



Diagnose und Therapie der Osteoporose bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

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)

Daniel Cejka · Robert Wakolbinger-Habel · Emanuel Zitt · Astrid Fahrleitner-Pammer · Karin Amrein · Hans Peter Dimai · Christian Muschitz

Eingegangen: 4. Juli 2022 / Angenommen: 9. November 2022
 © Der/die Autor(en) 2022, korrigierte Publikation 2022

Zusammenfassung

Definition und Epidemiologie

- Chronische Niereninsuffizienz („chronic kidney disease“ [CKD]): Abnormität der Nierenstruktur oder Nierenfunktion für länger als 3 Monate. Stadieneinteilung der CKD anhand GFR und Albuminurie (not graded).
- Osteoporose: Erkrankung des Skeletts (verminderte Knochenmasse, Störung der Mikroarchitektur) mit erhöhtem Knochenbruchrisiko. Bei einem T-Score $\leq -2,5$ liegt definitionsgemäß eine Osteoporose vor.

Bei Auftreten einer Fraktur nach inadäquatem Trauma liegt, unabhängig vom T-Score, eine manifeste Osteoporose vor (not graded).

- Die Prävalenz von Osteoporose und osteoporotischen Frakturen sowie die CKD nehmen weltweit zu (not graded).

Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)

- Definition des CKD-MBD-Syndroms: Störung des Kalzium-, Phosphat-, Vitamin-D- und Parathormon (PTH)-Haushalts sowie renale Osteodystrophie und vaskuläre Kalzifikation (not graded).

D. Cejka
 Abteilung für Innere Medizin III, Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Transplantationsmedizin, Rheumatologie, Akutgeriatrie, Ordensklinikum Linz – Krankenhaus der Elisabethinen, Fadingerstr. 1, 4020 Linz, Österreich
daniel.cejka@ordensklinikum.at

R. Wakolbinger-Habel
 Department of Physical and Rehabilitation Medicine (PRM), Vienna Healthcare Group – Clinic Donaustadt, Langobardenstr. 122, 1220 Wien, Österreich
robert.wakolbinger-habel@meduniwien.ac.at

E. Zitt
 Department of Internal Medicine 3 (Nephrology and Dialysis), Feldkirch Academic Teaching Hospital, Feldkirch, Österreich

Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch, Österreich
 Agency for Preventive and Social Medicine (aks), Bregenz, Österreich
emanuel.zitt@lkhf.at

A. Fahrleitner-Pammer · K. Amrein · H. P. Dimai
 Division of Endocrinology and Diabetology, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich

A. Fahrleitner-Pammer
astrid.fahrleitner@medunigraz.at

K. Amrein
karin.amrein@medunigraz.at

H. P. Dimai
hans.dimai@medunigraz.at

C. Muschitz
 Medical Department II – VINFORCE, St. Vincent Hospital Vienna (Barmherzige Schwestern Krankenhaus Wien), Stumpergasse 13, 1060 Wien, Österreich
christian.muschitz@bhs.at

- Knochenstoffwechsel bei renaler Osteodystrophie: gesteigerter, normaler oder verminderter Knochenumbau möglich (not graded).
- Regelmäßige Laborkontrollen von Kalzium, Phosphat, alkalischer Phosphatase, PTH und 25-OH-Vitamin D mit Kontrollintervall je nach CKD-Stadium werden empfohlen (2C).
- Therapieziele bei CKD-MBD:
 - Hyperkalzämie vermeiden (1C)
 - Erhöhtes Phosphat in Richtung Normalbereich senken (2C)
 - PTH im Normbereich bis leicht erhöht halten (2D)
 - Vitamin-D-Mangel vermeiden bzw. beheben (1C)

Diagnostik und Risikostratifizierung der Osteoporose bei CKD

- Densitometrie (mittels Dual Energy X-ray Absorptiometry [DXA]): Niedriger T-Score korreliert in allen Stadien der CKD mit höherem Frakturrisiko (not graded).
 - Verdopplung des Frakturrisikos pro Abnahme des T-Scores um 1 Einheit (not graded).
 - T-Score > -2,5 schließt eine Osteoporose nicht aus (not graded).
 - Falsch-hohe LWS-KMD-Messergebnisse können unter anderem bei aortaler Verkalkung, degenerativen Wirbelsäulenveränderungen (Osteophyten) oder bei bereits eingebrochenen Wirbelkörpern vorkommen (not graded).
- FRAX: Anwendung in allen CKD-Stadien orientierend möglich (1C).
- Knochenstoffwechsellmarker: Bestimmung in Einzelfällen zum Therapiemonitoring (2D).
- Knochenbiopsie: In Einzelfällen, insbesondere bei CKD G5 (eGFR < 15 ml/min/1,73 m²) und CKD G5D (Dialyse) erwägen (2D).

Spezifische Therapie der Osteoporose bei CKD

- Hypokalziämie vor Einleitung einer spezifischen Osteoporosetherapie ausgleichen (1C)
- Bei CKD G1–G2 (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²): Behandlung der Osteoporose wie für die Allgemeinbevölkerung empfohlen (1A).
- Bei CKD G3–G5D (eGFR < 60 ml/min/1,73 m² bis Dialysestadium): primär Behandlung der laborchemischen Zeichen einer CKD-MBD (2C).
- Bei CKD G3 (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) mit PTH im Normbereich und osteoporotischer Fraktur und/oder hohem Frakturrisiko gemäß FRAX: Behandlung der Osteoporose wie für die Allgemeinbevölkerung empfohlen (2B).
- Bei CKD G4–5 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) und osteoporotischer Fraktur (Sekundärprävention): Osteoporosetherapie individualisiert empfohlen (2C).
- Bei CKD G4–5 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) mit hohem Frakturrisiko (z. B. FRAX-score > 20 % für eine „major osteoporotic fracture“ oder > 5 % für eine Hüftfraktur) ohne osteoporotische Fraktur (Primär-

prävention): Osteoporosetherapie erwägen und ggf. auch einleiten (2D).

- Antiresorptive Behandlung bei CKD G4–5 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²): Kalziumkontrolle 1 bis 2 Wochen nach Therapiebeginn (1C).

Physikalisch-rehabilitative Maßnahmen

- Krafttraining großer Muskelgruppen dreimal wöchentlich (1B).
- Ausdauertraining viermal wöchentlich 40 min (1B).
- Koordinationstraining/Balanceübungen dreimal wöchentlich (1B).
- Beweglichkeitsübungen drei- bis siebenmal wöchentlich (1B).

