

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

**Immunsuppressive Therapie und
Knochenstoffwechsel nach
Nierentransplantation**

Koller H, Mayer G

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2001; 8 (1), 22-28

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



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



IMMUNSUPPRESSIVE THERAPIE UND KNOCHENSTOFFWECHSEL NACH NIERENTRANSPLANTATION

Summary

Kidney transplantation is the most common form of transplantation in Austria (1999 incidence 421, patients' prevalence 2708). The increasing number of transplantations together with improvements of immunosuppressive therapy, leading to better patient and transplant survival rates, also cause a higher amount of long-term complications, often affecting the skeletal system. Bone metabolism after kidney transplantation is influenced by pre-transplant bone status, transplant function and immunosuppressive therapy. The skeletal abnormalities in patients after kidney transplantation are especially complex, as bone alterations often already exist prior to transplantation due to chronic renal insufficiency. There are two types of renal osteopathy, including "high-turnover" bone disease due to the development of secondary hyperparathyroidism and "low-turnover" bone disease, con-

sisting of osteomalacia and adynamic bone disease, with many patients showing evidence of both disorders (mixed bone disease). A successful kidney transplantation often corrects most anomalies of mineral metabolism. A persisting hyperparathyroidism in patients with a history of long-term dialysis and parathyroid hyperplasia is the most common alteration observed. During the first six months after kidney transplantation patients lose bone rapidly. This development of osteoporosis is primarily thought to be due to the use of steroids, while the effect of other immunosuppressive drugs on bone metabolism appears to be less clear. Guidelines for therapy of this form of osteoporosis rely mainly on experiences with other forms of osteoporosis. The use of bisphosphonates appears to be especially promising, however, a standardized therapy, confirmed through randomized controlled trials, is still missing.

Nach der Transplantation tritt besonders innerhalb der ersten sechs Monate ein starker Verlust von Knochenmasse auf. Dies wird primär auf die Verwendung von relativ hohen Glukokortikoiddosen zurückgeführt, die Wirkung von anderen Immunsuppressiva auf den Knochenstoffwechsel ist nicht vollständig geklärt. Therapie und Behandlungsempfehlungen stützen sich primär auf Erfahrungen bei PatientInnen mit normaler Nierenfunktion. Insbesondere die Therapie mit Bisphosphonaten erscheint vielversprechend, obwohl eine durch randomisierte, kontrollierte Studien belegte Therapie bislang noch nicht bekannt ist.

KNOCHENSTATUS DER PATIENTINNEN VOR EINER NIERENTRANSPLANTATION — RENALE OSTEODYSTROPHIE

Veränderungen im Mineralstoffwechsel und in der Knochenstruktur sind Begleiterscheinungen der chronischen Niereninsuffizienz. Bei vielen PatientInnen besteht bereits vor der Transplantation eine verminderte Knochendichte. Während dieses Phänomen bei PatientInnen mit normaler Nierenfunktion üblicherweise das Zeichen einer Osteoporose ist (systemische Knochenerkrankung, charakterisiert durch eine Verminderung der Knochenmasse und Zerstörung der Mikroarchitektur des Knochens), muß bei PatientInnen mit Niereninsuffizienz bedacht werden, daß unterschiedliche Störungen auftreten können, die sowohl in der qCT, als auch in der DEXA-Messung mit einer verminderten Knochendichte einhergehen können. Die Knochenbiopsie erweist sich hier als das sensitivste und spezifischste Diagnosemittel und erlaubt eine genaue Bestimmung des Typs der renalen Osteodystrophie, zusätzlich eine Beurteilung des Schweregrades der Läsion und der Aluminiumablage-

EINLEITUNG

Die Nierentransplantation ist die in Österreich am häufigsten durchgeführte Organtransplantation (1999 Inzidenz 421, PatientInnenprävalenz 2708). Die Zunahme der Transplantationen insgesamt und die Fortschritte in der immunsuppressiven Therapie, die zu einer Verbesserung der Patienten- und Transplantatüberlebensrate beitragen, führen nun zum vermehrten Auftreten von Spät komplikationen, die unter anderem auch das Skelettsystem betreffen. Der Knochenstoffwechsel nach der Transplantation wird einerseits vom Ausgangsstatus, andererseits von der Transplantatfunktion und der immunsuppressiven Therapie bestimmt. Gerade bei PatientInnen nach Nierentransplantation ist die Ausgangssituation im Knochen besonders komplex,

da im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz, die der Transplantation vorausgeht, unterschiedliche Veränderungen bestehen. Es werden hier zwei Arten der renalen Osteopathie unterschieden, eine „high-turnover“ bone disease, bei der pathogenetisch der sekundäre Hyperparathyroidismus eine wichtige Rolle spielt, und eine „low-turnover“ bone disease in Form der Osteomalazie und der adynamischen Knochenkrankheit, wobei viele PatientInnen einen Mischtyp aus den beiden aufweisen (gemischte Osteodystrophie).

