

Zwischen Niere und Knochen: Moderne Osteoporosetherapie im nephrologischen Kontext

Prof. Dr. med. Markus Ketteler, Stuttgart; Prof. Dr. med. Ralf Schmidmaier, München

Zusammenfassung

Die chronische Nierenerkrankung (CKD) führt zu tiefgreifenden Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels. Typisch sind erhöhte Spiegel von Parathormon (PTH) und „fibroblast growth factor 23“ (FGF23) sowie eine verminderte Vitamin-D-Aktivierung. Diese Veränderungen werden im Konzept der „chronic kidney disease–mineral and bone disorder“ (CKD-MBD) zusammengefasst, das Knochenveränderungen, vaskuläre Kalzifikationen und laborchemische Auffälligkeiten als systemisch verknüpfte Manifestationen versteht.

Die früher als renale Osteodystrophie beschriebenen Befunde werden heute zunehmend im Sinne einer sekundären Osteoporose betrachtet. Damit verschiebt sich der Fokus von der isolierten Wahrnehmung der Knochenhistomorphometrie hin zur klinisch relevanten Frakturgefährdung durch die Beurteilung der Knochen-dichte. Patienten mit CKD haben ein deutlich erhöhtes, mit sinkender glomerulären Filtrationsrate (GFR) zunehmendes Frakturrisiko. Bis zu einer GFR von etwa 30 ml/min/1,73 m² erfolgen Diagnostik und Therapie weitgehend analog zur Allgemeinbevölkerung, darunter ist eine nephrologische Mitbeurteilung sinnvoll. Antiresorptive und osteoanabole Therapien sind auch bei CKD wirksam, erfordern jedoch ein differenziertes Calcium-Phosphat-Management und, analog zur Normalbevölkerung, die Beachtung des Reboundphänomens nach Denosumab.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ das Konzept der CKD-MBD und den Paradigmenwechsel zur CKD-assoziierten Osteoporose,
- ✓ den stadienabhängigen Verlauf von Parathormon, Vitamin D, FGF23 und Phosphat bei CKD,
- ✓ das frakturzentrierte, GFR-adaptierte diagnostische und therapeutische Vorgehen,
- ✓ die leitliniengerechte Substanzwahl über die CKD-Stadien und das Reboundmanagement nach Denosumab.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

VON DER RENALEN OSTEODYSTROPHIE ZUM KONZEPT DER CKD-MBD

Über lange Zeit bezeichnete der Begriff der renalen Osteodystrophie die unterschiedlichen Knochenphänotypen der chronischen Nierenkrankheit, insbesondere Formen mit hohem oder niedrigem Knochenumsatz infolge von Hyperparathyreoidismus, Vitamin-D-Mangel und weiteren Störungen des Mineralstoffwechsels [1]. Vor etwa 20 Jahren wurde das Konzept der renalen Osteodystrophie durch die Erkenntnis erweitert, dass die Störungen des Mineralhaushaltes bei einer chronischen Nierenkrankheit nicht auf den Knochen beschränkt sind. Zwar bestehen charakteristische Knochenveränderungen wie „high turnover bone disease“, Osteitis fibrosa oder Osteomalazie; gleichzeitig führen Störungen des Calcium-, Phosphat- und Vitamin-D-Haushaltes jedoch auch zu extraskelettalen Manifestationen, insbesondere zu vaskulären Kalzifikationen [1]. Gemeinsam mit den typischen laborchemischen Veränderungen werden diese Befunde heute unter dem Begriff „chronic kidney disease–mineral and bone disorder“ (CKD-MBD) zusammengefasst. Da sich im Deutschen kein prägnantes Akronym etabliert hat, wird auch in der deutschsprachigen Literatur überwiegend die englische Bezeichnung CKD-MBD verwendet.

PATHOPHYSIOLOGIE UND VERLAUF DER MINERAL- UND KNOCHEN-ASSOZIIERTEN STÖRUNGEN

Zentraler Regelparameter bleibt das Parathormon (PTH). Bereits ab einer GFR <60 bis 45 ml/min/1,73 m² (CKD-Stadium G3a/b) kommt es zu einem Anstieg der PTH-Spiegel. Dieser initial kompensatorische Anstieg wirkt phosphaturisch und trägt damit dazu bei, eine frühe Hyperphosphatämie zu verhindern. Gleichzeitig muss im Verlauf der chronischen Urämie eine zunehmende periphere Knochenresistenz gegenüber PTH überwunden werden. Parallel sinkt die renale Calcitriol-Aktivierung (1- α -Hydroxylierung) und somit der 1,25-(OH)₂-Vitamin-D-Spiegel. Dies ist nicht allein Folge der abnehmenden Nierenmasse und interstitiellen Fibrose, sondern wesentlich durch den Anstieg des im Knochen gebildeten Hormons „fibroblast growth factor 23“ (FGF23) bedingt, der bereits früh im Verlauf der CKD zunimmt und bis zum Beginn der Dialyse kontinuierlich ansteigt (■ Abb. 1) [2]. FGF23 nimmt hierbei eine zentrale pathophysiologische Rolle ein, hat sich bislang jedoch nicht als routinemäßiger Mess- oder therapeutischer Zielparameter etabliert [3]. Die Hyperphosphatämie tritt typischerweise erst in fortgeschrittenen Stadien, meist im Dialysekontext, manifest in Erscheinung. Nach erfolgreicher Nierentransplantation kann sich dieses Regelkreissystem bei ausreichender Transplantatfunktion wieder weitgehend normalisieren. Insgesamt zeigt sich eine hochdynamische, eng an die Nierenfunktion gekoppelte Störung der mineralischen Homöostase.

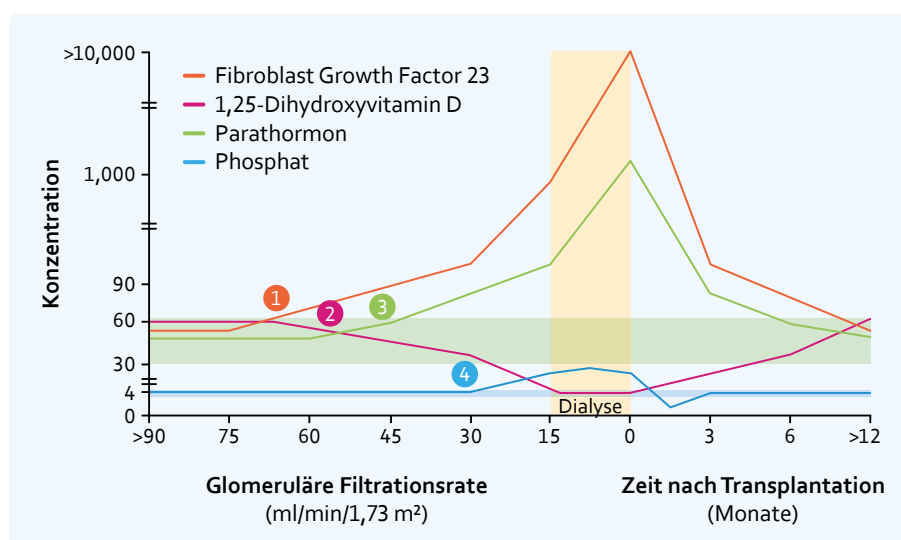


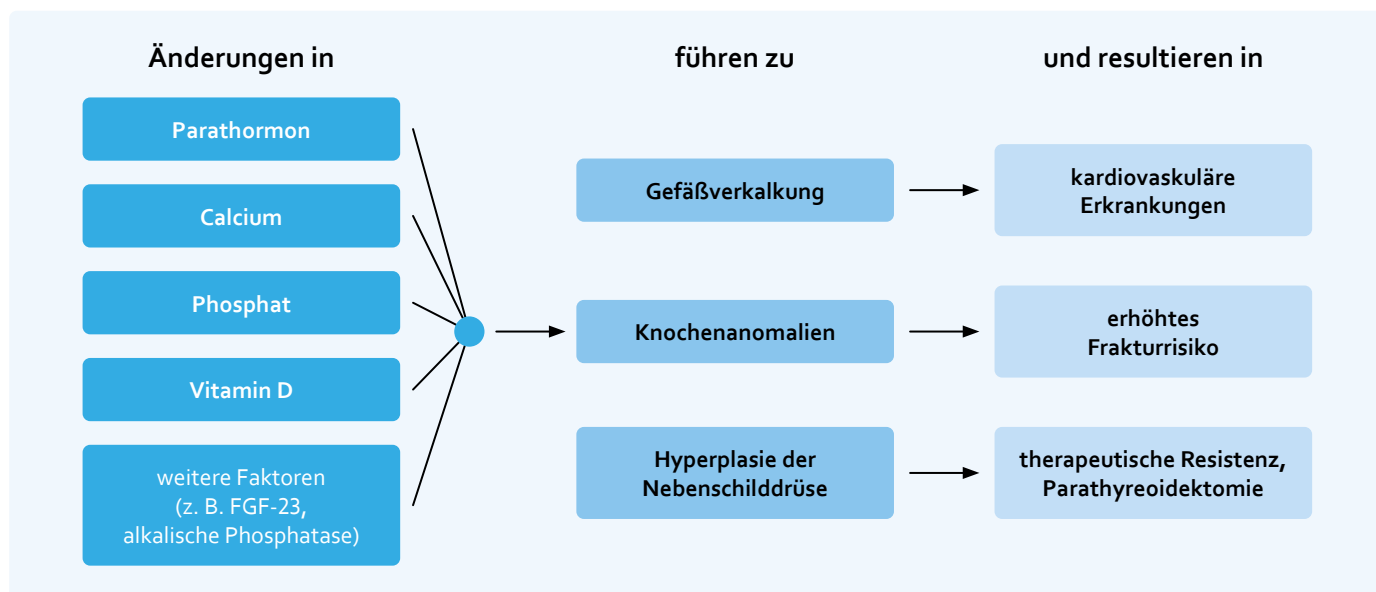
Abbildung 1

CKD-MBD – Verlauf der Laborparameter (FGF23, 1,25-(OH)₂-Vitamin D, Parathormon und Phosphat) in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate und nach Nierentransplantation; modifiziert nach [2]

Mechanistisch führt die CKD zu einer verminderten renalen 1- α -Hydroxylierung von Vitamin D, was eine reduzierte Bildung von 1,25-(OH)₂-Vitamin D und damit zu transienten oder persistierenden Hypokalzämien beiträgt. Die daraus resultierende verminderte Aktivierung des Vitamin-D-Rezeptors verstärkt zusammen mit der Hypokalzämie die Sekretion von Parathormon (PTH) und treibt so die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus voran [4,5].

An der Nebenschilddrüse zeigt sich im Verlauf zunächst eine diffuse Hyperplasie. Bereits in frühen Stadien kommt es zur Downregulation von Vitamin-D- und Calcium-Sensing-Rezeptoren. Im weiteren Verlauf entwickeln sich früh noduläre und schließlich adenomatöse Veränderungen, die einem funktionellen „Escape“ aus der hormonellen und calciumabhängigen Feedback-Regulation entsprechen [4]. Mit zunehmender Krankheitsdauer und verzögerter Kontrolle des Hyperparathyreoidismus nimmt die Ansprechbarkeit auf PTH-senkende Therapien ab, während die knochenbezogenen Komplikationen progredient zunehmen. In fortgeschrittenen Fällen kann dies in eine therapeutische Refraktärität münden und die Indikation zur Parathyreoidektomie erforderlich machen.

