Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie · Osteologie · Rheumatologie

Osteopathien nach Lungentransplantation

Aringer M, Pietschmann P

Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen
1999; 6 (4), 7-10

Homepage:

www.kup.at/mineralstoffwechsel

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Member of the DOAJ

Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels

Österreichische Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie

Österreichische Gesellschaft für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig

M. Aringer, P. Pietschmann

Osteopathien nach Lungentransplantation

Summary

Life expectancy after lung transplantation is increasing. Consequently, osseous complications gain importance. Similar to other groups, we have investigated the prevalence of fractures, the bone density and laboratory parameters of bone metabolism of patients transplanted in Vienna. From our cross-sectional study a high prevalence of osteoporosis can be concluded, many patients have low vitamin D levels. Bone metabolism is increased and in part related to secondary hyperparathyreoidism. Here we review our findings in the light of other studies.

Zusammenfassung

Mit der immer besser werdenden Lebenserwartung von Patienten nach Lungentransplantation gewinnen knöcherne Komplikationen an Bedeutung. Parallel zu anderen Gruppen haben wir die Häufigkeit von Frakturen, die Knochendichte und Knochenstoffwechselparameter von in Wien transplantierten Patienten untersucht. Aus dieser Querschnittsstudie geht eine extrem hohe Osteopathie-Prävalenz hervor, viele Patienten weisen einen Vitamin D-Mangel auf. Der Knochenstoffwechsel ist gesteigert, teilweise im Zusammenhang mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus. Wir diskutieren hier unsere Resultate vor dem Hintergrund der anderen publizierten Untersuchungen.

Einleitung

Für Patienten mit Lungenerkrankungen im Endstadium eröffnet die Lungentransplantation (LuTX) zunehmend bessere Überlebenschancen. Gerade im Hinblick darauf gewinnt die Diagnose und Therapie von Knochenstoffwechselproblemen zunehmend an Bedeutung. Insbesondere Wirbelkörperfrakturen beeinträchtigen in hohem Maße die Lebensqualität der oft jungen Patienten und sind in manchen Fällen auch vital bedrohlich [1].

Für Lungentransplantierte gelten sämtliche Probleme anderer Transplantationspatienten [2, 3], aber oft in noch höherem Ausmaß. Die immunsuppressive Dauertherapie beinhaltet hohe Dosen von Kortikosteroiden und Cyclosporin A, die beide bekanntermaßen Osteopathien verursachen. Die Dosierung ist auf Grund der hohen Immunogenität des Lungengewebes noch höher als bei anderen Post-Transplant-Patienten [4]. Zusätzlich haben die Patienten vor und vor allem nach der Lungentransplantation ein hohes Risiko einer Nierenfunktionseinschränkung; Katabolie und Immobilisation sind häufig. Zudem werden Glukokortikoide in hohen Dosen oft schon Jahre vor der Transplantation zur Behandlung vieler der in Frage kommenden Grunderkrankungen eingesetzt. Eine längerfristige Antikoagulation mit möglichen Einflüssen einer Heparintherapie auf den Knochenstoffwechsel ist ebenfalls nicht ungewöhnlich. Und schließlich haben vor allem Patienten mit Mukoviszidose eine geradezu regelhaft extrem niedrige Knochendichte [5].

Es ist deshalb erstaunlich, daß die Knochenproblematik nach Lungentransplantation erst in den letzten Jahren systematisch studiert wurde. Alle diese Studien [6–8] kommen zu einem dramatischen Ergebnis, was die Knochendichte der Patienten und die Häufigkeit von Frakturen betrifft und decken sich darin komplett mit unseren eigenen Erfahrungen mit LuTX-Patienten in Wien [9], die wir in der Folge nochmals vor dem Hintergrund der heute vorhandenen Literatur diskutieren werden.