Eine erfolgreiche Nierentransplantation beseitigt meist Anomalien im Mineralstoffwechsel, die im Dialysestadium zur Genese der Osteopathie wesentlich beitragen. Trotzdem kann, vor allem bei PatientInnen mit langer Dialyseanamnese und Nebenschilddrüsenhyperplasie, der Hyperparathyroidismus weiter bestehen.

rungen im Knochen. Es werden zwei klassische Arten der Osteodystrophie („high“ und „low“-turnover bone disease) unterschieden, wobei viele PatientInnen Manifestationen beider Erkrankungen aufweisen (gemischte Osteodystrophie) (Tab. 1).

High-turnover bone disease

Eine zentrale Rolle in der Pathogenese dieser Erkrankung spielt eine Phosphatretention, zu der es bereits bei einer geringen Abnahme der glomerulären Filtrationsrate kommt. Diese reduziert unter anderem die intrarenale Aktivierung von Vitamin D und führt zu einer verringerten Verfügbarkeit von Calcitriol, wodurch (sinnvollerweise) die Phosphatresorption aus dem Darm abnimmt. Allerdings wird auch weniger Kalzium aufgenommen, die Hypokalziämie ist ein starker Stimulus für die Ausschüttung von Parathormon. Es konnte aber auch gezeigt werden, daß eine Hyperphosphatämie direkt die Parathormon-Genexpression verstärkt [1–3]. Der Hyperparathyreoidismus ist also prinzipiell der sinnvolle Versuch, die Homöostase im Kalzium-Phosphathaushalt wieder herzustellen. Allerdings führt eine persistierende Überfunktion der Nebenschilddrüse zu schweren Knochenveränderungen im Sinne einer „high-turnover bone disease“, aber zu auch anderen Organdysfunktionen, wie einer Nephrolithiasis, duodenalen Ulzera, einer Pankreatitis und/oder einer erhöhten Neigung zu Depression. Störungen im Phosphat- und Kalziumhaushalt, ein erhöhtes Kalzium-Phosphatprodukt und der

Parathormonspiegel sind außerdem mit vaskulären und viszerale Kalzifizierungen assoziiert und tragen wahrscheinlich zum erhöhten kardiovaskulären Risiko dieser Patientengruppe bei. Ein erhöhter PTH-Spiegel könnte weiters einen eigenständigen Risikofaktor für einen Myokardinfarkt darstellen [4].

Low-turnover bone disease

Diese Störung ist durch eine Verminderung des Knochenumsatzes (An- und Abbau) und eine Zunahme des nicht-mineralisierten Knochens gekennzeichnet. Eine der Ursachen dürfte eine Ablagerung von Aluminium im Knochen sein. Aluminiumsalze werden als gastrointestinale Phosphatbinder eingesetzt, um der Hyperphosphatämie entgegenzuwirken. Da nun verstärkt nicht aluminiumhaltige Medikamente eingesetzt werden und auch durch moderne Dialysewasseraufbereitungsanlagen Aluminium aus dem Leitungswasser entfernt wird, geht die Inzidenz der aluminiumassoziierten Osteopathie zurück (von 15 bis 25 auf zuletzt nur noch 4 %) [5]. Im Gegensatz dazu hat die Prävalenz der dynamischen Knochenkrankheit zuletzt deutlich zugenommen. Sie ist heute die häufigste Knochenveränderung bei PatientInnen mit Peritonealdialyse (60 %) und hat bei HämodialysepatientInnen nahezu die gleiche Prävalenz wie die Osteitis fibrosa (36 bzw. 38 %). Der Knochenumsatz ist auch bei dieser Erkrankung deutlich reduziert, allerdings kommt es im Gegensatz zur Osteomalazie zu keiner vermehrten Osteoidbildung. Die

Erkrankungshäufigkeit hat seit der Einführung von kalziumhaltigen Phosphatbindern und aktivem Vitamin D in die Therapie renal insuffizienter Patienten deutlich zugenommen, da beide therapeutische Maßnahmen dazu führen, daß weniger Parathormon freigesetzt wird. Da das Skelettsystem bei Niereninsuffizienten aber durch eine Downregulation der Parathormonrezeptoren eine gewisse Parathormonresistenz aufweist, ist eine zu starke Suppression der Nebenschilddrüse nicht günstig [5–7]. So versucht man derzeit durch das Anheben des Parathormonspiegels im Dialysestadium auf das Zweibis Dreifache des Normwertes dieser Entwicklung entgegenzuwirken [4]. Allerdings dürften auch andere Faktoren in der Pathogenese der dynamischen Knochenkrankheit eine wichtige Rolle spielen, findet sie sich doch bei PatientInnen mit Diabetes mellitus viel häufiger als die Osteitis fibrosa [8, 9]. Dies könnte auf einen *a priori* reduzierten Knochenanbau bei DiabetikerInnen zurückzuführen sein. Die Ursache dafür ist derzeit unklar, allerdings haben DiabetikerInnen relativ erniedrigte PTH-Spiegel [9, 10] und in experimentellen Studien scheint auch der Insulinmangel zu einem verminderten Knochenumsatz beizutragen [11]. Als Sonderform der urämischen Knochenkrankungen tritt bei PatientInnen mit längerer Dialysebehandlung eine Amyloid-Osteodystrophie auf, die durch eine Ablagerung von Beta 2-Mikroglobulin verursacht wird.