Schlüsselwörter Osteoporose · Chronische Niereninsuffizienz · Therapie · Fraktur · FRAX

Diagnosis and treatment of osteoporosis in patients with chronic kidney disease
Joint guidelines of the Austrian Society for Bone and Mineral Research (ÖGKM), the Austrian Society of Physical and Rehabilitation Medicine (ÖGPMR) and the Austrian Society of Nephrology (ÖGN)

Summary

Definition and epidemiology

- Chronic kidney disease (CKD): abnormalities of kidney structure or function, present for over 3 months. Staging of CKD is based on GFR and albuminuria (not graded).
- Osteoporosis: compromised bone strength (low bone mass, disturbance of microarchitecture) predisposing to fracture. By definition, osteoporosis is diagnosed if the bone mineral density T-score is ≤ -2.5. Furthermore, osteoporosis is diagnosed if a low-trauma (inadequate trauma) fracture occurs, irrespective of the measured T-score (not graded).
- The prevalence of osteoporosis, osteoporotic fractures and CKD is increasing worldwide (not graded).

Pathophysiology, diagnosis and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)

- Definition of CKD-MBD: a systemic disorder of mineral and bone metabolism due to CKD manifested by either one or a combination of the following: abnormalities of calcium, phosphorus, PTH, or vitamin D metabolism; renal osteodystrophy; vascular calcification (not graded).
- Increased, normal or decreased bone turnover can be found in renal osteodystrophy (not graded).
- Depending on CKD stage, routine monitoring of calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, PTH and 25-OH-vitamin D is recommended (2C).
- Recommendations for treatment of CKD-MBD:

- Avoid hypercalcemia (1C).
- In cases of hyperphosphatemia, lower phosphorus towards normal range (2C).
- Keep PTH within or slightly above normal range (2D).
- Vitamin D deficiency should be avoided and treated when diagnosed (1C).

Diagnosis and risk stratification of osteoporosis in CKD

- Densitometry (using dual X-ray absorptiometry, DXA): low T-score correlates with increased fracture risk across all stages of CKD (not graded).
- A decrease of the T-score by 1 unit approximately doubles the risk for osteoporotic fracture (not graded).
- A T-score ≥ -2.5 does not exclude osteoporosis (not graded).
- Bone mineral density of the lumbar spine measured by DXA can be increased and therefore should not be used for the diagnosis or monitoring of osteoporosis in the presence of aortic calcification, osteophytes or vertebral fracture (not graded).
- FRAX can be used to aid fracture risk estimation in all stages of CKD (1C).
- Bone turnover markers can be measured in individual cases to monitor treatment (2D).
- Bone biopsy may be considered in individual cases, especially in patients with CKD G5 (eGFR < 15 ml/min/1.73 m²) or CKD 5D (dialysis).

Specific treatment of osteoporosis in patients with CKD

- Hypocalcemia should be treated and serum calcium normalized before initiating osteoporosis therapy (1C).
- CKD G1–G2 (eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m²): treat osteoporosis as recommended for the general population (1A).
- CKD G3–G5D (eGFR < 60 ml/min/1.73 m² to dialysis): treat CKD-MBD first before initiating osteoporosis treatment (2C).
- CKD G3 (eGFR 30–59 ml/min/1.73 m²) with PTH within normal limits and osteoporotic fracture and/or high fracture risk according to FRAX: treat osteoporosis as recommended for the general population (2B).
- CKD G4–5 (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) with osteoporotic fracture (secondary prevention): Individualized treatment of osteoporosis is recommended (2C).
- CKD G4–5 (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) and high fracture risk (e.g. FRAX score $> 20\%$ for a major osteoporotic fracture or $> 5\%$ for hip fracture) but without prevalent osteoporotic fracture (primary prevention): treatment of osteoporosis may be considered and initiated individually (2D).
- CKD G4–5D (eGFR < 30 ml/min/1.73 m² to dialysis): Calcium should be measured 1–2 weeks after initiation of antiresorptive therapy (1C).

Physical medicine and rehabilitation

- Resistance training prioritizing major muscle groups thrice weekly (1B).
- Aerobic exercise training for 40 min four times per week (1B).
- Coordination and balance exercises thrice weekly (1B).
- Flexibility exercise 3–7 times per week (1B).

Keywords Osteoporosis · Chronic kidney disease · Therapy · Fracture · FRAX

Präambel

Aus Gründen der einfacheren Lesbarkeit wird in dieser Leitlinie durchgehend die maskuline Form verwendet, es sind aber ausdrücklich alle Geschlechter inkludiert.

Diese Leitlinie richtet sich primär an niedergelassene Ärzte, die Patienten mit Osteoporose und chronischer Niereninsuffizienz betreuen. Der Schwerpunkt der Leitlinie liegt daher auf der Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ohne Nierenersatztherapie (ohne Dialyse oder Nierentransplantation). Das Ziel der Leitlinie ist es, eine alltagstaugliche, praxisrelevante Anleitung zum Management dieser Patienten bereitzustellen.

Nomenklatur der Empfehlungen

Not graded Eine Zuteilung von Evidenzlevel und Evidenzgrad ist nicht möglich oder sinnvoll, wie etwa bei Begriffsdefinitionen

Empfehlungslevel Level 1: Empfehlung. Die meisten Patienten sollten so behandelt werden.

Level 2: Vorschlag. Individualisiertes Vorgehen für Patienten.

Level 3: Nicht empfohlen. Von dieser Behandlung wird abgeraten.

Evidenzgrad Grad A: hoch. Zum Beispiel mehrere randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien verfügbar

Grad B: mittelgradig. Zum Beispiel einzelne kontrollierte Phase-III-Studie oder mehrere prospektive Interventionsstudien verfügbar

Grad C: niedrig – z. B. Korrelationsstudien, Registerdaten verfügbar

Grad D: sehr niedrig – z. B. Fallserien, pathophysiologische Überlegungen, Expertenmeinung

Definitionen und Epidemiologie

Definition der chronischen Niereninsuffizienz – „chronic kidney disease“ (CKD)

Die CKD ist definiert als eine Abnormität der Nierenstruktur oder Nierenfunktion, die für länger als 3 Mo-

Tab. 1 Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz („chronic kidney disease“ [CKD]). (Adaptiert nach [1])

GFR-Kategorie		
G1	≥ 90	ml/min/1,73 m ²
G2	60–89	
G3a	45–59	
G3b	30–44	
G4	15–29	
G5	< 15	
Albuminurie-Kategorie (UACR)		
A1	< 30	mg/g
A2	30–300	
A3	> 300	

GFR glomeruläre Filtrationsrate, *UACR* Urin Albumin/Kreatinin-Ratio

nate besteht [1]. Die Stadieneinteilung der CKD erfolgt anhand der exkretorischen Nierenfunktion (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR]) sowie Albuminurie (Tab. 1).

