

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Lebererkrankungen und Osteoporose

Gaugg M, Erlacher L

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (1), 14-19*

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Lebererkrankungen und Osteoporose

M. Gaugg, L. Erlacher

Kurzfassung: Die Osteoporose stellt eine häufige Begleiterkrankung bei cholestatischen und parenchymatösen Erkrankungen der Leber dar. In den vergangenen Jahren konnten die Mechanismen der Pathogenese der Osteoporose genauer charakterisiert werden. Ziel dieser Arbeit ist es, unser gegenwärtiges Verständnis der mit Lebererkrankungen verbundenen Osteoporose, der Fortschritte in der Aufklärung der Pathogenese und Therapie zu diskutieren. Weiters wird die klinische Bedeutung dieses Krankheitsbildes in Bezug auf Morbidität und Mortalität erörtert. Die zuletzt erzielten Fortschritte in der Therapie

der Osteoporose werden unter dem Gesichtspunkt der koexistenten Lebererkrankung beleuchtet.

Schlüsselwörter: Osteoporose, chronische Lebererkrankung, Pathogenese, Therapie

Abstract: Liver Diseases and Osteoporosis. Osteoporosis represents a frequent comorbidity of cholestatic and parenchymal disorders of the liver and the hepatobiliary system. Over the past years, we have been able to characterise the mechanisms of the pathogenesis of osteo-

porosis more exactly. The aim of this review is to focus on our present understanding of osteoporosis in liver disease and to discuss recent progress in the knowledge of its pathogenesis and therapy. Furthermore, the clinical impact of osteoporosis with reference to morbidity and mortality is discussed. The progress made in the therapy of osteoporosis is reviewed considering a coexistent liver disease. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (1): 14–9.**

Key words: osteoporosis, chronic liver disease, pathogenesis, therapy

■ Einleitung

Die Bedeutung der Osteoporose als Komplikation einer Lebererkrankung wurde in den vergangenen 20 Jahren zunehmend erkannt [1, 2]. Dieses Krankheitsbild hat daher in unterschiedlichem Ausmaß besondere Berücksichtigung in entsprechenden klinischen Empfehlungen und Leitlinien erfahren (vgl. [3–5]). Wie die postmenopausale Osteoporose ist auch die Osteoporose bei Lebererkrankungen Resultat einer Imbalance zwischen reduzierter Knochenneubildung und -resorption, welche zu einer Reduktion der Knochenmasse führt. Die Faktoren, welche schlussendlich für diese Imbalance verantwortlich sind, bedürfen noch genauerer Charakterisierung. Diese Arbeit soll einen Überblick über die Epidemiologie und Risikofaktoren für den Knochenmasseverlust bei Lebererkrankungen vermitteln. Weiters werden therapeutische Optionen unter besonderer Berücksichtigung jüngster pathogenetischer Modelle diskutiert.

■ Die normale Physiologie des Knochens

Die Zusammenarbeit durch fein abgestimmtes interzelluläres „signalling“ zwischen den zellulären Bestandteilen des Knochens, den Osteoblasten und Osteoklasten, ist für eine Aufrechterhaltung eines gesunden Knochen skeletts essenziell (Abb. 1). Hier kommen verschiedenste auto- und parakrine Signalwege zum Einsatz. Nach gegenwärtigem Verständnis stellen Osteoklasten multinukleäre Zellen dar, welche als Abkömmling der pluripotenten hämatopoietischen Stammzelle über die „granulocyte-macrophage colony-forming unit“ (GM-CFU) entstehen können. Nach Reifung zum multinukleären Präosteoklasten (gefördert durch z. B. „receptor acti-

vator of NF- κ B ligand“ [RANKL] und „colony-stimulating factor 1“ [CSF-1]) und in weiterer Folge zum Osteoklasten, besteht ihre Aufgabe in der Knochenresorption. Osteoblasten aus mesenchymaler Abstammung sind hingegen für die Bildung extrazellulärer Knochenmatrix und Mineralisation des Osteoids essenziell. Weiters stimulieren sie durch Produktion und Sezernierung von RANKL und CSF-1 sowie eine Reihe weiterer Faktoren die Differenzierung von Osteoklasten. RANKL bindet an seinen RANK („receptor activator of nuclear factor κ B“), ein Membranprotein, an Präosteoklasten. Dadurch wird die Reifung zum Osteoklasten induziert. Der reife Osteoklast kann durch Freisetzung von Kollagenasen und HCl-Knochengewebe auflösen und damit dem Kreislauf gebundenes Kalzium und Phosphat zuführen. Zur Erreichung eines Gleichgewichts produzieren Osteoblasten aber auch Osteoprotegerin, welches als solubles „Fänger“-Molekül die RANK-RANKL-Interaktion verhindert. Abseits



Abbildung 1: Postulierte Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel bei chronischen Lebererkrankungen. Mod. nach [6].

▲: erhöhte, ▼: erniedrigte Serumspiegel; CSF-1 ►: „colony-stimulating factor 1“; IL-1 β : Interleukin-1 beta; IL-6: Interleukin-6; sIL-2R: „soluble IL-2 receptor“; TNF ♥: Tumor-Nekrose-Faktor; IGF-1: „insulin-like growth factor 1“; IGFBP-3: „IGF-1-binding protein 3“; ALS: „insulin-like growth factor binding protein acid labile chain“; 25-OH-D: 25-Hydroxyvitamin D; GM-CFU: „granulocyte-macrophage colony-forming unit“; OB: Osteoblast; OC: Osteoklast; OC-PC: Osteoklasten-Präkursor; OPG X: Osteoprotegerin; RANKL ►: „receptor activator of NF-kappaB ligand“

Eingelangt am 1. Juli 2010; angenommen nach Revision am 11. Oktober 2010; Pre-Publishing Online am 13. Dezember 2010

Aus der 2. Medizinischen Abteilung und Abteilung für Rheumatologie und Osteologie sowie Akutgeriatrie, Sozialmedizinisches Zentrum Süd – Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Markus Gaugg, 2. Medizinische Abteilung und Abteilung für Rheumatologie und Osteologie sowie Akutgeriatrie, Sozialmedizinisches Zentrum Süd, A-1100 Wien, Kundratstraße 3; E-Mail: markus.gaugg@wienkav.at

dieser Regulationsmechanismen greift eine Reihe weiterer Zytokine und Hormone in den Knochenstoffwechsel ein (Review in [7, 8]).