EPIDEMIOLOGIE UND KLINIK DER OSTEOPATHIE NACH NIERENTRANSPLANTATION

Bei vielen PatientInnen kann nach der Transplantation ein Verlust an Knochenmasse beobachtet werden [12–14], wobei besonders massive Veränderungen vor allem während der ersten drei bis sechs Monate auftreten. So wurde ein Knochenmasse-

Tabelle 1: Histologische Klassifizierung der renalen Osteodystrophie

Erkrankung	Pathogenese	Häufigkeit (%)
Osteitis fibrosa	Sekundärer Hyperparathyreoidismus	53
Osteomalazie	Aluminiumablagerungen	7
Adynamische Knochenkrankung	Parathormonsuppression, Aluminiumablagerungen	27
Gemischte Osteopathie	Sekundärer Hyperparathyreoidismus, Aluminiumablagerungen	13

verlust von 6,8% während des ersten halben Jahres und die Entwicklung einer „low-turnover bone disease“, wie man sie unter Glukokortikoidtherapie beobachten kann, beschrieben. Eine andere Studie wies einen durchschnittlichen Knochenverlust von 1,6% pro Monat während der ersten fünf Monate nach einer Nierentransplantation nach [15]. In vielen Untersuchungen nimmt die Knochenmasse später weiter ab, allerdings beträgt der durchschnittliche Verlust nur mehr 1,7% pro Jahr [16]. Für diesen Verlauf dürfte vor allem eine Veränderung der immunsuppressiven Therapie verantwortlich sein (vide infra), kann doch meist bei stabiler Transplantatfunktion nach sechs bis zwölf Monaten die Steroid- und Cyclosporin A-Dosis reduziert werden. Die Prävalenz von Knochenfrakturen wird mit bis zu 22% angegeben, wobei primär spongiosareicher Knochen, wie etwa Rippen und Wirbel, betroffen ist [17]. Die Brüche treten erst relativ spät, nämlich nach ca. zwei Jahren auf [18].

Zusätzlich kann als schwerste Komplikation nach der Transplantation eine Osteonekrose (avaskulär oder ischämisch) auftreten [19–22], die durch eine nicht-infektiöse Nekrose von Markzellen, Trabekeln und Osteozyten charakterisiert ist. Am häufigsten betroffen sind die langen Röhrenknochen, insbesondere der Femurkopf, wobei die Osteonekrose gewöhnlich multifokal auftritt und bei 50 bis 70% der PatientInnen mehr als ein Gelenk betroffen ist. Frühere Studien zeigten eine Inzidenz von bis zu 15% innerhalb von drei Jahren, seit der Einführung von Cyclosporin (und der damit verbundenen Reduktion der Steroiddosis) hat sich das Risiko aber deutlich verringert [20]. Die Pathogenese ist derzeit noch nicht vollständig geklärt, wobei Glukokortikoide aber eine zentrale Rolle spielen dürften und ein erhöhter intraamedullärer Druck, eine Adipozytenhyperplasie oder Fettembolien und Mikrofrakturen für die verminderte vaskuläre Versorgung

verantwortlich sein dürften. Es ist derzeit unklar, ob eine Osteoporose und ein Hyperparathyreoidismus eigenständige Risikofaktoren für eine Osteonekrose sind. Die Behandlung erfolgt chirurgisch, eine effektive medikamentöse Therapie ist derzeit nicht bekannt.

PATHOPHYSIOLOGIE DER STÖRUNGEN DES KNOCHENSTOFFWECHSELS NACH EINER NIERENTRANSPLANTATION

Veränderungen des Mineralstoffwechsels

Eine erfolgreiche Nierentransplantation kann viele der Anomalien, die im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz auftreten, beseitigen. Mit einer Verbesserung der exkretorischen Nierenfunktion kommt es zu einer Normalisierung des Phosphathaushaltes (fallweise kann sogar eine Hypophosphatämie auftreten, vide infra) und die Parathormonspiegel sinken. Allerdings besteht auch die Möglichkeit, daß der Hyperparathyreoidismus persistiert oder – wie auch aluminiumassoziierte Osteopathien oder die Amyloidosteopathie – sich nur bessert, ohne sich vollkommen zu normalisieren. Zirka ein Drittel der PatientInnen weist auch nach erfolgreicher Transplantation zumindest vorübergehend eine Hyperkalzämie als Ausdruck eines persistierenden Hyperparathyreoidismus auf [15, 23–25], wobei vor allem PatientInnen mit einer langen Dialyseanamnese und stark vergrößerten Nebenschilddrüsen betroffen sind [26]. Da vor allem eine Zellhyperplasie und weniger eine Hypersekretion von Parathormon die Ursache für diese Veränderungen ist [24], überrascht es auch nicht, daß die Rückbildung dieser Prozesse Monate bis mehrere Jahre dauern kann. Die PatientInnen sind meist asymptomatisch, die Normalisierung der Kalzi-