Definition der Osteoporose

Osteoporose ist eine Erkrankung des Skeletts, welche durch eine verminderte Knochenmasse sowie durch Störungen der Knochenmikroarchitektur zu einem erhöhten Knochenbruchrisiko führt [2]. Die am weitesten verbreitete Methode zur Bestimmung der Knochenmineraldichte (KMD) ist die Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA), deren Ergebnis als T-Score (dimensionslos) ausgedrückt wird. Der T-Score ist die geschlechtsspezifisch angegebene Standardabweichung der gemessenen KMD vom Normwert gesunder, junger Erwachsener. Bei einem T-Score von -2,5 oder darunter liegt laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) definitionsgemäß eine Osteoporose vor. Zu beachten ist jedoch, dass etwa die Hälfte aller osteoporotischen Frakturen (Knochenbrüche ohne adäquates mechanisches Trauma) bei Patienten mit einem T-Score > -2,5 auftreten [3, 4]. Auch bei Patienten mit einem T-Score > -2,5 kann daher eine Osteoporose vorliegen. Bei Patienten mit Fraktur nach inadäquatem Trauma liegt unabhängig vom T-Score eine manifeste Osteoporose vor.

Epidemiologie der CKD und Osteoporose

Aufgrund der steigenden Lebenserwartung nimmt die Prävalenz chronischer Erkrankungen in vielen Ländern der sog. westlichen Welt stetig zu.

Die CKD (alle Stadien) betrifft knapp 10% der Weltbevölkerung mit steigender Prävalenz [5]. 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 [6].

Osteoporose ist ebenfalls häufig: Jedes Jahr treten weltweit etwa 9 Mio. osteoporotische Frakturen auf, davon sind ca. 1,6 Mio. hüftnahe Frakturen [7]. In Österreich kommt es zu etwa 92.000 osteoporotischen Frakturen pro Jahr, etwa 16.000 davon sind hüftnahe Frakturen [8]. In Österreich ist die altersstandardisierte Hüftfrakturinzidenz seit etwa 2005 erfreulicherweise rückläufig, aufgrund der demografischen Entwicklung mit zunehmendem Durchschnittsalter der Bevölkerung ist die Prävalenz der Hüftfrakturen in den letzten 10 Jahren jedoch unverändert hoch [9].

Eine häufige Komplikation der chronischen Niereninsuffizienz ist die Störung des Mineral- und Knochenstoffwechsels, genannt „chronic kidney disease – mineral and bone disorder“ (CKD-MBD) [10], sodass die Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz an diese pathophysiologischen Vorgänge angepasst werden sollte.

Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)

Die Regulation des Knochen- und Mineralstoffwechsels hängt entscheidend von der Kontrolle der Kalzium- und Phosphathomöostase ab. Die Hormone Parathormon (PTH), Calcitriol (1,25(OH)2D3), Calcidiol (25(OH)D3) und FGF23 regulieren den Kalzium- und Phosphathaushalt 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. Daraus ergibt sich, dass Nierenfunktionsstörungen zu gravierenden Veränderungen im Mineral- und Knochenstoffwechsel führen [11]. Das klinische Syndrom, welches die biochemischen Veränderungen des Mineralstoffwechsels (Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, Hyperparathyreoidismus, Calcitriolmangel, erhöhte FGF23-Konzentration), die histologischen Knochenveränderungen

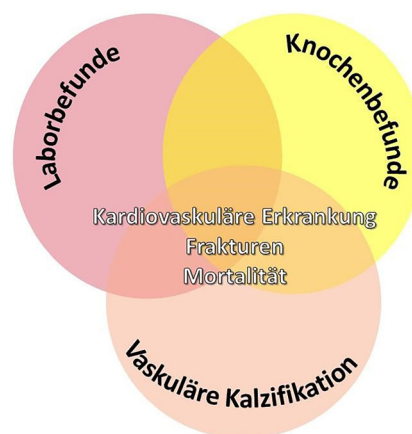
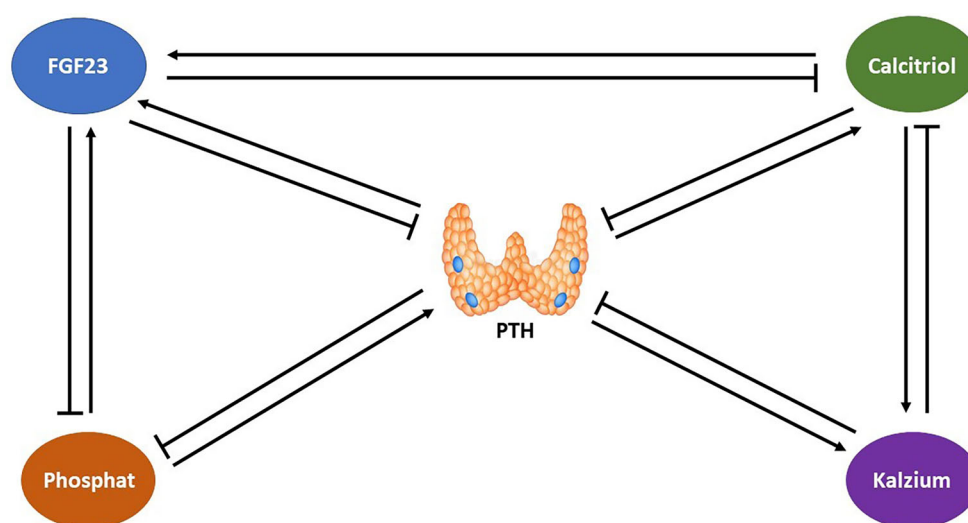


Abb. 1 Das Spektrum der CKD-MBD. (Adaptiert nach [10])

Abb. 2 Regulation von Kalzium und Phosphat durch Parathormon (PTH), Calcitriol und FGF23



gen (zusammenfassend als „renale Osteodystrophie“ bezeichnet), Knochenfrakturen sowie vaskuläre und valvuläre Verkalkungen umfasst, wird unter dem Begriff „CKD-MBD“ (Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder) zusammengefasst (Abb. 1, [10]). Insbesondere vaskuläre [12, 13] und valvuläre [14] Kalzifizierung sind direkt mit einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie einer exzessiv erhöhten Gesamtmortalität assoziiert [15–18].