■ Definition der Osteoporose

Die WHO definiert Osteoporose als systemische Skeletterkrankung, die durch niedrige Knochendichte und geschädigte Mikroarchitektur des Knochengewebes mit einer daraus folgenden Zunahme der Knochenbrüchigkeit und Erhöhung des Frakturrisikos gekennzeichnet ist. Die geschätzte Anzahl osteoporotisch bedingter Hüftfrakturen lag 1990 bei 1,3–1,7 Millionen weltweit und wird voraussichtlich bis zum Jahr 2025 auf etwa 3 Millionen/Jahr zunehmen [9]. Die Prävalenz der Osteoporose bei chronischer Lebererkrankung variiert in der Literatur beträchtlich, liegt aber bei Analyse kontrollierter Studien zumindest um 15 %. In Österreich lag die Hospital-Mortalität bei Erleiden einer osteoporotischen Schenkelhalsfraktur im Jahr 1995 noch bei 6,8 %. In Anbetracht der z. T. sehr jungen Klientel, welche sich mit einer chronischen Lebererkrankung präsentiert, ist abseits des persönlichen Leids, welches mit einer manifesten Osteoporose verbunden ist, mit volkswirtschaftlichen Auswirkungen dieses Krankheitsbildes zu rechnen.

■ Diagnostik

Eine Messung der Knochenmineraldichte („bone mineral density“ [BMD]) mittels „Dual X-ray Absorptiometry“ (DXA) gilt derzeit als Goldstandard [9] und Surrogatparameter für eine Frakturgefährdung. Prospektive Querschnittsuntersuchungen zeigen, dass das Frakturrisiko um einen Faktor von 1,5–3 pro verminderte Standardabweichung der BMD wächst. Unabhängig von demographischen und klinischen Faktoren sind Patientinnen mit Osteopenie ebenso, wenn auch in geringerem Ausmaß, frakturgefährdet. Eine absolute Schwelle, welche eine Frakturgefährdung anzeigt, kann nicht existieren, und die Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren zur Abschätzung des Frakturrisikos ist unumgänglich. Hinsichtlich der speziellen Fragestellung bei Hepatopathie und Osteoporose soll erwähnt werden, dass Adipositas und Aszites zu einem Messfehler insbesondere an der Lendenwirbelsäule (LWS) führen können [10]. Die Methode selbst beherbergt einige Limitationen: Messungen erfolgen 2-dimensional, sodass größere Knochen höhere BMD-Werte ergeben können. Die Unterscheidung des Beitrags kortikaler bzw. trabekulärer Knochenmasse zu den Ergebnissen der Absorptiometrie ist nicht möglich. Bisher durchgeführte Studien zur BMD-Messung bei chronischer Lebererkrankung ergaben äußerst inkonsistente Ergebnisse (Review in [11]), was angesichts der Heterogenität der untersuchten Kollektive und Messmethoden nicht überrascht. Insgesamt sprechen jedoch sämtliche Befunde für ein Defizit an BMD bei chronischer Lebererkrankung, welches unabhängig von weiteren bekannten Risikofaktoren besteht.

■ Pathophysiologische Mechanismen vermindelter Knochenneubildung

„Insulin-like growth factor 1“ (IGF-1)

Eine chronische Lebererkrankung bedingt im fortgeschrittenen Stadium auch eine verminderte Syntheseleistung von

IGF-1. Unter Einfluss von „growth hormone“ (GH) und anderen Faktoren wird IGF-1 in der Leber und extrahepatischen Geweben synthetisiert. Dieses Protein wird im Kreislauf als Komplex, gebunden an „IGF-1-binding proteins 1–6“ (IGFBP1–6) transportiert. Am gesunden Knochen bewirkt ein 3-teiliger Komplex aus IGF-1, gebunden an IGFBP3 und „insulin-like growth factor binding protein acid labile chain“ (ALS), nach Bindung an Osteoblasten eine gesteigerte Knochenneubildung. Dieser 3-Fach-Komplex wird als überwiegende Form in der Zirkulation angetroffen. Alle 3 genannten Proteine werden in der gesunden Leber synthetisiert. Leberspezifische Deletion des IGF-1-Gens im Knock-out-Maus-Modell bewirkt ein verringertes Längenwachstum des Knochens sowie eine deutliche Reduktion der Knochenmineraldichte [12]. Weiters führt die Therapie mit IGF-1 im Tiermodell einer hepatisch bedingten Osteopenie zu einer Verbesserung der BMD [13]. Bei Leberzirrhose scheint der Serumspiegel von IGF-1 deutlich reduziert zu sein [14–17]. Eine rezente Arbeit bestätigt diese Befunde bereits bei sonographisch erhöhter Leberechogenität, wie sie bei Steatose/Fibrose vorliegt [18]. Nach Lebertransplantation kommt es zu einem signifikanten Wiederanstieg der Serumspiegel innerhalb etwa einer Woche [16]. Auch wenn eine ältere Studie bei chronischer Lebererkrankung verschiedener Genesen den Befund verringerter Serumspiegel von IGF-1 und IGFBP-3 bestätigte, konnte eine Korrelation zur verringerten BMD in diesem Kollektiv nicht hergestellt werden. Wie groß der Einfluss verringerter IGF-1-Serumspiegel auf die Entwicklung einer Osteoporose ist, bleibt zu klären; eine ungünstige Wirkung verringerter IGF-1-Synthese bleibt jedenfalls postuliert.