umwerte kann daher abgewartet werden [15, 24, 25]. Bei 20–30% der PatientInnen besteht auch eine Hypophosphatämie, die jedoch nicht immer eine Folge eines Hyperparathyreoidismus sein muß, da zusätzlich renale Phosphatverlustsyndrome bestehen können. Bei Muskelschwäche oder Osteomalazie kann in der Regel mit einer konservativen Therapie durch eine orale Phosphatzufuhr das Auslangen gefunden werden [27]. Eine Parathyreoidektomie ist nur bei schwerer und/oder über mehrere Jahre dauernder Hyperkalzämie indiziert, da die Gefahr einer postoperativen Hypokalzämie besteht, die unter Umständen gegenüber üblichen Therapiemaßnahmen resistent sein kann und auch zu einer „low-turn-over“ Knochenerkrankung führen kann [15].

Einige Studien konnten auch zeigen, daß sich der Aluminiumgehalt des Knochens nach einer Transplantation vermindert und eine erfolgreiche Nierentransplantation wirkungsvoller Serum- und Knochenaluminiumspiegel senkt als eine Desferoxamintherapie [12]. Die Gelenksbeschwerden, die durch die Beta 2-Mikroglobulinamyloidose verursacht werden, bessern sich meist rasch nach der Transplantation. Neue Knochenzysten treten gewöhnlich nicht auf, ein Verschwinden alter Zysten wird allerdings nur selten beobachtet.

Einfluß immunsuppressiver Medikamente auf den Knochenstoffwechsel

Die starke Abnahme der Knochenmasse in den frühen Monaten nach der Transplantation ist primär auf die Verwendung von Medikamenten wie Glukokortikoide und eventuell Cyclosporin zurückzuführen, wobei sowohl der spongiöse als auch der kortikale Knochen von einer vermehrten Osteoklastenstimulation, Osteoblastensuppression und einem verminderten Mineralstoff- und Knochenanbau betroffen ist.

Glukokortikoide finden als Medikamente der Basisimmunsuppression

nach Nierentransplantation breite Anwendung und tragen bei dreißig bis fünfzig Prozent der PatientInnen wesentlich zur Entstehung einer Osteoporose bei [28]. Sie führen zu einer Steigerung der Knochenresorption und zu einer Verminderung der Knochenneubildung, zusätzlich beeinträchtigen sie die gastrointestinale Kalziumresorption und erhöhen die renale Kalziumexkretion [29]. Glukokortikoide inhibieren die Osteoblastenfunktion direkt [30] und indirekt über eine verminderte Produktion von Hormonen wie IGF-1 [31] und Testosteron [32]. Die gesteigerte Knochenresorption wird durch eine vermehrte Bildung von osteoklastenartigen Zellen [33], eine verminderte Sekretion von Androgenen und Östrogenen [32, 34] und eine vermehrte Parathormonsekretion hervorgerufen [35]. Die durch Glukokortikoidtherapie hervorgerufene Myopathie trägt ebenfalls zur Entstehung einer Osteoporose bei. Glukokortikoide führen häufig sehr rasch zu einem starken Verlust an Knochenmasse, wobei klinisch vor allem der trabekuläre Knochen (Hüfte und Wirbelsäule), weniger der kortikale Knochen (Radius) betroffen ist. So wiesen Reid et al. nach, daß PatientInnen unter einer Therapie mit durchschnittlich 21 mg Prednisolon pro Tag 27 % der Knochendichte innerhalb eines Jahres verlieren können [36]. Obwohl es klare Hinweise gibt, daß der Knochenverlust dosisabhängig ist [36], konnte eine untere Schwellendosis bislang nicht nachgewiesen werden. Allerdings war in einer Untersuchung bei PatientInnen unter einer sehr niedrig dosierten Steroidtherapie (1–4 mg Prednisolon pro Tag) die Abnahme der Knochendichte ident zu jener einer nicht behandelten Kontrollgruppe, während Glukokortikoiddosen von 7,5 mg Prednisolon pro Tag eine signifikante Abnahme der Knochendichte verursachten [37, 38]. Zusätzlich besteht zwischen der Frakturrate und der Glukokortikoiddosis eine enge Beziehung. So ist das relative Risiko einer Schenkelhalsfraktur bei einer

Dosis von weniger als 2,5 mg Prednisolon gegenüber der Normalbevölkerung nicht erhöht, bei einer Dosis von 2,5–7,5 mg pro Tag steigt das Risiko jedoch auf 1,77, bei einer Dosis über 7,5 mg auf 2,27 an. Für Wirbelkörperfrakturen lag das entsprechende Risiko bei 1,55, 2,59 und 5,18. Nach Beendigung der Therapie mit Glukokortikoiden nimmt das Frakturrisiko rapide ab, ohne allerdings Normalwerte zu erreichen. Prinzipiell scheinen alle Glukokortikoide in Äquivalenzdosen eine idente Wirkung aufzuweisen. In den wenigen vorliegenden Studien konnte kein sicherer Hinweis dafür gefunden werden, daß die alternierende Gabe von Steroiden weniger Nebenwirkungen auf den Knochenstoffwechsel aufweist [37].