Die CKD-MBD umfasst drei zentrale Komponenten: Gefäßverkalkungen, Knochenveränderungen sowie direkte morphologische und funktionelle Veränderungen der Nebenschilddrüsen (■ **Abb. 2**) [6]. Die klinische Beurteilung stützt sich primär auf die Parameter PTH, Calcium, Phosphat und Vitamin D. Zunehmend gewinnen zudem die alkalische Phosphatase sowie weitere Marker des Knochenstoffwechsels an Bedeutung, die in der Differenzialdiagnostik der renalen Osteodystrophie und der Osteoporose bei CKD-Patienten künftig eine erweiterte Rolle spielen dürften.



Gefäßverkalkungen sind bei Dialysepatienten stärker ausgeprägt als in jeder anderen Patientengruppe [8, 9]. Sie umfassen sowohl koronare Kalzifikationen als auch tumorartige, teils fluktuierende Kalzinosen, die typischerweise periartikulär auftreten und für einen fortgeschrittenen Hyperparathyreoidismus charakteristisch sind. Nach Nierentransplantation kann es zu einer teilweisen Regression dieser Kalzinosen kommen.

Abbildung 2

Konzept der CKD-MBD: Veränderungen von PTH, Calcium, Phosphat und Vitamin D führen über Gefäßverkalkung, Knochenanomalien und Nebenschilddrüsenhyperplasie zu kardiovaskulären Erkrankungen, erhöhtem Frakturrisiko und therapeutischer Resistenz; zusammengefasst nach [7]

NATIVES VITAMIN D

Die Kidney Disease: Improving Global Outcomes-(KDIGO-)Leitlinie zur CKD-MBD erschien erstmals 2009 und wurde 2017 selektiv aktualisiert [6, 7]. Die Empfehlung zur Substitution von nativem Vitamin D basiert mit Evidenzgrad 2c auf einer niedrigen Evidenzstärke. Dennoch bestand Konsens, dass die für die Allgemeinbevölkerung formulierten Empfehlungen mit hoher Wahrscheinlichkeit auch auf Patienten mit chronischer Nierenkrankheit übertragbar sind [7].

Hinsichtlich der Zielspiegel von 25-OH-Vitamin D empfiehlt das Institute of Medicine (2011) Werte ≥ 20 ng/ml für die Allgemeinbevölkerung, während die Endocrine Society, mit stärkerem Fokus auf osteoporotische Risikokollektive, Zielwerte > 30 ng/ml vorschlägt [10–13]. Auf Grundlage epidemiologischer Studien wird diskutiert, ob für die Allgemeinbevölkerung ein schwerer Mangel sogar erst bei Werten < 12 ng/ml vorliegt [13]. Bei chronischer und fortschreitender Nierenkrankheit dürften die Zielspiegel aber eher sogar > 30 ng/ml anzusetzen sein.

Die Leitlinie macht deutlich, dass unterhalb einer GFR von 60 ml/min/1,73 m² (CKD-Stadium 3a) kein definierter Zielbereich für PTH existiert. Zwar ist der progressive PTH-Anstieg als Ausdruck eines sekundären Hyperparathyreoidismus gut belegt, ebenso wie die klinische Relevanz eines entgleisten Hyperparathyreoidismus für die Entwicklung renaler Knochenveränderungen. Unklar bleibt jedoch, in welchem Ausmaß frühe Veränderungen, einschließlich einer PTH-Resistenz im Knochen sowie beginnender Phosphatretention, als kompensatorische oder adaptive Reaktionen zu interpretieren sind. Vor diesem Hintergrund empfiehlt die Leitlinie primär die Korrektur auslösender Faktoren, insbesondere der Hypokalzämie und eines Vitamin-D-Mangels, definiert als 25-OH-Vitamin-D-Spiegel < 20 ng/ml [7].

In kleineren Studien bei noch nicht dialysepflichtigen CKD-Patienten ließen sich mit mittelhohen bis hohen Dosen Vitamin D₃ und D₂ die 25-OH-D-Spiegel anheben, ohne dass sich ein eindeutiger PTH-senkender Effekt zeigte [14, 15, 16]. Dass das PTH im Beobachtungszeitraum zumindest nicht weiter anstieg, könnte auf eine Wirksamkeit hindeuten, insgesamt blieb der Befund jedoch ernüchternd.

Aus der VITAL-Studie, die primär kardiovaskuläre und onkologische Endpunkte untersuchte, liegt eine Subanalyse mit Stratifizierung nach GFR $\geq / < 60$ ml/min vor. Eingeschlossen waren rund 25.000 Personen aus der Allgemeinbevölkerung. Eine methodische Einschränkung bestand darin, dass die basalen 25-OH-Vitamin-D-Spiegel im Mittel bereits etwa 29 ng/ml betrugen und im Studienverlauf nur ein moderater Anstieg auf etwa 44 bis 45 ng/ml erreicht wurde, sodass kein ausgeprägter Mangelzustand vorlag. Für die frühe chronische Niereninsuffizienz ergab sich dennoch ein relevantes Signal: In der Subgruppe mit eingeschränkter GFR war ein Anstieg der 25-OH-Vitamin-D-Spiegel von etwa 30 auf 45 ng/ml mit signifikant niedrigeren und nicht ansteigenden PTH-Werten assoziiert, die sich im oberen Normbereich bewegten, im Gegensatz zur Kontrollgruppe. Dies spricht für eine relevante biologische Achse zwischen Vitamin-D-Status und PTH-Regulation auch in frühen CKD-Stadien und unterstützt die Bedeutung einer adäquaten basalen Vitamin-D-Versorgung bei chronischer Nierenkrankheit [17].

AKTIVES VITAMIN D UND CALCIFEDIOL

Während frühere Leitlinien den Einsatz von aktivem Vitamin D zur Kompensation der verminderten renalen 1- α -Hydroxylierung empfohlen hatten, rät das KDIGO-Update 2017 davon ab, Calcitriol und Vitamin-D-Analoga routinemäßig einzusetzen. Die Therapie soll stattdessen auf fortgeschrittene CKD-Stadien und klar definierte Indikationen beschränkt bleiben, insbesondere bei einer GFR < 30 ml/min/1,73 m² in Kombination mit schwerem und progredientem Hyperparathyreoidismus [7].

Grundlage dieses Paradigmenwechsels waren zwei randomisierte Studien. In der PRIMO-Studie wurde Paricalcitol, ein aktives Vitamin-D-Analogon, über

zwölf Monate hinweg zur Beeinflussung der linksventrikulären Hypertrophie bei nicht dialysepflichtiger CKD untersucht. Die zugrunde liegende Hypothese stützte sich auf präklinische Daten sowie auf eine vielversprechende Pilotstudie. Unter Therapie sanken die PTH-Werte von etwa zweifach erhöhten Ausgangswerten in den Normbereich, was in diesem Kollektiv möglicherweise einer Übertherapie entsprach. Ein Effekt auf die linksventrikuläre Hypertrophie konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Gleichzeitig traten in der Verumgruppe bei etwa 23 % relevante Hyperkalzämien gegenüber 0 % unter Placebo auf [18]. Die OPERA-Studie bei Patienten mit nicht dialysepflichtiger CKD (Stadien G3 bis G5) zeigte ein vergleichbares Bild: ebenfalls kein nachweisbarer Effekt auf kardiale Strukturparameter, jedoch eine Hyperkalzämierate von etwa 43 % unter Paricalcitol sowie zusätzlich gehäuft Hyperphosphatämien [19]. Vor diesem Hintergrund wurde vom routinemäßigen Einsatz aktiver Vitamin-D-Analoga in Prädialysestadien außerhalb klar definierter Indikationen Abstand genommen.

Als intermediäre Option bietet sich „extended-release calcifediol“ (ERC) an, eine retardierte Form von 25-OH-Vitamin D, die zu einer gleichmäßigeren Resorption führt und eine überschießende Aktivierung von Vitamin-D-Abbauwegen (24-Hydroxylasen) weniger stark induziert. In zwei placebokontrollierten Studien mit biochemischen Endpunkten zeigte sich eine signifikante Senkung der PTH-Spiegel, sowohl in einer Dosis-Titrations-Studie als auch in einer Open-Label-Extension, in die auch Teilnehmer des Placeboarmes überführt wurden [20, 21]. Insgesamt sprechen die verfügbaren Daten für eine relevante biologische Wirksamkeit von ERC. Besonders in der frühen bis moderaten CKD (GFR etwa 45 bis 20 ml/min/1,73 m²) erscheint die Substanz plausibel einsetzbar, wenngleich die Evidenz bislang überwiegend auf biochemischen Endpunkten beruht.

KONTROLLE DES HYPERPARATHYREOIDISMUS VOR DIALYSEBEGINN

Daten aus dem „Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study“-(DOPPS-)Register, einer großen internationalen prospektiven Beobachtungsstudie zur Versorgungsrealität von Dialysepatienten, beleuchten die Bedeutung der PTH-Werte zum Zeitpunkt des Dialysebeginnes. In einer Auswertung von knapp 2800 inzidenten Dialysepatienten mit verfügbarer Prädialyseanamnese wurden die Daten nach Ländern stratifiziert analysiert. Während bei einer GFR bis etwa 15 ml/min PTH-Werte im Bereich von 200 bis 300 pg/ml noch als tolerabel angesehen werden, gilt dies für höhere Werte nicht mehr. Insgesamt wiesen rund 36 % der Patienten zu Beginn der Dialyse einen unkontrollierten, teils ausgeprägten Hyperparathyreoidismus auf. Mit zunehmender PTH-Exposition zum Zeitpunkt des Dialysestartes steigt der Bedarf an pharmakologischer Kontrolle, zunächst durch aktives Vitamin D (z. B. Calcitriol, Paricalcitol oder 1- α -Calcidol), in stärkerem Ausmaß jedoch durch Calcimimetika (Cinacalcet, Etelcalcetid), die mit höheren Behandlungskosten verbunden sind. Aufgrund dieser Therapien lässt sich das PTH jedoch bei einem relevanten Anteil der Patienten auch wieder in eine ausreichende Kontrolle überführen [22].

PTH-ZIELBEREICH AN DER DIALYSE (STADIUM G5)

Die Empfehlung zum PTH-Zielbereich bei Dialysepatienten ist seit jeher umstritten. Sie orientiert sich näherungsweise am Zwei- bis Neunfachen des oberen Referenzwertes der jeweiligen Assays; eine präzisere Festlegung ist aufgrund der heterogenen Assay-Standardisierung nicht möglich [7]. Je nach Testsystem entspricht dies typischerweise etwa 130 bis 550 pg/ml. Werte unter- oder oberhalb dieses Spektrums sind in Studien konsistent mit ungünstigen klinischen Outcomes assoziiert und werden daher als Risikobereich („range of risk“) beschrieben, mit erhöhter Mortalität und gesteigerter kardiovaskulärer Ereignisrate. Demgegenüber stellt das Zwei- bis Neunfache des oberen Normwertes keinen eigentlichen Ziel-, sondern eher einen Unsicherheitsbereich („range of uncertainty“) dar. Ohne zusätzliche Pa-

parameter bleibt unklar, welche funktionelle Bedeutung der jeweilige PTH-Spiegel im Einzelfall hat. So kann bei einem Dialysepatienten mit PTH-Werten von 450 bis 500 pg/ml ein normofunktioneller Knochenstoffwechsel vorliegen, während bei einem anderen mit 200 bis 250 pg/ml bereits eine High-Turnover-Osteopathie bestehen kann. Für eine individualisierte Festlegung des therapeutischen Zieles sind daher ergänzende Biomarker und klinische Parameter erforderlich.

