

Renale Osteodystrophie

Renal Osteodystrophy

Autoren

Gabriele Lehmann¹, Alexander Pfeil², Peter Oelzner³, Gunter Wolf⁴

Institute

- 1 Klinik für Innere Medizin III, Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena
- 2 Department of Internal Medicine III, Friedrich-Schiller-University Jena, Jena
- 3 Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Jena
- 4 Nephrologie, Medizinische Klinik III, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Jena

Schlüsselwörter

CKD-MBD, renale Osteodystrophie, Knochenbiopsie, Histomorphometrie

Key words

CKD-MBD, renal osteodystrophy, bone biopsy, histomorphometry

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1104-5161>

Online-Publikation: 25.2.2020

Akt Rheumatol 2020; 45: 180–186

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Dr. Gabriele Lehmann
Klinik für Innere Medizin III
Klinikum der Friedrich-Schiller-Universität Jena
Erlanger Allee 101
07740 Jena
Tel : 03641/9324327, Fax : 03641/9324362
Gabriele.Lehmann@med.uni-jena.de

ZUSAMMENFASSUNG

Chronische Nierenerkrankungen weisen eine zunehmende Inzidenz und Prävalenz auf und verursachen Komplikationen an verschiedenen Organsystemen. Die Veränderungen des Mineralstoffwechsels bei chronischer Niereninsuffizienz bedingen Störungen des kardiovaskulären Systems und des Knochenstoffwechsels mit den klinischen Endpunkten Myokardinfarkt/Schlaganfall und Fraktur und münden in eine gesteigerte Mortalität. Die renale Osteodystrophie ist ein Teil der CKD-MBD. Der Terminus „renale Osteodystrophie“ ist den histologischen Knochengewebsveränderungen vorbehalten und erfordert zur Charakterisierung eine Knochenbiopsie. Die internationale Klassifizierung unterscheidet 4 Formen: sekundärer Hyperparathyreoidismus, Osteomalazie, gemischte urämische Osteodystrophie und adynamie renale Knochenerkrankung. Die nicht invasiven Untersuchungen entsprechen denen, die zur Diagnostik der Osteoporose eingesetzt werden. Das Spektrum der therapeutischen Optionen ist begrenzt.

ABSTRACT

Impaired renal function causes disturbances in mineral and bone metabolism leading to bone fractures and calcification of soft tissues and blood vessels. Renal osteodystrophy – a component of the chronic kidney disease and mineral bone disorder (CKD-MBD) – can be differentiated by bone biopsy only. The international classification distinguishes 4 forms of renal osteodystrophy: hyperparathyroidism, osteomalacia, mixed uremic osteodystrophy and adynamic renal bone disease. Other diagnostic procedures correspond to those used in osteoporosis. Therapeutic options are limited.

Einleitung

Der Terminus CKD-MBD (chronic kidney disease mineral bone disorder) steht für eine systemische Erkrankung des Mineral- und Knochenstoffwechsels als Folge einer chronischen Nierenfunktionseinschränkung mit den Komponenten:

- pathologische Laborparameter (Calcium, Phosphat, PTH, 1,25 (OH)₂Vitamin D₃, FGF 23) (fibroblast growth factor 23)
- Alterationen des Knochenbaus und der Knochenqualität infolge eines sekundären HPT, das Knochenvolumen und die Mineralisation betreffend und

- Verkalkungen im Bereich der Gefäße und des Bindegewebes [1].

Eine chronische Nierenerkrankung (CKD) ist definiert als Störung der Nierenstruktur und -funktion die länger als 3 Monate andauert und gesundheitsrelevant wird. Die Klassifizierung erfolgt an Hand der zugrunde liegenden Erkrankung, dem Ausmaß der Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und der Albuminausscheidung.

Der historische Begriff „renale Osteodystrophie (ROD)“ ist den histologisch charakterisierten Knochenveränderungen vorbehalten.

Für die Ausprägung der ROD sind neben der zugrundeliegenden Nierenerkrankung das Ausmaß der Störungen in Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel sowie Einsatz und Anwendungsdauer potentiell knochenschädigender Medikamente entscheidend. Die Progredienz der Niereninsuffizienz und der Einfluß von Nierenersatzverfahren führen zu ihrer Aggravation. Auch nach einer erfolgreichen Nierentransplantation und Normalisierung des Mineralstoffwechsels persistiert die ROD bei einer Vielzahl der Patienten [2]. Der Verlauf der ROD wird durch Knochenschmerzen, -deformierungen und Frakturen kompliziert [3, 4]. Vor dem Hintergrund der steigenden Lebenserwartung der Langzeit-Dialysepatienten sowie zur optimalen Vorbereitung zur Nierentransplantation sind zur Beherrschung dieser Komplikationen eine frühzeitige Erkennung und der Einsatz progressionsverlangsamender therapeutischer Strategien unabdingbar.

Die Diagnostik und Therapie der Knochenstoffwechselstörungen bei chronischer Niereninsuffizienz stellen im klinischen Alltag eine Herausforderung dar.

Pathogenese der renalen Osteodystrophie

Mit zunehmender Funktionseinschränkung verliert die Niere die Fähigkeit zur Phosphatausscheidung. Als Gegenregulation kommt es zu einer FGF 23 vermittelten Stimulation der PTH Produktion, die ihrerseits eine Reduktion der Calcitriolsynthese nach sich zieht. FGF 23 wird in Osteoblasten und Osteozyten gebildet und führt über die beiden Mechanismen zu einer Steigerung der Phosphatelimination [5,6].