Die Wirkung von Cyclosporin A auf den Knochenstoffwechsel ist derzeit noch unklar. Allerdings sind eher negative Effekte auf die Knochensubstanz aufgrund der Wechselwirkung mit osteotropen Zytokinen zu vermuten. Zusätzlich wird Cyclosporin A mit der Induktion eines Hypogonadismus in Verbindung gebracht [39, 40]. Im Tiermodell erhöht Cyclosporin A die Knochenumsatzrate und führt zu einem Verlust der Knochenmasse [41–44], wobei die Gabe von Alendronat protektiv wirkt [44]. Der Effekt von Cyclosporin A am menschlichen Knochen ist schwer beurteilbar, da es häufig zu einer Maskierung der Knochenveränderungen durch andere Medikamente, insbesondere durch Glukokortikoide, kommen kann.

Die Erkenntnisse über die Wirkungen anderer immunsuppressiver Substanzen am Skelettsystem leiten sich überwiegend aus Tiermodellen ab und sind daher mit Vorsicht zu betrachten. Tacrolimus (FK 506) führte in einer Studie von Epstein et al. bei Ratten zu einer im Vergleich zu Cyclosporin A verstärkten Knochenresorption [42], allerdings kamen andere Autoren zu gegensätzlichen Schlußfolgerungen [45]. Rapamycin scheint, wie auch Azathioprin, keinen Einfluß auf den Knochenstoffwechsel

zu haben [43, 46], auch Mycophenolat Mofetil verursacht im Tiermodell zumindest in einem relativ kurzen Intervall keine Osteopenie.

THERAPIE UND PRÄVENTION

Leider gibt es derzeit noch keine randomisierten kontrollierten Studien über die Behandlung und/oder Prävention (wahrscheinlich müßten auch Biopsien durchgeführt werden) der Osteoporose nach Nierentransplantation und so orientiert sich die Therapie derzeit vor allem an Erfahrungen, die bei anderen PatientInnenkollektiven etabliert sind. Ein wichtiger Schritt in der Prävention von Frakturen besteht sicherlich in der Optimierung der Knochenmasse vor der Transplantation. Bekannte und potentiell reversible Risikofaktoren sollten konsequent behandelt werden. Dazu zählen neben der Optimierung des Kalzium-Phosphathaushaltes auch die Verwendung möglichst geringer Steroiddosen zur Therapie der renalen Grunderkrankung, eine Alkohol- und Nikotinabstinenz und eine intensive Physiotherapie von mindestens dreißig bis sechzig Minuten pro Tag [47, 48].

Da der Knochenverlust und die Frakturrate in den ersten Monaten nach der Transplantation am größten ist, sollte möglichst frühzeitig mit der Therapie begonnen werden. Da in dieser Phase meist ein erhöhter Knochenumsatz vorliegt, sollte zumindest theoretisch einer antiresorptiven Therapie der Vorzug gegeben werden.

Kalzium und Vitamin D verlangsamen den Knochenverlust und reduzieren die Frakturrate bei postmenopausaler Osteoporose [49] und werden häufig auch als Basisprophylaxe bei Transplantatempfängern verwendet. Während die meisten Kurzzeitstudien mit Kalzium- und Vitamin D-Gabe bei Transplantatempfängern unter einer Glukokortikoidtherapie eine präventive Wirkung auf den Knochenverlust

beschreiben, konnten diese Befunde nicht von allen Autoren erhoben werden. So beschrieben Manzano et al [50], daß eine Behandlung mit 1,25 Dihydroxyvitamin D3 und Kalziumkarbonat zwar zu einer deutlichen Osteoklastensuppression und andeutungsweise zu einer Verlangsamung der Abnahme des trabekulären Knochenvolumens, der Wanddicke sowie der axialen Knochendichte führt, eine Normalisierung der Knochenmasse konnte jedoch nicht erreicht werden. Allerdings erscheint ein Vergleich von Kurzzeit- mit Langzeitstudien insofern schwierig, da bei LangzeitstudienpatientInnen meist als komplizierende Komponente eine neuerlich entstehende Nierenfunktionsstörung durch die chronische Abstoßungsreaktion hinzutritt.