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE UNTER DIALYSE

Zur Verfügung stehen Calcimimetika, Calcitriol, Vitamin-D-Analoga sowie deren Kombinationen [7]. Eine verbindliche Einordnung in First- oder Second-Line-Therapien sowie klar definierte Zielbereiche existieren nicht. Als pragmatische Entscheidungsregel kann jedoch eine orientierende Differenzierung vorgenommen werden: Bei Dialysepatienten mit eher erniedrigtem oder niedrig normalem Serumcalcium und gut kontrolliertem Phosphat kommen primär aktive Vitamin-D-Analoga in Betracht. Bei hoch normalem oder erhöhtem Calcium sowie begleitender Hyperphosphatämie stehen hingegen Calcimimetika im Vordergrund. In komplexeren oder therapierefraktären Verläufen ist eine Kombination beider Substanzklassen häufig sinnvoll.

TRIGGER DES SEKUNDÄREN HYPERPARATHYREOIDISMUS UND STELLENWERT DER VITAMIN-D-VERSORGUNG

Für den sekundären Hyperparathyreoidismus in der Phase des ansteigenden PTH stellen ein funktioneller Calcitriol-Mangel sowie eine begleitende Hypokalzämie zentrale Trigger dar; je ausgeprägter die Hypokalzämie, desto wichtiger ist deren Korrektur. Beide Faktoren müssen dabei nicht zwingend parallel verlaufen. Bis in die CKD-Stadien 3b, gegebenenfalls auch 4, lässt sich die PTH-Progression unter einer adäquaten Versorgung mit 25-OH-Vitamin D wahrscheinlich günstig beeinflussen, in der Regel durch Supplementation mit Vitamin D₃; angestrebte Spiegel liegen dabei im Bereich >30 ng/ml [7]. Daten zu „extended-release calcifediol“ (ERC) deuten darauf hin, dass bei der chronischen Nierenkrankheit auch höhere Spiegelbereiche von etwa 50 bis 80 ng/ml erreichbar und biologisch wirksam sein könnten, wobei hierfür die Evidenzlage noch begrenzt ist. Im Vergleich zur Normalbevölkerung erscheint das Risiko relevanter Hypokalzämien unter reiner 25-OH-Vitamin-D-Substitution gering, da ein überschießender Calcitriol-Anstieg im Rahmen der residualen Nierenfunktion nicht mehr möglich ist. Der direkte Einsatz von Calcitriol ist demgegenüber mit einem erhöhten Risiko für Calcium- und Phosphatverschiebungen verbunden und erfordert eine engmaschigere Kontrolle; er bleibt jedoch in ausgewählten Situationen indiziert, wobei potenzielle pleiotrope Effekte weiterhin nicht abschließend geklärt sind. In der ambulanten Langzeitbetreuung erscheint eine kontinuierliche Vitamin-D₃-Supplementation mit gelegentlicher Spiegelkontrolle zur Dosisanpassung in der Regel praktikabel.

SCHNITTSTELLE OSTEOLOGIE–NEPHROLOGIE BEI REDUZierter GFR

Aus osteologischer Sicht ist eine nephrologische Mitbeurteilung spätestens ab einer GFR von 30 ml/min/1,73 m² angezeigt. Bis zu diesem Schwellenwert sind nahezu alle etablierten Osteoporosetherapien zugelassen, und es besteht kein konsistenter Hinweis darauf, dass deren Wirksamkeit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eingeschränkt ist. Frühere Einzelfallberichte über eine mögliche nephrotoxische Wirkung von Bisphosphonaten sind historisch und konnten in späteren Untersuchungen nicht verlässlich bestätigt werden [23]. Unterhalb einer GFR von 30 ml/min nimmt die therapeutische und pathophysiologische Komplexität deutlich zu. Im Hinblick auf die nephrologische Mitbeurteilung ist eine frühe Vorstellung grundsätzlich wünschenswert, jedoch aus Kapazitätsgründen nicht flächendeckend realisierbar. Zentrale Orientierungsgröße ist die geschätzte GFR, deren

Interpretation altersabhängig erfolgen muss, da der Einfluss des Alters auf die berechnete GFR mit zunehmendem Alter deutlich zunimmt. Bei jüngeren Patienten ist eine GFR <45 ml/min klar als relevant einzustufen, sodass eine nephrologische Vorstellung bereits unterhalb von 60 ml/min sinnvoll ist. Bei Personen >70 Jahren erscheint eine Anbindung ab etwa <45 ml/min zweckmäßig. Bei Verdacht auf eine zugrunde liegende Nierenerkrankung sollte ergänzend eine Urindiagnostik erfolgen, wobei insbesondere Mikrohämaturie und Albuminurie von Bedeutung sind. Eine Albuminurie im Bereich von 30 bis 300 mg/g oder >300 mg/g ohne bekannte Vorerkrankung ist als pathologisch zu werten und kann auf eine hypertensive Nephropathie oder bei Kombination mit einer Mikrohämaturie beispielsweise eine frühe Immunglobulin-A(IgA)-Nephropathie hinweisen, bei Diabetes mellitus als Hinweis auf eine diabetische Nephropathie.

PRAXISTIPPS: WANN ZUR NEPHROLOGIE ÜBERWEISEN?

- Nephrologische Mitbeurteilung spätestens ab GFR <30 ml/min/1,73 m², bei jüngeren Patienten ab <60, bei über 70-Jährigen ab ca. <45.
- Bei Verdacht auf Nierenerkrankung Urindiagnostik ergänzen: Albuminurie und Mikrohämaturie können auf eine Nephropathie hinweisen.
- Bis eGFR 30 sind fast alle Osteoporosetherapien zugelassen – keine therapeutische Zurückhaltung, das Frakturrisiko steigt mit sinkender GFR.

KDIGO CONTROVERSIES CONFERENCE MADRID 2023

Vor einer Revision ihrer Leitlinien führt KDIGO sogenannte „controversies conferences“ durch, zu denen etwa 60 bis 70 internationale Experten für rund drei Tage eingeladen werden, um die seit der letzten Leitlinienfassung publizierte Evidenz systematisch zu bewerten. Eine solche Konferenz fand Ende 2023 in Madrid mit weltweiter Beteiligung statt und resultierte in einem umfangreichen Positionspapier [24]. Ein zentrales Thema war der Bereich CKD-MBD mit besonderem Fokus auf den Umgang mit Osteoporose bei chronischer Nierenerkrankung. Dabei wurde insbesondere diskutiert, dass die klinische Praxis bislang zu stark laborzentriert und zu wenig kontextbezogen erfolgt – in Übereinstimmung mit dem zuvor beschriebenen Konzept eines „range of uncertainty“ beim PTH.

KNOCHENDICHTEMESSUNG VERSUS KNOCHENBIOPSIE

In der älteren KDIGO-Leitlinie wurde die routinemäßige Durchführung der Knochendichtemessung mit „dual-energy X-ray absorptiometry“ (DXA) nicht empfohlen [6]; das Update 2017 rückte hiervon ab und maß der DXA-Messung eine höhere Bedeutung bei [7]. Traditionell wurde nephrologisch argumentiert, dass Knochendichtemessungen angesichts der Heterogenität der renalen Osteodystrophie nur eingeschränkt aussagekräftig seien und die definitive Diagnostik allein über eine Knochenbiopsie erfolgen könne. In der klinischen Praxis stehen jedoch nur wenige Pathologen mit spezifischer Expertise in der Beurteilung solcher Knochenbiopsien zur Verfügung, und die Akzeptanz der Patienten, insbesondere für wiederholte Kontrollbiopsien zur Therapiekontrolle, ist gering. Eine ausschließliche Orientierung an der Biopsiediagnostik ist daher mit der realen Versorgungssituation nur begrenzt vereinbar.

KLASSIFIKATION DER RENALEN OSTEODYSTROPHIE UND TURNOVER-SPEKTRUM

Die klassische Einteilung der renalen Osteodystrophie umfasst die Osteitis fibrosa als ausgeprägte High-Turnover-Erkrankung mit deutlich gesteigerter Osteoklas-tenaktivität, den milden sekundären Hyperparathyreoidismus ebenfalls im Sinne

eines High-Turnover-Zustandes, jedoch mit geringer ausgeprägter Remodellierungsaktivität, Mischformen etwa aus Osteomalazie und Osteitis fibrosa sowie schließlich, insbesondere nach Parathyreoidektomie oder iatrogener PTH-Suppression, die adyname Knochenerkrankung als Low-Turnover-Form ohne adäquaten Knochenumbau. Pathophysiologisch sind im Knochen bei chronischer Nierenerkrankung grundsätzlich dieselben zellulären Akteure beteiligt: Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten werden je nach hormonellem und metabolischem Milieu unterschiedlich stark aktiviert. Daraus ergibt sich ein Kontinuum von hohem über normalem bis hin zu niedrigem Knochenumsatz. Der High-Turnover-Zustand wird primär durch PTH vermittelt und therapeutisch entsprechend durch dessen Suppression adressiert, während beim Low-Turnover-Spektrum eine relative oder absolute PTH-Anhebung erforderlich sein kann [25].

T-WERT, MINERALISATION UND FRAKTURRISIKO

Studien aus den Jahren 2015 bis 2017 zeigten, dass die Knochendichtemessung im Hüftbereich mit DXA mit dem Frakturrisiko korreliert. Auch bei Patienten mit CKD, einschließlich Dialysepatienten, war ein vergleichbarer Zusammenhang zur Allgemeinbevölkerung nachweisbar: Je niedriger der T-Wert, desto höher das Frakturrisiko [26]. Die Interpretation der Knochenmineralisation im DXA-Bild erfordert jedoch ein differenziertes Vorgehen. Ein normal mineralisierter Knochen zeichnet sich durch eine physiologische Knochenmasse, eine regelrechte Primärmineralisation sowie einen ausgewogenen Osteoidanteil aus. Bei der Osteoporose steht primär der Verlust an Knochenmasse bei weitgehend erhaltener Mineralisationsqualität im Vordergrund. Demgegenüber ist die Osteomalazie durch eine gestörte Mineralisation des Osteoids charakterisiert, während bei der adynamen Knochenerkrankung ein erniedrigter Knochenumbau bei relativ erhöhter Mineralisationszeit vorliegt. Der sekundäre Hyperparathyreoidismus hingegen ist durch einen gesteigerten Knochenumbau mit erhöhter Osteoklastenaktivität und entsprechender struktureller Destruktion gekennzeichnet. In fortgeschrittenen Stadien können diese unterschiedlichen Entitäten in der DXA-Diagnostik zu ähnlich verminderten T-Werten führen (■ **Abb. 3**). Der T-Wert erlaubt somit eine Abschätzung des Frakturrisikos, nicht jedoch eine Differenzierung des Knochenumsatzes oder der zugrunde liegenden Pathophysiologie.