Mit der Progression der Niereninsuffizienz entwickelt sich durch eine verminderte Expression von Calcium sensing Rezeptoren und Vitamin D Rezeptoren eine Autonomie der Nebenschilddrüse mit

initial diffuser und nachfolgend nodulärer Transformation des Organs.

Bereits ab einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) auf <60 ml/min entwickeln sich im Knochen Stoffwechsel- und Strukturstörungen, die zu unterschiedlichen Formen der renalen Osteodystrophie führen (► **Abb. 1**).

Eine verminderte Kalzitriolproduktion infolge fortschreitender Niereninsuffizienz mit Hypocalcämie und eine zunehmende Hyperphosphatämie führen zu einer Stimulation der Nebenschilddrüse (NSD), die letztlich in einen sekundären Hyperparathyreoidismus mündet und als Folge des PTH Effektes am Knochen einen high turnover unterhält.

Andererseits ist eine Entwicklung in Richtung adynome renale Knochenkrankung (low turnover) möglich. Diese kann bei einem Überangebot von Kalzium (z. B. im Dialysat) auftreten und wird häufig bei Diabetikern und mit zunehmendem Alter beobachtet. Auch der (historische) Einsatz von Aluminium-haltigen Phosphatbindern stellte eine Ursache dar. Wichtig ist, dass es sich hierbei um einen relativen Hypoparathyreoidismus handelt – der im Blut gemessene PTH Wert kann trotzdem gesteigert sein.

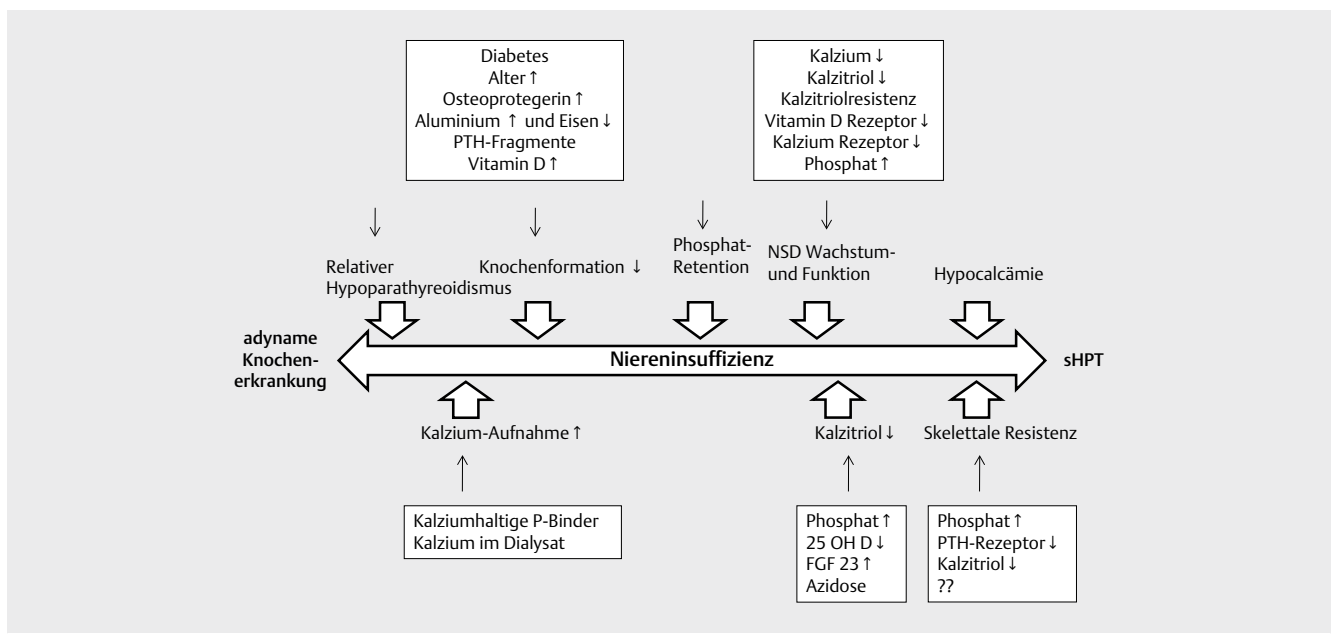
Dabei stellt das Ausmaß der Niereninsuffizienz per se einen unabhängigen Risikofaktor für vertebrale und periphere Frakturen dar (► **Abb. 2**) und hat damit einen entscheidenden Einfluss auf die Morbidität und Mortalität der Patienten [7].

