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

Transplantationsosteopathie: Knochenstoffwechsel nach Nierentransplantation

Kovarik J

Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

2001; 8 (1), 29-33

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

J. Kovarik

Transplantationsosteopathie: Knochenstoffwechsel nach Nierentransplantation

Summary

Post-renal-transplantation bone disease is a well known entity. Immunosuppressive agents and persistence of hyperparathyroidism have primarily been implicated in ist etiology. Renal transplantation patients are unique in that the bone changes occur on a background of pre-existing renal osteodystrophy. This review focuses on post-renal-transplantation bone disease. Unfortunately, the existing data in the review period, besides being scanty, provide conflicting information. This is due to the diversity of immunosuppressive regimens employed, the patient populations studied, diagnostic tools and criteria used by different centers, and the lack of formal trials.

Zusammenfassung

Die Osteopathie nach Nierentransplantation ist eine klinische Entität, als deren wesentlichste ätiologische Faktoren einerseits die Persistenz des sekundären Hyperparathyreoidismus, andererseits die Immunsuppression verantwortlich gemacht werden. Nierentransplantierte Patienten zeichnen sich außerdem dadurch aus, daß ihre Knochenerkrankung auf der Basis einer präexistenten renalen Osteopathie entsteht. Daten über die renale Posttransplantationsosteopathie sind in der Literatur dürftig und zum Teil kontrovers abgehandelt. Grund dafür sind inhomogene Patientengruppen, die Verwendung unterschiedlicher immunsuppressiver Protokolle, unterschiedliche Diagnosewege und Diagnosekriterien sowie das Fehlen prospektiver Untersuchungen.

Einleitung

Die Nierentransplantation (NTX) stellt eine effektive Therapie der terminalen Niereninsuffizienz dar. Die Inzidenz und Prävalenz der NTX hat in den letzten Jahren infolge Erweiterung des Spenderpools und Optimierung der immunsuppressiven Protokolle zugenommen. Trotz kontinuierlicher Verbesserung der Langzeitergebnisse wird der Verlauf vieler Patienten nach NTX durch die Posttransplantationsosteopathie verkompliziert [1]. Die überwiegende Mehrzahl der nierentransplantierten Patienten weist eine präexistente Osteopathie und zwar die renale Osteodystrophie (ROD) auf. Obwohl das Skelett von der Verbesserung der metabolischen Situation nach erfolgreicher NTX profitiert, können andere Faktoren in der Posttransplantationsphase zur Posttransplantationsosteopathie führen oder eine Exazerbation der präexistenten ROD hervorrufen [2, 3].

Renale Osteodystrophie (ROD)

Die Pathogenese der ROD bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist multifaktoriell. Die Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Störungen des Kalziumsensors der Epithelkörperchen, Verminderung der Calcitriol- (1,25-Dihydroxyvitamin D3) Synthese, Hypogonadismus, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Parathormonresistenz des Skeletts und Aluminiumablagerungen im Knochen stellen die wesentlichsten pathogenetischen Faktoren dar [4]. Darüber hinaus wurde bei Urämie eine Erhöhung verschiedener, am Knochenumbau beteiligter Zytokine wie Interleukin-1, Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor-α beschrieben [5, 6].

Basierend auf histomorphometrischen Daten hat die ROD zwei wesentliche Formen: Die „high turnover"-Osteopathie auf Basis des sekundären, renalen Hyperparathyreoidismus mit oder ohne Osteitis fibrosa und die „low turnover"-Osteopathie, die sich als „adynamic bone disease" (ABD) und selten als Osteomalazie manifestiert. Die adynamische Knochenerkrankung (ABD) wird durch erniedrigte oder nieder normale Parathormonwerte charakterisiert, wodurch der Bedarf zwei- bis dreifach erhöhter Parathormonwerte für die Aufrechterhaltung eines normalen Knochenumbaues im Stadium der Urämie erklärt wird [7].

Posttransplantationsosteopathie

Die erfolgreiche NTX mit Erreichen einer normalen Transplantatfunktion korrigiert die Störungen der Kalzium-Phosphathomöostase, die zur Entwicklung der ROD geführt haben. Trotzdem auftretende Skelettkomplikationen nach NTX basieren auf der präexistenten Knochenerkrankung und der Immunsuppression. Darüber hinaus kann die Persistenz des Hyperparathyreoidismus, eine kompensierte Transplantatinsuffizienz, der Hypogonadismus, Malnutrition, der Eintritt in die Menopause oder Immobilisation zur Entwicklung der Posttransplantationsosteopathie beitragen [8, 9].