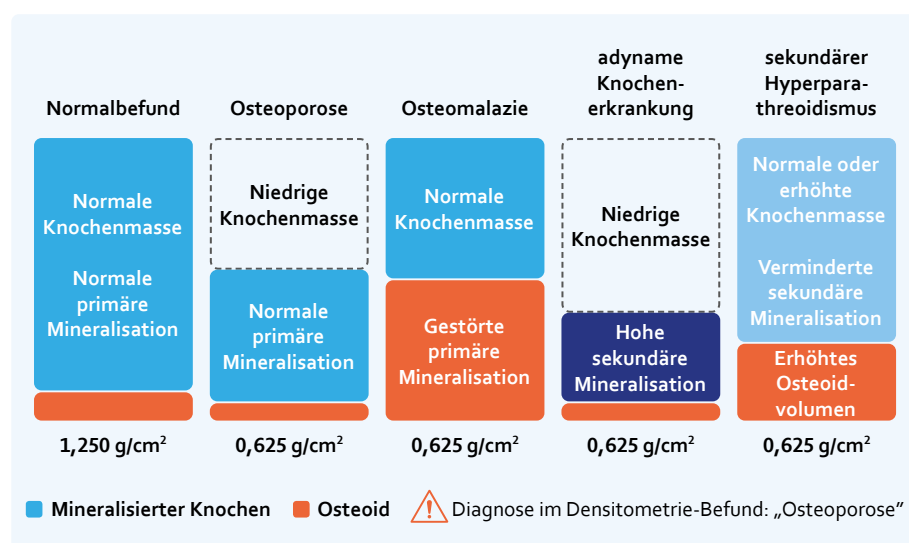


Abbildung 3

Differenzialdiagnose erniedrigter Knochendichte bei chronischer Nierenerkrankung: Bei vergleichbarem densitometrischen Befund (niedriger T-Wert) unterscheiden sich Osteoporose, Osteomalazie, adyname Knochenerkrankung und sekundärer Hyperparathyreoidismus hinsichtlich Knochenmasse, Mineralisation und Osteoidvolumen

THERAPIEOPTIONEN ENTLANG DER TURNOVER-ACHSE

Neben der PTH-orientierten Steuerung des Knochenstoffwechsels (Suppression bei High-Turnover- und relative Anhebung bei Low-Turnover-Konstellationen) stehen antiresorptive sowie anabole Therapiestrategien zur Verfügung. Patienten

nach Parathyreoidektomie können in ausgewählten Fällen von einer PTH-Substitution profitieren. Im Rahmen des sekundären Hyperparathyreoidismus spielt der „receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand“-(RANKL-)vermittelte Signalweg eine zentrale Rolle in der Aktivierung der Osteoklasten; hier stellt Denosumab eine relevante therapeutische Option dar. Bei Risikopatienten sowie bei klinischer Symptomatik ist eine regelmäßige Bestimmung der Knochendichte sinnvoll. Eine besondere Vorsicht ist bei Dialysepatienten unter Denosumab geboten, insbesondere im Hinblick auf das Risiko ausgeprägter Hypokalzämien [24]. Hier muss ggf. eine Vorbehandlung mit aktiven Vitamin-D-Analoga erfolgen, bis das Serumcalcium stabil im mittleren Normbereich liegt.

ZULASSUNGSGRENZEN UND VORGEHEN NACH GFR

Die Zulassung von Bisphosphonaten sowie Teriparatid ist in der Regel auf eine GFR von etwa 30 bis 35 ml/min begrenzt [7]. Im Bereich einer GFR zwischen 30 und 35 ml/min können Bisphosphonate grundsätzlich eingesetzt werden, wobei je nach Präparat und klinischer Situation eine differenzierte Auswahl erforderlich ist; häufig wird, sofern indiziert, Zoledronsäure bevorzugt. Monoklonale Antikörper wie Denosumab sind hingegen unabhängig von der Nierenfunktion wirksam und können daher auch bei fortgeschrittener chronischer Niereninsuffizienz bis hin zur Dialyse eingesetzt werden. Vor Beginn einer spezifischen antiresorptiven oder anabolen Therapie sollte die zugrunde liegende Form der renalen Knochenerkrankung möglichst genau charakterisiert werden. Dies gilt insbesondere für die Differenzierung zwischen High- und Low-Turnover-Konstellationen.

VOM AUSSCHLUSSKONZEPT ZUR CKD-ASSOZIIERTEN OSTEOPOROSE

Abgrenzung der renalen Osteodystrophie von der Osteoporose; auch im klassischen Turnover-Modell von 2006 fand der Begriff der Osteoporose keine systematische Berücksichtigung. Im Rahmen der KDIGO-Konsensuskonferenz und des nachfolgenden Positionspapiers wurde dieser Ansatz jedoch teilweise revidiert: Die renale Osteodystrophie wird darin dem Spektrum der Osteoporose im Sinne einer sekundären Osteoporose zugeordnet. Diese Einordnung stützt sich auf mehrere gemeinsame Merkmale, darunter ein erhöhtes Frakturrisiko, eine durch reduzierte Knochenmasse und beeinträchtigte Knochenqualität verminderte Knochenstärke sowie therapeutische Ansätze, die potenziell für beide Entitäten relevant sein können (■ **Abb. 4**) [24].

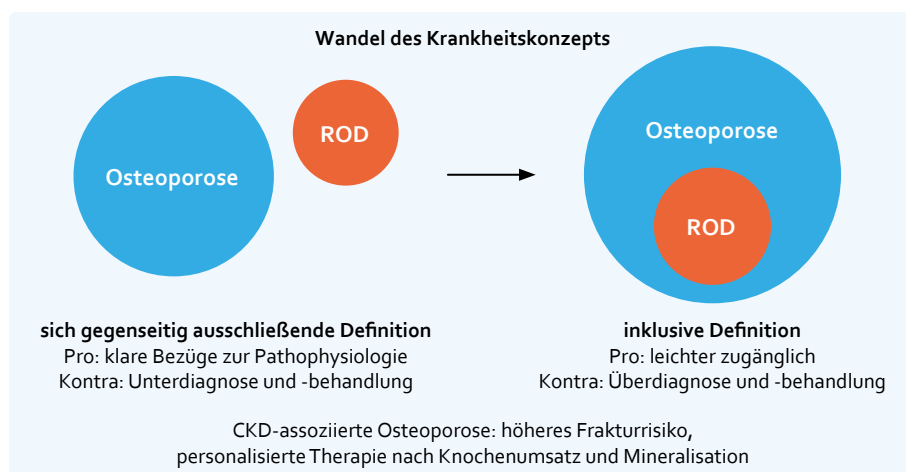


Abbildung 4

Wandel der Terminologie: vom sich gegenseitig ausschließenden Konzept (Osteoporose und renale Osteodystrophie [ROD] als getrennte Entitäten) hin zum inklusiven Konzept der CKD-assoziierten Osteoporose; modifiziert nach [24]

Das Gesamtbild der CKD-MBD wird zusätzlich dadurch komplexer, dass auch klassische Risikofaktoren der Osteoporose, wie Postmenopause, Immobilisation, Glukokortikoidtherapie und weitere, einen relevanten Einfluss haben. Vor diesem Hintergrund beginnt sich der Begriff der „CKD-associated osteoporosis“ zu etablieren.

NICHT INVASIVES MONITORING DURCH KNOCHENUMSATZMARKER UND DXA

Eine wachsende Zahl von Studien beschreibt die knochenspezifische alkalische Phosphatase, P1NP (Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid) sowie, für die osteoklastäre Aktivität, „tartrate-resistant acid phosphatase 5b“ (TRAP-5b) als wertvolle Monitoringparameter, da sie weitgehend unabhängig von Nierenfunktion, Dialyse oder Diurese sind und insbesondere in Kombination mit PTH eine orientierende Einschätzung des Knochenstoffwechsels ermöglichen (Konzept der „nicht invasiven Knochenbiopsie“) [24]. Ergänzend ist die Durchführung einer standardisierten, hinsichtlich des Frakturrisikos validierten DXA-Knochendichtemessung indiziert, die in der Nephrologie bis vor wenigen Jahren teilweise als wenig aussagekräftig angesehen wurde, den individuellen Patienten jedoch häufig nicht ausreichend gerecht wird. Die quantitative Computertomografie (QCT) stellt eine ergänzende Methode dar, ist jedoch in dieser Patientengruppe derzeit nicht als primäre Grundlage für Therapieentscheidungen etabliert; im klinischen Alltag bleibt die DXA die zentrale Referenzmethode.

PRAXISTIPPS: KNOCHENUMSATZMARKER IM PRAXISALLTAG

- Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BALP), intaktes P1NP und TRAP-5b sind aus normaler Serumprobe bestimmbar und bei allen großen Laboren Standard.
- Diese drei Marker eignen sich bei Niereninsuffizienz besonders, da sie von GFR, Dialyse und Diurese kaum beeinflusst werden.
- Mit dem PTH kombiniert dienen sie als „nicht invasive Knochenbiopsie“ und zur Adhärenzkontrolle: bleibt der Markerabfall aus, Einnahmetreue prüfen.

VERSORGUNGSDEFIZITE

Über die verschiedenen Stadien der chronischen Nierenerkrankung hinweg, insbesondere im CKD-Stadium 4 sowie unter Hämodialyse als den fortgeschrittensten Versorgungsformen, ist die Frakturrate altersabhängig. Insgesamt ist das Frakturrisiko bei Patienten mit CKD jedoch deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung [27]. Dieser Zusammenhang ist in der klinischen Praxis nicht durchgängig präsent, was unter anderem darauf zurückzuführen ist, dass die Gruppe der Dialysepatienten und der Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz vergleichsweise klein ist [24].

Für Calcimimetika und Vitamin-D-Analoga liegen bislang keine belastbaren Daten zur Frakturreduktion vor; die verfügbaren Studien sprechen insgesamt für einen im Vergleich zu antiresorptiven Therapien begrenzten Effekt auf klinische Endpunkte. Auch beim primären Hyperparathyreoidismus zeigen Calcimimetika keine konsistenten positiven Effekte auf die Knochendichte. In Studien im Kontext der Nierentransplantation konnte kein signifikanter Einfluss auf die Knochenmineraldichte nachgewiesen werden. Kombinationen antiresorptiver Therapien mit anderen Substanzklassen sind grundsätzlich möglich, erfordern jedoch besondere Vorsicht. Insbesondere bei Einleitung einer Therapie mit Denosumab oder Bisphosphonaten sollte der Einsatz von Calcimimetika aufgrund des erhöhten Risikos für Hypokalzämien kritisch geprüft oder zumeist zumindest temporär pausiert werden.

MANAGEMENT DER CALCIMIMETIKA-INDUZIERTEN HYPOKALZÄMIE

Die Behandlung mit calciumhaltigen Phosphatbindern ist nur eingeschränkt geeignet, da eine zusätzliche Calciumzufuhr problematisch ist. Je nach PTH-Konstellati-

tion kann stattdessen eine Reduktion des Calcimimetikums oder eine Ergänzung mit aktivem Vitamin D (Calcitriol) erwogen werden; bei persistierend erhöhtem PTH ist unter sorgfältiger Kontrolle auch eine Anpassung über Calcitriol möglich. Bei Hämodialysepatienten kann zudem eine Modifikation der Dialysat-Calcium-Konzentration von 1,25 auf 1,5 mmol/l in Betracht gezogen und der klinische sowie biochemische Verlauf engmaschig überwacht werden. Eine übermäßige Calciumzufuhr sollte jedoch vermieden werden, da insbesondere bei persistierend hohem Knochenumsatz oder bereits adynamer Knochenerkrankung eine vermehrte extraskelettale Calciumablagerung begünstigt werden kann. Klinisch relevant ist dies insbesondere im Kontext von Denosumab-induzierter Hypokalzämie: Eine großzügige Calciumsubstitution kann hier bei gleichzeitig supprimiertem Knochenumbau zu einer verstärkten Calciumumverteilung in Weichteile beitragen. Daher erscheint in diesen Situationen eine präemptive und primär über Vitamin D gesteuerte Korrektur physiologischer [7].