Diagnostik

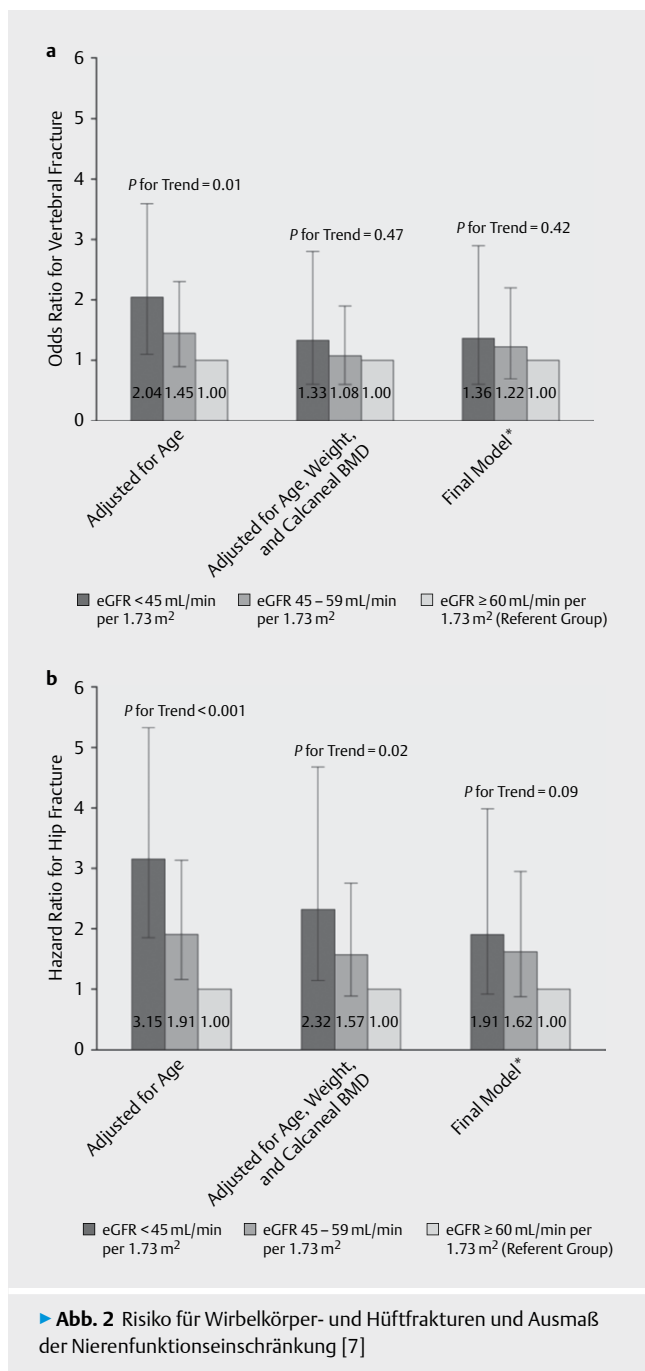
Im Vergleich zum Vorgehen bei der Osteoporose haben die diagnostischen Maßnahmen Knochenmineraldichtemessung, Laboruntersuchungen und histologische Knochenuntersuchung bei Patienten mit CKD MBD einen anderen Stellenwert.

Knochenmineraldichtemessung

In den CKD Stadien 1–3 kann die Bewertung der Knochenmineraldichtereduktion in Analogie zu Osteoporosepatienten erfolgen.



► **Abb. 1** Pathogenese der renalen Osteodystrophie und resultierende knochenhistologische Befunde



In den CKD Stadien 4 und 5 wird das aus der Knochenmineraldichtereduktion (DXA Technik) angenommene Frakturrisiko unterschätzt [8, 9].

Techniken, die selektiv kortikalen Knochen beurteilen lassen wie die periphere quantitative Computertomografie (pQCT) oder die high resolution pQCT sind durch ihre 3 dimensionale Methodik mit Aussagen zu Knochengröße, Mikroarchitektur und kortikaler Porosität besser als das 2 dimensionale DXA Verfahren in der Lage, zwischen Patienten mit und ohne Fraktur zu diskriminieren. Die klinische Anwendbarkeit dieser Methoden ist noch begrenzt.

Sowohl high als auch low bone turnover Formen sind mit einem Abfall der Knochenmineraldichte assoziiert. Die Methode ist nicht

Tab. 1 Ursachen für eine Verminderung der Knochenmineraldichte bezüglich Knochenmasse und Mineralisationsgrad.

	Knochenmasse	Mineralisation
Normaler Knochen	normal	normal
Osteoporose	vermindert	normal
Osteomalazie	normal	vermindert
ABD	vermindert	hoch
HPT	normal	vermindert

geeignet, die Form und den Schweregrad der Erkrankung zu definieren, kann aber zur Abschätzung des Frakturrisikos herangezogen werden [10]. Die Aussagen in der Differenzierung verschiedener Osteopathien durch die Knochenmineraldichte sind in **Tab. 1** zusammengestellt.

Knochenumbaumarker

Der Knochenumbau wird durch systemische Faktoren (PTH, 1,25 Dihydroxy-Vitamin D, zirkulierendes Sklerostin) und durch lokale Faktoren (RANKL (Rezeptor Aktivator für NF κ B Ligand), Sklerostin, Osteoprotegerin, Insulin growth factor) reguliert.

Für die Beurteilung des Knochenstoffwechsels und zur Differenzierung zwischen low und high bone turnover wurde von der CKD MBD Arbeitsgruppe der KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) die im Krankheitsverlauf wiederholte Bestimmung von Calcium, Phosphat, PTH und der alkalischen Phosphatase (Gesamtaktivität oder Knochenisoenzym) empfohlen. Für FGF 23 trifft das in der klinischen Routine nicht zu.