Die Ergebnisse der Wiener LuTX-Osteoporose-Querschnitts-Studie

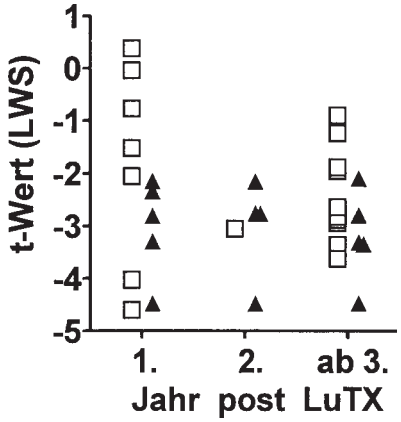
In die Studie [9] eingeschlossen wurden 33 Patienten nach Lungentransplantation, die zumindest ein Jahr post LuTX überlebten. Für den Beobachtungszeitraum sind das 60 % aller in Wien transplantierten Patienten. Die jüngste Patientin war 17 Jahre, der älteste Patient 53 Jahre alt (mittleres Alter 41 Jahre). Genau zwei Drittel unserer Patienten waren weiblichen Geschlechts; von diesen 22 Patientinnen waren sieben postmenopausal, eine Patientin war amenorrhoisch, und zwei gaben anamnestisch eine länger dauernde Amenorrhoe an. Sechs Patienten hatten einen reduzierten Ernährungszustand. Die Grunderkrankung war bei 9 Patienten eine COPD, bei 8 Patienten eine fibrosierende Alveolitis. Unter

For personal use only. Not be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Mukoviszidose, Bronchiektasien und exogen allergischer Alveolitis litten jeweils 2 Patienten, unter α1-Antitrypsin-Mangel und Histiozytose jeweils 1 Patient. Acht Patienten hatten eine pulmonale Hypertension als Grunderkrankung (sekundär in 5 (ASD, Fallot, rezidivierende Pulmonalembolien), primär in 3 Patienten).

Die Erstuntersuchung erfolgte 1–54 Monate (im Mittel 23,2 Monate) nach der Transplantation (Doppel-Lungen-TX in 31 Patienten, Herz-Lungen-TX und eine Lunge in jeweils einem Fall). Jeder Patient wurde klinisch untersucht, BWS, LWS und Becken wurden geröntgt und die Knochendichte in der LWS und im linken Schenkelhals gemessen. Die Knochendichte wurde wie üblich in t-Werten (Standardabweichungen (SD) unter dem Mittelwert gesunder junger Erwachsener) und z-Werten (SD unter dem altersentsprechenden Mittelwert) angegeben. Für die Berechnung der LWS-Knochendichte wurden deformierte oder eingebrochene Wirbelkörper ausgenommen.

Abbildung 1: LWS t-Werte der Patienten post LuTX. Weiße Quadrate stellen Patienten ohne nachgewiesene Frakturen dar, schwarze Dreiecke Patienten mit Frakturen (modifiziert nach [9]). Die Skalierung der Y-Achse ist asymmetrisch, weil praktisch kein Patient den Mittelwert gesunder junger Erwachsener (t = 0) erreicht.



Obwohl kein Patient ein adäquates Trauma angab, fanden wir bei 14 von 33 Patienten (42 %) Wirbelkörperfrakturen. Kein Patient hatte eine Schenkelhalsfraktur erlitten. Von den 14 Patienten mit Frakturen lag die LuTX bei fünf Patienten weniger als ein Jahr zurück, bei vier Patienten wurden sie im zweiten Post-Transplant-Jahr und bei weiteren 5 Patienten nach dem zweiten Post-LuTX-Jahr diagnostiziert (Abb. 1). Nur drei Patienten (9 %) wurden wegen akuter Rückenschmerzen zugewiesen, der Rest wurde asymptomatisch zu einer Routine-Evaluation vorgestellt.

Die Knochendichte unserer Patienten war global deutlich vermindert: Nur jeweils ein z-Wert der LWS- und Schenkelhals-Knochendichte war höher als der Durchschnittswert für das Alter (definitionsgemäß 0), 22 Patienten hatten einen z-Wert kleiner als –2, 0 SD unter ihrem altersentsprechenden Mittelwert. Frakturen traten nur bei jenen Patienten auf, die in der LWS einen t-Wert von kleiner als –2,0 SD aufwiesen (Abb. 1). Abgesehen von den sehr niedrigen Knochendichtewerten (ohne Frakturen) der beiden Patienten mit Mukoviszidose fand sich kein erkennbarer Zusammenhang der Grunderkrankung und/oder ihrer Therapie mit der Knochendichte.