GELTUNGSBEREICH DER DVO-LEITLINIE BEI NIERENINSUFFIZIENZ

Die aktuell gültige Leitlinie des Dachverbandes Osteologie (DVO), einem Zusammenschluss von über 20 Fachgesellschaften aus Deutschland, Österreich und der Schweiz, befindet sich derzeit in Überarbeitung; eine aktualisierte Fassung wird für September/Oktober 2026 erwartet. Das konsentrierte Leitlinienwerk wurde unter anderem vom Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) in das Disease-Management-Programm übernommen [28]. Über die Website des DVO stehen ergänzend praxisorientierte Materialien zur Verfügung, darunter eine Anwenderfassung der Patientenleitlinie, druckbare Dokumente sowie ein Erklärvideo. Für den nephrologischen Kontext relevant ist die klare Einschränkung des Geltungsbereiches: Bereits in der Einleitung wird festgehalten, dass die Leitlinie für Patienten mit schwerer chronischer Niereninsuffizienz (GFR <30 ml/min/1,73 m²) nicht anwendbar ist [29]. Eine leitliniengestützte Therapieempfehlung für diese Patientengruppe lässt sich daraus somit nicht ableiten. Für sekundäre Osteoporoseformen verweist die Leitlinie auf die jeweiligen Fachgesellschaften; bei chronischer Niereninsuffizienz sowie anderen sekundären Formen wird entsprechend auf fachspezifische Expertise verwiesen. Dieser Verweis stellt einen gewissen Paradigmenwechsel dar, bleibt jedoch in der praktischen Umsetzung bislang wenig konkret, da der „range of uncertainty“ in dieser Patientengruppe weiterhin vergleichsweise breit ist.

NIERENINSUFFIZIENZ ALS RISIKOFAKTOR

In der DVO-Leitlinie wurden international verfügbare Risikofaktoren systematisch analysiert und in einem Konsensusprozess auf 33 relevante Faktoren verdichtet. Die chronische Niereninsuffizienz wird dabei innerhalb der Kategorie allgemeiner Erkrankungen als eigenständiger Risikofaktor für osteoporotische Frakturen geführt [29]. Dem allgemeinen Prinzip einer therapeutischen Zurückhaltung bei zunehmender Niereninsuffizienz steht der gegenteilige Zusammenhang gegenüber: Mit abnehmender Nierenfunktion steigt das Frakturrisiko kontinuierlich an, sodass eine intensivere diagnostische und therapeutische Betreuung erforderlich wird. Daraus ergibt sich die besondere Bedeutung einer frühzeitigen nephroprotektiven Strategie und einer möglichst konsequenten Verlangsamung der Progression, zumal heute auch in fortgeschrittenen Stadien eine Verzögerung des Krankheitsverlaufes möglich ist. Das Alter stellt einen unabhängigen Risikofaktor dar. In Kombination mit chronischer Niereninsuffizienz resultiert hieraus ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko. Im Rahmen des Konsensusprozesses wurde für CKD-Stadium 3 und 4 ein altersabhängiges relatives Risiko von etwa 1,6 im Alter von 70 Jahren definiert, der mit zunehmendem Alter bis auf ca. 1,8 ansteigt. Diese Größenordnung entspricht in etwa der eines langjährigen Typ-2-Diabetes und nähert sich der Risikodimension eines primären Hyperparathyreoidismus oder einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) an [27, 29].

THERAPIEGRUPPEN UND ZULASSUNGSGRENZEN

Aufgrund der verfügbaren Evidenz werden hormonelle Therapien, orale Bisphosphonate, parenterale Antiresorptiva sowie osteoanabole Substanzen als etablierte Therapiegruppen der Osteoporose geführt [28]. Die therapeutische Situation entspricht bis zu einer GFR von etwa 60 ml/min aus osteologischer Sicht weitgehend derjenigen der Allgemeinbevölkerung. Auch bis zu einer GFR von 30 ml/min kann bei unauffälligem Parathormon analog vorgegangen werden. Sämtliche genannte Substanzklassen weisen jedoch labor- und/oder zulassungsbedingte Einschränkungen bei fortgeschrittener CKD auf, sodass bei einer GFR <30 ml/min im Wesentlichen nur noch die humanen monoklonalen Antikörper als systemische Therapieoption verbleiben. Diese sind grundsätzlich unabhängig von der Nierenfunktion einsetzbar und können daher in dieser Patientengruppe primär in Betracht gezogen werden. Gleichzeitig bestehen substanzspezifische Limitationen: Unter Denosumab ist insbesondere auf das Risiko relevanter Hypokalzämien zu achten, während für Romosozumab ein potenziell erhöhtes kardiovaskuläres Risiko diskutiert wird, was angesichts der ohnehin erhöhten kardiovaskulären Morbidität bei CKD-Patienten besondere Beachtung erfordert; außerdem ist eine Romosozumab-Therapie nur bei Frauen zugelassen. Vor Einleitung einer Off-Label-Therapie sollte stets geprüft werden, ob eine zugelassene (In-Label-)Therapiealternative verfügbar ist; dies ist insbesondere beim Dialysepatienten häufig nicht der Fall (■ Abb. 5) [30].

Abbildung 5

Leitliniengerechtes, GFR-stadienabhängiges Vorgehen bei Osteoporose und Nierenkrankheit (G1 bis G5); modifiziert nach [30]

Abkürzungen
CKD = chronische Nierenkrankheit („chronic kidney disease“)
CKD-MBD = chronische Nierenkrankheit mit Mineral- und Knochenstoffwechselstörung („chronic kidney disease–mineral and bone disorder“)

Stadium	Nierenfunktion	GFR (ml/min/1,73 m ²)	
G1	Normal oder hoch	≥90	Osteoporosebehandlung wie in der Allgemeinbevölkerung
G2	Leichter Abfall	60–89	
G3a	Leicht bis moderat	45–59	Osteoporosebehandlung wie in der Allgemeinbevölkerung, sofern Parathormon normal
G3b	Moderat bis stark	30–44	
G4	Starker Abfall	15–29	Therapie bei manifester Osteoporose Bei biochemischen Veränderungen der CKD-MBD: Ausmaß und Reversibilität der Veränderungen sowie Progression der CKD berücksichtigen.
G5	Nierenversagen	<15	

ALGORITHMUS DER LEITLINIE: BASIS-ASSESSMENT UND RISIKOSTRATIFIZIERUNG

Der Leitlinienalgorithmus sieht ein Basis-Assessment für alle Personen ≥50 Jahren mit mindestens einem Risikofaktor bzw. Risikoindikator vor; die chronische Nierenkrankheit zählt zu diesen Risikofaktoren [29]. Bei allen 50-jährigen Patienten mit Nierenkrankheit kann daher ein Osteoporose-Basis-Assessment durchgeführt werden, bestehend aus DXA, Laboruntersuchungen, systematischer Risikofaktorerhebung sowie klinischer Anamnese und körperlicher Untersuchung. Aus diesen Parametern wird das individuelle Frakturrisiko abgeleitet, wobei sich chronische Niereninsuffizienz und reduzierte Knochendichte in ihrer Wirkung auf das Frakturrisiko eher multiplikativ als additiv verhalten. Die Leitlinie unterscheidet zwischen einem High-Risk- und einem Very-High-Risk-Kollektiv, wobei bei Ersterem primär antiresorptive Therapien und bei Letzterem eher osteoanabole Strategien angewandt werden. Da osteoanabole Therapien zeitlich limitiert sind, ist im Anschluss in der Regel eine antiresorptive Folgetherapie erforderlich. Vereinfacht gilt: Alle Personen ≥50 Jahren mit Risikofaktoren sowie alle Personen ≥50 Jahren mit bereits erlittenen Frakturen sollen einer Basisdiagnostik zugeführt werden.

Das Auftreten einer Wirbelkörper- oder proximalen Femurfraktur ab dem 50. Lebensjahr stellt per se eine Therapieindikation dar. Bei gleichzeitig bestehender chronischer Nierenkrankheit sollte dabei eine aktive osteologische Therapie gegenüber einem zurückhaltenden oder rein beobachtenden Vorgehen klar priorisiert werden (■ **Abb. 6**) [29].

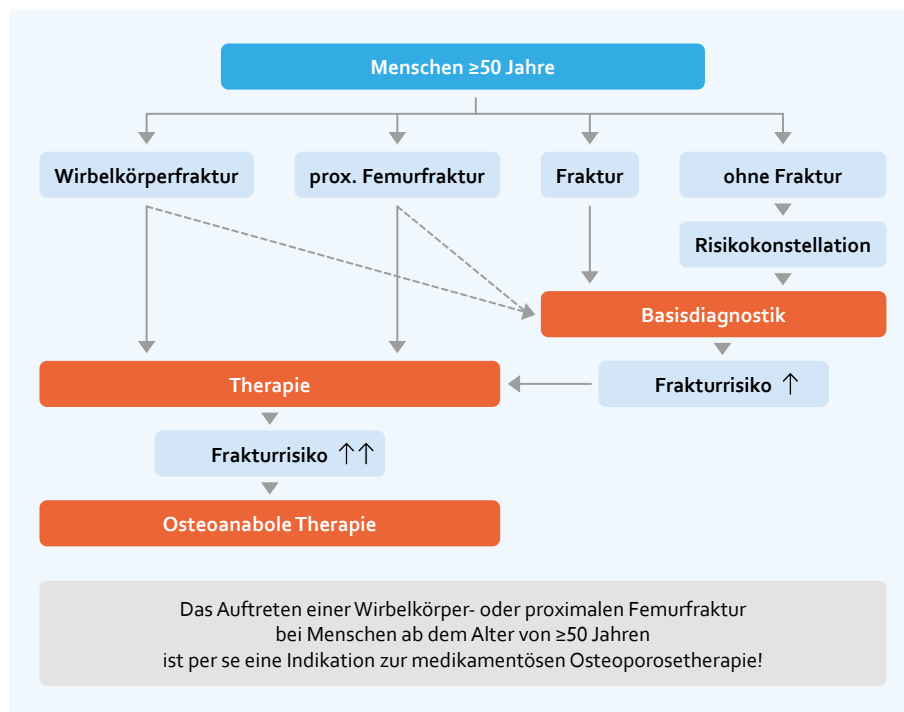


Abbildung 6

Algorithmus zur Osteoporosetherapie ab dem 50. Lebensjahr: Eine Wirbelkörper- oder proximale Femurfraktur stellt per se eine Therapieindikation dar; modifiziert nach [29]

FRAKTURZENTRIERTES KRANKHEITSVERSTÄNDNIS

Im Zentrum steht das individuelle Frakturrisiko. Dies entspricht dem aktuellen osteologischen Paradigmenwechsel, der die renale Osteodystrophie zunehmend als sekundäre Osteoporose einordnet [7] – analog zur glukokortikoidinduzierten oder durch primären Hyperparathyreoidismus bedingten sekundären Osteoporose. Die Unterschiede in Mineralisationsgrad und Knochenmasse stellen dabei eine nachgeordnete Differenzierung dar; primär ist die Feststellung einer Knochenstörung mit erhöhtem Frakturrisiko entscheidend. Vor diesem Hintergrund wird international eine Neudefinition der Osteoporose diskutiert, bei der künftig voraussichtlich die Fragilitätsfraktur stärker im Vordergrund stehen wird als der bislang verwendete DXA-T-Score $< -2,5$ [31]. Maßgeblich ist das 3-Jahres-Risiko für das Auftreten einer Wirbelkörper- oder Hüftfraktur, da diese Frakturtypen den größten Einfluss auf Morbidität und Mortalität haben, häufig nicht vollständig ausheilen und mit einem erhöhten Risiko für Pflegebedürftigkeit sowie Sterblichkeit assoziiert sind. Das Risiko steigt mit zunehmendem Alter und ist bei Frauen höher als bei Männern. Die Therapieschwelle liegt bei einem 3-Jahres-Risiko von etwa 5 %, entsprechend der älteren Schwelle von 30 % über zehn Jahre. Bei einem etwa doppelt so hohen Risiko (≥ 10 % über drei Jahre) besteht eine High-Risk-Konstellation mit Indikation zur Einleitung einer osteoanabolen Therapie [29].