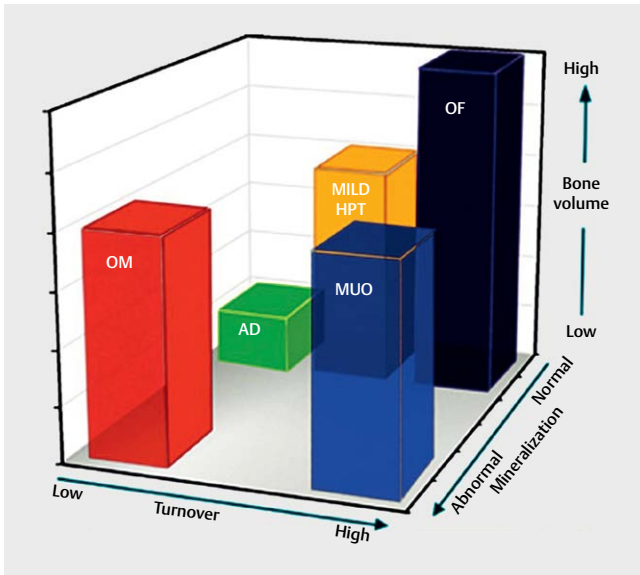
Entscheidend für die Beurteilung des turnover ist die Betrachtung der Parameter im individuellen zeitlichen Verlauf und nicht die Auslenkung des Einzelwertes. Das Untersuchungsintervall ist abhängig von der Progression und von therapeutischen Interventionen.

Für die exakte Diagnose der Form und des Schweregrades – die Charakterisierung der renalen Osteodystrophie – ist eine histologische Beurteilung eines Knochenbiopates unumgänglich [11].

Knochenhistologie

Grundlage für die optimale qualitative und quantitative Beurteilung der statischen und dynamischen Parameter der Knochenstruktur und des Knochenbaus ist ein artefaktfrei gewonnener Knochenzylinder ausreichender Größe. Als Entnahmeort hat sich der vordere Beckenkamm bewährt.

Zur Verbesserung der internationalen Kommunikation und der klinischen Relevanz wurde im Ergebnis der 2. KDIGO Konferenz 2005 folgende Empfehlungen formuliert: Der Terminus „renale Osteodystrophie“ ist ausschließlich den pathologischen Veränderungen des Knochens im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz vorbehalten und bedarf einer histologischen Knochenanalyse. Bei der Befundbeschreibung sind 3 Aspekte zu berücksichtigen: T bone turnover (Knochenumsatz), M mineralization (Mineralisationsgrad) und V volume (Knochenvolumen) (TMV-System, **Abb. 3**) [12]. So sind high turnover Osteopathien charakterisiert durch einen er-



► **Abb. 3** T(urnover) M(ineralisation) V(olume)-System zur einheitlichen Befundbeschreibung knochenhistologischer Befunde bei renaler Osteodystrophie (aus [12]) (OM Osteomalazie, AD adyname Knochenkrankung, OF Osteitis fibrosa, HPT Hyperparathyreoidismus, MUO gemischte (mixed) urämische Osteodystrophie)

höhten Knochenumsatz und ein erhöhtes Knochenvolumen bei häufig normalem Mineralisationsgrad.

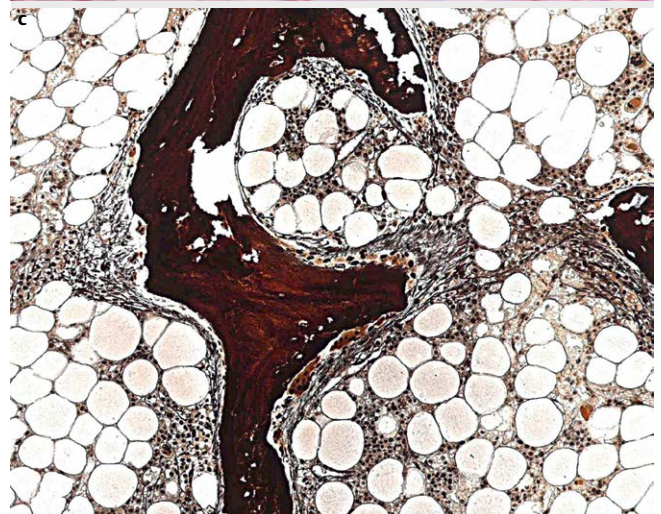
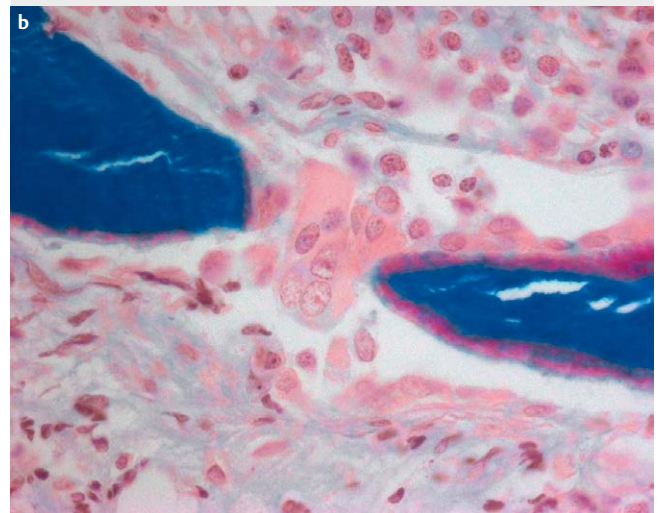
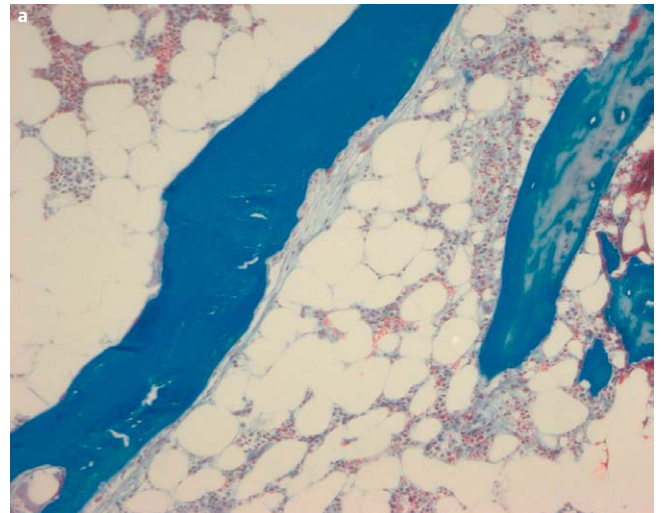
High bone turnover Formen der ROD

