

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/32551> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Krol, Charlotte Georgette

Title: Pitfalls in the diagnosis and management of skeletal complications of liver transplantation

Issue Date: 2015-03-19

Nederlandstalige samenvatting

Levertransplantatie wordt vaak gecompliceerd door aandoeningen van het skelet zoals botontkalking (osteoporose) en botbreuken. Zoals wordt beschreven in **Hoofdstuk 1** speelt de lever een cruciale rol in het nauwkeurig afgestemde proces van de botombouw. De lever is onder andere belangrijk voor de opname van vet-oplosbare vitamines zoals A, E, D en K, waarvan de laatste twee belangrijk zijn voor het botmetabolisme, en voor het omzetten van hormonen zoals IGF-1 en de geslachtshormonen, die ook belangrijk zijn voor normale botombouw. Bij leverziekten beïnvloeden naast de verminderde leverfunctie ook andere factoren het botmetabolisme. Zo kan een chronische ontsteking door de onderliggende ziekte, zoals virale hepatitis of de inflammatoire darmziekte (Morbus Crohn) bij primaire scleroserende cholangitis, het botmetabolisme negatief beïnvloeden, en hebben langdurig overmatig alcoholgebruik en stapeling van giftige stoffen zoals ijzer bij hereditaire hemochromatose of galzouten bij cholestatische leverziekten een direct nadelig effect op de botcellen. Er wordt dan ook bij patiënten die in afwachting zijn van een levertransplantatie een verminderde botmassa en een sterk verhoogd risico op botbreuken beschreven.

Ondanks het herstel van de leverfunctie treedt na levertransplantatie aanvankelijk verder botverlies op en maakt ongeveer een derde van de getransplanteerde patiënten een nieuwe botbreuk door. Een belangrijke oorzaak van dit botverlies is de afweerremmende medicatie die nodig is om afstotingsreacties na transplantatie te voorkomen en te behandelen. Patiënten worden na levertransplantatie behandeld met onder andere hoge doseringen corticosteroiden, die de botafbraak versnellen en de botaanmaak onderdrukken, en met calcineurineremmers, die naast hun directe negatieve effecten op de botombouw ook geassocieerd zijn met een verminderde nierfunctie wat weer een ongunstige invloed heeft op het bot door een verstoorde vitamine D omzetting.

In **Hoofdstuk 2** hebben we de botmassa en het aantal doorgemaakte botbreuken onderzocht bij patiënten die in afwachting waren van een levertransplantatie. Bij het grootste deel van de patiënten was de botmassa al laag ten tijde van de screening voor transplantatie, waarbij bij de meesten een voorloper van botontkalking (osteopenie) werd gezien. Bovendien had ruim de helft van de patiënten op dat moment al één of meerdere milde wervelbreuken doorgemaakt. Er was geen relatie tussen de botminerale dichtheid (BMD) en de botbreuken; een groot deel van de patiënten met een doorgemaakte wervelbreuk had een normale of slechts minimaal verlaagde BMD,

hetgeen suggereert dat bij patiënten met een eindstadium leverziekte een verminderde kwaliteit van het bot een belangrijkere rol speelt dan de botmassa bij het ontstaan van botbreuken.

In **Hoofdstuk 3** hebben we bestudeerd wat er gebeurde met de botmassa en het aantal botbreuken na levertransplantatie. Tijdens de eerste zes maanden na levertransplantatie trad een forse daling van de botmassa op en binnen het eerste jaar na transplantatie maakte twee derde van de patiënten een nieuwe wervelbreuk door. Na de eerste zes maanden na transplantatie stabiliseerde de botmassa van de heupen en trad herstel op van de botmassa van de wervelkolom, waarbij de BMD twee jaar na transplantatie terug was op het niveau ten tijde van de screening voor transplantatie. Het bleek moeilijk om te voorspellen welke patiënten na transplantatie een botbreuk zouden doormaken; er was geen relatie tussen de BMD op het tijdstip van de screening voor transplantatie en het ontstaan van wervelbreuken na levertransplantatie en van alle potentiële risicofactoren waren alleen mannelijk geslacht en hogere leeftijd geassocieerd met verhoogd risico op botbreuken. Alle andere factoren, zoals vitamine D deficiëntie en de mate van leverfalen, waren niet voorspellend.

Het is dus moeilijk gebleken om factoren aan te wijzen bij levertransplantatiepatiënten die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op botbreuken. Er was nauwelijks samenhang tussen klinische parameters zoals de aard van de leverziekte, BMD en risico op botbreuken. Er zijn biochemische markers van botaanmaak en botafbraak beschikbaar die men kan meten in bloed en urine en waarvan bekend is dat ze kunnen worden gebruikt om botverlies en botbreuken te voorspellen bij postmenopauzale vrouwen. Een aantal van deze markers zijn afkomstig van de aanmaak en afbraak van het type bindweefselmoleculen dat veel in bot voorkomt, namelijk type 1 collageen. Echter, de voorspellende waarde van deze markers voor botverlies en botbreuken bij transplantatiepatiënten is nog onduidelijk en er is veel discussie over de waarde van deze markers bij het behandelen van skeletcomplicaties na orgaantransplantaties. Bij chronische leverziekten, zowel voor als na transplantatie, zijn er namelijk veel potentiële valkuilen bij het meten en interpreteren van deze markers. Zo is er aan de ene kant een verhoogde aanmaak van bindweefsel in de lever, waaronder van het type 1 collageen, maar is ook er verhoogde afbraak van dit bindweefsel door factoren gerelateerd aan orgaantransplantaties, zoals het gebruik van de afweerremmende medicatie, met name corticosteroiden en calcineurineremmers. In **Hoofdstuk 4** wordt beschreven dat ten tijde van screening voor levertransplantatie de botmarkers N-terminaal pro-peptide en C-terminaal telopeptide van type 1 collageen (P1NP en CTX) bij veel patiënten verhoogd waren en osteocalcine verlaagd, maar dat de hoogte van deze markers alsook het bot-specifiek alkalisch fosfatase (BALP) niet gerelateerd waren aan de verlaagde botmassa of doorgemaakte wervelbreuk. Het bleek ook moeilijk om met de botmarkers botverlies en botbreuken ná transplantatie te