Um den Knochenstoffwechsel besser beurteilen zu können, wurde gleichzeitig eine komplette laborchemische Evaluierung (inklusive 25-Hydroxy-Vitamin D, Parathormon (PTH), Osteocalcin und Testosteron) durchgeführt. Fast 40 % unserer Patienten hatten verminderte 25-Hydroxy-Vitamin D3-Spiegel im Serum. Bei 21 % der Patienten war das Parathormon erhöht. Zwölf Patienten (36 %) hatten erhöhte Serum-Osteocalcin-Werte; es bestand auch eine signifikante Korrelation zwischen Serum-Osteocalcin und PTH. Die auf Serum-Albumin normalisierten Serum-Kalzium-Werte waren hingegen unauffällig, korrelierten aber signifikant mit dem Serumspiegel von 25-Hydroxy-Vitamin D. Bemerkenswerterweise waren trotz fehlender Symptomatik die Testosteron- und Sex hormone binding globulin (SHBG)-Serumwerte der männlichen Patienten grenzwertig niedrig.

Zusammenfassend ergab unsere Querschnittsstudie eine dramatische Verringerung der Knochendichte mit einer hohen Zahl von meist nicht akut symptomatischen Frakturen. Knapp die Hälfte der Patienten hatte eine Hypovitaminose D. Es fanden sich Hinweise auf einen deutlich erhöhten Knochenstoffwechsel, der signifikant mit dem häufig sekundär erhöhten PTH assoziiert war. Und schließlich waren die männlichen Patienten grenzwertig hypogonadal.

Diskussion

Die deutlich verringerte Knochendichte unserer LuTX-Patienten war in Anbetracht der bekannten Literatur insbesondere über Osteopathien nach Herz- und Nierentransplantation nicht völlig

unerwartet, insbesondere die Häufigkeit von Frakturen ist aber beunruhigend. Unsere Daten unterscheiden sich in dieser Hinsicht nicht wesentlich von denen anderer Arbeitsgruppen. Auf Grund des Querschnittcharakters unserer Untersuchung konnten wir eine massive weitere Abnahme der Knochendichte als Folge der LuTX trotz massiver Indizien nicht schlüssig beweisen, Verlaufsstudien mehrerer anderer Gruppen [6, 7] sichern diese Vermutung aber jetzt ab. Besonders erwähnenswert ist der weitere Verlust trotz Substitution von Kalzium und Vitamin D in beiden Studien. Shane et al. sahen überdies einen weiteren Verlust trotz einer zusätzlichen antiresorptiven Therapie.

Dennoch besteht an der Sinnhaftigkeit einer Vitamin D-Gabe wenig Zweifel. Es ist in diesem Zusammenhang bemerkenswert, daß immerhin etwa 40 % unserer Patienten primär zu niedrige 25-Hydroxy-Vitamin D_3-Werte im Serum hatten, ein Parameter, der darüber hinaus mit dem korrigierten Serumkalzium korrelierte. Die Vitamin D-Defizienz ist auch vor der Lungentransplantation ein sehr häufiger Befund [5]. Und schließlich spricht die relativ hohe Prävalenz eines sekundären Hyperparathyreoidismus (etwa jeder fünfte Patient) in unserer Patientenkohorte ebenfalls für diese Maßnahme. Die Frage in diesem Zusammenhang ist eher, ob es nicht indiziert ist, Calcitriol oder andere von der renalen Hydroxylierung unabhängige Vitamin D-Metaboliten zu verwenden. Die Datenlage darüber ist schon bei Herztransplantierten nicht völlig eindeutig [10, 11], für Lungentransplantierte liegen keine entsprechenden Studien vor, zudem ist die Frage der Dosierung letztlich ungeklärt.

Ebenfalls keine ausreichenden Daten gibt es über den Erfolg einer antiresorptiven Therapie bei Lungentransplantierten, ein gewisser, wenn vielleicht auch kein ausreichender [6] Effekt ist aber aus Erfolgen nach anderen Organtransplantationen [10, 12–14] zu schließen. Die mit hoher Sicherheit einem erhöhten Knochenstoffwechsel entsprechende Osteocalcin-Erhöhung unserer Patienten stellt ein weiteres Indiz für eine Sinnhaftigkeit antiresorptiver Maßnahmen dar. Ebenso unklar wie die Indikation zur und Auswahl der antiresorptiven Therapie ist die Frage nach Hormonsubstitution, insbesondere bei männlichen Patienten. Immerhin lassen die in unserer Studie erhobenen, teils grenzwertig niedrigen Testosteronwerte eine solche Substitution als potentiell sinnvoll erscheinen.