Der Knochenverlust ist während der ersten 6 Monate nach NTX am stärksten ausgeprägt [10, 11]. Danach kommt es zu einer Verlangsamung bzw. Stabilisierung der Knochenverlustrate. Fünf Jahre nach NTX haben nahezu alle Patienten eine signifikant reduzierte Knochenmasse sowie Veränderungen des trabekulären Knochengerüstes [2, 3, 12].

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

Immunsuppressive Substanzen und Knochen

Der Knochenverlust nach NTX ist in den ersten Monaten am stärksten ausgeprägt, primär auf den trabekulären Knochen der Wirbelsäule beschränkt und vorwiegend auf die Verwendung von *Steroiden* in der Posttransplantationsphase zurückzuführen [13]. Die meisten immunsuppressiven Protokolle beginnen mit hohen Steroiddosen (200 bis 500 mg/die), die innerhalb von 6 Monaten auf etwa 5 mg/die reduziert werden. Daneben werden im Rahmen von Abstoßungsbehandlungen fakultativ zusätzliche Cortisonbolusinjektionen (1500 mg Methylprednisolon innerhalb von 3 Tagen) eingesetzt. Der Verlust der Knochendichte in dieser Phase korreliert mit dem Alter, dem Geschlecht, dem Postmenopausestatus, dem Schweregrad des Hyperparathyreoidismus vor der NTX und der täglichen und kumulativen Steroiddosis [14]. Knochenbiopsien 6 Monate nach NTX zeigen eine verminderte Knochenneubildung, was auf eine Hemmung der Osteoblastenfunktion durch die Steroide zurückgeführt wird. Die Pathogenese des glukokortikoidinduzierten Knochenabbaues ist multifaktoriell. Im Vordergrund steht die direkte Suppression der Osteoblastenfunktion, welche zu einer gestörten Kollagensynthese sowie zu einer Abnahme der Knochenneubildung führt und in der Initialphase durch niedere Serum-Osteokalzinspiegel reflektiert ist. Darüber hinaus dürften Glukokortikoide indirekt die Skeletthomöostase durch Modulation von Zytokinen (TGF-β, Prostaglandin E2) sowie durch Hemmung von Fibronektin und β-Integrin beeinflussen [15]. Glukokortikoide hemmen dosisabhängig die intestinale Kalziumresorption und erhöhen die renale Kalziumausscheidung, wodurch der sekundäre Hyperparathyreoidismus aufrechterhalten werden kann. Zusätzlich inhibieren Steroide die Sekretion von Sexualhormonen direkt an den Gonaden und indirekt über Hemmung der hypophysären Gonadotropinausschüttung. Das Risiko für die Entstehung aseptischer Knochennekrosen ist bei nierentransplantierten Patienten erhöht und korreliert mit der Steroidexposition [16]. Die Inzidenz der Osteonekrosen ist in den letzten Jahren durch den steroidsparenden Effekt der neuen Immunsuppressiva (Cyclosporin A, Tacrolimus, Mycophenolat, Rapamycin) rückläufig [17].

Cyclosporin A ist neben dem persistierenden Hyperparathyreoidismus ein weiterer Faktor, der den Knochenabbau fördert und für den erhöhten Mineralverlust nach NTX verantwortlich ist. Für den negativen Einfluß von Cyclosporin A auf den Knochenstoffwechsel gibt es neben in vitro-Daten [18] auch klinische Hinweise [19]. Der Anteil von Cyclosporin A am Knochenverlust nierentransplantierter Patienten ist schwer zu quantifizieren, da die Patienten in der Frühphase meist gleichzeitig Steroide erhalten und eine renale Osteodystrophie mit persistierendem Hyperparathyreoidismus aufweisen.

Azathioprin, welches vielfach in Kombination mit Cyclosporin A und/oder Glukokortikoiden zur Immunsuppression nach NTX verwendet wird, dürfte keinen negativen Einfluß auf das Skelettsystem aufweisen [20].