voorspellen. Alleen hoge CTX spiegels ten tijde van screening voor transplantatie en een stijging van BALP na transplantatie waren geassocieerd met botverlies en botbreuken in het eerste jaar na levertransplantatie. Vanwege de vele valkuilen bij de interpretatie van deze van collageen afkomstige markers van botbouw moet men dus ook voorzichtig zijn bij het gebruik van deze markers bij de besluitvorming rondom de behandeling van skeletcomplicaties bij patiënten met leverziekten en na levertransplantatie.

In de voorgaande hoofdstukken lieten we zien dat skeletcomplicaties veel voorkomen bij levertransplantatiepatiënten. Het is echter nog niet duidelijk hoe deze patiënten zouden moeten worden behandeld om botverlies en botbreuken te voorkomen. In **Hoofdstuk 5** wordt een overzicht gegeven van de resultaten van alle beschikbare wetenschappelijke onderzoeken naar de behandeling van levertransplantatiepatiënten met bisfosfonaten (geneesmiddelen die de botafbraak remmen en het bot versterken). De resultaten laten zien dat behandeling met deze middelen, als die kort na levertransplantatie is gestart, over het algemeen botverlies voorkomt en de botmassa doet verbeteren. Gegevens over effecten van bisfosfonaatbehandeling op botbreuken zijn inconsistent; sommige studies laten een gunstig effect zien van bisfosfonaten op het risico op botbreuken, en andere weer niet. Bovendien is nog onduidelijk of deze behandeling ook op de lange termijn na levertransplantatie de botmassa verbetert en de kans op botbreuken verlaagt.

Verder beschrijven we in dit Hoofdstuk een serie van 39 levertransplantatiepatiënten die werden behandeld met bisfosfonaten en waarbij deze behandeling werd gestart tijdens het eerste jaar na levertransplantatie (meestal een half jaar of later na transplantatie). De behandelde patiënten werden vergeleken met patiënten die in dezelfde periode zijn getransplanteerd, maar die niet werden behandeld met bisfosfonaten. We zagen dat de botmassa verbeterde bij zowel de behandelde als de onbehandelde patiënten en dat er geen verschil was tussen de groepen. Deze resultaten suggereren dat als de behandeling met bisfosfonaten niet direct na transplantatie wordt gestart, deze te laat is om het botverlies, wat vooral optreedt tijdens de eerste periode na transplantatie, te kunnen voorkomen en om het daarbij horende verhoogde risico op botbreuken te verlagen.

Concluderende opmerkingen en implicaties voor de kliniek

Het merendeel van de patiënten met eindstadium leverziekte in afwachting van een levertransplantatie heeft een lage botmassa en heeft al één of meerdere botbreuken doorgemaakt. In de eerste periode na transplantatie treedt fors botverlies op, maar ondanks het uiteindelijk herstel van de botmassa daarna maakt een groot deel van de patiënten in het eerste jaar na levertransplantatie een botbreuk door. Deze botbreuken zorgen voor een grote ziektelast en verhogen de kans op overlijden. Het is dus ook van groot belang om factoren te identificeren die geassocieerd zijn met de

skeletcomplicaties van een levertransplantatie. In dit proefschrift laten wij zien dat noch klinische parameters, zoals de onderliggende leverziekte en de ernst van leverfalen, noch de BMD en biochemische markers van botombouw het risico op botbreuken voor en na levertransplantatie betrouwbaar kunnen voorspellen. Het is duidelijk dat andere factoren dan de botmassa een belangrijke rol spelen bij het verhoogde risico op breuken, waaronder een veranderde kwaliteit van het bot. Er zijn tot op heden geen betrouwbare methoden om de kwaliteit van het bot te meten en het is niet duidelijk of de beschikbare bot-modulerende medicamenten de botkwaliteit dusdanig kunnen beïnvloeden dat botbreuken worden voorkomen en het risico op breuken wordt verkleind.

Concluderend, de bevindingen van dit proefschrift zijn uitermate relevant omdat zij laten zien dat er meer aandacht zou moeten zijn van de behandelend artsen van patiënten met leverziekten voor de onvermijdelijke skeletcomplicaties van het langdurig falen van de lever. Een correctie van alle omkeerbare aspecten van dit falen zou in een zo vroeg mogelijk stadium al moeten worden nagestreefd, zodat een afname van de kwaliteit van het bot wordt voorkomen en zodat het daarmee geassocieerde sterk verhoogde risico op botbreuken wordt verlaagd.