Lorenc RS, Mahoney P et al. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. *Bone* 2004; 34 (5): 881-9
- 94 El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, Ghoneim MA. Preventing bone loss in renal transplant recipients with vitamin D. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (11): 2975-9
- 95 Neubauer E, Neubauer N, Ritz E, Dreikorn K, Krause KH. Bone mineral content after renal transplantation. Placebo-controlled prospective study with 1,25-dihydroxy vitamin D3. *Klinische Wochenschrift* 1984; 62 (2): 93-6
- 96 Koc M, Tuglular S, Arikan H, Ozener C, Akoglu E. Alendronate increases bone mineral density in long-term renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2002; 34 (6): 2111-3
- 97 Nam JH, Moon JI, Chung SS, Kim SI, Park KI, Song YD, Kim KR, Lee HC, Huh K, Lim SK. Pamidronate and calcitriol trial for the prevention of early bone loss after renal transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32 (7): 1876
- 98 De Sevaux RGL, Hoitsma AJ, Corstens FHM, Wetzels JFM. Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: A randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1608-1614
- 99 Cueto-Manzano AM, Konel S, Freemont AJ, Adams JE, Mawer B, Gokal R, Hutchison AJ. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and calcium carbonate on bone loss associated with long-term renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (2): 227-36
- 100 Talalaj M, Gradowska L, Marcinowska-Suchowierska E, Durlik M, Gaciong Z, Lao M. Efficiency of preventive treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with 25-hydroxyvitamin D3 and calcium in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1996; 28 (6): 3485-7
- 101 Jeffery JR, Leslie WD, Karpinski ME, Nickerson PW, Rush DN. Prevalence and treatment of decreased bone density in renal transplant recipients: a randomized prospective trial of calcitriol versus alendronate. *Transplantation* 2003; 76 (10): 1498-502
- 102 Expert Group on Renal Transplantation: European Best Practice Guidelines for renal transplantation. Section IV: Long term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: S43-S48
- 103 National Kidney Foundation: K/DOCI Clinical Practice Guideline for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. New York, NY, *National Kidney Foundation* 2003

- 104 Torregrosa JV. Immunosuppression and bone metabolism: conclusions of the transplant bone disease pregress associated meeting. Program and abstracts of the XVIII International Congress of the Transplantation Society; August 27-September 1, 2000; Rome, Italy
- 105 Pfister T, Atzpodien E, Bauss F. The renal effects of minimally nephrotoxic doses of ibandronate and zoledronate following single and intermittent intravenous administration in rats. *Toxicology* 2003; 191 (2-3): 159-67

Lebenslauf

Kirsten Sandra Imig

geboren am 23. Oktober 1980 in Hilden

Maarweg 135b

50825 Köln

Werdegang

- | | |
|-------------------|--|
| 08/1991 - 05/2000 | Theodor-Fliedner-Gymnasium, Düsseldorf
Abschluss: Abitur (Note: 1,4) |
| 10/2000 - 06/2007 | Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf |
| 09/2002 | Ärztliche Vorprüfung: gut (2,3) |
| 08/2003 | 1. Staatsexamen: gut (2,0) |
| 09/2005 | 2. Staatsexamen: gut (1,7) |
| 04/2006 - 03/2007 | Praktisches Jahr am Klinikum Krefeld |
| 04/2006 - 08/2006 | Klinik für Neurologie |
| 08/2006 - 11/2006 | Klinik für Chirurgie |
| 11/2006 - 03/2007 | Klinik für Innere Medizin |
| 06/2007 | 3. Staatsexamen: befriedigend (3,0) |
| seit 11/2007 | Clinical Research Physician bei ClinResearch GmbH Köln, Abteilung
Drug Safety |

Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde der Einsatz des Bisphosphonats Ibandronat bei nierentransplantierten Patienten untersucht. 41 Therapiepatienten (19 Männer, 22 Frauen, mittleres Alter 56 +/- 12 Jahre, Zeit nach Nierentransplantation 57 +/- 62 Monate) mit einem Z-Score unter -1,5 erhielten das Medikament in nicht standardisierter Form, der Einnahmezeitraum betrug 18,9 +/- 10,7 Monate, die mittlere Gesamtdosis pro Patient betrug 11,4 +/- 6,3 mg. Diese Patienten wurden mit 41 Kontrollpatienten bezüglich Alter, Geschlecht, Steroideinnahme und Abstand zum Nierentransplantationszeitpunkt gematcht und hinsichtlich der Änderung der Knochendichte, ermittelt mithilfe der Dual Energie X-Ray-Absorptiometrie (DXA), untersucht.

Innerhalb der Therapiegruppe stellten wir einen hochsignifikanten Anstieg der Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich fest (0,891 +/- 0,130 g/cm² vs. 0,946 +/- 0,138 g/cm²), P<0,0001, in der Kontrollgruppe änderte sich die Knochendichte hingegen nicht signifikant. Dieser positive Effekt des Ibandronats war unabhängig vom Geschlecht, unabhängig von einer Steroidtherapie und unabhängig vom Beginn der Ibandronattherapie nach Nierentransplantation.

Da ursprünglich nur denjenigen Patienten Ibandronat verabreicht wurde, welche auch eine niedrige Knochendichte aufwiesen, unterschieden sich Therapie- und Kontrollpatienten hinsichtlich ihrer Knochendichte zu Beginn der Studie signifikant voneinander. Der Abstand konnte trotz der signifikanten Wirkung im LWS-Bereich auch nach Ibandronattherapie nicht ausgeglichen werden: die Knochendichtewerte der Therapiegruppe lagen auch nach der Therapie im deutlich osteopenischen Bereich.

Im Femurhalsbereich konnten wir weder in der Therapie-, noch in der Kontrollgruppe eine signifikante Änderung der Knochendichte feststellen, die Therapie blieb in diesem Messpunkt völlig wirkungslos (0,704 +/- 0,127 g/cm² vor Behandlung vs. 0,716 +/- 0,120 g/cm² nach Behandlung).

Wir beobachteten in der Behandlungsgruppe, nicht jedoch in der Kontrollgruppe, eine Erhöhung des Serumkreatinins im Verlauf der Ibandronattherapie, welche möglicherweise auf den Einfluss des Bisphosphonats zurückzuführen ist (1,71 +/- 0,22 mg/dl vs. 1,85 +/- 0,22 mg/dl), P=0,029.

Zusammengefasst können wir mit unserer Studie bestätigen, dass der Einsatz von Bisphosphonaten nach Nierentransplantation eindeutige Effekte bei Patienten mit niedriger Knochendichte hat. Dieser positive Effekt muss jedoch gegen verschiedene Dinge abgewogen werden: es ist nicht mit einer Angleichung der Dichtewerte auf das Niveau von Nichtrisikopatienten zu rechnen. Die Therapie ist im Femurhalsbereich wirkungslos. Die Frage, ob die BMD überhaupt das Frakturrisiko bei nierentransplantierten Patienten vorhersagen kann, ist nicht endgültig geklärt. Außerdem können wir ein mögliches nephrotoxisches Potential von Ibandronat nicht ausschließen. Weitere Studien zur Wirkung und Sicherheit, insbesondere auch der Dosis- und Zeitdauer einer entsprechenden Therapie sind unerlässlich.