Die neuen immunsuppressiven Substanzen wie *Tacrolimus* (FK 506), *Sirolimus* (Rapamycin) und *Mycophenolat-Mofetil* (CellCept) sind bisher in ihrer Wirkung auf die Knochenhomöostase nur tierexperimentell untersucht, wobei für FK 506 ein deutlich negativer Einfluß auf den Mineralgehalt [21] nachgewiesen wurde, ein Effekt, der für Rapamycin und CellCept nicht gezeigt werden konnte [22, 23].

Renale Osteodystrophie nach Nierentransplantation

a. Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Eine erfolgreiche NTX normalisiert die glomeruläre und tubuläre Nierenfunktion sowie die renale Calcitriolsynthese. Dadurch werden eine Reihe pathogenetischer Faktoren der ROD korrigiert. Trotz Normalisierung von Kalzium und Phosphor im Serum werden insbesonders in der Frühphase nach NTX auch bei normaler Transplantatfunktion persistierend erhöhte Parathormonspiegel beobachtet [24]. Die Höhe des Parathormonwertes korreliert mit der Epithelkörperchengröße und die Persistenz reflektiert den Zeitraum der Involution. Die Involution der Parathyreoideae kann Monate bis Jahre dauern und hängt von verschiedenen Faktoren, wie Dauer und Schweregrad des sekundären Hyperparathyreoidismus vor der NTX, dem Vorhandensein einer nodulären Hyperplasie, einer insuffizienten Calcitriolsynthese nach der NTX sowie dem Einsatz von verschiedenen Medikamenten, wie z. B. Glukokortikoiden, welche die intestinale Kalziumresorption sowie die renale 1-α-Hydroxylierung von Vitamin D blockieren, ab [25, 26]. Es können somit Monate bis Jahre vergehen, bis sich die morphometrischen Zeichen der Osteitis fibrosa am Skelett zurückbilden und es ist daher auch klar, daß der persistierende Hyperparathyreoidismus trotz normaler Nierenfunktion des Transplantates und normaler Calcitriolsynthese an der Pathogenese der Posttransplantationsosteopathie beteiligt ist [27–31].

Langjährige Dialysepatienten mit großer Parathyreoideamasse und monoklonal nodulärem Wachstum der Drüsen infolge insuffizienter Epithelkörperchensuppression vor der NTX können in Einzelfällen eine fehlende Tendenz zur Involution nach NTX zeigen. Diese Patientengruppe ent-

wickelt nach erfolgreicher NTX die Laborkonstellation eines primären Hyperparathyreoidismus mit Hyperkalzämie und Hypophosphatämie, weist histomorphometrisch eine hohe Knochenabbaurate mit massiver Osteitis fibrosa auf und muß einer chirurgischen Reduktion der Epithelkörperchenmasse (in den meisten Fällen totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation von mäßig hyperplastischem Epithelkörperchengewebe in den Unterarm) unterzogen werden [32].

Bei Patienten mit eingeschränkter Transplantatfunktion bzw. progressiver Transplantatinsuffizienz im Zuge der chronischen Transplantatabstoßung kommen (auch bei bereits erfolgter Involution oder Teilinvolution des sekundären Hyperparathyreoidismus) neuerlich die pathogenetischen Faktoren des sekundären Hyperparathyreoidismus und der ROD im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz zum Tragen. Bei dieser Patientengruppe ist dann die sich verschlechternde negative Skletthomöostase, einerseits durch den Hyperparathyreoidismus, andererseits durch die Immunsuppression (Glukokortikoide, Cyclosporin A), bedingt.

b. Hypophosphatämie

Eine persistierende Hypophosphatämie tritt bei manchen Patienten mit guter Transplantatfunktion auf und wird durch einen tubulären Phosphatverlust verursacht. Ätiologisch wurden für das tubuläre Phosphatleak von Parathormon abhängige sowie von Parathormon unabhängige Faktoren identifiziert [33, 34]. Eine prolongierte Hypophosphatämie kann zur Entwicklung einer hypophosphatämischen Osteomalazie führen, sodaß eine Phosphatsupplementation notwendig wird. Die gleichzeitige orale Gabe von aktiven Vitamin D-Metaboliten kann einerseits die Parathormonsekretion supprimieren, andererseits den renalen Grenzwert für Phosphor erhöhen [35, 36].