Pathophysiologie

In der Pathogenese der CKD-MBD kommt es mit abnehmender Nierenfunktion adaptiv als früheste Veränderung zu einer Erhöhung der FGF23 („fibroblast growth factor 23“)-Konzentration und zur Abnahme der funktionellen renalen Masse. Daraus resultiert eine reduzierte Synthese von Calcitriol (hormonell aktives Vitamin D), wodurch die intestinale Kalziumaufnahme abnimmt und die Serumkalziumkonzentration abfallen würde. Dies wiederum stimuliert die Synthese und Freisetzung von PTH. Der resultierende Hyperparathyreoidismus bewirkt einen erhöhten Knochenumsatz und steigert die Knochenresorption, stimuliert gleichzeitig auch die renale Calcitriolbildung. Diese Mechanismen zielen auf eine Normalisierung der Serumkalziumkonzentration ab. Erhöhtes FGF23 (vorwiegend von Osteozyten und Osteoblasten sezerniert) und PTH fördern die renale Phosphatexkretion, wodurch sowohl für Kalzium als auch für Phosphat normale Serumkonzentrationen in der Regel bis in das CKD-Stadium 4 aufrechterhalten werden können [19, 20]. Trotz synergistischer Effekte von PTH und FGF23 auf die renale Phosphatexkretion unterscheiden sie sich durch ihre gegenteilige Wirkung auf die Calcitriolsynthese: FGF23 inhibiert, PTH stimuliert die Calcitriolsynthese.

Kalzium und Calcitriol üben ihre Wirkung auf die Nebenschilddrüse über spezifische Rezeptoren aus:

den membranständigen Ca-sensing-Rezeptor (CaSR) und den als Transkriptionsfaktor wirkenden nukleären Vitamin-D-Rezeptor (VDR). Bei Hypokalzämie kommt es CaSR-vermittelt innerhalb von Sekunden bis Minuten zur Freisetzung von gespeichertem PTH, im Fall erhöhter Kalziumwerte sinkt die PTH-Sekretion. Bei länger bestehender niedriger Kalziumkonzentration wird die PTH-Synthese gesteigert, eine erhöhte Kalziumkonzentration führt zur Reduktion der PTH-Synthese [21]. Der CaSR ist auch der Phosphatsensor der Nebenschilddrüsenzelle. Bei Hyperphosphatämie wird die Aktivität des CaSR gehemmt, wodurch sich die phosphatinduzierte gesteigerte PTH-Sekretion erklären lässt [22]. Im Gegensatz zu Kalzium und Phosphat bindet Calcitriol an den VDR, der dessen Wirkung über die verminderte Transkription des *PTH-Gens* und eine reduzierte PTH-Synthese vermittelt. In den CKD-Stadien 4 und 5 gelingt keine adäquate Kontrolle mehr. Trotz gesteigerter FGF23- und PTH-Sekretion kommt es zu erhöhter Serumphosphatkonzentration und signifikant vermindertem Calcitriolspiegel. Bei fortgeschrittener CKD-MBD resultiert aus der Kalzium- und Calcitriolreduktion sowie der Hyperphosphatämie eine Nebenschilddrüsenhyperplasie. In weiterer Folge entwickelt sich ein renaler sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT) [23, 24]. Die Abb. 2 fasst die Beziehungen der entscheidenden Regulationsparameter Kalzium, Phosphat, Calcitriol, FGF23 und PTH zusammen.

Renale Osteodystrophie

Aufgrund der geschilderten pathophysiologischen Vorgänge würde bei Patienten mit fortgeschrittener CKD eine hohe Prävalenz an sHPT mit damit einhergehendem gesteigertem Knochenumbau erwartet werden. Tatsächlich jedoch hat sich das histomorphometrische Spektrum 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 Diabetesprävalenz und exzessive Kalzium- und Calcitriolsubstitution werden ursächlich vermutet [25–27]. Die Kenntnis der unterschiedlichen Ausprägungen der renalen 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 Brüchigkeit. Der Knochenumbau betrifft sowohl den trabekulären als auch den kortikalen Knochen. Beide 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), welche insbesondere in den langen Röhrenknochen die Knochenbrüchigkeit stark erhöht. Bei ausgeprägtem Mangel an Vitamin D kann es auch zu einer Mineralisationsstörung (Osteomalazie) kommen.

Labordiagnostik

Die Routinelabordiagnostik der CKD-MBD umfasst die Bestimmung der Serumkonzentrationen von Kalzium, Phosphat, Calcidiol [25(OH)D], PTH und alkalischer Phosphatase neben den zur CKD-Diagnostik üblichen Serum- und Harnparametern. Zu beachten ist, dass die alkalische Phosphatase nur bei Patienten ohne Lebererkrankung für die CKD-MBD-Diagnostik verwertbar ist. Eine Alternative ist hier die Bestimmung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase. Die Bestimmung von FGF-23 ist zwar pathophysiologisch interessant, hat aber noch keinen Einzug in die Routinediagnostik gefunden. Die Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)-CKD-MBD-Leitlinien empfehlen ab dem CKD-Stadium G3 die regelmäßige Kontrolle dieser Parameter [10], wobei sich die Untersuchungsintervalle mit zunehmender Nierenfunktionseinschränkung verkürzen (Tab. 2).

Grundsätzlich wird empfohlen, dass Therapieentscheidungen auf Trends von Laborparametern und nicht auf Einzelwerten beruhen sollen und die Gesamtheit der vorliegenden Befunde zu Störungen

Tab. 2 Empfohlene Laboruntersuchungsintervalle nach CKD-Stadium [10]

	Kalzium	Phosphat	PTH	AP	Calcidiol [25(OH)D]
G3	6–12 Monate	6–12 Monate	6–12 Monate	Einmalig	Jährlich ^a
G4	3–6 Monate	3–6 Monate	6–12 Monate	6–12 Monate	Jährlich ^a
G5	1–3 Monate	1–3 Monate	3–6 Monate	6–12 Monate	Jährlich ^a

PTH Parathormon, AP alkalische Phosphatase
^aWiederholt je nach Ausgangswert und Intervention (Supplementation)

Tab. 3 Empfohlene Laborzielbereiche nach CKD-Stadium [10]

	CKD G3–G5	Dialyse (CKD 5D)
Phosphat	Erhöhtes Phosphat in Richtung Normalbereich senken	Erhöhtes Phosphat in Richtung Normalbereich senken
Kalzium	Hyperkalzämie vermeiden	Hyperkalzämie vermeiden
PTH	Für CKD G4 und G5 im Normbereich bis leicht erhöht	Zwischen dem 2- und dem 9fachen des oberen Normbereichs des jeweiligen verwendeten PTH-Assays
Calcidiol [25(OH)D]	Vermeiden eines Vitamin-D-Mangels Ziel-25(OH)D 20–40 ng/ml	Vermeiden eines Vitamin-D-Mangels Ziel-25(OH)D 20–40 ng/ml

CKD „chronic kidney disease“, PTH Parathormon

des Kochen- und Mineralstoffwechsels gemeinsam berücksichtigt werden soll [10]. Die Tab. 3 fasst die aktuell gültigen Zielbereiche für die Laborparameter zusammen.