RISIKOABSCHÄTZUNG MIT HILFE VON TABELLEN

Zur Abschätzung des individuellen Frakturrisikos gegenüber dem altersabhängigen Basisrisiko dienen standardisierte Risikotabellen. Die tabellarische Darstellung bietet dabei den Vorteil einer unmittelbaren klinischen Nachvollziehbarkeit und erleichtert die Kommunikation mit Patienten. Die Tabellen enthalten altersbezogene Referenzwerte auch ohne Berücksichtigung der Knochendichte. So besteht bei einer 85-jährigen Frau im Durchschnitt bereits eine Therapieindikation, sofern kein

nur gering eingeschränktes Frakturrisiko (z. B. T-Score ≥ -1) vorliegt. Durch Einbeziehung der Knochendichtemessung kann die Risikoeinschätzung weiter präzisiert werden; beispielsweise besteht bei einer 70-jährigen Frau mit einem T-Score von $-3,0$ sowie bei einer 55-jährigen Frau mit einem T-Score von $-4,0$ eine klare Therapieindikation. Unter Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren kann sich die Indikation bereits bei moderater Osteopenie ergeben, etwa bei einer 70-jährigen Frau mit einem T-Score von $-2,0$ und einem zusätzlichen Risikofaktor $\geq 1,5$ [29]. Chronische Niereninsuffizienz und bereits erlittene Frakturen stellen dabei eigenständige Risikofaktoren dar [27, 29]. Akute proximale Femur- oder Wirbelkörperfrakturen sind mit einem etwa fünffach erhöhten Folgerisiko assoziiert, während einfachere Frakturen, wie beispielsweise distale Radiusfrakturen, mit einem Risikoanstieg um etwa den Faktor 1,6 einhergehen. Bei Patienten mit Frakturereignis und zusätzlicher Niereninsuffizienz ergibt sich somit ein deutlich erhöhtes Gesamtrisiko, das sich im Modell auf etwa das 2,5-Fache steigern kann. In der praktischen Anwendung führt dies dazu, dass insbesondere ältere Männer ab etwa 80 Jahren sowie Frauen ab etwa 70 Jahren in der Regel eine Therapieindikation erreichen.

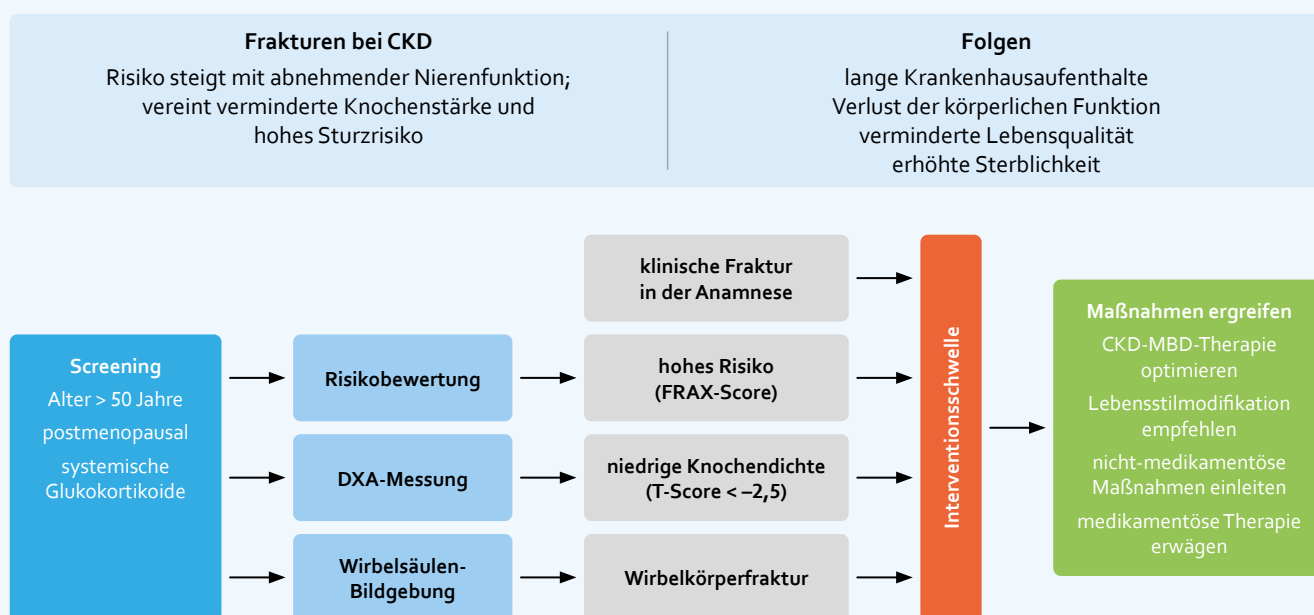
FRAKTURRISIKO BEI CHRONISCHER NIERENKRANKHEIT

Die Frakturlast bei chronischer Nierenkrankheit bezieht sich auf das Auftreten von Knochenfrakturen mit den klinisch relevanten Endpunkten Mortalität und funktionelle Einschränkung, deren Vermeidung das zentrale therapeutische Ziel darstellt [24]. Die hierfür erforderliche Abklärung umfasst ein strukturiertes Frakturrisiko-Assessment, die Knochendichtemessung mit DXA sowie ein ergänzendes Wirbelsäulenimaging zur Detektion prävalenter vertebraler Frakturen. Auf dieser Grundlage folgt eine aktive therapeutische Strategie, die bereits die strukturierte Wahrnehmung und Einordnung des Risikos umfasst, auch unabhängig von einer unmittelbar eingeleiteten Off-Label-Therapie. Weitere Bestandteile sind die Optimierung der CKD-MBD-Therapie (gegebenenfalls in interdisziplinärer Zusammenarbeit), Lebensstilmodifikationen sowie weitere nicht pharmakologische Interventionen. Insbesondere körperliches Training, für das eigene Leitlinien zur Bewegungstherapie bei Osteoporose existieren, kann einen wesentlichen Beitrag zur Frakturreduktion leisten. Ergänzend sind pharmakologische Therapieoptionen individuell zu prüfen und im Gesamtkontext zu diskutieren (■ Abb. 7) [32].

Abbildung 7

Frakturlast bei chronischer Nierenkrankheit – Screening, Risikobewertung (Anamnese, FRACTURE Index Calculator [FRAX], „dual energy X-ray absorptiometry“ [DXA], Spine Imaging) und Handlungsempfehlungen („take action“); modifiziert nach [32]

Die Frakturlast bei CKD beachten



STELLENWERT VON TBS, MESSORT UND QCT IN DER DIAGNOSTIK

Der Trabecular Bone Score (TBS) ist ein eigenständiger Risikofaktor und wird mithilfe zusätzlicher Software aus der DXA-Messung berechnet. Während die Knochendichte die Knochenmenge abbildet, reflektiert der TBS die Knochenmikroarchitektur. Im Sinne der Leitlinie können beide Risikokomponenten multiplikativ berücksichtigt werden (z. B. niedrige Knochendichte mit Faktor ~3 und erniedrigter TBS mit Faktor ~1,6) [29].

Die internationale Präferenz für die Messung am Gesamtfemur („total hip“) beruht auf der höchsten Reproduzierbarkeit und geringsten Störanfälligkeit dieser Region; hier werden epidemiologisch die robustesten Risikoschätzungen erzielt. Die Lendenwirbelsäule ist hingegen häufig durch degenerative Veränderungen und extraskelettale Verkalkungen – insbesondere Aortenverkalkungen bei CKD – verfälscht und kann dadurch falsch hohe Werte liefern [33]. Dennoch bleibt sie interpretativ relevant: Sehr niedrige Werte (z. B. T-Score –5) sind eindeutig pathologisch, während Werte im Normbereich aufgrund möglicher Überlagerungseffekte (z. B. Verkalkung) nur eingeschränkt interpretierbar sind.

Bei der quantitativen CT (QCT) wird kein T-Score verwendet, sondern die Knochenmineraldichte in mg/ml Hydroxylapatit angegeben. Dabei gilt: Werte <80 mg/ml entsprechen einer Osteoporose, 80 bis 120 mg/ml einer Osteopenie und >120 mg/ml keiner relevanten Demineralisation [34]. Extremwerte sind klinisch unmittelbar interpretierbar (z. B. 60 mg/ml signifikante, 30 mg/ml schwere Osteoporose). QCT-basierte T-Scores dürfen nicht in DVO-Algorithmen übertragen werden, da sie auf abweichenden Referenzpopulationen beruhen. Bei Dialysepatienten mit beidseitigem Hüftgelenkersatz und ausgeprägter Gefäßverkalkung stellt die QCT der Lendenwirbelsäule eine geeignete alternative Verlaufs- und Orientierungsdiagnostik dar. Bei diskrepanten Messorten ist zu berücksichtigen, dass die LWS typischerweise niedrigere T-Scores zeigt als die Hüfte und die Radiusmessung eine geringere Evidenzbasis besitzt. Die Radius-DXA sollte daher nur in Ausnahmefällen eingesetzt werden, insbesondere wenn Hüfte und LWS nicht valide messbar sind oder bei klassischem primären Hyperparathyreoidismus mit peripherer Knochenbeteiligung. Eine Abweichung von mehr als 2,5 Standardabweichungen ist selten und stets klinisch relevant zu werten.

KNOCHENUMBAUMARKER IN DER DVO-LEITLINIE

Bei der Normalpopulation spielen Knochenumbaumarker in der aktuellen DVO-Leitlinie nur eine untergeordnete Rolle. Zwar gibt es Hinweise darauf, dass pathologisch erhöhte Knochenumbaumarker mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert sind, die Evidenz reichte jedoch nicht aus, um sie in die Liste der 33 standardisierten Risikofaktoren aufzunehmen. Eine routinemäßige Bestimmung wird daher nicht empfohlen. Eine selektive Anwendung kann jedoch erwogen werden, insbesondere zur Verlaufskontrolle unter antiresorptiver Therapie. Hier können Knochenumbaumarker zu Therapiebeginn sowie nach etwa drei bis zwölf Monaten zur Abschätzung des zu erwartenden Frakturrisikoreduktionseffektes herangezogen werden. Praktisch eignet sich dies insbesondere zur Beurteilung der Therapieadhärenz: Bleibt ein erwarteter Abfall der Marker aus, ist eine mangelnde Einnahmetreue (z. B. bei oralen Bisphosphonaten wie Alendronat) wahrscheinlich und kann Anlass zur Umstellung auf eine parenterale Therapie sein. Mit Evidenzklasse II ist belegt, dass ein Abfall der Knochenumbaumarker mit einer Reduktion des Frakturrisikos assoziiert ist [28].

DYNAMIK DER KNOCHENUMBAUMARKER UNTER THERAPIE

Antiresorptive Therapien führen zu einer Suppression der Knochenabbaumarker. Eine einmalige Gabe von Zoledronat zeigt noch nach zehn Jahren eine signifikante Reduktion der Knochenumbaumarker gegenüber Placebo; bei wiederholter Gabe

(zwei Infusionen) lässt sich nach etwa fünf Jahren ein erneuter, verstärkter Abfall beobachten [35]. Unter Teriparatid steigt der Knochenaufbaumarker P1NP bereits früh und deutlich an. Grundsätzlich besteht eine gekoppelte Dynamik des Knochenumbaus: Eine pharmakologisch induzierte Steigerung des Knochenaufbaus geht zeitlich verzögert mit einem Anstieg der Knochenabbaumarker einher. Dies erklärt die begrenzte Anwendungsdauer osteoanaboler Substanzen, da es im Verlauf zu einer globalen Aktivierung des Knochen-Remodellings mit Verlust des initialen anabolen Vorteils kommt. Zugleich wird hierdurch verständlich, dass Teriparatid als intermittierend appliziertes Parathormon knochenanabol wirkt, während ein chronisch erhöhter endogener PTH-Spiegel im Rahmen eines primären Hyperparathyreoidismus insgesamt mit Knochenverlust assoziiert ist [36].