Vitamin D und Kalzium

Wie auch in der gesunden Bevölkerung, sind Vitamin-D-Mangelzustände bei chronischer Lebererkrankung sehr häufig anzutreffen (z. B. [19–21]). Die pathogenetische Bedeutung eines Vitamin-D-Mangels bei Gesunden ist Gegenstand lebhafter Diskussion; in Bezug auf chronische Lebererkrankungen spricht eine Reihe von Publikationen gegen eine signifikante Rolle des Vitamin D in der Pathogenese der hepatischen Osteopenie (Review in [22, 23]). Bisher ist ein überzeugender Beweis für die therapeutische Wirkung einer Vitamin-D-Substitution bei hepatischer Osteopenie nicht erbracht. Eine Studie zeigt jedoch einen günstigen Einfluss einer Therapie mit 1, 25 (OH)₂ Vitamin D₃ auf den Knochendichteverlust bei cholestatischer Lebererkrankung [24]. Im Gegensatz zur fehlenden Evidenz stehen Konsensusempfehlungen, welche eine Kalzium-Vitamin-D-Substitution befürworten [3–5]. Ein klinisch relevanter sekundärer Hyperparathyreoidismus auf Basis der hepatischen Dysfunktion ist derzeit nicht als ursächlich für den BMD-Verlust bei chronischer Lebererkrankung anzusehen [22, 25].

Hypogonadismus

Hypogonadismus (zum Beispiel im Rahmen einer sekundären Amenorrhö, Hypogonadismus und Feminisierung beim männlichen Leberzirrhosepatienten) ist bei chronischer Lebererkrankung seit Langem bekannt und mit einer verringerten BMD assoziiert [26]. Derzeit wird eine Fehlfunktion der hypothalamisch-hypophysär-gonadalen Achse als ursächlich angenommen [26, 27].

Genetische Faktoren

Vitamin-D-Rezeptor (VDR)

Die Suche nach Genpolymorphismen im VDR hat bisher unterschiedliche Resultate erbracht. Während eine Studie bei Patientinnen mit primär biliärer Zirrhose (PBC) Hetero- oder Homozygotie für das b-Allel des VDR mit einer niedrigen BMD korreliert fand [28], konnte eine andere Gruppe diese Ergebnisse nicht bestätigen [29]. Zwei europäische Studien sprechen gegen eine Assoziation des VDR-Genotyps mit dem Osteoporoserisiko bei PBC bzw. Autoimmunhepatitis (AIH) [30, 31]. Ebenso wenig klar ist derzeit die Bedeutung für das Vorliegen von Genpolymorphismen des Kollagentyps I α 1 (COL1A1) [29, 30, 32] oder „insulin-like growth factor 1“ (IGF1) [32] im Kontext zur Osteoporose.

Cholestase und Bilirubin

Mechanische Cholestase *per se* verursacht im Tiermodell bereits nach 30 Tagen eine verringerte Knochenneuf ormation, verringerte Knochenmasse und Osteoporose [33, 34] sowie veränderte IGF-1-Rezeptor- und GH-Rezeptor-Expression im Knochen [34]. Weiters gibt es Hinweise auf durch Lithocholsäure veränderte Vitamin-D-Effekte an humanen Osteoblasten [35]. Während in Modellversuchen die Proliferation osteoblastenähnlicher Zellen durch Beifügen ikterischen Plasmas gehemmt wird [36] und die Zahl von Osteoblasten-Progenitorzellen durch mechanische Cholestase abnimmt [37], ist die klinische Bedeutung dieser Befunde noch nicht klar. Das Ausmaß der Cholestase ist in einzelnen untersuchten Kollektiven teilweise, aber weitgehend uneinheitlich, mit dem Ausmaß der verringerten BMD assoziiert [38] (Review in [22]).

RANK-RANKL-OPG

Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung wurden signifikant erhöhte Serum-RANKL-Spiegel und Osteoprotegerin-Spiegel beschrieben [39], andere Arbeiten konnten dies nicht bestätigen bzw. berichteten in der Mehrzahl verminderte Serum-RANKL-Spiegel. Eine rezente Arbeit untersuchte den Zusammenhang zwischen Osteoporose und RANKL/OPG-mRNA-Expression in der Leber bei Patienten mit PBC. Es wurden zwar Abweichungen im RANKL/OPG-System, in erster Linie erhöhte OPG-Serumspiegel, bestätigt, ein Zusammenhang mit einer bestehenden Osteoporose konnte jedoch in diesem Kollektiv wie auch in vorhergehenden Studien nicht bestätigt werden [40].