c. Aluminiumassoziierte Knochenveränderungen

Die Prävalenz aluminiumassoziierter Knochenveränderungen bei Dialysepatienten ist durch die generelle Verwendung von Umkehrosmoseanlagen zur Wasseraufbereitung und die Vermeidung aluminiumhältiger intestinaler Phosphatbinder in den letzten Jahren zurückgegangen. Eine erfolgreiche NTX verbessert die aluminiuminduzierte Mineralisationsstörung, wobei die Geschwindigkeit der Normalisierung vom Aluminiumgehalt des Knochens zum Zeitpunkt der Transplantation, von der Transplantfunktion und der Knochenumbaurate (persistierender Hyperparathyreoidismus) abhängt [25, 37–39].

d. Amyloidose des Knochens

Eine erfolgreiche Nierentransplantation beeinflußt die osteoartikulären Veränderungen im Rahmen der β-2-Mikroglobulin-Amyloidose positiv, indem es zu keinen neuen Zystenbildungen kommt und die osteoartikulären Schmerzen verschwinden. Die durch Ablagerung von β-2-Mikroglobulin verursachten zystischen Knochenläsionen persistieren allerdings viele Jahre nach NTX [40, 41].

e. Sexualhormone

Die gonadale Dysfunktion im Rahmen der chronischen Dialyse ist ein pathogenetischer Faktor der Osteopenie im Rahmen der ROD. Die persistierende Gonadensuppression in der Frühphase nach NTX wird auf die Immunsuppression zurückgeführt [42, 43], wobei sich Monate nach der erfolgreichen NTX eine Normalisierung der Hypophysen-Gonadenachse entwickelt.

Management und Behandlung der Posttransplantationsosteopathie

Das Management der Posttransplantationsosteopathie ist wegen der präexistenten ROD, der Verwendung immunsuppressiver Substanzen und wegen des persistierenden Hyperparathyreoidismus außerordentlich komplex. Medikamentöse Ansätze, den Knochenverlust nach der Transplantation zu minimieren, werden derzeit in vielen klinischen Prüfungen untersucht. Die beste Prophylaxe gegen den Mineralverlust nach NTX ist die maximale Prävention und optimale Behandlung der ROD während der Zeit der Dialysebehandlung.

Der signifikante Knochenverlust in der Frühphase nach NTX ist vornehmlich durch die Steroidtherapie bedingt und wird durch die gleichzeitige Verwendung von Cyclosporin A oder FK 506 aggraviert. Neben dem persistierenden Hyperparathyreoidismus können eine Vielzahl anderer Faktoren, wie eine Transplantatfunktionseinschränkung, Mangelernährung, Postmenopausestatus, Hypogonadismus und Immobilisation zum Mineralverlust beitragen. Eine aktive Behandlung soll versuchen, den Knochenverlust zu verhindern.

Für die Behandlung der steroidinduzierten Osteoporose wurden eine Reihe verschiedener Strategien beschrieben [44, 45]. Die rasche Reduktion bzw. das frühzeitige Absetzen von Kortikosteroiden hat zu einer deutlichen Reduktion des Mineralverlustes geführt. Weiters hat die Einführung alternativer Steroide zur Immunsuppression, die eine geringe Wirkung auf das Skelettsystem aufweisen, positive Einflüsse auf die Skeletthomöostase gezeigt [46]. In vielen Studien zeigte sich der günstige Effekt einer kombinierten Kalzi-

um- und Vitamin D-Therapie auf die Steroidosteoporose. Durch die direkte Hemmung der Parathyreoidearezeptoren von Kalzium und Vitamin D hat diese Therapieform gleichzeitig auch günstige Effekte auf den persistierenden normokalzämischen Hyperparathyreoidismus nach NTX gezeigt [47]. Wesentlich ist die Vermeidung einer therapieinduzierten Hyperkalzämie und Hyperkalziurie, da diese das Transplantat schädigen können.

Alle Generationen der Bisphosphonate, welche die Knochenresorption hemmen, zeigen einen günstigen Effekt auf den steroidinduzierten Knochenverlust. Der Stellenwert der Bisphosphonate in der Behandlung der Posttransplantationsosteopathie muß allerdings erst in prospektiven randomisierten Untersuchungen definiert werden [20, 48–52].

Die osteoklastenhemmende Eigenschaft von Kalzitonin wurde zur Behandlung der high-turnover-Osteoporose eingesetzt. Die Rolle in der Therapie der Posttransplantationsosteopathie ist nicht gesichert [53, 54].