Sekundärer (renaler) Hyperparathyreoidismus (SHPT, ROD Typ I n. Delling) (► **Abb. 4a–c**)

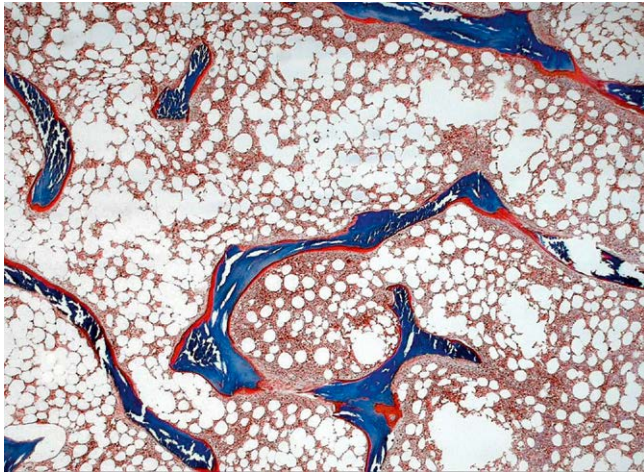
Diese Form entwickelt sich bei persistierender Erhöhung des PTH-Spiegels. Erhöhte Serum PTH-Spiegel weisen einige Patienten bereits im CKD Stadium 2 (GFR 60–90 ml/min), viele Patienten im CKD 3 Stadium und fast alle Patienten in den CKD Stadien 4 und 5 auf, die nicht mit Kalzium oder Vitamin D Metaboliten behandelt wurden [13]. SHPT typische histologische Befunde zeigen Patienten in den CKD Stadien 3 und 4 auch bei nur moderatem Ausmaß der PTH-Erhöhung [14]. Bei langzeit-hämodialysierten Patienten stellt der SHPT die häufigste Form der Knochenstoffwechselstörung dar [15], die bei fehlendem Ansprechen auf die medikamentöse Therapie die Parathyreoidektomie erforderlich macht.

Histologisch ist der SHPT charakterisiert durch:

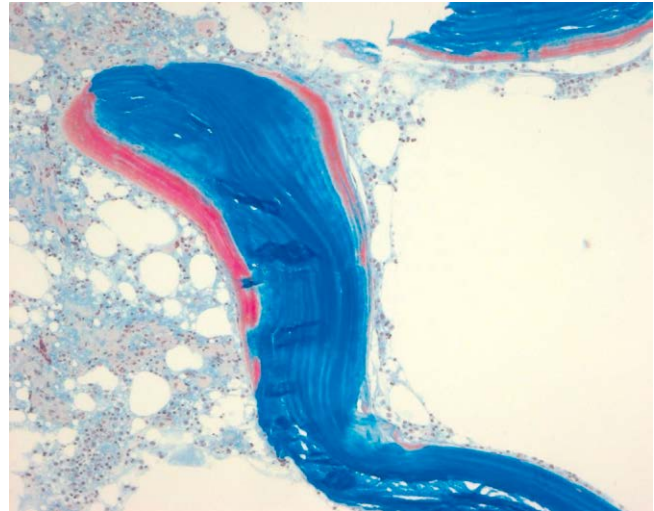
- unregelmäßige Trabekel mit einer Vielzahl aktiver Umbaueinheiten
- vermehrte Anzahl polygonaler Osteoblasten und Osteoklasten mit multiplen Kernen und prominenten Nucleoli
- tiefe und irreguläre Resorptionslakunen, die die Trabekel dissezieren oder tunnelieren
- Akkumulation von fibrösem Gewebe in unmittelbarer Nachbarschaft zum Trabekel und/oder auf das Mark übergreifend bis hin zum kompletten Ersatz von Trabekelabschnitten durch Fasern .
- moderate Osteoidvermehrung
- T: high turnover, M: gering gestört, V: große Varianz