Therapie der CKD-MBD

Bislang ist nicht gesichert, ob eine Verbesserung der biochemischen Parameter auch zu einem verbesserten Patienten-Outcome führt. Die Therapieempfehlungen sind daher aktuell als Best-practice-Empfehlungen anzusehen. Um die oben genannten laborchemischen Ziele (Tab. 3) zu erreichen, können folgende Interventionen angewendet werden:

Phosphatrestriktion und Phosphatbinder

Der exakte Schwellenwert, dessen Überschreiten zu einem signifikant erhöhten kardiovaskulären Risiko führt, ist nicht definitiv bekannt und variiert in den Beobachtungsstudien zwischen 1,6 und 2,3 mmol/l (e. g. [15]). Die internationalen KDIGO-Leitlinien empfehlen, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Hyperphosphatämie die Serumphosphatwerte „in Richtung Normbereich“ zu senken, ohne dass definierte Zielkonzentrationen angegeben werden [10].

Die Therapie der Hyperphosphatämie umfasst im Wesentlichen eine diätetische Phosphatrestriktion und die Gabe von Phosphatbindern, bei Dialysepatienten zusätzlich die Phosphatelimination mittels effizienter Dialyse.

Eine diätetische Phosphatrestriktion ist zwangsläufig auch mit einer Einschränkung der oralen Eiweißzufuhr verbunden, da eiweißreiche Nahrung die Hauptquelle der diätetischen Phosphatzufuhr darstellt [28]. Eine reduzierte Eiweißzufuhr kann bei fortgeschrittener CKD aber zu Malnutrition führen, was wiederum mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist [29, 30]. Eine Möglichkeit der proteinunabhängigen Phosphateinschränkung besteht darin, Fertiggerichte und Getränke mit phosphathaltigen Zutaten zu vermeiden [31, 32]. Im Gegensatz zu den natürlichen Phosphatquellen wie Fleisch und Milchprodukte erfolgt hierbei

eine alleinige Phosphatzufuhr ohne energiereichen Eiweißanteil. Eine weitere Option besteht darin, Eiweißquellen mit niedrigem Phosphat/Protein-Verhältnis (v. a. pflanzliche Eiweiße, z. B. Hülsenfrüchte) zu bevorzugen [33].

Orale Phosphatbinder vermindern die intestinale Phosphatresorption und können so die Serumphosphatwerte senken. Bei Patienten im CKD-Stadium G3–5 kann durch eine Phosphatbindertherapie die Serumphosphatkonzentration wenig bis gar nicht gesenkt werden (e. g. [34]). Bei Patienten im CKD-Stadium 3–4 konnte bislang auch kein Vorteil einer Phosphatbindertherapie bezüglich kardiovaskulärer Surrogatendpunkte (z. B. Progression von Gefäßverkalkung oder Gefäßsteifigkeit) gezeigt werden [35, 36]. Eine Phosphatbindertherapie ist daher im CKD-Stadium 3 und 4 nicht indiziert. Bei Patienten im CKD-Stadium 5 mit deutlich erhöhten Serumphosphatwerten bzw. bei Dialysepatienten (CKD 5D) ist in den meisten Fällen eine Phosphatbindertherapie notwendig und effektiv, um die Serumphosphatspiegel im aktuell empfohlenen Bereich zu halten. Auch bei Dialysepatienten fehlt jedoch der definitive Wirksamkeitsnachweis einer Phosphatbindertherapie bezüglich Senkung von kardiovaskulären Ereignissen oder Mortalität.

Aktuell verfügbare Phosphatbinder sind: Kalziumkarbonat, Kalziumazetat, Aluminiumhydroxid, Sevelamerkarbonat, Lanthankarbonat, Magnesium-/Kalziumkarbonat, Magnesiumkarbonat/Kalziumazetat, Eisenzitat und Sucroferric Oxyhydroxid. Derzeit kann keiner der verfügbaren Phosphatbinder per se favorisiert werden, weil keine Daten existieren, die eine bewiesene Überlegenheit eines Phosphatbinders oder einer Phosphatbinderklasse hinsichtlich relevanter klinischer Parameter belegen.

Vitamin-D-Therapie

Ein Vitamin-D-Mangel [$25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/ml}$] stellt bei Patienten mit moderat bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion (CKD-Stadium G3–4) eine mögliche Ursache eines sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) dar, sodass eine Spiegelbestimmung und ggf. Substitution (meist mit Vitamin D_3 /Cholecalciferol) in dieser Konstellation empfohlen werden [10]. Während in frühen Stadien einer CKD ein sHPT erfolgreich mit nativem Vitamin D therapiert werden kann, ist der Nutzen einer solchen Substitution für den Knochen- und Mineralstoffwechsel in sehr späten Stadien inklusive Dialysepflichtigkeit (CKD G5 und G5D) begrenzt. Der Erfolg einer Supplementierung mit nativem Vitamin D im Hinblick auf die Erhöhung der $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentration und eine damit einhergehende PTH-Senkung wird in einer großen rezenten Metaanalyse bisheriger randomisiert kontrollierter Studien bestätigt [37]. Eine ausreichende Dosierung und adäquate Therapiedauer sind Voraussetzung für das Erreichen und Aufrechterhalten eines suffizienten Vitamin-D-Spiegels [38]. Zur Beeinflus-

sung des sHPT dürfte bei CKD-Patienten eine höhere $25(\text{OH})\text{D}$ -Zielkonzentration als $> 20 \text{ ng/ml}$ wie in der Allgemeinbevölkerung anzustreben sein, vermutlich im Bereich von $40\text{--}50 \text{ ng/ml}$ [39–41]. Aktuell existiert für CKD-Patienten keine spezielle Dosierungsempfehlung. Die Expertenmeinung dieser Arbeitsgruppe ist daher, bei Nachweis einer Vitamin-D-Insuffizienz täglich $3000\text{--}4000 \text{ IE}$ (oder wöchentlich $20.000\text{--}30.000 \text{ IE}$, je nach verfügbarem Präparat) zu verabreichen mit Kontrolle von $25(\text{OH})\text{D}$, PTH, Kalzium und Phosphat nach 8 bis 12 Wochen. Bei Erreichen einer suffizienten $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentration empfehlen wir, in halber Dosierung fortzufahren. Falls dies bezüglich des Vitamin-D-Spiegels unzureichend sein sollte, empfehlen wir, die Initialdosis fortzuführen oder bei gesicherter Adhärenz unter regelmäßiger Laborkontrolle zu erhöhen [38].