Postmenopausale NTX-Patientinnen weisen im Vergleich zu prämenopausalen Patientinnen deutlich niedrigere Knochendichtewerte auf. Postmenopausale Patientinnen sollten daher zur Prävention – soferne keine Kontraindikation besteht – Östrogene erhalten [55, 56]. Die Ursache des protektiven Effekts der Östrogene ist nicht gesichert, es wird eine Hemmung knochenresorbierender Zytokine vermutet [20].

Konklusion

Die Transplantationsosteopathie ist eine häufige und wichtige klinische Entität. Das Ausmaß des Mineralverlustes wird vor der Transplantation durch die präexistente ROD und nach der Transplantation durch die Immunsuppression und den persistierenden Hyperparathyreoidismus determiniert. In der Frühphase nach Transplantation ist die Knochenverlustrate hoch und durch den Einfluß der Glukokortikoide determiniert, im weiteren Verlauf ist die Geschwindigkeit der Demineralisation verlangsamt und wird vorwiegend durch den persistierenden Hyperparathyreoidismus bestimmt. Serielle Knochendichtemessungen sollen nach NTX durchgeführt werden, um Risikopatienten zu identifizieren und um Therapieeffekte zu monitieren [57]. Bei Risikopatienten zeigen Vitamin D- und Kalziumsubstitution sowie aktive Bewegung positive Effekte, die endgültige Rolle der neuen Biphosphonatgeneration bzw. von Calcitonin in der Prävention und Behandlung der Transplantationsosteopathie bleibt zukünftigen Studien vorbehalten [58].

Literatur:

1. Epstein S. Post-transplantation bone disease: The role of immunosuppressive agents and the skeleton. J Bone Miner Res 1996; 11: 1–7.
2. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Dunlop DD, Stuart FP, Abecassis MM, Kaufman DB, Langman CB, Salinger MH, Sprague SM. Increased risk of fracture in patients receiving solid organ transplants. J Bone Miner Res 1999; 14: 456–63.
3. Yazawa K, Ishikawa T, Ichikawa Y, Shin J, Usui Y, Hanafusa T, Fukunishi T, Sakai R, Nagano S, Fujita N, Mizuno K. Positive effects of kidney transplantation on bone mass. Transplant Proc 1998; 30: 3031–3.
4. Hruska K, Teitelbaum S. Renal osteodystrophy. N Engl J Med 1995; 333: 166–74.
5. Herbelin A, Nguyen AT, Zingraff J, Urena P, Descamps-Latscha B. Influence of uremia and hemodialysis on circulating interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha. Kidney Int 1990; 37: 116–25.
6. Herbelin A, Urena P, Nguyen AT, Zingraff J, Descamps-Latscha B. Elevated circulating levels of interleukin-6 in patients with chronic renal failure. Kidney Int 1991; 39: 954–60.
7. Mucsi I, Hercz G. Adynamic bone disease: pathogenesis, diagnosis and clinical relevance. Curr Opin Nephrol Hypertens 1997; 6: 356–61.
8. Caglar M, Adeera L. Factors affecting bone mineral density in renal transplant patients. Ann Nucl Med 1999; 13: 141–5.
9. Cueto-Manzano AM, Konel S, Hutchison AJ, Crowley V, France MW, Freemont AJ, Adams JE, Mawer B, Gokal R. Bone loss in long-term renal transplantation: histopathology and densitometry analysis. Kidney Int 1999; 55: 2021–9.
10. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quartes LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. N Engl J Med 1991; 325: 544–50.
11. Grotz W, Mundinger A, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer J. Bone mineral density after kidney transplantation: a cross sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. Transplantation 1995; 59: 982–6.
12. Grotz WH, Mundinger FA, Muller CB, Rasenack J, Schulte-Monting J, Langer MFJ, Schollmeyer PJ. Trabecular bone architecture in female renal allograft recipients assessed by computed tomography. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 564–9.
13. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Cocucci C, Ponticelli C. Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplantation recipients. Transplantation 1997; 63: 380–6.
14. Wolpaw T, Deal CL, Fleming-Brooks S, Bartucci MR, Schulak JA, Hricik D. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. Transplantation 1994; 58: 1186–9.
15. Gohel AR, Hand AR, Gronowicz GA. Immunogold localization of b1-integrin in bone: effect of glucocorticoids and insulin-like growth factor 1 on integrins and osteocyte formation. J Histochem Cytochem 1995; 43: 1085–96.
16. Felson DT, Anderson JJ. A cross sectional study evaluation of association between steroid dose and bolus steroids and avascular necrosis of bone. Lancet 1987; 1 (8538): 902–6.
17. Coen G. Fracturing osteoporosis after kidney transplantation: what are the options? Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 567–9.
18. Zahner M, Terzic F, Pacifici R. T-cells mediate a stimulatory effect of cyclosporin A on human osteoclastogenesis while immature osteoclast precursors are directly regulated by glucocorticoids. J Bone Miner Res 1997; 12 (suppl 1): S198.
19. Thiebaud D, Krieg MA, Gillard-Berguer D, Jacquet F, Goy JJ, Burckhardt F. Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. Eur J Clin Invest 1996; 26: 549–55.
20. Epstein S, Shane E. Transplantation osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). Osteoporosis. 1st ed. Academic Press, San Diego, CA, 1996; 947–57.
21. Cvetkovic M, Mann GN, Romero DF, Liang XG, Ma Y, Jee WSS, Epstein S. The deleterious effects of long-term cyclosporine A, cyclosporine G and FK506 on bone mineral metabolism in vivo. Transplantation 1994; 57: 1231–7.
22. Romero DF, Buchinsky FJ, Rucinski B, Cvetkovic M, Bryer HP, Liang XG, et al. Rapamycin: a bone sparing immunosuppressant? J Bone Miner Res 1995; 10: 760–8.