Eisen- und Kupferspeicherung

Abseits der Entwicklung einer Leberzirrhose gibt es Hinweise für eine direkte Toxizität vermehrter Eisen- und Kupferspeicher. Die pathologische Speicherung von Eisen oder Kupfer bei hereditärer Hämochromatose und Mb. Wilson könnte eine direkte Wirkung auf die Knochenneubildung ausüben. Auch Erkrankungen wie die Thalassämie oder Siderose sind mit Osteoporose assoziiert [41]. Eisen hemmt im Zellkulturversuch den Osteoblastenmetabolismus [42] und hemmt die Osteoblastenproliferation im Tiermodell [43]. Eine ähnliche Wirkung wird auch für Kupfer beschrieben [44, 45]. Eisenüberladung kann weiters zumindest im murinen Modell vermehrte IL-6- und TNF α -Serumspiegel und vermehrten oxidativen Stress, korrelierend mit trabekulärem und kortikalem Knochenverlust, sowie vermehrte Knochenresorption verursachen [46]. Weiters hemmt Eisen *in vitro* die Kristallisation von Hydroxyapatit [47].

■ Cholestatische Lebererkrankungen und Osteoporose

Rezente Daten von Patientinnen mit primär biliärer Zirrhose aus Spanien zeigen eine vergleichsweise hohe Prävalenz einer Osteoporose (definiert als T-Score $\leq -2,5$, niedrigster Wert an der Lendenwirbelsäule [LWS] oder dem proximalen Femur) bei Frauen mit PBC von ca. 37 % [38]. Das Vorliegen einer verminderten BMD bis hin zur Osteoporose war in dieser Studie mit Alter, Body-Mass-Index (BMI), histologischem Stadium, Schweregrad und Dauer der PBC assoziiert; bei Auswertung der BMD-Daten zeigte sich, dass bei Patientinnen mit manifester Osteoporose im Sinne des Vorliegens von vertebrealen Frakturen zu 89 % ein T-Score $\leq -1,5$ an der LWS bzw. 87 % am Schenkelhals („neck“) gemessen wurde. Frakturen waren assoziiert mit einem BMD-T-Score $\leq -1,5$, Osteoporose (OP), Menopause, Größe und Gewicht; aber nicht mit dem klinischen Schweregrad der PBC. Dies deckt sich mit bisherigen Untersuchungen, die eine Osteoporoseprävalenz (gemessen mittels Densitometrie) von 20–56 % an der LWS bzw. 15–32 % am Schenkelhals bei cholestatischen Lebererkrankungen ergaben (Review in [22]). Reduzierte Knochenneuf ormation und vermutlich gesteigerte Resorptionsraten, aber nur in geringem Ausmaß Mineralisationsstörungen, dürften für diese Phänomene bei cholestatischen Erkrankungen verantwortlich sein (vgl. [22, 48]). Eine weitere Studie bestätigt das Vorliegen relevanter Veränderungen im Knochenstoffwechsel durch cholestatische Lebererkrankungen (PBC und primär sklerosierende Cholangitis [PSC]): Zum Evaluationszeitpunkt für Lebertransplantation hatten 77 % der Patienten eine verringerte BMD und die Frakturrate lag bei 22 % (PBC) bzw. 16 % (PSC) [49]. Das Vorhandensein erhöhter proinflammatorischer Zytokin-Serumspiegel bei PBC (z. B. IL-1 β , IL-6, TNF α , „soluble IL-2 receptor“ [sIL-2R]) [50] könnte in Analogie zu anderen Autoimmunerkrankungen wie z. B. der rheumatoiden Arthritis, gesteigerte Knochenumbauvorgänge erklären.

Das Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose bei cholestatischen Lebererkrankungen sollte klinisch, unter besonderer Berücksichtigung reversibler Risikofaktoren und Lifestyle-Beratung, bewertet werden. Eine BMD-Messung als DXA soll bei Erstpräsentation durchgeführt werden, ein Re-Screening frühestens jährlich [4].

■ Parenchymatöse Lebererkrankung und Osteoporose

Virushepatitis

Die Datenlage hinsichtlich einer Osteopathie bei Virushepatitis ist beschränkt. Bei Prätransplantationspatienten mit bereits vorliegender Zirrhose variiert die Prävalenz einer Osteoporose und erreicht in kleineren Untersuchungen > 50 % [51]. Eine weitere Studie untersuchte die Prävalenz der Osteoporose bei nicht-zirrhotoser Virushepatitis B/C. Es fand sich, bei ebenfalls kleiner Fallzahl, eine verringerte BMD bei 58 % der untersuchten Kohorte. Bemerkenswert scheint, dass auch Patienten ohne Zirrhose eine signifikant reduzierte BMD aufwiesen, welche jedoch wiederum mit dem Fibrosegrad korrelierte [52]. Hinsichtlich der mit chronischer Virushepatitis verbundenen Frakturrate konnte eine japanische Studie zu-

letzt zeigen, dass die kumulative Fraktur-Inzidenzrate bei unbehandelten postmenopausalen Frauen mit Virushepatitis nahe 15 % liegt. Auch zeigte sich ein deutlich verringertes 5-Jahres-Überleben nach Fraktur (57,6 %). Dieselbe Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass eine fehlende Virus-Clearance bei Interferon-Monotherapie bei dieser Kohorte postmenopausaler Frauen mit chronischer Virushepatitis C mit einem höheren Frakturrisiko einhergeht [53]. Eine weitere prospektive Untersuchung suggeriert einen günstigen Einfluss einer antiviralen Therapie bei chronischer Hepatitis C auf die BMD [54]. Eine elegante Untersuchung des Einflusses chronisch inflammatorischer Aktivität auf den Knochenstoffwechsel bzw. die Osteoporose bei Virushepatitis bei Männern ergab, dass das Ausmaß entzündlicher Aktivität bei Hepatitis-B- und -C-bedingter Zirrhose und Osteoporose, ausgedrückt als Höhe des Serumspiegels von „soluble TNF receptor p55“ (sTNFR-55 oder TNF receptor 1), mit der Ausscheidung von freiem Deoxyypyridinolin im Harn gut, und mit dem Ausmaß der BMD-Verringerung unabhängig von weiteren Risikofaktoren zu korrelieren scheint [55]. In dieser Untersuchung wiesen jedoch die männlichen Zirrhotiker der Child-Pugh-Klasse A einen mittleren Z-Score von $-0,5$ auf, d. h. es bestand nur ein sehr gering erhöhtes Frakturrisiko. Dieselbe Arbeitsgruppe publizierte kürzlich, dass postmenopausale Frauen mit einer viral bedingten Zirrhose im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv keine signifikanten Unterschiede in der BMD zeigten [56].