Bisphosphonate haben sich als Medikamente der ersten Wahl in der Behandlung einer glukokortikoid-induzierten Osteoporose erwiesen. Folgende Substanzen stehen derzeit zur Verfügung: Alendronat, Clodronat, Etidronat, Tiludronat, Pamidronat und seit neuerem Zoledronat. Klinische Daten existieren derzeit vor allem über Alendronat, Etidronat und Pamidronat. Ihre pharmakologischen Eigenschaften beruhen auf der Hemmung der Knochenresorption, vor allem in Knochen mit einer „high-turnover rate“. Bisphosphonate werden in die kristallinen Strukturen von Hydroxyapatit eingelagert. Im Rahmen des durch Osteoklasten bedingten Knochenumbaus werden sie gemeinsam mit den Kristallen herausgelöst und wirken nun hemmend auf die Osteoklasten. Die Pharmakokinetik ist abhängig von der Art der Verabreichung. Die orale Gabe ist großen Schwankungen unterworfen und scheint zusätzlich nahrungsabhängig zu sein. So liegt beispielsweise die orale Bioverfügbarkeit von Zoledronat bei nur fünf Prozent (bei Ratten). Nach intravenöser Verabreichung werden Bisphosphonate mit einer Plasmahalbwertszeit von ein bis zwei Stunden aus der Zirkulation eliminiert und teilweise vom Knochen

(nichtrenale Clearance) aufgenommen bzw. über die Niere ausgeschieden (renale Clearance). Die Halbwertszeit im Skelettsystem wird auf zehn Jahre geschätzt. Als Nebenwirkungen sind vor allem gastrointestinale Beschwerden nach oraler Verabreichung zu nennen. Eine Ösophagitis nach oraler Einnahme von Etidronat kann durch ein Glas Wasser und anschließendes aufrechtes Sitzen für dreißig Minuten verhindert werden. Ösophagusstrikturen und Achalasie sind absolute Kontraindikationen für eine Therapie. Mineralisationsdefekte als Folge einer Überdosierung können vor allem bei Bisphosphonaten der ersten Generation auftreten. Bei neueren Substanzen wie Pamidronat und Zoledronat werden hingegen keine Osteomalazien beobachtet. Bisphosphonate sind bei schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert. Die Verabreichung von Pamidronat i.v. zum Zeitpunkt der Transplantation und einem Monat später verhindert den rapiden Knochenverlust innerhalb von zwölf Monaten nach Transplantation bei PatientInnen mit Nierentransplantaten [51]. Während die Placebogruppe eine Knochendichtereduktion der Wirbelsäule von 6,4 % und 9 % am Schenkelhals aufwies, kam es bei der Pamidronatgruppe weder an der Wirbelsäule noch am Schenkelhals zu einem Verlust der Knochendichte. Die gute Verträglichkeit ohne signifikante Nebenwirkungen und die einfache Verabreichung werden als weitere Vorteile dieser Therapie angeführt. Bedenken hinsichtlich einer Nephrotoxizität, wie sie im Tierversuch beschrieben wurde, konnten beim Menschen nicht nachgewiesen werden. Machado et al stellten bei der Verabreichung von Pamidronat mit durchschnittlich höheren Dosen als bei der Osteoporose gebräuchlich bei PatientInnen mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Verschlechterung fest [52].

Alendronat erhöht die Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule und am Schenkelhals und vermindert das

Frakturrisiko bei Frauen mit Osteoporose [53]. Diese Wirkung tritt innerhalb von sechs Monaten auf und persistiert während einer dreijährigen Dauertherapie. Ähnliche Ergebnisse konnten mit Etidronat bei PatientInnen mit einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose nachgewiesen werden [54].

Ein rapider Knochenverlust nach Herztransplantationen kann durch *Calcitonin und Calcitriol* vermindert werden. Nach 18 Monaten erreicht die Knochendichte ähnliche Werte wie in einer PatientInnengruppe, die mit Pamidronat behandelt wurde [55]. Eine andere Studie scheint diese Ergebnisse bei der glukokortikoid-induzierten Osteoporose bei PatientInnen mit Asthma zu bestätigen, konnte aber keine Verminderung der Frakturrate feststellen [56]. Calcitonin weist außerdem eine analgetische Wirkung bei Knochenschmerzen durch osteoporoseassoziierte Frakturen auf.

Die Gonadenfunktion sollte mittels Serumtestosteron- (Männer) und Östrogenspiegel (Frauen) festgestellt werden und gegebenenfalls mit einer *Hormonersatztherapie* korrigiert werden, um Knochenverluste zu verhindern. Bei Fehlen von Kontraindikationen ist eine Östrogen-Gestagen-Kombinationstherapie bei allen postmenopausalen Transplantatempfängerinnen zu empfehlen [57]. Ob und wie weit eine Östrogensubstitution die chronische Abstoßungsreaktion und damit die Transplantat- und Gesamtüberlebenszeit beeinflusst, ist bislang ungeklärt.

Zur Zeit gibt es nur eine geringe Anzahl an *knochenwachstumsfördernden Medikamenten*, dieser Therapieansatz könnte sich aber in Verbindung mit antiresorptiven Substanzen in der Behandlung als wertvoll erweisen. Fluoride haben als effektive Stimulatoren der Osteoblasten Aufmerksamkeit in der Therapie der Osteoporose erregt. Die zyklische Gabe von slow release-Fluoriden, verbunden mit

einer kontinuierlichen Kalziumsupplementierung, erhöht nachweislich die Knochendichte in Wirbelsäule und Schenkelhals [58]. Die maximale Knochendichte wird nach zwei Jahren erreicht und hält unter einer Therapie-dauer von vier Jahren an. Diese Therapie erscheint vielversprechend, die Erfahrungen damit sind allerdings noch beschränkt. Fluoride sind bei einer chronischen Niereninsuffizienz aufgrund der verstärkten Retention im Skelettsystem kontraindiziert [59].