23. Dissanayake IR, Goodman GR, Bowman AR, Ma Y, Pun S, Jee WSS, Epstein S. Mycophenolate mofetil: a promising new immunosuppressant that does not cause bone loss in the rat. Transplantation 1997; 65: 275–8.
24. Dumoulin G, Hory B, Nguyen NU, Bresson C, Fournier V, Bouhaddi M, et al. No trend toward a spontaneous improvement of hyperparathyroidism and high bone turnover in normocalcemic long term renal transplant recipients. Am J Kidney Dis 1997; 29: 746–53.
25. Massari PU. Disorders of bone and mineral metabolism after renal transplantation. Kidney Int 1997; 52: 1412–21.
26. Bonarek H, Merville P, Bonarek M, Moreau K, Morel D, Aparicio M, Potaux L. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. Kidney Int 1999; 56: 642–9.
27. Pietschmann P, Vychytil A, Woloszczuk W, Kovarik J. Bone metabolism in patients with functioning kidney grafts: increased serum levels of osteocalcin and parathyroid hormone despite normalization of kidney function. Nephron 1991; 59: 533–6.
28. Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, Lopez M, Martinis R, Arminio A, Bellorin-Font E. Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. Am J Kidney Dis 2000; 36: 160–6.
29. Babarykin D, Adamsone I, Amerika D, Folkmane I, Rozental R. Disorders of calcium metabolism at various times after renal transplantation. Ann Transplant 1999; 4: 46–53.
30. D'Angelo A, Calo L, Giannini S, Carraro G, Bonfante L, Favaro S, Zaninotto M, Perin N, Di-Landro D, Rigotti P, Antonello A. Parathyroid hormone and bone metabolism in kidney-transplanted patients. Clin Nephrol 2000; 53: 19–22.
31. Koch-Nogueira PC, David L, Cochat P. Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. Pediatr Nephrol 2000; 14: 342–6.
32. Abdelhadi M, Nordenstrom J. Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 3845–51.
33. Felsenfeld A, Gutman R, Drezner M, Llach F. Hypophosphatemia in long term renal transplant recipients: effect on bone histology and 1,25-dihydroxycholecalciferol. Miner Electrolyte Metab 1986; 12: 333–41.
34. Moorhead JF, Ahmed KY, Varghese Z, Will MR, Baillod RA, Tatler GL, Fairney A. Hypophosphatemic osteomalacia after cadaveric renal transplantation. Lancet 1974; 1: 694–7.
35. Steiner RW, Ziegler M, Halasz NA, Catherwood BD, Manolagas S, Deftos L. Effect of daily oral vitamin D and calcium therapy, hypophosphatemia and endogenous 1-25 dihydroxycholecalciferol on parathyroid hormone and phosphate wasting in renal transplant recipients. Transplantation 1993; 56: 843–6.
36. Monier-Faugere MC, Mawad H, Qi Q, Friedler RM, Malluche HH. High prevalence of low bone turnover and occurrence of osteomalacia after kindney transplantation. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1093–9.
37. David-Neto E, Jorgetti V, Soeiro NMR, Pereira RC, Borelli A, Ianhez LE, et al. Reversal of aluminium-related bone disease after renal transplantation. Am J Nephrol 1993; 13: 12–7.
38. Kisters K, Winterberg B, Dietl KH, Barenbrock M, Hausberg M, Rahn KH. Importance of bone aluminium status in renal insufficiency and removal after kidney transplantation with low serum aluminium values. Clin Nephrol 1999; 51: 191–3.
39. Nicholas JC, Dawes PT, Davies SJ, Freemont AJ. Persisting aluminium-related bone disease after cadaveric renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 202–4.
40. Tan S, Irish A, Winearls C, Brown E, Gower P, Clutterbuck E, et al. Long term effects of renal transplantation on dialysis-related amyloid deposits symptomatology. Kidney Int 1996; 50: 282–9.