► **Abb. 4 a** Hyperparathyreoidismus, Masson-Goldner, 100 fach Gesteigerte Osteoklastenzahl, Osteoklasie mit endostaler Fibrose. **b** Hyperparathyreoidismus, Masson-Goldner, 200 fach Dissezierende Osteoklasie, Osteoidvermehrung **c** Hyperparathyreoidismus, Gomori, 100 fach Tiefe Osteoklasie, peritrabekuläre und Markfibrose



► **Abb. 5** Gemischte urämische Osteodystrophie, Masson Goldner, 50 fach Gesteigerter Osteoidanteil an der Trabekeloberfläche, tiefe Resorptionslakunen mit Osteoklasten, peritrabekuläre Fibrose



► **Abb. 6** Osteomalazie, Masson Goldner, 100 fach Breite Osteoidsäume, lamelläre Osteoidanordnung, fehlender Osteoblasten- und Osteoklastennachweis

Gemischte urämische Osteodystrophie (ROD Typ III n. Delling) (► **Abb. 5**)

Diese Form wird primär verursacht durch eine gestörte Mineralisation mit oder ohne Steigerung der Knochenformation und einen gesteigerten PTH-Effekt. Das Ausmaß beider Komponenten kann erheblich variieren. Charakteristisch ist das Nebeneinander aktiver Foci mit einer gesteigerten Anzahl von Osteoblasten und Osteoklasten, peritrabekulärer Fibrose, unregelmäßigen Osteoidsäumen und lamellärer Osteoidformation mit reduzierter zellulärer Aktivität. T: high turnover, M: deutlich gestört, V: meist hoch.

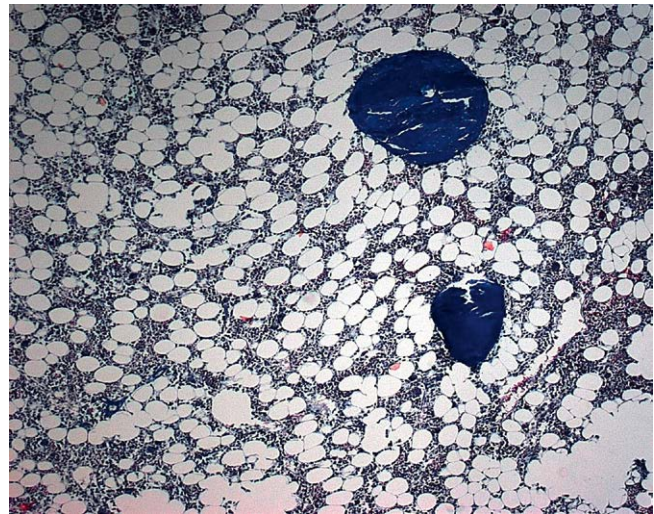
Low bone turnover Formen der ROD

Osteomalazie (ROD Typ II n. Delling) (► **Abb. 6**).

Diese Form ist charakterisiert durch die Akkumulation unmineralisierter Matrix infolge einer gestörten Mineralisation des produzierten Kollagens. Das Osteoid bildet einen Großteil des Knochenvolumens, ist lamellär angeordnet und bedeckt große Abschnitte der Trabekeloberfläche. T: low turnover, M: erheblich gestört, V: meist hoch.

Adyname renale Knochenkrankung (► **Abb. 7**).

Diese Form der renalen Osteodystrophie wurde ursprünglich im Zusammenhang mit Aluminiumbelastungen bei Dialysepatienten beschrieben. Der führende histologische Befund ist eine Knochen volumensreduktion. Das Osteoid ist erheblich reduziert oder nicht nachweisbar. Diese Befunde können in gleicher Weise auch bei anderen Osteopathien, wie der glucocorticoid-induzierten Osteopathie, der Immobilisationsosteoporose oder der postmenopausalen Osteoporose nachweisbar sein und sind pathogenetisch nicht an eine Niereninsuffizienz gebunden. Patienten im CKD Stadium 4 und 5 mit einer adynamen renalen Knochenkrankung weisen in der Regel niedrige Serum PTH-Werte auf [16]. Andererseits konnte bei Patienten, bei denen sich die adyname renale Knochenkrankung als Folge hochdosierter intermittierender Calcitriolgaben aus einem SHPT entwickelt hat, die Persistenz erhöhter Serum PTH-Werte belegt werden [17]. Untersuchungen, die auf eine gesteigerte Frakturrate und auf eine hohe Koinzidenz mit Gewebe- und



► **Abb. 7** Adyname renale Knochenkrankung, Masson Goldner, 50 fach deutliche Knochen volumensverminderung, kein Osteoid, fehlender Osteoblasten- und Osteoklastennachweis

Gefäßverkalkungen [18] hinweisen, erfordern eine exakte Diagnostik der adynamen renalen Knochenkrankung.

T: low turnover, M: nicht gestört, V: vermindert

Therapeutische Optionen

Solange sich aus den biochemischen Parametern keine Hinweise für eine CKD-MBD ergeben, kann sich die medikamentöse Therapie in den Stadien CKD 1–3 an der Therapie der Osteoporose orientieren. Diese Empfehlung betrifft antiresorptiv und osteoanabol wirkende Substanzen gleichermaßen und basiert auf der Einbeziehung von Patienten mit einer Nierenfunktionseinschränkung bis einschließlich CKD Stadium 3 in die Zulassungsstudien der einzelnen Substanzen.