Die Behandlung des sHPT mit Calcitriol ($1,25\text{-OH}_2\text{-D}$) oder Vitamin-D-Analoga (Paricalcitol, Alfacalcidol) im Prädialysestadium (CKD G3–G5) sollte erst bei progredientem oder schwerem sHPT erfolgen [10]. Dies betrifft in der Praxis v. a. das Stadium CKD 5. Bei Dialysepatienten (Stadium G5D) mit Notwendigkeit zur PTH-senkenden Therapie stellen Calcitriol oder Vitamin-D-Analoga hingegen als Monotherapie oder in Kombination mit Kalziummimetika eine empfohlene Therapieoption dar [10]. Für keine der verfügbaren Substanzen ist eine gesicherte Überlegenheit hinsichtlich relevanter klinischer Parameter belegt, sodass derzeit die Substanzwahl individualisiert und kostensparend erfolgen kann.

Kalziummimetika

Kalziummimetika sind allosterische Modulatoren des CaSR, die die Empfindlichkeit des Rezeptors gegenüber extrazellulärem Kalzium erhöhen. Daraus resultiert eine verminderte PTH-Sekretion und Hemmung der NSD-Zellproliferation [42–44]. Mit der Reduktion der PTH-Spiegel geht auch eine Senkung der Serumkalzium-, Serumphosphat- und FGF-23-Konzentration einher [45–47]. Derzeit stehen in Österreich zur sHPT-Therapie bei CKD Patienten im Stadium G5D 2 Kalziummimetika zur Verfügung: das täglich oral verabreichte Erstgenerationskalziummimetikum Cinacalcet sowie das parenteral am Ende jeder Hämodialyse applizierte Etelcalcetid als Vertreter der zweiten Generation. Mit beiden Kalziummimetika erreichen mehr Patienten die angestrebten biochemischen Zielwerte, eine anhaltende Kontrolle des sHPT über zumindest 3 Jahre ist für Cinacalcet dokumentiert [48]. Aufgrund der hypokalzämischen Wirkung ist eine regelmäßige Kontrolle der Serumkalziumspiegel notwendig; bei niedrigen Kalziumwerten entsprechend eine Dosisanpassung oder Kombination mit niedrig dosiertem Calcitriol bzw. Vitamin-D-Analogen indiziert. Bei Dialysepatienten besteht auch die Möglichkeit, die Kalziumkonzentration im Dialysat zu erhöhen.

Kalziummimetika sind für Patienten im Stadium CKD 5D (Dialyse), nicht jedoch für Patienten im Sta-

dium CKD 3–5 zugelassen. Bei Nicht-Dialysepatienten sollten Kalziummimetika nur in begründeten Einzelfällen wie etwa bei persistierendem hyperkalzämischem, hypo- bis normophosphatämischem Hyperparathyreoidismus nach erfolgreicher Nierentransplantation verwendet werden („off-label“).

Parathyreoidektomie

Ein medikamentös therapierefraktärer sHPT mit PTH-Werten persistierend >800 – 1000 pg/ml und gleichzeitig bestehender Hyperkalzämie oder Hyperphosphatämie, oder eine Kalziphylaxie mit gleichzeitigem HPT und fehlendem Ansprechen auf Kalziummimetika stellt eine Indikation zur Parathyreoidektomie dar [10, 49], dies betrifft v. a. Dialysepatienten. Durch die Einführung der Kalziummimetika hat die Parathyreoidektomie aber in der Therapie des sHPT stark an Bedeutung verloren. Die fehlende Möglichkeit einer „Feinregulierung“ der PTH-Senkung, die Endgültigkeit des Eingriffs und die oftmals notwendige höher dosierte Kalziumsupplementierung und Vitamin-D-Gabe mit konsekutiv erhöhtem Kalzifizierungsrisiko sind Nachteile dieses operativen Eingriffs.

Diagnostik und Risikostratifizierung der Osteoporose bei CKD

Densitometrie (DXA)

Die Messung der Knochenmineraldichte (KMD) mittels Densitometrie (Dual Energy X-ray Absorptiometry [DXA]) ist die am weitesten verbreitete apparative Methode zur Abschätzung des Knochenbruchrisikos. Die DXA erfolgt meist an der Lendenwirbelsäule (LWS), der Hüfte („hip“) und der Oberschenkelhalsregion („femoral neck“ [FN]). DXA-Messungen des Radius (R) können v. a. bei stark fortgeschrittenen Stadien der Niereninsuffizienz (CKD 4–5) eine gewisse Mehr Aussage bringen, jedoch ist für die Knochendichte des Radius bezüglich Frakturprädiktion die Datenlage gering [50]. Ausgegeben werden die Ergebnisse der DXA entweder als T-Score (dimensionslos, Standardabweichung vom Mittelwert der „peak bone mass“ von jungen Erwachsenen) oder in Gramm pro Quadratmeter (g/cm^2). Definitionsgemäß und unabhängig vom CKD-Stadium besteht ab einem T-Score $<-1,5$ eine Osteopenie, ab einem T-Score $<-2,5$ eine Osteoporose. Eine niedrige Knochendichte ist ein unabhängiger Prädiktor für das Auftreten von Frakturen sowohl in der Allgemeinbevölkerung (e. g. [51]) als auch in allen Stadien der CKD inklusive des dialysepflichtigen Nierenversagens [52–56]. Zur Orientierung kann vereinfacht gesagt werden, dass sich pro Abnahme des T-Scores um 1 Einheit die Frakturwahrscheinlichkeit in etwa verdoppelt [52, 56]. Patienten mit CKD weisen häufig degenerative Prozesse der LWS (z. B. Osteophyten) und auch häufig eine Verkalkung der abdominalen Aorta auf, beides Einflussfaktoren, die zu einer falsch hohen LWS-KMD-Messung führen kön-

nen [57, 58]. Eine normale KMD in der LWS schließt daher bei CKD-Patienten eine Osteoporose nicht aus. Fällt die Knochendichte der LWS bei CKD-Patienten jedoch niedrig aus, kann von einer verminderten Knochenfestigkeit ausgegangen werden.