Die Verfügbarkeit von rekombinantem Parathormon könnte in Zukunft eine neue Therapiemöglichkeit darstellen. Parathormon erscheint auf den ersten Blick ein ungeeigneter Kandidat zur Therapie einer Osteoporose aufgrund der zuvor beschriebenen Wirkung auf den Knochen zu sein. Es stimuliert aber auch die Knochenneubildung und dieser Effekt scheint bei einer intermittierenden Gabe stärker zu sein als jener auf die Resorption. In einer kontrollierten Studie an 51 Frauen mit glukokortikoidinduzierter Osteoporose kam es zu einer deutlichen Zunahme der Knochendichte in der Lendenwirbelsäule [60], während es zu keinen signifikanten Veränderungen an Radius und Schenkelhals kam.

Literatur:

- Hruska KA, Teitelbaum SL. Mechanisms of disease: Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 166.
- Fournier A, Morinière P, Ben Hamida F, et al. Use of alkaline calcium salts as phosphate binder in uremic patients. *Kidney Int* 1992; 38 (suppl): S50.
- Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: The trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 663.
- Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1226.
- Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, et al. The spectrum of bone disease in end stage renal failure – An evolving disorder. *Kidney Int* 1993; 43: 436.
- Malluche HH, Monier-Faugere MC. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int* 1992; 38 (suppl): S62.
- Hercz G, Pei Y, Greenwood C, et al. Aplastic osteodystrophy without aluminium: The role of „suppressed“ parathyroid function. *Kidney Int* 1993; 44: 860.
- Pei Y, Hercz G, Greenwood C, et al. Renal osteodystrophy in diabetic patients. *Kidney Int* 1993; 144: 159.
- Vincenti F, Arnaud SB, Recker R, et al. Parathyroid and bone response of the diabetic patient to uremia. *Kidney Int* 1984; 25: 677.
- Vincenti F, Hattner R, Amend WJ jr., et al. Decreased secondary hyperparathyroidism in diabetic patients receiving hemodialysis. *JAMA* 1981; 245: 930.
- Jara A, Bover J, Felsenfeld AJ. Development of secondary hyperparathyroidism in diabetic rats with renal failure. *Kidney Int* 1995; 1747: 1746.
- Julian BA, Benfield M, Quarles LD. Bone loss after organ transplantation. *Transplant Rev* 1993; 7: 82.
- Eastell R, Dickson ER, Hoggson SF, et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1996; 14: 296.
- Horber FF, Casez JP, Steiger U, et al. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 4.
- Julian BA, Quarles LD, Niemann KM. Musculoskeletal complications after renal transplantations: Pathogenesis and treatment. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 99.
- Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, et al. Long-term bone loss in kidney transplant recipients: A cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 105.
- Nielson HE, Melsen F, Christensen MS. Spontaneous fractures following renal transplantation: Clinical and biochemical aspects, bone mineral content and bone morphometry. *Miner Electrolyte Meta* 1979; 2: 323.
- Nisbeth U, Lindh E, Ljunghall S, Backman U, Fellstrom B. Fracture frequency after kidney transplantation. *Transplant P* 1994; 26: 1764.
- Nehme D, Rondeau E, Paillard F, et al. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation Relation with hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 123.
- Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE, Weil R. Aseptic necrosis of bone following renal transplantation: Experience in 194 transplant recipients and review of literature. *Medicine* 1978; 57: 25.
- Metselaar HJ, Van Steenberge EJ, Bijnen AB. Incidence of osteonecrosis after renal transplantation. *Acta Orthop Scand* 1985; 56: 413.
- Parfrey PS, Farge D, Parfrey NA, et al. The decreased incidence of aseptic necrosis in renal transplant recipients - A case control study. *Transplantation* 1996; 121: 863.
- Cundy T, Kanis JA, Heynen G, et al. Calcium metabolism and hyperparathyroidism after renal transplantation. *A J Med* 1983; 52: 67.
- D'Alessandro AM, Melzer JS, Pirsch, et al. Tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: Operative indications. *Surgery* 1989; 106: 1049.
- Garvin PJ, Castaneda M, Linderer R, Dickans M. Management of hypercalcemic hyperparathyroidism after renal transplantation. *Arch Surg* 1985; 120: 578.
- McCarron DA, Muther RS, Lenfestey B, Benett WM. Parathyroid function in persistent hyperparathyroidism: Relationship to gland size. *Kidney Int* 1982; 22: 662.
- Rosenbaum RW, Hruska KA, Korkor A, et al. Decreased phosphate reabsorption after renal transplantation: Evidence for a mechanism independent of calcium and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1981; 19: 568.
- Gulko PS, Muloy AL. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis, prevention and treatment. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14: 199–206.
- Schacht E. Osteoporosis in rheumatoid arthritis – significance of alfacalcidol in prevention and therapy. *Z Rheumatol* 2000; 59 (Suppl. 1): 10–20.
- Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352.
- Canalis E, Avioli L. Effects deflazocort on aspects of bone formation in cultures of intact calvariae and osteoblast-enriched cells. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1085.
- McAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serumtestosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986; 104: 648.
- Kaji H, Sugimoto T, Kanatani M, et al. Dexamethasone stimulates osteoclast-like cell formation by directly acting on hemopoietic blast cells and enhances osteoclast-like cell formation stimulated by parathyroid hormone and prostaglandin E-2. *Bone Miner Res* 1997; 12: 734.
- Crilly R, Cawood M, Marshall DH, Nordin BEC. Hormonal status in normal osteoporotic and corticosteroid-treated post-menopausal women. *J R Soc Med* 1978; 71: 733.
- Bressot C, Meunier PJ, Chapuy MC, et al. Histomorphometric profile, pathophysiology and reversibility of corticosteroid-induced osteoporosis. *Metab Bone Dis Rel Res* 1979; 1: 303.
- Reid IR, Heap SW. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2545.
- Gluck OS, Murphy WA, Hahn B. Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 892.
- Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of low dose corticosteroids on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1055–9.
- Jie Z, Bing-Yan Z. A study of the toxic effects of cyclosporinon testis and adrenal glands in male rats. *Transplant Proc* 1994; 26: 3517.