Vitamin D-Derivate

Aktive Vitamin D Analoga (Calcitriol, Alfacalcidol, Paricalcitol) werden seit vielen Jahren mit dem Ziel der Senkung eines erhöhten PTH Spiegels eingesetzt. Die Schwierigkeit liegt in der Festlegung des Startzeitpunktes der Behandlung, da das mittelbare Therapieziel die Senkung des high turnover am Knochen ist und die Höhe des PTH Spiegels, die diesen high turnover unterhält, extrem schwanken kann.

Nebenwirkungen dieser Therapieform sind Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie die ihrerseits vaskuläre Kalzifikationen auslösen können.

Unstrittig ist die Vermeidung eines 25 OH Vitamin D Mangels wobei die Zielspiegel ($> 70 \text{ nmol/l}$ bzw. $> 30 \text{ ng/ml}$) wie bei Osteoporosepatienten angesetzt werden und eine Spiegel-adaptierte Substitution empfohlen wird.

Cinacalcet

Cinacalcet bewirkt als allosterischer Modulator des kalziumsensitiven Rezeptors der Nebenschilddrüsenzellen eine Konformationsänderung seiner Tertiärstruktur. Dies erhöht die Empfindlichkeit des Rezeptors für Kalzium und führt zu einer verminderten Freisetzung von Parathormon. Das Medikament Mimpara ist zugelassen zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Dialysepatienten, sowie der Hyperkalzämie beim Nebenschilddrüsenkarzinom und bei primärem Hyperparathyreoidismus

Unter Cinacalcet-Therapie nimmt bei Dialysepatienten auch die Serum-Konzentration an Kalzium und Phosphat signifikant ab.

Um den Einfluss von Cinacalcet auf histomorphometrische Parameter des Knochenstoffwechsels zu untersuchen, wurden im Rahmen der BONAFIDE Studie Knochenbiopsien bei 77 Dialysepatienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus vor und nach einer 12 monatigen Behandlung mit Cinacalcet entnommen. Dabei zeigte sich eine Reduktion des Ausmaßes der HPT-assoziierten Befunde wie erhöhte Knochenformationsrate und Fibrose und eine Steigerung des Anteils normaler knochenhistologischer Befunde, aber bei 4 % der Patienten auch eine Entwicklung einer low turnover Osteopathie

Bisphosphonate

Bisphosphonate stellen durch ihren hemmenden Einfluss auf die Osteoklasten eine Therapieoption bei allen Knochenerkrankungen mit gesteigerter osteoklastärer Aktivität dar. Die Applikation kann oral oder parenteral vorgenommen werden.

In klinischen Studien bei renaler Knochenerkrankung wurden bisher nur rel. wenige Patienten untersucht – mit Clodronat 9 Patienten, mit Pamidronat 13 Patienten und mit Ibandronat 16 Pat. Diese Studien waren nicht placebo-kontrolliert und ihre Ergebnisse bezüglich des Effektes auf Knochenumbaumarker waren nicht konsistent.

Eine placebo-kontrollierte Studie mit 40 mg Alendronat wöchentlich über 6 Wochen bei 31 Dialysepatienten mit initialen PTH Werten zwischen 100 und 300 pg/ml zeigte einen Anstieg des PTH-Wertes in der Alendronat-behandelten Gruppe. Die Knochenmineraldichte am proximalen Femur war in der Alendronat-behandelten Gruppe stabil, während sie in der Placebogruppe abnahm [19].

In einer posthoc Analyse von 9 klinischen Studien zum Einsatz von Risedronat bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose er-

gaben sich für unterschiedliche Ausmaße der Nierenfunktionseinschränkung ($n = 301$ mit Risedronat behandelte Patientinnen mit einer GFR $< 30 \text{ ml/min}$, Cockcroft Gault) keine Unterschiede in der Rate unerwünschter Ereignisse im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Die Frakturinzidenz für neue Wirbelkörperfrakturen war bei den Risedronat-behandelten Patientinnen niedriger als in der Placebo-gruppe und in allen Stadien der Niereninsuffizienz vergleichbar.

Denosumab

Denosumab wirkt über eine Reduktion der Osteoklastenrekrutierung, -reifung und -aktivierung durch Verhinderung der Bindung des RANK Liganden an seinen Rezeptor an der Osteoklastenoberfläche und erreicht damit einen antiresorptiven Effekt, der zu einer Senkung der Inzidenz von Wirbelkörper- und Hüftfrakturen führt [20].

Im Gegensatz zu den Bisphosphonaten wird Denosumab nicht renal eliminiert. Dies ist für Osteoporosepatienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ein großer Vorteil. Untersuchungen des Knochenabbaumarkers CTX (carboxyterminales Telozeptid) zeigen für unterschiedliche Schweregrade der Niereninsuffizienz einen vergleichbaren Effekt.