Risikorechner – FRAX

Das Frakturrisiko hängt nicht nur von der KMD 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 $<-2,5$) [59]. Daher wurden verschiedene Frakturrisikorechner entwickelt, um das individuelle Risiko des Patienten besser abzuschätzen. Das „Fracture Risk Assessment Tool“ (FRAX) ist der weltweit am häufigsten verwendete Frakturrisikorechner. 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 (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=16>). Eine Limitation von FRAX ist, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht als Risikofaktor im FRAX eingegeben werden kann. Aufgrund der Datenlage [55, 60–62] 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 ob im FRAX die FN-KMD eingegeben wird oder nicht). Insbesondere das Risiko für eine „major osteoporotic fracture“ (klinisch apparente Wirbelkörperfrakturen sowie Frakturen von Femur, Humerus oder Unterarm) wird durch FRAX bei CKD 4 und 5 unterschätzt. Je höher das CKD-Stadium, desto ausgeprägter die Unterschätzung. Das Risiko für eine Oberschenkelhalsfraktur (isoliert betrachtet) wird von FRAX mit zunehmendem CKD-Stadium etwas weniger ausgeprägt unterschätzt [61].

Knochenstoffwechselformparameter

In der klinischen Routine stehen verschiedene Knochenstoffwechselformparameter zur Verfügung. Marker der Osteoblastenaktivität sind unter anderem: knochenspezifische alkalische Phosphatase („bone-specific alkaline phosphatase“ [BAP]), Osteocalcin (Oc) und Prokollagen Typ1 aminoterminales Propeptid (PINP). Marker der Osteoklastenaktivität sind unter anderem: Carboxy-terminale Kollagen-Crosslinks (CTX, auch genannt Crosslaps) oder die Tartrat-resistente saure Phosphatase 5b („tartrate-resistant acidic phosphatase 5b“ [TRAP 5b]). Bei CKD erscheint als Osteoblastenmarker die BAP, als Osteoklastenmarker die TRAP 5b Vorteile zu haben, da diese im Gegensatz zu den kollagenbasierten Markern kaum renal eliminiert werden [63].

Frakturprädiktion

In der Allgemeinbevölkerung sind die Daten widersprüchlich, ob eine Bestimmung von Knochenstoffwechselfparametern eine valide Frakturprädiktion erlaubt [64, 65]. Die Mehrzahl der Daten zur Frakturprädiktion mittels Knochenstoffwechselfparametern bei CKD-Patienten wurde bei Dialysepatienten erhoben, mit uneinheitlichen Ergebnissen [66–69]. Bei Patienten im CKD-Stadium 4 und 5 (Nicht-Dialyse) ist die Datenlage sehr limitiert und erbrachte bislang keinen klaren Mehrwert gegenüber der Risikoabschätzung mittels DXA [70]. Insgesamt wird eine Bestimmung der Knochenstoffwechselfparameter zur Abschätzung des Frakturrisikos generell nicht empfohlen.

Therapiewahl und Therapiemonitoring

Für die Allgemeinbevölkerung ist die Datenlage, ob eine Bestimmung der Knochenstoffwechselfparameter vor Therapiebeginn die Effektivität einer Osteoporosebehandlung vorhersagen kann, uneinheitlich. Beispielsweise wäre es basierend auf pathophysiologischen Überlegungen naheliegend, dass Patienten mit deutlich erhöhtem Knochenstoffwechsel (und damit einhergehender überwiegender Knochenresorption) besonders von einer antiresorptiven Therapie profitieren sollten. In Post-hoc-Analysen konnte diese Hypothese zwar für Alendronat bestätigt werden [71], für Risedronat jedoch nicht [72]: Hier war die langfristige Reduktion der Frakturrate unabhängig von der Höhe der initial gemessenen Stoffwechselfmarker. Für die Allgemeinbevölkerung wird daher die Bestimmung der Knochenstoffwechselfparameter als Basis für die Therapiewahl nicht empfohlen, kann aber in Einzelfällen zum Monitoring einer medikamentösen Behandlung (insbesondere der Therapieadhärenz) verwendet werden [66]. Für Patienten mit CKD 4–5 liegen aktuell keine Daten zu Knochenstoffwechselfparametern zur Vorhersage der Effektivität einer Osteoporosetherapie vor. Eine Bestimmung von Knochenstoffwechselfparametern bei CKD-4- bis -5-Patienten kann im Einzelfall eine Hilfestellung zur Planung einer auf pathophysiologischen Überlegungen basierten rationalen Therapie sein (osteoanabol vs. antiresorptiv), die aber aktuell nicht evidenzbasiert ist.

Knochenbiopsie

Nach wie vor ist die Beckenkammbiopsie der Goldstandard zur genauen Diagnostik der renalen Osteodystrophie [73], insbesondere des aktuell bestehenden Knochenstoffwechsels (erhöht/normal/erniedrigt), da die Knochenstoffwechselfparameter bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz nur eine geringe Aussagekraft aufweisen (s. oben). Da Knochenbiopsien invasiv und aufwendig in der Probenaufarbeitung sind (nicht-entkalkte Mikroschnitte mit anschließender Histomorphometrie), ist die klinische Verfügbarkeit gering und in Österreich auf wenige hoch spezialisierte Zentren

beschränkt. 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 Basis einer rationalen Therapiewahl darstellen.

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 der Expertenmeinung der Arbeitsgruppe dieser Leitlinie und orientieren sich an den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung [74].

Sekundärprävention

Bei Auftreten einer osteoporotischen Fraktur (spontan oder nach inadäquatem Trauma) besteht eine manifeste Osteoporose. Bei CKD G4–5 liegen die Wahrscheinlichkeiten für Hospitalisierung, Folgefrakturen, Verlust von Selbstständigkeit im Alltag und auch Mortalität nochmals höher als die ohnehin schon hohen Raten dieser Endpunkte nach osteoporotischen Frakturen in der nierengesunden Allgemeinbevölkerung [75–78]. Eine Osteoporosetherapie sollte daher dem Patienten angeboten werden. Insbesondere nach Oberschenkelhalsfraktur sollte eine Therapieeinleitung erfolgen.