40. Manolagas SC, Jilka RL: Bone marrow, cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *New Engl J Med* 1995; 332: 305–11.
41. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S. Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: Effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988; 123: 2571–7.
42. Cvetkovic M, Mann GN, Romero DF, Liang XG, MA Y, JEE WS, Epstein S. The deleterious effects of long term cyclosporin A, Cyclosporin G and FK 506 on bone mineral metabolism in vivo. *Transplantation* 1994; 57: 1231.
43. Bryer HP, Isserow JA, Armstrong EC, Mann GN, Rucinski B, Buchinsky FJ, Romero DF, Epstein S. Azathioprin alone is bone sparing and does not alter cyclosporin A-induced osteopenia in the rat. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 132.
44. Sass DA, Bowmann AR, Yuan Z, Ma Y, Jee WS, Epstein S. Alendronate prevents cyclosporine A-induced osteopenia in the rat. *Bone* 1997; 21: 65.
45. Inoue T, Kawamura I, Matsuo M, Aketa M, Mabuchi M, Seki J, Goto T. Lesser reduction in bone mineral density by the immunosuppressant, FK 506, compared with cyclosporine in rats. *Transplantation* 2000; 70: 774.
46. Romero F, Buchinsky FJ, Rucinski B, Cvetkovic M, Bryer HP, Liang XG, Ma YF, Jee WS, Epstein S. Rapamycin: a bone sparing immunosuppressant? *J Bone Miner Res* 1995; 10: 760.
47. Hachulla E, Cortet B. Prevention of glucocorticoid induced osteoporosis. *Rev Med Interne* 1998; 19: 492–500.
48. Weber K, Hoffman A, Leb G. Therapy of osteoporosis: strategies for individualized treatment. *Wien Med Wochenschr* 1999; 149: 489–92.
49. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 33: 1641.
50. Cueto-Manzano AM, Shaik K, Freemont AJ. Effect of 1,25 Dihydroxyvitamin D3 and calcium carbonate on bone loss associated with long-term renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 227–36.
51. Fan SL, Almond. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. *Kidney Int* 2000; 57: 684–90.
52. Machado CE, Flombaum CD. Safety of pamidronate in patients with renal failure and hypercalcemia. *Clin Nephrol* 1996; 45: 175–9.
53. Liberman UA, Weiss SR, Broell J, Minne HW. Effects of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382.
54. Adachi JD, Bensen WG. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382–7.
55. Bianda T, Linka A. Prevention of osteoporosis in heart transplant recipients: a comparison of calcitriol with calcitonin and pamidronate. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 116–21.
56. Luengo M, Pons F. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study. *Thorax* 1994; 49: 1099–102.
57. Muchmore JS, Cooper DK, Ye Y, Schlegel V. Prevention of loss of vertebral bone density in heart transplant patients. *J Heart Lung Transpl* 1992; 11: 959–64.
58. Pak C, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow release sodium fluoride. *Ann Intern Med* 1995; 123: 401.
59. Dvogelaer JP, Nagant de Deuxchaisnes C. Fluoride therapy of type I Osteoporosis. *Clin Rheumatol* 1995; 14 (Suppl 3): 26.
60. Lane NE, Sanchez S, Modin GW. Parathyroid hormone treatment can reverse corticoid-induced osteoporosis. Results of a randomised controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998; 102: 1627.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Hendrik Koller
Klinische Abteilung für Nephrologie,
Universität Innsbruck
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
e-mail: hendrikoller@yahoo.com*

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](#)