Eine Besonderheit stellt Romosozumab dar: Als Anti-Sklerostin-Antikörper steigert es bereits früh den Knochenaufbau und hemmt gleichzeitig den Knochenabbau, wirkt somit nicht lediglich reaktiv, sondern direkt dual modulierend [37]. Unter Denosumab kommt es bereits innerhalb eines Monats zu einer ausgeprägten Suppression des Knochenabbaus, gefolgt von einer sekundären Reduktion des Knochenaufbaus. Bei langfristiger Therapie kann dies, insbesondere bei Patienten ohne Niereninsuffizienz, zu einem adynamen Knochen führen; bei sehr langer Exposition steigt zudem das Risiko atypischer Femurfrakturen. Dennoch überwiegt auch nach Langzeittherapie das Risiko typischer osteoporotischer Frakturen dasjenige atypischer Frakturen deutlich, sodass eine pauschale Therapiebeendigung nicht gerechtfertigt ist [38].

REBOUNDPHÄNOMEN NACH DENOSUMAB

Nach Absetzen von Denosumab kommt es zu einem ausgeprägten Reboundanstieg des Knochenabbaus, der nicht lediglich auf das Ausgangsniveau (Placebo-niveau) zurückkehrt, sondern in der Regel kurzfristig darüber hinaus überschießt. Diese „Reboundhyperresorption“ ist mit einem erhöhten Risiko multipler vertebraler Frakturen assoziiert [39]. Ein Absetzen ohne anschließende antiresorptive Folgetherapie ist daher potenziell mit einem relevanten Frakturrisiko verbunden. Entsprechend ist bei geplanter Beendigung der Therapie eine Anschlussbehandlung obligat; häufig wird hierfür intravenöses Zoledronat eingesetzt. Der Abfall der Knochendichte korreliert eng mit dem Anstieg der Knochenumbaumarker, was die in klinischen Studien beobachtete Häufung vertebraler Frakturen nach Therapieende erklärt [40]. Vor diesem Hintergrund empfehlen Leitlinien bei geplantem Absetzen eine sequenzielle antiresorptive Therapie mit Zoledronat und eine Kontrolle der Knochenumbaumarker; bei persistierend erhöhten Werten kann eine erneute Gabe erforderlich sein, gegebenenfalls wiederholt [41]. Grundsätzlich folgt daraus das Prinzip einer engmaschigen Kontrolle des Knochenstoffwechsels nach Therapieumstellung, um ein rasches Umschlagen in eine überschießende Knochenresorption zu vermeiden.

PRAXISTIPPS: DENOSUMAB BEI CHRONISCHER NIERENKRANKHEIT

- Vor der ersten Gabe bei Dialysepatienten Serum-Calcium in den mittleren Normbereich bringen (ggf. aktives Vitamin D), sonst drohen schwere Hypokalzämien.
- Begleitende Calcimimetika zu Therapiebeginn kritisch prüfen oder pausieren, die Hypokalzämierisiken addieren sich.
- Denosumab nie ersatzlos absetzen: ohne Anschlusstherapie (bevorzugt Zoledronat) droht ein Rebound mit multiplen Wirbelkörperfrakturen.

KONSENSUS-STATEMENT ZU KNOCHENUMBAUMARKERN BEI CHRONISCHER NIERENINSUFFIZIENZ

Die International Osteoporosis Foundation (IOF), die European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) sowie die International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) haben gemeinsam ein aktuelles Konsensus-Statement veröffentlicht. Darin werden die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BALP), das intakte P1NP sowie TRAP-5b als zentrale Knochenmarker definiert, die unter Niereninsuffizienz weitgehend unverfälscht interpretierbar sind [42]. Auf Basis großer Studien bei chronischer Niereninsuffizienz wurden zudem Schwellenwerte zur Unterscheidung von niedrigem und hohem Knochenumbau (Low- vs. High-Turnover) vorgeschlagen. Dies stellt eine wesentliche Weiterentwicklung gegenüber dem Stand vor etwa fünf Jahren dar, als eine biomarkerbasierte Differenzierung des Knochenumbaus klinisch noch nicht zuverlässig möglich war.

THERAPEUTISCHE WIRKSAMKEIT ÜBER DIE CKD-STADIEN

Eine aktuelle Metaanalyse zeigt, dass sich durch eine Osteoporosetherapie in frühen Stadien der chronischen Nierenkrankheit eine ausgeprägte Reduktion des Frakturrisikos erreichen lässt, die teilweise sogar größer ausfällt als bei Patienten ohne Niereninsuffizienz [43]. Auch in den CKD-Stadien 4 bis 5 ist unter adäquater Therapie eine deutliche Risikoreduktion von bis zu etwa 70 % beschrieben. Diese Effekte wurden substanzübergreifend für Denosumab, Raloxifen, Romosozumab und Teriparatid berichtet, wobei die Wahl der Therapie idealerweise am Knochenumbau ausgerichtet sein sollte (bei Low-Turnover eher Teriparatid, bei High-Turnover eher Denosumab). Eine undifferenzierte Anwendung ist dabei nicht sinnvoll. Insgesamt zeigen die verfügbaren Therapien in geeigneter Indikation eine Frakturrisikoreduktion in der Größenordnung von etwa 70 bis 80 %.

BISPHOSPHONATE NACH DENOSUMAB BEI FORTGESCHRITTENER NIERENINSUFFIZIENZ

Die ausgeprägte Zurückhaltung der Nephrologie gegenüber Bisphosphonaten beruhte historisch auf der Annahme, dass diese bei einer GFR <30 ml/min bzw. unter Dialyse nicht mehr ausreichend eliminiert werden und dadurch eine überproportionale, potenziell irreversible Hemmung des Knochenumbaus mit Risiko einer adynamen Knochenkrankung auslösen könnten. Pharmakokinetisch wird Zoledronat rasch renal eliminiert; ein erheblicher Anteil wird innerhalb von etwa 20 Minuten ausgeschieden. Bei eingeschränkter renaler Clearance kann daher eine Anpassung der Dosierung ggf. eine Therapie ermöglichen [44].

Auch das bei Niereninsuffizienz erschwerte Absetzen stellt keinen zwingenden Hinderungsgrund für den Einsatz von Denosumab dar: Über die Biomarker besteht heute eine gute Verlaufskontrolle, und exemplarische Erfahrungen verliefen ohne schwerwiegende Komplikationen [44]. Beim Absetzen lässt sich bei den meisten älteren Dialysepatienten ein Zoledronsäure-Intervall zur Abfederung des Rebounds einsetzen, wobei aufgrund der Pharmakologie wahrscheinlich eine Dosis genügt. Lassen sich die Bone-Turnover-Marker nicht bestimmen, sieht die ECTS-Empfehlung beim Umstellen von Denosumab eine zweite Zoledronat-Gabe vor; vorzuziehen ist jedoch ein an den Bone-Turnover-Markern orientiertes Vorgehen, da es die Indikation jeder weiteren Gabe nachvollziehbar begründet [41].

Die Verordnung unterliegt keiner Facharztbindung: Das gesamte Therapie-spektrum von den Bisphosphonaten bis zum Romosozumab kann grundsätzlich von allen Ärzten verordnet werden. Die diagnostisch aussagekräftige DXA-Messung gehört prinzipiell zum Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung; die konkrete Erstattungspraxis variiert jedoch zwischen den Bundesländern.

MANAGEMENT DER HYPOKALZÄMIE BEI DENOSUMAB UNTER DIALYSE

Bei Dialysepatienten mit Osteoporose und Frakturen, bei denen eine Therapie mit Denosumab indiziert ist, jedoch ein relevantes Hypokalzämierisiko besteht, kann eine Vorbehandlung mit aktivem Vitamin D (Calcitriol) bis zum Erreichen eines stabilen ionisierten Calciums von etwa 1,2 mmol/l bzw. eines Gesamtcalciums von etwa 2,4 mmol/l sinnvoll sein. Unter solchen Bedingungen treten klinisch relevante Hypokalzämien seltener auf. Bei manifester Hypokalzämie sollte eine Denosumab-Therapie in dieser Phase vermieden werden. Ebenso ist eine gleichzeitige Anwendung von Denosumab und Calcimimetika mit besonderer Vorsicht zu bewerten und in der Regel zu vermeiden. Unter konsequenter Vitamin-D- und Calciumoptimierung wurden in ausgewählten Kollektiven bislang nur selten schwerwiegende Hypokalzämien beobachtet. Das höchste Risiko besteht bei schwerer chronischer Niereninsuffizienz in Kombination mit ausgeprägtem 25-OH-Vitamin-D-Mangel und hohem Knochenumsatz; klinisch kann dies einem „hungry bone“-ähnlichen Bild entsprechen, das eine längerfristige Calciumsubstitution erforderlich machen kann.

FAZIT

- CKD verändert den Mineral- und Knochenstoffwechsel früh und tiefgreifend, häufig lange bevor klinische Symptome auftreten.
- Steigendes PTH, sinkendes Vitamin D und erhöhtes FGF23 prägen das Konzept der CKD-MBD, das Knochen-, Gefäß- und Laborveränderungen als funktionelle Einheit versteht.
- Die frühere Entität der renalen Osteodystrophie wird heute zunehmend im Sinne einer sekundären Osteoporose interpretiert – als Paradigmenwechsel vom PTH-zentrierten Ausschlussdenken hin zur konsequenten Frakturrisikoorientierung.
- Patienten mit CKD weisen ein deutlich erhöhtes, stadien- und altersabhängiges Frakturrisiko auf, das in der klinischen Versorgung weiterhin häufig unterschätzt wird.
- Bis zu einer GFR von etwa 30 ml/min entspricht das osteologische Vorgehen weitgehend dem der Allgemeinbevölkerung; bei stärker eingeschränkter Nierenfunktion ist eine nephrologische Mitbeurteilung angezeigt.
- Knochendichte, Mineralisationsstatus und Knochenumbauparameter steuern Diagnostik und differenzielle Therapieentscheidung.
- Antiresorptive und osteoanabole Therapien senken das Frakturrisiko über alle CKD-Stadien hinweg wirksam, erfordern jedoch eine differenzierte, am Knochenumbau orientierte Anwendung.
- Besondere Beachtung erfordern das Calciummanagement sowie das Reboundphänomen nach Absetzen von Denosumab.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Boima V, Akpalu J, Asomaning A. Renal osteodystrophy: new developments and challenges. *Understanding Renal Biochemistry*. Elsevier 2026:255–289
2. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1427–1435
3. Sun T, Yu X. FGF23 Actions in CKD-MBD and other Organs During CKD. *Curr Med Chem* 2023;30:841–856
4. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:913–921
5. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: A key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F253–264
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). 2009
7. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). 2017
8. Ketteler M, Wüthrich RP, Floege J. Calcimimetics in dialysis patients: New approaches to control secondary hyperparathyroidism and mineral metabolism. *Hypertension*. 2006;47:1027–34.
9. She J, Yuan Z. Severe coronary artery calcification in a patient with end stage renal disease. *BMJ* 2018;362:k3887
10. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–281
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–1130
12. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. 2003
13. Ross AC, Manson JE, Abrams SA et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:53–58
14. Agarwal R, Georgianos PI. Con: Nutritional vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:706–713
15. Chandra P, Binongo JNG, Ziegler TR et al. Cholecalciferol (vitamin D3) therapy and vitamin D insufficiency in patients with chronic kidney disease: A randomized controlled pilot study. *Endocr Pract* 2008;14:10–17
16. Dogan E, Erkoç R, Sayarlioglu H et al. Effect of depot oral cholecalciferol treatment on secondary hyperparathyroidism in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease patients. *Ren Fail* 2008;30:407–410
17. Limonte CP, Zelnick LR, Hoofnagle AN et al. Effects of Vitamin D3 Supplementation on Cardiovascular and Cancer Outcomes by eGFR in VITAL. *Kidney360* 2022;3:2095–2105
18. Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: The PRIMO randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:674–684
19. Wang AY-M, Fang F, Chan J et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD—The OPERA trial. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:175–186
20. Sprague SM, Strugnell SA, Bishop CW. Extended-release calcifediol for secondary hyperparathyroidism in stage 3–4 chronic kidney disease. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2017;12:289–301
21. Sprague SM, Crawford PW, Melnick JZ et al. Use of extended-release calcifediol to treat secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2016;44:316–325