Alkoholbedingte Lebererkrankung

Bei Patienten mit alkoholbedingter chronischer Lebererkrankung wird regelmäßig eine verringerte Knochendichte durch Osteoporose berichtet (vgl. [1, 11, 57, 58]). Der Schweregrad der Skeletterkrankung korreliert mit der Schwere der Lebererkrankung [57, 58]. Hinsichtlich der Quantifizierung des erhöhten Frakturrisikos muss darauf hingewiesen werden, dass schwerer Alkoholkonsum einen eigenständigen Risikofaktor für osteoporotische Frakturen darstellt. Eine große prospektive Kohortenstudie aus Großbritannien stellte bei schweren Trinkern (definiert als ≥ 7 Alkoholeinheiten/die) eine Erhöhung des Frakturrisikos für eine Hüftfraktur um etwa 70 % bei Männern sowie etwa 50 % bei Frauen fest [59].

Hereditäre Hämochromatose (HH)

Eine rezente Untersuchung aus Italien stellte in Konkordanz mit früheren Untersuchungen ein vermehrtes Auftreten von Osteoporose bei HH unabhängig vom HFE-Genotyp fest [60–62]. Überraschend hoch ist das Ausmaß einer verringerten BMD von jeweils > 50 % in diesen kleinen untersuchten Kollektiven.

Morbus Wilson

Auch bei Mb. Wilson ist eine hohe Prävalenz von Osteopenie und Osteoporose publiziert.

■ Therapeutische Optionen bei Osteoporose und koexistenter Lebererkrankung

Allgemeine Empfehlungen

Die Sicherstellung einer ausreichend kalkulierten täglichen Kalorienzufuhr (35–40 kcal/kg Körpergewicht [KG]/die) mit

einer täglichen Proteinzufuhr von 1,2–1,5 g Protein/kg KG ist bei chronischer Lebererkrankung im Sinne einer bereits bestehenden Zirrhose empfohlen und die Proteinrestriktion zur Prophylaxe einer hepatischen Enzephalopathie obsolet [63]. Nach derzeitiger Datenlage ist eine Alkoholkarenz und das Einstellen des Rauchens zu empfehlen.

Vitamin-D- und Kalzium-Substitution

Obgleich nicht evidenzbasiert, ist die Zufuhr von 1000–1200 mg Kalzium und 400–800 I.E. Cholecalciferol bei einer chronischen Lebererkrankung jedweder Genese empfohlen [3–5]. Ein Vitamin-D-Mangel soll ausgeglichen werden, wobei ein Bereich des 25-OH-Vitamin-D-Serumspiegels von 30–60 ng/ml oder 75–150 nmol/l empfohlen wird [64]. In der Praxis kann zum Erreichen einer Vitamin-D-Suffizienz die Verabreichung von höher dosierten Boli (z. B. je ca. 90.000 I.E. Cholecalciferol entsprechend etwa einem halben Fläschchen Oleovit-D₃-Tropfen® am Tag 1 und Tag 8), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit 400–800 (1200) I.E./die notwendig sein. Auch die Bolusgabe von 300.000 I.E. Cholecalciferol p.o. ist bei Beachtung von Kontraindikationen als sicher anzusehen [65]. Bei geringem Evidenzgrad ist eine Therapie mit Calcitriol zumindest bei cholestatischer Lebererkrankung alternativ möglich und eine Wirksamkeit in einer Studie belegt [24].

Bisphosphonate

Alendronat

Alendronat und andere Bisphosphonate sollen nach derzeitigen Empfehlungen bei chronisch cholestatischer Lebererkrankung ab einem T-Score $\leq -2,5$ prophylaktisch verwendet werden und könnten ab einem T-Score von $\leq -1,5$ angezeigt sein [4, 38]. Alendronat (10 mg/die) hatte im Vergleich zu Etidronat in einer Studie bei PBC eine überlegene Wirkung [66].

Ibandronat

Ibandronat wurde bisher nur in einer Studie bei Patienten nach Lebertransplantation untersucht und hatte im Vergleich zu Placebo eine überlegene Wirkung hinsichtlich Erholung der Knochenmineraldichte und Frakturinzidenz [67].

Risedronat

Risedronat wurde bei chronischer Lebererkrankung bisher nicht untersucht.

Zoledronat

Hochdosierte Zoledronsäure (8 \times 4 mg i.v. in 12 Monaten) kann den Knochenmineraldichteverlust innerhalb der ersten 12 Monate nach Lebertransplantation verhindern [68]. Hinsichtlich Primär- oder Sekundärprävention der Osteoporose bei chronischer Lebererkrankung gibt es keine Evidenz. Wenngleich theoretische Überlegungen den Einsatz peroral verabreichter Bisphosphonate bei Vorliegen von Ösophagusvarizen in Hinblick auf möglicherweise ausgelöste Varizenblutungen ungeeignet erscheinen lassen [22, 63], ist der bevorzugte Einsatz parenteraler Formulierungen bei Fehlen einer Resorptionsstörung nicht evidenzbasiert, solange der korrekte Einnahmehodus gewährleistet ist.

Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMS)

Raloxifen

Eine systematische Untersuchung zur Wirkung von Raloxifen bei chronischer Lebererkrankung und Osteoporose liegt nicht vor. Bisherige Fallberichte sprechen gegen einen Einsatz von Raloxifen bei chronischer Lebererkrankung [69–71].

rh-PTH und Teriparatid

Der Knochenmasseverlust bei experimenteller Cholestase kann im Tiermodell durch Verabreichung von PTH 1–34 günstig beeinflusst werden [72]. Obwohl aufgrund pathophysiologischer Überlegungen eine Therapie mit PTH oder Analoga rational erscheint, gibt es keine klinische Studie zum Einsatz dieser Substanzen bei Patienten mit Hepatopathie und Osteoporose. Zu erwähnen ist jedoch, dass Teriparatid bei Vorgeschichte einer Glukokortikoidtherapie ≥ 5 mg Prednisolon-Äquivalent über ≥ 3 Monate und bei glukokortikoidinduzierter Osteoporose (welche im Zusammenhang mit der Therapie einer AIH oder nach Lebertransplantation nicht ungewöhnlich ist) einer täglichen Verabreichung von Alendronat im Hinblick auf Verhinderung vertebraler Frakturen und Knochenmineraldichte-Zuwachs überlegen scheint [73]. Diese Ergebnisse bestätigten sich auch nach 3 Jahren [74].

Anabole Steroide/Hormonersatztherapie

Ein positiver Effekt einer Östrogentherapie auf die BMD ist in kleineren Studien bei PBC dokumentiert (Review in [22]). Eine Testosterontherapie ist theoretisch dazu geeignet, einen Hypogonadismus bei chronischer Lebererkrankung zu korrigieren. Gegenwärtige Nutzen-Risiko-Analysen [75] lassen aufgrund der potenziellen Rolle von Testosteron in der Genese von Lebertumoren [76] keinen baldigen Einsatz bei Osteoporose und gleichzeitig bestehender Lebererkrankung erwarten.

Strontiumranelat

Derzeit gibt es keine Evidenz für oder wider den Einsatz von Strontiumranelat bei Osteoporose und gleichzeitig bestehender Lebererkrankung.

Denosumab

Denosumab stellt ein neues Wirkprinzip in der Osteoporosetherapie dar. Denosumab ist ein gegen RANKL gerichteter, voll humaner monoklonaler Antikörper. Durch Bindung von RANKL verhindert Denosumab die Bindung an RANK und damit die durch Osteoklasten aktivierte Knochenresorption. Die 2× jährlich subkutane Verabreichung von Denosumab über 3 Jahre kann bei Frauen mit Osteoporose das Auftreten von Hüftfrakturen sowie anderer extravertebraler und vertebraler Frakturen verringern [77].

Auf Basis der bisher bei chronischer Lebererkrankung beschriebenen Veränderungen im RANK/RANKL/OPG-System ergibt sich weder eine Rationale für noch wider den Einsatz von Denosumab bei Osteoporose und gleichzeitig bestehender Lebererkrankung.

Konklusion und Relevanz für die Praxis

Das Auftreten einer Osteoporose bei chronischer Lebererkrankung ist keineswegs ein ungewöhnliches Phänomen. In Anbetracht der Morbidität und Mortalität einer manifesten

Osteoporose sind wir angehalten, bei unseren Patienten mit chronischer Lebererkrankung aktiv nach Zeichen der Osteoporose/Osteopenie zu suchen. Die Durchführung einer Osteodensitometrie als DXA wird derzeit als Goldstandard angesehen und ist bei Diagnose einer Leberzirrhose, einer chronisch cholestatischen Lebererkrankung oder bei absehbar längerfristiger, notwendiger Glukokortikoidtherapie obligat. Die Korrektur einer eventuell bestehenden Vitamin-D-Insuffizienz oder -Defizienz ist notwendig und eine ausreichende Kalzium-Substitution empfohlen. Abseits einer Bisphosphonat-Therapie basiert die Therapie der Osteoporose bei koexistenter Lebererkrankung auf wenig Evidenz; kontrollierte Studien zu Effizienz und Sicherheit neuerer Medikamente bei Lebererkrankungen sind wünschenswert. Dennoch bestehen neue therapeutische Optionen, die im Einzelfall auch bei gleichzeitig bestehender Lebererkrankung unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse zum Einsatz kommen können, um die Betreuung unserer Patienten weiter zu verbessern.

Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

Literatur:

- Diamond T, Stiel D, Lunzer M, et al. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31: 82–7.
- Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology* 2007; 46: 1271–8.
- Bernstein CN, Leslie WD, LeBoff MS. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Osteoporosis in Hepatic Disorders. *Gastroenterology* 2003; 125: 937–40.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2009; 51: 237–67.
- Beuers U, Wiedmann KH, Kleber G, et al. [Therapy of autoimmune hepatitis, primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Consensus of the German Society of Digestive System and Metabolic Diseases]. *Z Gastroenterol* 1997; 35: 1041–9.
- Nakchbandi IA, van der Merwe SW. Current understanding of osteoporosis associated with liver diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 660–70.
- Caetano-Lopes J, Canhão H, Fonseca JE. Osteoimmunology – the hidden immune regulation of bone. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 250–5.
- Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5: 667–76.
- WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. WHO Technical Report Series; 921. WHO, Geneva, 2003.
- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al.; European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1997; 7: 390–406.
- Leslie WD, Bernstein CN, LeBoff MS; American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003; 125: 941–66.
- Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest* 2002; 110: 771–81.
- Cembran A, Castilla-Cortázar I, García M, et al. Osteopenia in rats with liver cirrhosis: beneficial effects of IGF-I treatment. *J Hepatol* 1998; 28: 122–31.
- Goral V, Simsek M, Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1639–43.
- Raslan HM, Elhosary Y, Ezzat WM, et al. The potential role of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3 and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C virus in Cairo, Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104: 429–32.
- Bassanello M, De Palo EF, Lancerin F, et al. Growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis recovery after liver transplantation: a preliminary prospective study. *Liver Transpl* 2004; 10: 692–8.
- Ormarsdóttir S, Ljunggren O, Mallmin H, et al. Circulating levels of insulin-like growth factors and their binding proteins in patients with chronic liver disease: lack of correlation with bone mineral density. *Liver* 2001; 21: 123–8.
- Völzke H, Nauck M, Rettig R, et al. Association between hepatic steatosis and serum IGF1 and IGFBP-3 levels in a population-based sample. *Eur J Endocrinol* 2009; 161: 705–13.
- Malik P, Gasser RW, Kemmler G, et al. Low bone mineral density and impaired bone metabolism in young alcoholic patients without liver cirrhosis: a cross-sectional study. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 375–81.
- Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2624–8.
- George J, Ganesh HK, Acharya S, et al. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3516–22.
- Dobnig H, Fahrleitner A, Trauner M. Chronische cholestatiche Lebererkrankungen und metabolische Knochenstoffwechselstörungen. *J Gastroenterol Hepatol Erkr* 2004; 2: 23–9.

23. Crawford BA, Labio ED, Strasser SI, et al. Vitamin D replacement for cirrhosis-related bone disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 689–99.

24. Shiomi S, Masaki K, Habu D, et al. Calcitriol for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 1999; 34: 241–5.

25. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 513–20.

26. Cundy TF, Butler J, Pope RM, et al. Amenorrhoea in women with non-alcoholic chronic liver disease. *Gut* 1991; 32: 202–6.

27. Foresta C, Schipilliti M, Ciarleglio FA, et al. Male hypogonadism in cirrhosis and after liver transplantation. *J Endocrinol Invest* 2008; 31: 470–8.

28. Springer JE, Cole DE, Rubin LA, et al. Vitamin D-receptor genotypes as independent genetic predictors of decreased bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2000; 118: 145–51.

29. Parés A, Guañabens N, Alvarez L, et al. Collagen type Ialpha1 and vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mass in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33: 554–60.

30. Lakatos LP, Bajnok E, Hegedus D, et al. Vitamin D receptor, oestrogen receptor-alpha gene and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms in Hungarian patients with primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 733–40.

31. Vogel A, Strassburg CP, Manns MP. Genetic association of vitamin D receptor polymorphisms with primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002; 35: 126–31.

32. Lakatos PL, Bajnok E, Tornai I, et al. Insulin-like growth factor I gene microsatellite repeat, collagen type Ialpha1 gene Sp1 polymorphism, and bone disease in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 753–9.

33. Ackerman Z, Weinreb M, Amir G, et al. Bone mineral metabolism and histomorphometry in rats with cholestatic liver disease. *Liver* 2002; 22: 166–72.

34. Pereira FA, Facincani I, Jorgetti V, et al. Etiopathogenesis of hepatic osteodystrophy in Wistar rats with cholestatic liver disease. *Calcif Tissue Int* 2009; 85: 75–83.

35. Ruiz-Gaspà S, Guañabens N, Enjuanes A, et al. Lithocholic acid downregulates vitamin D effects in human osteoblasts. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 25–34.

36. Janes CH, Dickson ER, Okazaki R, et al. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. *J Clin Invest* 1995; 95: 2581–6.

37. Weinreb M, Pollak RD, Ackerman Z. Experimental cholestatic liver disease through bile-duct ligation in rats results in skeletal fragility and impaired osteoblastogenesis. *J Hepatol* 2004; 40: 385–90.

38. Guañabens N, Cerdá D, Monegal A, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2010; 138: 2348–56.

39. Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, et al. The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 2005; 43: 973–83.

40. Guañabens N, Enjuanes A, Alvarez L, et al. High osteoprotegerin serum levels in primary biliary cirrhosis are associated with disease severity but not with the mRNA gene expression in liver tissue. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 347–54.

41. Weinberg ED. Role of iron in osteoporosis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008; 6 (Suppl 1): 81–5.

42. Yamasaki K, Hagiwara H. Excess iron inhibits osteoblast metabolism. *Toxicol Lett* 2009; 191: 211–5.

43. Messer JG, Kilbarger AK, Erikson KM, et al. Iron overload alters iron-regulatory genes and proteins, down-regulates osteoblastic phenotype, and is associated with apoptosis in fetal rat calvaria cultures. *Bone* 2009; 45: 972–9.

44. Yang L, Perez-Amodio S, Barrère-de Groot FY, et al. The effects of inorganic additives to calcium phosphate on in vitro behavior of osteoblasts and osteoclasts. *Biomaterials* 2010; 31: 2976–89.

45. Rodríguez JP, Ríos S, González M. Modulation of the proliferation and differentiation of human mesenchymal stem cells by copper. *J Cell Biochem* 2002; 85: 92–100.

46. Tsay J, Yang Z, Ross FP, et al. Bone loss due to iron overload in a murine model: importance of oxidative stress. *Blood* 2010; 116: 2582–9.

47. Guggenbuhl P, Filmon R, Mabillet G, et al. Iron inhibits hydroxyapatite crystal growth in vitro. *Metabolism* 2008; 57: 903–10.

48. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW, et al. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1985; 103: 855–60.

49. Guichelaar MM, Kendall R, Malincho M, et al. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl* 2006; 12: 1390–402.