In einer posthoc Analyse von Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion aus dem Gesamtkollektiv der FREEDOM Studie ergeben sich Frakturrisikoreduktionen und Knochenmineraldichteänderungen, die in den Stadien CKD 1–3 denen bei postmenopausalen Frauen entsprechen. Für Patientinnen im Stadium CKD 4 wird dies vermutet, konnte aber aufgrund der geringen Fallzahl nicht nachgewiesen werden [21]

Beim Einsatz von Denosumab bei Patienten mit einer renalen Osteodystrophie muss jedoch bedacht werden, dass im Falle einer adynamen renalen Knochenerkrankung eine Aggravierung des low turnovers und damit eine Zunahme der Frakturgefahr und extra-ossärer Kalzifikationen, die eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität bedingen, die Folge sein kann.

Parathormon

Bei Patienten mit Osteoporose ist der osteoanabole Effekt einer intermittierenden subkutanen Parathormontherapie gut belegt. Die Substanz führt über eine Stimulation der Osteoblastenaktivität und eine gesteigerte Rekrutierung von Osteoblasten aus Vorläuferzellen zu einem Nettozuwachs an Knochenvolumen und einer Senkung der Inzidenz von Wirbelkörper- und Hüftfrakturen. Die Zulassung des Medikamentes ist auf eine GFR von $> 30 \text{ ml/min}$ beschränkt. Ein Wirksamkeitsnachweis für Patienten mit einer renalen Osteodystrophie vom Typ der Osteitis fibrosa der der gemischten Osteopathie ist bisher nicht untersucht. Für Patienten mit einer adynamen renalen Osteopathie (nach Parathyreoidektomie) konnte eine Stimulation des Knochenumbaus gezeigt werden [22].

FGF23 Antikörper

Diese Therapieoption steht aktuell mit dem humanen monoklonalen IgG Antikörper Burosumab, der FGF 23 binden und dessen Aktivität blockieren kann, nur zur Therapie der X-chromosomaler Hypophosphatämie und der Tumor-induzierter Osteomalazie zur Verfügung.

Vor der Einleitung einer differenzierten osteologischen Therapie sollte eine genaue Kenntnis des vorbestehenden Knochenumsatzes angestrebt werden. Ziel ist es, Extreme zu verhindern oder zu beseitigen. Eine Knochenbiopsie ist also nur dann sinnvoll, wenn sie zu einer therapeutischen Konsequenz führt. Dabei ist auch zu beachten, dass die Formen der renalen Osteodystrophie im Krankheitsverlauf wechseln können.

Die Knochenstoffwechselalterationen mit ihren morbiditäts- und mortalitätsrelevanten Folgen sind nur eine Facette der komplexen CKD-MBD. Die 2018 erschienene Leitlinienaktualisierung: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)) ist auch für Nicht-Nephrologen eine empfehlenswerte Lektüre [23].

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney international Supplement* 2009; 1–130
- [2] Lehmann G, Ott U, Stein G et al. Renal osteodystrophy after successful renal transplantation: a histomorphometric analysis in 57 patients. *Transplantation proceedings* 2007; 39: 3153–3158
- [3] McCarthy JT, Rule AD, Achenbach SJ et al. Use of renal function measurements for assessing fracture risk in postmenopausal women. *Mayo Clinic proceedings* 2008; 83: 1231–1239
- [4] Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC et al. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. *Archives of internal medicine* 2007; 167: 133–139
- [5] Wetmore JB, Liu S, Krebill R et al. Effects of cinacalcet and concurrent low-dose vitamin D on FGF23 levels in ESRD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2010; 5: 110–116
- [6] Wetmore JB, Santos PW, Mahnen JD et al. Elevated FGF23 levels are associated with impaired calcium-mediated suppression of PTH in ESRD. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011; 96: E57–E64
- [7] Miller PD. Bone disease in CKD: a focus on osteoporosis diagnosis and management. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2014; 64: 290–304
- [8] Jamal SA, West SL, Miller PD. Bone and kidney disease: diagnostic and therapeutic implications. *Current rheumatology reports* 2012; 14: 217–223
- [9] Jamal SA, West SL, Miller PD. Fracture risk assessment in patients with chronic kidney disease. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2012; 23: 1191–1198
- [10] Fernandez-Martin JL, Martinez-Cambor P, Dionisi MP et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association* 2015; 30: 1542–1551
- [11] Lehmann G, Ott U, Kaemmerer D et al. G. Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3–5. *Clinical nephrology* 2008; 70: 296–305
- [12] Moe S, Drueke T, Cunningham J et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney international* 2006; 69: 1945–1953
- [13] De Boer IH, Gorodetsky I, Young B et al. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2002; 13: 2762–2769
- [14] Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995; 310: 358–363
- [15] Young EW, Albert JM, Satayathum S et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney international* 2005; 67: 1179–1187
- [16] Salusky IB, Ramirez JA, Oppenheim W et al. Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCPD. *Kidney international* 1994; 45: 253–258
- [17] Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR et al. Development of a dynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney international* 1994; 46: 1160–1166
- [18] London GM, Marty C, Marchais SJ et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2004; 15: 1943–1951
- [19] Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2007; 22: 503–508
- [20] Cummings SR, San Martin J, McClung MR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *The New England journal of medicine* 2009; 361: 756–765
- [21] Block GA, Bone HG, Fang L et al. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2012; 27: 1471–1479
- [22] Miller PD, Schwartz EN, Chen P et al. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2007; 18: 59–68
- [23] Ketteler M, Block GA, Evenepoel P et al. Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. *Annals of internal medicine* 2018; 168: 422–430