41. Drueke TB. Beta2-microglobulin and amyloidosis. Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (Suppl 1): 17–24.
42. Bowman AR, Sass DA, Dissanayake IR, Ma YF, Liang H, Yuan Z, et al. The role of testosterone in cyclosporine-induced osteopenia. J Bone Miner Res 1997; 12: 607–15.
43. Samojlik E, Kirschner A, Ribot S, Szmal E. Changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in men after cadaver kidney transplantation and cyclosporin therapy. Am Soc Androl 1991; 13: 332–6.
44. Moe S. The treatment of steroid-induced bone loss in transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens 1997; 6: 544–9.
45. Van Cleemput J, Daenen W, Geusens P, Dequeker P, Van De Werf F, VanHaecke J. Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients. A comparison of biphosphonates and vitamin D. Transplantation 1996; 61: 1495–9.
46. Scharer K, Feneberg R, Klaus G, Paschen C, Wuster C, Mehls O, Schaefer F. Experience with deflazacort in children and adolescents after renal transplantation. Pediatr Nephrol 2000; 14: 457–63.
47. Cueto-Manzano AM, Konel S, Freemont AJ, Adams JE, Mawer B, Gokal R, Hutchison 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.
48. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid induced osteoporosis. N Engl J Med 1997; 337: 382–7.
49. Fan S, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J. Randomized prospective study demonstrating prevention of bone loss by pamidronate during the first year after renal transplantation. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 1789.
50. Arlen DJ, Adachi JD. Are bisphosphonates useful in the management of corticosteroid induced osteoporosis in transplant patients? J Nephrol 1999; 12: 5–8.
51. Weber TJ, Quarled LD. Preventing bone loss after renal transplantation with bisphosphonates: we can ... but should we? Kidney Int 2000; 57: 735–7.
52. Fan SL, Almond MK, Ball E, Evans K, Cunningham J. Pamidronate therapy as prevention of bone loss following renal transplantation. Kidney Int 2000; 57: 684–90.
53. Civitelli R. Calcitonin. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). Osteoporosis. 1st ed. Academic Press, San Diego, CA, 1996; 1235–53.
54. Montemurro L, Schiraldi G, Fraioli P, Rizzato G. Prevention of corticosteroids induced osteoporosis with salmon calcitonin. Calcif Tissue Int 1991; 49: 71–8.
55. Lukert BP, Johnson BE, Robinson RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid induced bone loss. J Bone Miner Res 1992; 7: 1063–9.
56. Hung CJ, Lee PC, Song CM, Chang YT, Tsai MT, Dai YS, et al. Clinical implication of hormone treatment in post menopausal kidney transplants. Transplant Proc 1996; 28: 1548–50.
57. Reusz GS, Szabo AJ, Peter F, Kenesei E, Sallay P, Latta K, Szabo A, Tulassay T. Bone metabolism and mineral density following renal transplantation. Arch Dis Child 2000; 83: 146–51.
58. Grotz WH, Rump LC, Niessen A, Schmidt-Gayk H, Reichelt A, Kirste G, Olschewski M, Schollmeyer PJ. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation. Transplantation 1998; 66: 1004–8.

Korrespondenzadresse:

Univ. Prof. Dr. med. Josef Kovarik
Univ.Klinik für Innere Medizin III,
Klinische Abt. f. Nephrologie und Dialyse
A-1090 Wien,
Währinger Gürtel 18–20
E-mail: Josef.Kovarik@nephro.imed3.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**