

- ▶ Osteoporose und ein erhöhtes Knochenbruchrisiko **sehr häufige sekundäre Folgen** der chronischen Niereninsuffizienz (CKD).
- ▶ Der **FRAX-Score** sollte bei jedem Patienten mit CKD erhoben werden.
- ▶ Bei einer CKD G1–G2 wird die **Behandlung der Osteoporose** wie für die Allgemeinbevölkerung empfohlen. Höhere Stadien bedürfen einer Einzelfallentscheidung.
- ▶ Die **Vollpublikation der österreichischen Leitlinie** Diagnose und Therapie der Osteoporose bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist im Sommer 2022 geplant.



## Osteoporose bei chronischer Niereninsuffizienz

Dieser Artikel bezieht sich auf die gemeinsame Leitlinie der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (ÖGKM), der Österreichischen Gesellschaft für Physikalische Medizin und Rehabilitation (ÖGPMR) und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie (ÖGN) des Jahres 2022.

### Definitionen und Epidemiologie

Die chronische Niereninsuffizienz (CKD) ist als eine Abnormität der Nierenstruktur oder Nierenfunktion definiert, die für länger als 3 Monate besteht. Die Stadieneinteilung der CKD erfolgt anhand der exkretorischen Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate – eGFR) sowie Albuminurie. Die Prävalenz von CKD ist in Österreich nicht genau bekannt, die Dunkelziffer liegt vermutlich hoch. Aktuelle Schätzungen gehen davon aus, dass zwischen 200.000 und 900.000 Menschen in Österreich von einer CKD betroffen sind.

Osteoporose ist ebenfalls ein großes Problem. In Österreich kommt es zu etwa 92.000 osteoporotischen (= niedrigtraumatischen) Frakturen pro Jahr in der Alterspopulation 50+, etwa 16.000 davon sind hüftgelenknahe Frakturen. Die Fraktur-Inzidenz in der weiblichen Bevölkerung liegt bei 3.570/100.000 Einwohner, in der männlichen Bevölkerung beträgt diese 1.550/100.000 Einwohner.<sup>1</sup>

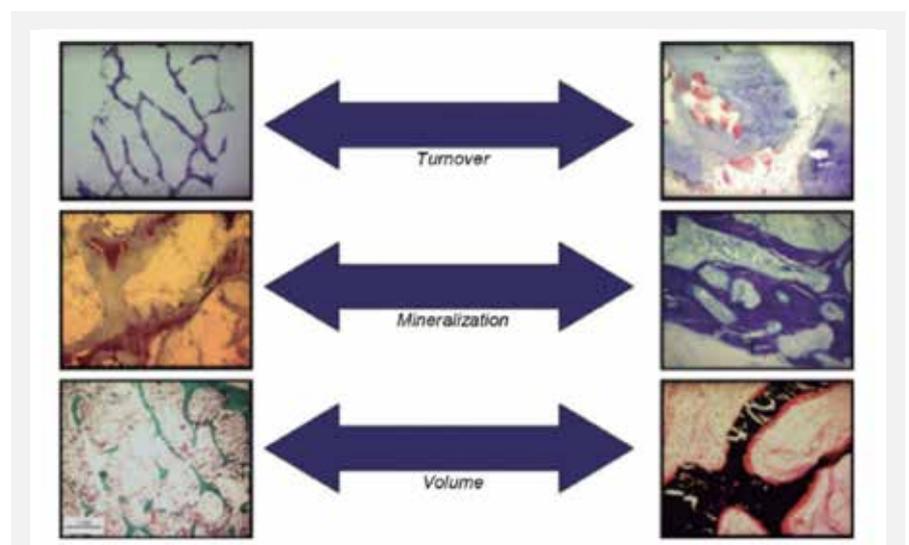
Eine häufige Komplikation der chronischen Niereninsuffizienz ist die Störung des Mineral- und Knochenstoffwechsels, genannt „chronic kidney disease – mineral and bone disorder“ (CKD-MBD), sodass die Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz an diese pathophysiologischen Vorgänge angepasst werden müssen.

