

Petroula Dodidou
Dr. med.

Inzidenz und Risikofaktoren osteoporotischer Frakturen nach Herztransplantation

Geboren am 14.01.1973 in Lauffen am Neckar
Reifeprüfung am 19.05.1992 in Besigheim
Studiengang der Medizin vom SS 1993 bis WS 1999/2000
Physikum am 28.03.1995 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Praktisches Jahr in Heidelberg
Staatsexamen am 25.11.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Ziegler

Die Herztransplantation hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten zu einer etablierten Therapie der terminalen Herzinsuffizienz entwickelt. Unter den Langzeitkomplikationen gewinnt die Osteoporose eine steigende klinische Bedeutung, da osteoporotische Frakturen den klinischen Verlauf und die Lebensqualität nach Herztransplantation wesentlich beeinflussen können. In der Vergangenheit wurden jedoch osteoporotische Frakturen nach Herztransplantation nicht ausreichend beachtet. Das Ziel dieser Arbeit bestand deshalb darin, im Rahmen einer Kohortenstudie, bei allen im Zeitraum zwischen 1989 und 1996 an der Universitätsklinik Heidelberg transplantierten Patienten die Inzidenz und mögliche Prädiktoren osteoporotischer Frakturen zu untersuchen.

In der Studie wurden 105 konsekutiv transplantierte Patienten (88 Männer, 17 Frauen) mit einer Überlebensdauer von mindestens 3 Monaten untersucht. Klinische Daten wurden kontinuierlich erfaßt. Zur Beschreibung des Ausgangsstatus vor Transplantation wurden biographische Daten (Alter, Geschlecht) und die Grunderkrankung berücksichtigt. Letztere wurde in die Untergruppen „Dilatative Kardiomyopathie“, „Ischämische Herzerkrankung“ und „Andere Herzerkrankungen“ unterteilt. Nach Transplantation wurden die immunsuppressive Therapie, knochenspezifische Medikation, Abstoßungsreaktionen und das Auftreten peripherer Frakturen erfaßt. Die immunsuppressive Therapie bestand aus Ciclosporin A, Glucocorticoiden und Azathioprin. Fast alle Patienten erhielten nach Transplantation eine Substitution mit Vitamin D und Calcium. Wirbelkörperfrakturen wurden nach einem standardisierten Protokoll sowohl durch eine klinisch-radiologische Beurteilung als auch durch eine morphometrische Auswertung an Röntgenbildern der Wirbelsäule vor Transplantation und in jährlichen Kontrolluntersuchungen danach erfaßt. Durch dieses Vorgehen bei der Röntgenbildbeurteilung wurde eine valide Bestimmung der Frakturinzidenz an der Wirbelsäule ermöglicht. Bei einem Teil der Patienten wurde die Knochendichte an der LWS zum Zeitpunkt vor der Transplantation gemessen (n= 62). Der Anteil von Patienten mit mindestens einer inzidenten Fraktur nach Transplantation wurde mit der Kaplan-Meier-Methode bestimmt und der Einfluß möglicher prädiktiver Variablen mittels der Regressionsanalyse nach Cox.

Der Beobachtungszeitraum der 105 Patienten betrug 3.6 ± 1.9 Jahre. Bei 4.8% der Patienten fanden sich bereits vor Transplantation Wirbelkörperfrakturen. Im ersten Jahr nach der Transplantation wiesen bereits 21% der Patienten inzidente Wirbelkörperfrakturen auf. Im zweiten Jahr waren es 27%. Im dritten und vierten Jahr nach der Transplantation war ein Drittel der unter Beobachtung stehenden Patienten von Wirbelkörperfrakturen betroffen (drittes Jahr:

31%; viertes Jahr 33%). Die meisten dieser Patienten hatten zwei oder mehrere frakturierte Wirbelkörper zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Eine Progression der Osteoporose fand sich bei 38% der betroffenen Patienten. Periphere Frakturen wurden nicht beobachtet. Jedoch entwickelten drei Patienten eine Hüftkopfnekrose. Von den möglichen Einflußfaktoren auf das Frakturrisiko nach Transplantation zeigte sich in der univariaten Auswertung lediglich ein gering erhöhtes Frakturrisiko bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Transplantation älter als 50 Jahre waren im Vergleich zu den jüngeren ($p=0.056$). Frauen wiesen im Vergleich zu Männern kein erhöhtes Frakturrisiko auf. Patienten mit ischämischer Herzerkrankung hatten im Vergleich zu den übrigen ein leicht erhöhtes Frakturrisiko, wobei dieser Einfluß teilweise durch ein etwas höheres Lebensalter bedingt sein kann. Bei Patienten mit einer niedrigen Knochendichte vor der Transplantation (t -scores < -1 SD) fanden sich signifikant häufiger inzidente Frakturen als bei Patienten mit einer Knochendichte oberhalb dieses Wertes ($p=0.01$). Die immunsuppressive Therapie nach Transplantation und die Anzahl der Abstoßungsreaktionen nach Transplantation hatten keinen signifikanten Einfluß auf die Entwicklung osteoporotischer Frakturen. Weiterhin hatte die Substitution mit Calcium und Vitamin D keinen direkten Einfluß auf die Frakturrate. Die multivariate Analyse zur Bestimmung möglicher Prädiktoren osteoporotischer Frakturen nach Herztransplantation zeigte lediglich ein leicht erhöhtes Frakturrisiko in Abhängigkeit vom Alter bei Transplantation [Hazard ratio (95%-CI) – Zunahme um 5 Jahre: 1.60 (1.05-2.44)] und der Knochendichte vor Transplantation [Hazard ratio (95%-CI) – Abnahme um 1 SD t -score: 1.65 (1.10-2.48)].

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, daß die Inzidenz osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen besonders im ersten Jahr nach Herztransplantation trotz der durchgeführten Substitution mit Calcium und Vitamin D sehr hoch ist. Eine zuverlässige Vorhersage des Frakturrisikos beim einzelnen Patienten war nicht möglich. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, die Wirksamkeit von präventiven Therapien in prospektiven kontrollierten Studien zu untersuchen. Hierbei ist es wichtig, daß diese präventive Intervention bereits vor oder direkt nach der Transplantation einsetzt und möglichst alle transplantierten Patienten einschließt.