Entsprechende Prophylaxe- und Therapie-Studien bei Lungentransplantierten sind daher für die Klärung all dieser Fragen dringend notwendig. Einerseits werden wir nur dann diesen Patienten einen adäquaten Schutz vor der Verschlechterung ihrer Lebensqualität durch Frakturen geben können. Andererseits müßte es möglich sein, aus den Erfahrungen mit dieser osteologischen Extremsituation Schlüsse auf andere, weniger dramatische Formen der sekundären Osteopathie zu ziehen. In Ermangelung suffizienter Studien sprechen die derzeit vorliegenden Daten für eine Kombinationstherapie, die in jedem Fall Kalzium, Vitamin D und antiresorptive Substanzen sowie eine Substitution nachgewiesener Hormondefizite beinhalten sollte.

Es ist verständlich, daß oft lebensbedrohliche Probleme rund um die Organtransplantation das klinische Denken der betreuenden Ärzte beherrschen. Die Folgen einer fehlenden adäquaten Knochentherapie vor und rund um die Transplantation sind aber im nachhinein oft nicht mehr gut zu machen. Wie in vielen anderen Fragestellungen in der Betreuung von Transplantations-Patienten ist daher eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit erforderlich.

Literatur:

1. Day JD, Walden SM, Stuart SR, Hutchins GM, Hruban RH. Fatal fat embolism syndrome after numerous vertebral body compression fractures in a lung transplant recipient. J Heart Lung Transplant 1994; 13: 785–90.
2. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD et al. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. J Bone Miner Res 1999; 14: 456–63.
3. Pietschmann P, Aringer M. Transplantationsosteopathie. J Miner Stoffwechs 1996; 3 (3): 13–5.
4. Cooper DK, Novitzky D, Rose AG, Reichart BA. Acute pulmonary rejection precedes cardiac rejection following heart-lung transplantation in a primate model. J Heart Transplant 1986; 5: 29–32.
5. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. Am J Med 1996; 101: 262–9.
6. Shane E, Papadopoulos A, Staron RB et al. Bone loss and fracture after lung transplantation. Transplantation 1999; 68: 220–7.
7. Ferrari SL, Nicod LP, Hamacher J et al. Osteoporosis in patients undergoing lung transplantation. Eur Respir J 1996; 9: 2378–82.
8. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, Egan TM, Ontjes D. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. Chest 1996; 109: 1176–83.

9. Aringer M, Kiener HP, Koeller MD et al. High turnover bone disease following lung transplantation. Bone 1998; 23: 485–8.
10. Shane E, Rodino MA, McMahon DJ et al. Prevention of bone loss after heart transplantation with antiresorptive therapy: a pilot study. J Heart Lung Transplant 1998; 17: 1089–96.
11. Stempfle HU, Werner C, Echtler S et al. Prevention of osteoporosis after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. Transplantation 1999; 68: 523–30.
12. Reeves HL, Francis RM, Manas DM, Hudson M, Day CP. Intravenous bisphosphonate prevents symptomatic osteoporotic vertebral collapse in patients after liver transplantation. Liver Transpl Surg 1998; 4: 404–9.
13. Grotz WH, Rump LC, Niessen A et al. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. Transplantation 1998; 66: 1004–8.
14. Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, Leon M, Moreno E, Hawkins F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. Calcif Tissue Int 1995; 57: 15–9.

Korrespondenzadresse:
Dr. med. Martin Aringer
Universitätsklinik für Innere Medizin III,
Klin. Abt. f. Rheumatologie
A-1090 Wien,
Währinger Gürtel 18–20
e-mail:
martin.aringer@akh-wien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere

zeitschriftenübergreifende Datenbank

☑ **Bilddatenbank** ☑ **Artikeldatenbank** ☑ **Fallberichte**

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**