### Pathophysiologie

Die Regulation des Knochen- und Mineralstoffwechsels hängt entscheidend von der Kontrolle der Kalzium- und Phosphathomöostase ab. Die Hormone Parathormon (PTH), Calcitriol (1,25[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), Calcidiol (25[OH]D<sub>3</sub>) und FGF23 regulieren den Kalzium- und Phosphat-Haushalt und beeinflussen Darm, Nebenschilddrüsen, Knochen und Nieren. Die Nieren spielen dabei eine wichtige Rolle, weil sie bei mehreren dieser Mechanismen als Zielorgan die Feinregulation übernehmen, um die Kalzium- und Phosphathomöostase aufrechtzuerhalten. Das klinische Syndrom, das die biochemischen Veränderungen des Mineralstoffwechsels (Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, Hyperparathyreoidismus [HPT], Calcitriolmangel, erhöhte FGF23-Konzentration), die histologischen

Knochenveränderungen (zusammenfassend als „renale Osteodystrophie“ bezeichnet), Knochenfrakturen sowie vaskuläre und valvuläre Verkalkungen umfasst, wird unter dem Begriff CKD-MBD zusammengefasst. Insbesondere vaskuläre und valvuläre Kalzifizierung sind direkt mit einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie einer exzessiv erhöhten Gesamtmortalität assoziiert.

Das histomorphometrische Spektrum hat sich in den letzten Jahrzehnten gewandelt, und ein verminderter Knochenumsatz ist zur vorherrschenden Knochenmanifestation im Rahmen der CKD-MBD geworden. Die alternde CKD-Population, Zunahme der Diabetes-Prävalenz und exzessive Kalzium- und Calcitriolsubstitution werden ursächlich vermutet. Die Kenntnis der unterschiedlichen Ausprägungen der rena-



nach Ferreira AC et al.<sup>2</sup>

**Abb.:** Störungen der Mikroarchitektur, der Mineralisierung und des Knochenvolumens bei CKD



**Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz**  
II. Medizinische Abteilung mit Gastroenterologie,  
Osteologie und Rheumatologie,  
Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern,  
Wien



**Prim. Priv.-Doz. Dr. Daniel Cejka**  
Innere Medizin III – Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Transplantationsmedizin,  
Rheumatologie, Akutgeriatrie,  
Ordensklinikum Linz – Elisabethinen

len Osteodystrophie (erhöhter oder erniedrigter Knochenstoffwechsel) ist auch bezüglich möglicher Therapien relevant.

Bei Patienten mit CKD resultiert aus den Veränderungen des Knochenumbaus ein fragilerer Knochen mit erhöhter Frakturneigung. Der Knochenumbau betrifft sowohl den trabekulären als auch den kortikalen Knochen. Beide Kompartimente nehmen bei CKD-Patienten ab, wobei aufgrund des stärkeren Effekts von PTH auf den kortikalen Knochen dessen Verlust im Vordergrund steht. Es resultiert eine dünne, poröse, eher „trabekulierte“ Kortikalis (Ersatz der inneren Kortikalisschicht durch morphologisch trabekulären Knochen), die insbesondere in den langen Röhrenknochen die Knochenbrüchigkeit stark erhöht. Bei ausgeprägtem Mangel an Vitamin D kann es auch zu einer Mineralisationsstörung (Osteomalazie) kommen (**Abb.**).<sup>2</sup>

## Diagnostik und Risikostratifizierung

Das Frakturrisiko hängt nicht nur von der Knochendichte (BMD) ab, sondern wird auch von einer Vielzahl weiterer Faktoren (z. B. Alter oder auch Nierenfunktion) beeinflusst. So hat nur ungefähr die Hälfte aller Patienten, die eine osteoporotische Fraktur erleiden, eine Knochendichte im definitionsgemäß osteoporotischen Bereich (T-Score < -2,5)!