50. Barak V, Selmi C, Schlesinger M, et al. Serum inflammatory cytokines, complement components, and soluble interleukin 2 receptor in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2009; 33: 178–82.

51. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Muñoz-Torres M, et al. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 695–9.

52. Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, et al. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1843–7.

53. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, et al. Virus clearance reduces bone fracture in postmenopausal women with osteoporosis and chronic liver disease caused by hepatitis C virus. *J Med Virol* 2010; 82: 390–5.

54. Hofmann WP, Kronenberger B, Bojunga J, et al. Prospective study of bone mineral density and metabolism in patients with chronic hepatitis C during pegylated interferon alpha and ribavirin therapy. *J Viral Hepat* 2008; 15: 790–6.

55. Gonzalez-Calvin JL, Gallego-Rojo F, Fernandez-Perez R, et al. Osteoporosis, mineral metabolism, and serum soluble tumor necrosis factor receptor p55 in viral cirrhosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4325–30.

56. González-Calvin JL, Mundi JL, Casado-Caballero FJ, et al. Bone mineral density and serum levels of soluble tumor necrosis factors, estradiol, and osteoprotegerin in postmenopausal women with cirrhosis after viral hepatitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4844–50.

57. Carey EJ, Balan V, Kremers WK, et al. Osteopenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: not just a cholestatic problem. *Liver Transpl* 2003; 9: 1166–73.

58. García-Valdecasas-Campelo E, González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, et al. Serum osteoprotegerin and RANKL levels in chronic alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2006; 41: 261–6.

59. Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective

derivation and validation of QFracture Scores. *BMJ* 2009; 339: b4229.

60. Valenti L, Varena M, Fracanzani AL, et al. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int* 2009; 20: 549–55.

61. Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1809–14.

62. Diamond T, Stiel D, Posen S. Osteoporosis in hemochromatosis: iron excess, gonadal deficiency, or other factors? *Ann Intern Med* 1989; 110: 430–6.

63. Gundling F, Seidl H, Löffler N, et al. [Metabolic disturbances in liver cirrhosis (part 1) – hepatic osteopathy and malnutrition]. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 2461–4.

64. Khan MA, Morgan SL. Bone of your chronic liver disease patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 814–5.

65. Leventis P, Kiely PD. The tolerability and biochemical effects of high-dose bolus vitamin D2 and D3 supplementation in patients with vitamin D insufficiency. *Scand J Rheumatol* 2009; 38: 149–53.

66. Guañabens N, Parés A, Ros I, et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2268–74.

67. Kaemmerer D, Lehmann G, Wolf G, et al. Treatment of osteoporosis after liver transplantation with ibandronate. *Transpl Int* 2010; 23: 753–9.

68. Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2006; 144: 239–48.

69. Vilches AR, Pérez V, Suchecki DE. Raloxifene-associated hepatitis. *Lancet* 1998; 352: 1524–5.

70. Takamura T, Shimizu A, Komura T, et al. Selective estrogen receptor modulator raloxifene-associated aggravation of nonalcoholic steatohepatitis. *Intern Med* 2007; 46: 579–81.

71. Carswell KA, Belgaumkar A, Karani J, et al. Regression of hepatic adenomata after cessation of selective oestrogen receptor modulator. *Liver Int* 2009; 29: 73.

72. Dresner-Pollak R, Gabet Y, Steimatzky A, et al. Human parathyroid hormone 1-34 prevents bone loss in experimental biliary cirrhosis in rats. *Gastroenterology* 2008; 134: 259–67.

73. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2028–39.

74. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3346–55.

75. Bassil N, Alkaade S, Morley JE. The benefits and risks of testosterone replacement therapy: a review. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 427–48.

76. Ma WL, Hsu CL, Wu MH, et al. Androgen receptor is a new potential therapeutic target for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 135: 947–55, 955.e1–955.e5.

77. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–65.

Dr. med. univ. Markus Gaugg

Geboren 1973. Promotion 1998 an der medizinischen Fakultät der Universität Wien. Turnusausbildung am Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in St. Veit an der Glan, 2001–2006 Assistenzarzt (Innere Medizin) am Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt. 2006 Facharzt für Innere Medizin. Seit 2006 an der 2. Medizinischen Abteilung und Abteilung für Rheumatologie und Osteologie sowie Akutgeriatrie des Sozialmedizinischen Zentrums Süd in Wien. 2009 Facharzt für Innere Medizin (Rheumatologie).



Prim. Univ.-Doz. Dr. Ludwig Erlacher



Geboren 1965. 1989 Promotion an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien. 1989–1995 Assistenzarzt (Innere Medizin) an der I.–IV. Klinik für Innere Medizin der Universität Wien. 1995 Facharzt für Innere Medizin. 1995–1997 National Institutes of Health, MD, USA. 1998 Zusatzfacharzt für Rheumatologie. 1998 Verleihung der Venia docendi für das Fachgebiet „Innere Medizin“ an der Medizinischen Fakultät der Universität Wien. 2001–2005 Vorstand der Abteilung für Innere Medizin am Krankenhaus der Elisabethinen, Klagenfurt. Seit 2005 Vorstand der 2. Medizinischen Abteilung des SMZ-Süd in Wien mit Schwerpunkt Rheumatologie, Osteologie sowie Akutgeriatrie.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

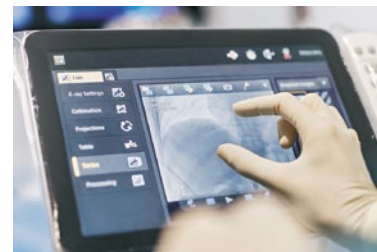
[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

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

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)