

Petra Deurer  
Dr. med

## **Osteoporose nach Herz- und Lebertransplantation: Langzeitrisiko und Therapie mit Pamidronat**

Geboren am 16.01.1971 in Bretten  
Reifeprüfung am 16.05.1990 in Bretten  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1993 bis SS 2000  
Physikum am 28.03.1995 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 17.05.2000 an der Universität Heidelberg

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

Im Rahmen dieser Arbeit wurden 133 Patienten nach Herztransplantation und 156 Patienten nach Lebertransplantation im Langzeitverlauf hinsichtlich der Entwicklung einer Osteoporose und osteoporotischer Frakturen beobachtet. Es fand sich drei Jahre nach Transplantation bei rund einem Drittel der herztransplantierten und bei einem Viertel der lebertransplantierten Patienten eine manifeste Osteoporose mit neu aufgetretenen Wirbelkörperfrakturen. Danach kam es bei einer Beobachtungszeit von bis zu sieben Jahren nur noch bei 3 Patienten der Herztransplantationsgruppe und bei einem Patienten der Lebertransplantationsgruppe zu neuen Wirbelkörperfrakturen. Im Vergleich der herz- und lebertransplantierten Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Ebenso konnte in keiner der beiden Patientengruppen ein signifikanter Einfluß von neu aufgetretenen Wirbelkörperfrakturen auf die Überlebenszeit festgestellt werden.

An Faktoren, die möglicherweise einen Einfluß auf das Osteoporoserisiko (= Auftreten von neuen Wirbelkörperfrakturen) haben, wurden Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Knochendichte und Glukokortikoiddosis untersucht. Das Alter bei Transplantation zeigte bei den herztransplantierten Patienten einen signifikanten Einfluß, jedoch nicht bei den lebertransplantierten Patienten. Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß die Patienten der Lebertransplantationsgruppe im Median 8 Jahre jünger waren als die Patienten der Herztransplantationsgruppe. Bei der Untersuchung des Einflußfaktors Geschlecht zeigte sich bei den herztransplantierten Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen. Der Anteil der Frauen in dieser Gruppe betrug jedoch nur 15%. In der Gruppe der lebertransplantierten Patienten lag der Anteil der Frauen bei 41%, und hier wiesen Frauen ein signifikant höheres Osteoporoserisiko als Männer auf. Die zur Transplantation führenden Grunderkrankungen wurden ebenfalls im Hinblick auf das Osteoporoserisiko untersucht. Bei Patienten mit einer ischämischen Herzkrankheit fand sich im Gegensatz zu Patienten mit anderen Herzerkrankungen ein Trend für vermehrte neue osteoporotische Frakturen. Allerdings waren die Patienten mit einer ischämischen Herzkrankheit im Durchschnitt einige Jahre älter als die übrigen Patienten der Herztransplantationsgruppe, so daß hier möglicherweise ein Bias besteht. In der Lebertransplantationsgruppe zeigte sich, daß Patienten mit cholestatischen Grunderkrankungen ein signifikant höheres Osteoporoserisiko

haben. Ursächlich hierfür schien eine bereits vor Transplantation erniedrigte Knochendichte zu sein. Patienten aus der Lebertransplantationsgruppe hatten eine fortgeschrittenere Osteoporose (Median 4 Frakturen) als Patienten aus der Herztransplantationsgruppe (Median 2 Frakturen). Die Knochendichte stellt einen entscheidenden Faktor zur Bestimmung des Frakturrisikos dar. So fanden sich bei ca. 40% der herz- und lebertransplantierten Patienten mit einem t-score  $\approx$  -2,5 SD inzidente Wirbelkörperfrakturen. Jedoch wiesen auch ca. 20% der Patienten mit einer normalen Knochendichte (t-score  $>$  -1 SD) inzidente Wirbelkörperfrakturen auf. Ein direkter dosisabhängiger Effekt der kumulativen Glukokortikoiddosis auf das Frakturrisiko konnte nicht gezeigt werden.

Ein weiterer Punkt dieser Arbeit war die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Therapie mit dem Bisphosphonat Pamidronat im Vergleich zu einer alleinigen Therapie mit Calcium und Vitamin D<sub>3</sub>. Untersucht wurden 34 Patienten, bei denen nach der Transplantation eine Osteoporose (t-score  $<$  -2,5 SD oder manifeste Wirbelkörperfraktur) aufgetreten ist. Der Beobachtungszeitraum betrug zwei Jahre. Die Therapiegruppe zeigte im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe, in welcher die Patienten nur Calcium und Vitamin D<sub>3</sub> erhielten, an der Wirbelsäule innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraums einen signifikanten Anstieg der Knochendichte (+ 10,4  $\pm$  6,1 % vs + 1,8  $\pm$  6,0 %). Am Femur zeigte sich im Verlauf von zwei Jahren unter der Therapie ein Anstieg der Knochendichte (+ 7,0  $\pm$  6,1 %) im Gegensatz zur Abnahme der Knochendichte in der Referenzgruppe (- 1,09  $\pm$  6,1 %). Die Untersuchung der biochemischen Knochenstoffwechselfparameter Osteocalcin und Desoxypyridinolin ließen in dieser Arbeit keinen Zusammenhang mit dem Knochendichteverlauf erkennen. Ursächlich hierfür ist vermutlich einerseits die geringe Patientenzahl und andererseits die hohe Variabilität der Knochenstoffwechselfparameter und des Knochendichteverlaufs.

Wünschenswert wäre es, Patienten, die im Zusammenhang mit einer Organtransplantation ein erhöhtes Osteoporoserisiko haben, frühzeitig zu erkennen. Hierfür müßten im Rahmen der Transplantationsvorbereitung mögliche Risikofaktoren für eine Osteoporose wie Alter, Geschlecht, Grunderkrankung und Medikation mit den für den Knochen repräsentativen Untersuchungen wie Knochendichtemessungen und Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule ausgewertet und in der Patientenbetreuung berücksichtigt werden. Nach der Transplantation sind wiederholte Verlaufsuntersuchungen des Knochenstatus und möglicher Osteoporoserisikofaktoren notwendig, um rechtzeitig eine Therapie zur Vorbeugung von Frakturen beginnen zu können.

Patienten, die nach einer Transplantation an einer Osteoporose mit osteoporotischen Frakturen leiden, können von einer zyklischen Pamidronattherapie profitieren, da diese sowohl an der LWS wie auch am Femur langfristig zu einer Zunahme der Knochenmasse führt. Inwieweit eine antiresorptive Therapie direkt nach einer Organtransplantation zur Osteoporoseprävention bei allen Patienten sinnvoll ist und über welchen Zeitraum, muß in weiteren prospektiven Studien geklärt werden.