Das „Fracture Risk Assessment Tool“ (FRAX)<sup>3</sup> ist der weltweit am häufigsten verwendete Fraktur-Risikorechner. Ein großer Vorteil von FRAX ist, dass für Österreich länderspezifische Frakturdaten eingespeist wurden und FRAX somit eine gute Abschätzung des Frakturrisikos für österreichische Patienten ermöglicht. Eine Limitation von FRAX ist, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht als Risikofaktor im FRAX eingegeben werden kann. Aufgrund der Datenlage kann FRAX auch bei CKD-Patienten empfohlen werden (Ausnahme: CKD im Dialysestadium). In den CKD-Stadien 4 und 5 wird jedoch das Frakturrisiko von FRAX systematisch unterschätzt (unabhängig davon, ob im FRAX die BMD vom Schenkelhals eingegeben wird oder nicht). Insbesondere das Risiko für eine „major osteoporotic fracture“ (MOF) wird durch FRAX bei CKD 4 und 5 unterschätzt. Je höher das CKD-Stadium, desto ausgeprägter die Unterschätzung.

Für die Allgemeinbevölkerung wird die Bestimmung der Knochenstoffwechsellparameter als Basis für die Therapiewahl nicht empfohlen, kann aber in Einzelfällen zum Monitoring einer medikamentösen Behandlung (insbesondere der Therapie-Adhärenz) verwendet werden. Für Patienten mit CKD 4–5 liegen aktuell keine Daten zu Knochenstoffwechsellparametern zur Vorhersage der Effektivität einer Osteoporosetherapie vor. Eine Bestimmung von Knochenstoffwechsellparametern bei CKD 4–5-Patienten kann im Einzelfall eine Hilfestellung zur Planung einer auf pathophysiologischen Überlegungen basierten rationalen Therapie sein (osteosanabol vs. antiresorptiv), die aber aktuell nicht evidenzbasiert ist.

Nach wie vor ist die Beckenkamm-Biopsie der Goldstandard zur genauen Diagnostik der renalen Osteodystrophie, insbesondere des aktuell bestehenden Knochenstoffwechsels (erhöht/normal/erniedrigt). Bei unklarer Befundkonstellation, wie sie insbesondere bei weit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (CKD G5 und CKD G5D) häufig auftritt, sollte eine Knochenbiopsie vor Therapieeinleitung erwogen werden. Das Ergebnis der Knochenbiopsie kann dann die Basis einer rationalen Therapiewahl darstellen.

Da Knochenbiopsien invasiv und aufwendig in der Proben-Aufarbeitung sind (nichtentkalkte Mikroschnitte mit anschließender Histomorphometrie), ist die klinische Verfügbarkeit allerdings gering und in Österreich auf wenige hochspezialisierte Zentren beschränkt.

## Therapieindikation – Interventionsschwelle

Aktuell gibt es keine publizierten Daten zur optimalen Interventionsschwelle für die Einleitung einer Osteoporosetherapie bei Patienten mit CKD 4–5. Die nachfolgenden Empfehlungen basieren daher auf Expertenmeinungen und orientieren sich an den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung.

**Sekundärprävention:** Bei Auftreten einer osteoporotischen Fraktur (spontan oder nach inadäquatem Trauma) besteht eine manifeste Osteoporose und somit eine Behandlungsindikation. Bei CKD G4–5 liegen die Wahrscheinlichkeiten für Hospitalisierung, Folgefrakturen, Verlust von Selbständigkeit im Alltag und auch

Mortalität nochmals höher als die ohnehin schon hohen Raten dieser Endpunkte nach osteoporotischen Frakturen in der nierengesunden Allgemeinbevölkerung.