22. Tabibzadeh N, Karaboyas A, Robinson BM et al. The risk of medically uncontrolled secondary hyperparathyroidism depends on parathyroid hormone levels at haemodialysis initiation. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:160–169
23. Miller PD, Jamal SA, Evenepoel P et al. Renal safety in patients treated with bisphosphonates for osteoporosis: A review. *J Bone Miner Res* 2013;28:2049–2059
24. Ketteler M, Evenepoel P, Holden RM et al. Chronic kidney disease–mineral and bone disorder: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2025;107:405–423
25. Moe S, Drüeke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006;69:1945–1953
26. Bucur RC, Panjwani DD, Turner L et al. Low bone mineral density and fractures in stages 3–5 CKD: An updated systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2015;26:449–458
27. Naylor KL, McArthur E, Leslie WD et al. The three-year incidence of fracture in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014;86:810–818
28. Schmidmaier R, Hadji P, Kern P et al. Empfehlungen zur spezifischen medikamentösen Therapie der Osteoporose – Update 2023 der DVO-Leitlinie. *Osteologie* 2023;32:115–122
29. Schmidmaier R. Update Osteoporose. *CME (Springer)* 2025;22:19–29
30. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P et al. Executive summary of the 2017 KDIGO chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD) guideline update: What’s changed and why it matters. *Kidney Int* 2017;92:26–36
31. Khan AA, Slart RHJA, Ali DS et al. Osteoporotic Fractures: Diagnosis, Evaluation, and Significance From the International Working Group on DXA Best Practices. *Mayo Clin Proc* 2024;99:1127–1141
32. Jørgensen HS, Lloret MJ, Laliyiannis AD et al. Ten tips on how to assess bone health in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2024;17:sfae093
33. Hamdy RC, Petak SM, Lenchik L. Which Central Dual X-ray Absorptiometry Skeletal Sites and Regions of Interest Should Be Used to Determine the Diagnosis of Osteoporosis? *J Clin Densitom* 2002;5:s11–17
34. Yang J, Zeng Y, Yu W. Criteria for osteoporosis diagnosis: a systematic review and meta-analysis of osteoporosis diagnostic studies with DXA and QCT. *EClinicalMedicine* 2025;83:103244
35. Bolland MJ, Nisa Z, Mellar A et al. Fracture prevention with infrequent zoledronate in women 50 to 60 years of age. *N Engl J Med* 2025;392:239–248
36. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:722–733
37. McClung MR, Grauer A, Boonen S et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014;370:412–420
38. Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–765
39. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:972–980
40. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: A post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res* 2018;33:190–198
41. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: A systematic review and position statement by ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:264–281

42. Bhattoa HP, Vasikaran S, Trifonidi I et al. Update on the role of bone turnover markers in the diagnosis and management of osteoporosis: A consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), International Osteoporosis Foundation (IOF), and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). *Osteoporos Int* 2025;36:579–608
43. Sabaghian T, Delkash P, Rahmanna M et al. Efficacy and safety of anti-osteoporotic agents across CKD stages: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Kidney Blood Press Res* 2024;49:581–587
44. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S et al. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4–G5D. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:42–59

Transparenzinformation

Die wissenschaftliche Leitung, die Referenten und der CME-Verlag garantieren, dass diese Fortbildung ausgewogen, frei von werblichen Aussagen sowie produkt- und dienstleistungsneutral ist. Sponsoren haben grundsätzlich keinen Einfluss auf die Wahl der Referenten, die inhaltliche Ausgestaltung, Durchführung oder redaktionelle Ausrichtung der Fortbildung. Die Auswahl und Aufbereitung der Inhalte obliegt ausschließlich der wissenschaftlichen Leitung, den Referenten und Autoren, und erfolgt unabhängig von der finanziellen Unterstützung durch Sponsoren.

Folgende Firma tritt als Sponsor auf:
STADA Arzneimittel AG mit 20.800 EUR.

Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 24.900 EUR.

Potenzielle Interessenkonflikte

Prof. Dr. med. Markus Ketteler erhielt Honorare von Stadapharm, Hexal/Sandoz, CSL Vifor, Ascendis

Prof. Dr. med. Ralf Schmidmaier erhielt Honorare und Forschungsunterstützung von Alexion, Altamedics, AMGEN, AstraZeneca, Audi BKK, Blueprint, CME-Verlag, Das FORTBILDUNGSKOLLEG GmbH, Elsevier GmbH, EndoScience Endokrinologie Service GmbH, Hexal, Lilly, Medkom Akademie, Münchener Akademie für ärztliche Fortbildung MAÄF, MME- Studiengang der Fakultät Heidelberg, Nutricia GmbH, Osteologie Akademie OSTAK GmbH, osteoXchange, Recordati Pharma, RG Gesellschaft für Information und Organisation mbH, Sandoz, Shire, Springer, Stada, Streamed up, Takeda, Theramex, UCB.

Referenten

Prof. Dr. med. Markus Ketteler
Chefarzt – Abteilung für Geriatrie
Innere Medizin und Altersmedizin
Robert Bosch Krankenhaus
Hohenheimer Straße 21
70184 Stuttgart

Prof. Dr. med. Ralf Schmidmaier
Stellvertretender Direktor der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Universität München
Ziemssenstr. 1
80336 München

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag
für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: ©Rasi Bhadramani – istockphoto.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den untenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 13 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



Lernfragen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Ab welcher glomerulären Filtrationsrate (GFR) beginnen die PTH-Werte im Verlauf der chronischen Nierenkrankheit typischerweise zu steigen?

- ☐ Ab einer GFR <90 ml/min
- ☐ Bei einer GFR <60 bis 45 ml/min (Stadium G3a)
- ☐ Erst ab einer GFR <30 ml/min
- ☐ Erst ab einer GFR <15 ml/min
- ☐ Erst zum Zeitpunkt des Dialysebeginnes

? Welcher Faktor ist wesentlich für den frühen Abfall der renalen Calcitriol-Aktivierung (1-alpha-Hydroxylierung) verantwortlich, hat sich jedoch bislang nicht als Mess- oder Behandlungsparameter etabliert?

- ☐ Calcitonin
- ☐ Sklerostin
- ☐ FGF23
- ☐ RANK-Ligand
- ☐ Osteoprotegerin

? Welche drei Komponenten umfasst das Konzept der CKD-MBD?

- ☐ Gefäßverkalkung, Knochenanomalien und Veränderungen der Nebenschilddrüse
- ☐ Hypertonie, Anämie und Knochenanomalien
- ☐ Osteoporose, Osteomalazie und adynamie Knochenerkrankung
- ☐ Hyperphosphatämie, Hyperkalzämie und Hypovitaminose
- ☐ Niereninsuffizienz, Diabetes und kardiovaskuläre Erkrankungen

? In der PRIMO-Studie traten unter Paricalcitol relevante Hyperkalzämien auf bei etwa ...

- ☐ 0 % der Behandelten.
- ☐ 5 % der Behandelten.
- ☐ 23 % der Behandelten.
- ☐ 43 % der Behandelten.
- ☐ 70 % der Behandelten.

? Wie wird der von KDIGO genannte PTH-Zielbereich unter Dialyse charakterisiert?

- ☐ Als evidenzbasierter, exakter Zielbereich
- ☐ Als bewusst weit gefasster Bereich – eher Unsicherheits- als echter Zielbereich
- ☐ Als Risikobereich („range of risk“) mit erhöhter Mortalität
- ☐ Als für alle Assays einheitlich festgelegter Grenzwert
- ☐ Als identisch mit dem für Nierengesunde geltenden Bereich

? Welche Aussage zum T-Wert (T-Score) bei chronischer Nierenkrankheit trifft zu?

- ☐ Der T-Wert erlaubt eine sichere Differenzierung des Knochenumsatztyps.
- ☐ Ein niedriger T-Wert sagt das Frakturrisiko voraus, zeigt jedoch nicht den Knochenumsatz oder die zugrunde liegende Erkrankung an.
- ☐ Nur die Osteoporose kann einen erniedrigten T-Wert verursachen.
- ☐ Der T-Wert unterscheidet zuverlässig Osteomalazie von adynamer Knochenerkrankung.
- ☐ Ein normaler T-Wert schließt ein erhöhtes Frakturrisiko sicher aus.

? Bis zu welcher GFR sind Bisphosphonate und Teriparatid zugelassen?

- ☐ Bis etwa 60 ml/min
- ☐ Bis etwa 45 ml/min
- ☐ Bis etwa 30 ml/min
- ☐ Bis etwa 15 ml/min
- ☐ Unbegrenzt bis zur Dialyse

Lernfragen (Fortsetzung)

? Eine 72-jährige Patientin mit CKD im Stadium G4 wird seit drei Jahren mit Denosumab behandelt und möchte die Therapie beenden. Welches Vorgehen ist angezeigt?

- ☐ Denosumab kann ersatzlos abgesetzt werden, da der Effekt auf den Knochen anhält.
- ☐ Das Absetzen ist unproblematisch, sofern die Knochendichte zuvor normalisiert war.
- ☐ Hochdosierte Gabe von Calcium und Vitamin D
- ☐ Nach dem Absetzen sollte eine Anschlusstherapie, bevorzugt mit Zoledronat, erfolgen, da sonst ein überschießender Knochenabbau mit erhöhtem Risiko multipler Wirbelkörperfrakturen droht.
- ☐ Dauerhafte Umstellung auf Teriparatid

? Welche drei Knochenumsatzmarker empfiehlt das Konsensus-Statement von IOF, ESCEO und IFCC bei Niereninsuffizienz, weil sie von der eingeschränkten Nierenfunktion nicht beeinflusst werden?

- ☐ Calcium, Phosphat und PTH
- ☐ Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BALP), intaktes P1NP und TRAP-5b
- ☐ FGF23, Klotho und Sklerostin
- ☐ CTX, Osteocalcin und 25-OH-Vitamin D
- ☐ Kreatinin, Harnstoff und Cystatin C

? Um das Wievielfache erhöht sich das individuelle Basisrisiko für eine künftige Fraktur bei Personen mit Niereninsuffizienz und stattgehabter Fraktur?

- ☐ Um das etwa 1,3-Fache
- ☐ Um das etwa 1,6-Fache
- ☐ Um das etwa 2,5-Fache
- ☐ Um das etwa 5-Fache
- ☐ Um das etwa 10-Fache