**Primärprävention:** Unter Primärprävention wird die Vermeidung von Knochenbrüchen bei Patienten ohne vorangegangene Fragilitätsfrakturen verstanden. Für die Primärprävention von osteoporotischen Brüchen ist auch für die Allgemeinbevölkerung die Datenlage limitiert, da in den meisten Interventionsstudien die Mehrzahl der Studienteilnehmer eine prävalente Fraktur aufwies und es sich somit bei der Therapie um eine Sekundärprävention handelte. Für Patienten mit CKD G4–5 stehen aktuell keine Daten zur Effektivität von Osteoporosetherapien für die Primärprävention zur Verfügung. Die neue österreichische Leitlinie orientiert sich an den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung. Da der FRAX-Algorithmus das wahre Fraktur-Risiko bei CKD-Patienten wahrscheinlich etwas unterschätzt, entspricht dies einem eher konservativen Therapiezugang. Bei hohem Risiko (FRAX-Score: 10-Jahres-Frakturrisiko > 20 % für eine „major osteoporotic fracture“ [MOF] oder > 5 % für eine Hüftfraktur [HF]) wird empfohlen, eine Osteoporosetherapie mit dem Patienten zu besprechen und gegebenenfalls auch einzuleiten.<sup>4</sup>

## Spezifische Therapie der Osteoporose bei CKD

Patienten mit CKD können sowohl erhöhte als auch erniedrigte Knochenumsatzraten aufweisen. Vom pathophysiologischen Gesichtspunkt erscheint es sinnvoll, Patienten mit erhöhtem Knochenstoffwechsel mit antiresorptiven (antikatabolen) Therapien zu behandeln. Umgekehrt könnten Patienten mit niedrigem Knochenstoffwechsel eher von einer osteosanabolen Therapie profitieren. Ob eine antiresorptive Therapie bei CKD-Patienten mit niedrigem Knochenstoffwechsel aber dennoch Vorteile bezüglich Frakturprävention bringen kann, wird in Expertengruppen aktuell kontroversiell diskutiert.

Sämtliche Evidenz bezüglich Senkung des Frakturrisikos durch verschiedene medikamentöse Osteoporosetherapien bei Patienten mit CKD-MBD im Stadium G3–5 stammt aus Post-hoc-Analysen von Phase-III-Studien, mit den entsprechenden Einschränkungen bezüglich ihrer

**Tab.:** Wirksamkeit und Sicherheit von spezifischen Osteoporose Therapien bei CKD

Medikament	renale Retention	Wirksamkeit bei mittelgradiger CKD (post hoc bei postmenopausalen Frauen)	klinische Studien bei fortgeschrittener CKD	Sicherheit/Risiken	Kommentare
Bisphosphonate: Alendronat Ibandronat Risedronat Zoledronat	Ja	Frakturen ↓	BMD ↑	<b>Hypokalzämie</b> (insbes. i. v.), Ösophagitis (p. o.) Nephrotoxizität (i. v.) sehr selten: atypische Frakturen, Kieferknochen-Nekrose KI: CrCl < 35–30 ml/min	Euvolämie Infusionsgeschwindigkeit GFR-Grenzen
Denosumab	Nein	Frakturen ↓	BMD ↑	<b>Hypokalzämie</b> , sehr selten: atypische Frakturen, Kieferknochen-Nekrose	Rebound-Effekt nach Absetzen
Raloxifen	Nein	Frakturen ↓	BMD ↑	venöse Thromboembolien, Hitzewallungen	Risikoreduktion für Brustkrebs Frakturdeklaration nur für vertebrale Frakturen gezeigt
Hormon-Ersatz-Therapie (Östrogen ± Gestagen)	Nein	keine Daten	keine Daten	Mamma-Karzinom, venöse Thromboembolien, ischämischer Insult	unklares Nutzen-Risiko-Verhältnis bei CKD
Teriparatid	Nein	Frakturen ↓	BMD ↑	Blutdrucksenkung	Therapiedauer max. 24 Monate, antiresorptive Anschlusstherapie
Romosozumab	unwahrscheinlich	keine Daten	BMD ↑	<b>Hypokalzämie</b> , kardiovaskuläres Risiko bei CKD 4–5 unklar	Therapiedauer max. 12 Monate; antiresorptive Anschlusstherapie

Aussagekraft. Für alle Therapien gilt, dass der Kalzium- und Vitamin-D-Status vor Beginn einer Osteoporose-Therapie überprüft und dass bei Mangel substituiert werden sollte, um eine klinisch relevante Hypokalzämie zu vermeiden. Ein unkontrollierter Hyperparathyreoidismus sollte ebenfalls vor der Einleitung einer Osteoporose-Therapie ausreichend behandelt sein. Antiresorptive Medikamente können bei fortgeschrittener CKD eine iatrogene Hypokalzämie induzieren (**Tab.**)

Bei Patienten mit CKD wird die Behandlung der Osteoporose empfohlen:

- Falls eine Hypokalzämie vorliegt, sollte diese vor Beginn einer medikamentösen Osteoporose-Therapie ausgeglichen werden.
- Bei Patienten mit CKD G1–G2 mit Osteoporose und/oder hohem Frakturrisiko gemäß FRAX (MOF > 20 %, HF > 5 %) wird ein therapeutisches Management wie für die Allgemeinbevölkerung empfohlen.
- Bei Patienten mit CKD G3–G5D und laborchemischen Zeichen einer CKD-MBD sollte diese wie oben angeführt unter entsprechender Laborkontrolle behandelt werden.
- Bei Patienten mit CKD G3b mit PTH im Normbereich und Osteoporose und/oder

hohem Frakturrisiko gemäß FRAX (MOF > 20 %, HF > 5 %) wird ebenso eine Behandlung wie für die Allgemeinbevölkerung empfohlen.

- Bei Patienten mit CKD G4–5 und Fragilitätsfrakturen (Sekundärprävention) sollte eine Osteoporose-Therapie eingeleitet werden.
- Bei Patienten mit CKD G4–5 mit hohem Fraktur-Risiko gemäß FRAX (MOF > 20 %, HF > 5 %) sollte eine Osteoporose-Therapie erwogen und gegebenenfalls auch eingeleitet werden.
- Nach Einleitung einer antiresorptiven Therapie bei Patienten mit CKD G4–5 sollte innerhalb der ersten 1–2 Wochen eine Kalziumkontrolle erfolgen.

### Physikalisch-rehabilitative Maßnahmen

Nephrologische Patienten können neben Osteopenie bzw. Osteoporose zahlreiche weitere Krankheitsfolgen aufweisen, wie Malnutrition, Sarkopenie, Frailty, urämische Myopathie und Neuropathie, chronische Entzündung, Fatigue, Inaktivität sowie Komorbiditäten (Diabetes, koronare Herzerkrankung, Arthrose und kognitiven Abbau). Diese Folgeerscheinungen bewirken beispielsweise Dekonditionierung,

erhöhtes Sturzrisiko und die Unfähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens (ATLs) selbstständig durchzuführen. Weiters steht Inaktivität in engem Zusammenhang mit raschem Verlust der GFR und exzessiver Mortalität, deshalb gilt es die oben genannten Folgeerscheinungen rehabilitativ zu beeinflussen.

### Zusammenfassung

Osteoporose und ein erhöhtes Knochenbruchrisiko sind sehr häufige Folgen der CKD. Das individuelle Frakturrisiko wird mit FRAX zwar unterschätzt, dennoch sollte dieser Risikorechner bei jedem Patienten im Sinne einer Primärprävention angewendet werden. Bei einer CKD G1–G2 wird die Behandlung der Osteoporose wie für die Allgemeinbevölkerung empfohlen. Ab einem Stadium G3 (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ist die Osteoporose Therapie im Kontext von Faktoren wie PTH im Normbereich oder laborchemisch Zeichen einer CKD-MBD zu beurteilen. ■

Die Vollpublikation der österreichischen Leitlinie Diagnose und Therapie der Osteoporose bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz folgt im Sommer 2022.

- 1 Muschitz C et al., Osteoporos Int 2021; 33: 637–47
- 2 Ferreira AC et al., Calcif Tissue Int 2021; 108(4): 528–38
- 3 <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=de>
- 4 <https://www.arzneiundvernunft.at/DE/Thema/Osteoporose1.aspx>