Primärprävention

Unter Primärprävention wird in dieser Leitlinie die Vermeidung von Knochenbrüchen bei Patienten ohne vorangegangene Frakturen 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 die Allgemeinbevölkerung konnte für Alendronat [79] und Denosumab [80] in der Primärprävention gezeigt werden, dass bei erhöhtem Frakturrisiko (identifiziert über eine Knochendichtemessung im osteopenen oder osteoporotischen Bereich) die Frakturraten durch die Behandlung gesenkt werden. Für Patienten mit CKD G4–5 stehen aktuell keine Daten zur Effektivität von Osteoporosetherapien für die Primärprävention zur Verfügung. Die Expertenmeinung der Arbeitsgruppe ist daher, sich an den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung zu orientieren [74]. Da der FRAX-Algorithmus das wahre Frakturrisiko 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

Tab. 4 Datenlage zur Wirksamkeit und Sicherheit von Osteoporosetherapien bei CKD

Medikament	Renale Elimination	Wirksamkeit bei mittelgradiger CKD (post hoc bei postmenopausalen Frauen)	Klinische Studien bei fortgeschrittener CKD	Sicherheit/Risiken	Kommentare
Bisphosphonate (Alendronat [84, 85], Ibandronat [86], Risedronat [87, 88], Zoledronat ^a)	Ja	Frakturen ↓	KMD ↑	Hypokalzämie (insbesondere i.v.) Ösophagitis (p.o.) Nephrotoxizität (i.v.) Atypische Frakturen, Kieferknochennekrose	Euvolämie Infusionsgeschwindigkeit GFR-Grenzen
Denosumab [83, 89, 90]	Nein	Frakturen ↓	KMD ↑	Hypokalzämie Atypische Frakturen, Kieferknochennekrose	Rebound-Effekt nach Absetzen
Raloxifen [91, 92]	Nein	Frakturen ↓	KMD ↑	Venöse Thrombembolien Hitzewallungen	Risikoreduktion für Brustkrebs Frakturrisiko nur für vertebrale Frakturen gezeigt
Hormonersatztherapie (Östrogen ± Gestagen)	Nein	Keine Daten	Keine Daten	Mammakarzinom, venöse Thrombembolien, ischämischer Insult	Unklares Nutzen-Risiko-Verhältnis bei CKD
Teriparatid [93–96]	Nein	Frakturen ↓	KMD ↑	Blutdrucksenkung	Therapiedauer maximal 24 Monate, antiresorptive Anschluss-therapie
Romosozumab [97–99]	Unwahrscheinlich	Keine Daten	KMD ↑	Hypokalzämie Kardiovaskuläres Risiko bei CKD 4–5 unklar	Therapiedauer maximal 12 Monate; antiresorptive Anschluss-therapie

Je nach Studie lag der Bereich für „mittelgradige“ CKD bei einer eGFR (bzw. Kreatinin-Clearance) > 30 bis > 45 ml/min/1,73 m² und für „fortgeschrittene CKD“ bei < 45 ml/min/1,73 m² bis zum Dialysestadium

^aKeine Analyse bezüglich Effektivität bei CKD publiziert

empfohlen, eine Osteoporosetherapie mit dem Patienten zu besprechen und ggf. auch einzuleiten.

Spezifische Therapie der Osteoporose bei CKD

Patienten mit CKD können sowohl erhöhte als auch erniedrigte Knochenumsatzraten aufweisen, wie bereits im CKD-MBD-Kapitel erläutert wurde. 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 osteoanabolen Therapie profitieren. Ob eine antiresorptive Therapie bei CKD-Patienten mit niedrigem Knochenstoffwechsel aber dennoch Vorteile bezüglich Frakturprävention bringen kann, wird aktuell in Expertenkreisen kontroversiell diskutiert [81, 82].

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 Aussagekraft. Die Tab. 4 gibt eine Übersicht über die verfügbare Osteoporosetherapie im Kontext der CKD. Für alle Therapien gilt, dass der Kalzium- und Vitamin-D-Status vor Beginn einer Osteoporosetherapie überprüft und bei Mangel substituiert werden sollten, um eine klinisch relevante Hypokalzämie zu vermeiden. Ein unkontrollierter Hyperparathyreoidismus sollte ebenfalls vor der Einleitung einer Osteoporosetherapie ausreichend behandelt sein. Antiresorptive Medikamente, insbe-

sondere Denosumab als sehr potentes Antiresorptivum, können bei fortgeschrittener CKD eine iatrogene Hypokalzämie induzieren [83]. Eine Kontrolle des Serumkalziums sollte daher kurzfristig (1 bis 2 Wochen) nach Beginn einer antiresorptiven Therapie erfolgen.

In Anlehnung an internationale Leitlinien [10, 73] wird für die Behandlung der Osteoporose bei Patienten mit CKD empfohlen:

- Falls eine Hypokalzämie vorliegt, sollte diese vor Beginn einer medikamentösen Osteoporosetherapie 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 Osteoporosetherapie eingeleitet werden.
- Bei Patienten mit CKD G4–5 mit hohem Frakturrisiko gemäß FRAX (MOF > 20 %, HF > 5 %) sollte eine Osteoporosetherapie erwogen und ggf. auch eingeleitet werden.

- Nach Einleitung einer antiresorptiven Therapie bei Patienten mit CKD G4–5 sollte innerhalb der ersten 1 bis 2 Wochen eine Kalziumkontrolle erfolgen.

Bisphosphonate

Bisphosphonate (in Österreich verfügbar: Alendronat, Risedronat, Ibandronat, Zoledronat) sind potente Inhibitoren der Knochenresorption. Sie werden an metabolisch aktiven Umbaueinheiten im Knochen abgelagert und bewirken eine Apoptose von Osteoklasten. Die Resorptionsaktivität wird im Gesamtskelett deutlich gedämpft und das Frakturrisiko reduziert.

Oral werden Bisphosphonate nur in geringem Ausmaß (maximal 3%) resorbiert; die Einnahme erfolgt stets nüchtern in ausreichendem Abstand zur Nahrungsaufnahme, mit ausreichend Wasser und in aufrechter Körperhaltung, um Irritationen der Ösophagusschleimhaut zu vermeiden.

Bei intravenöser Bisphosphonat-Gabe kann, überwiegend bei erstmaliger Verabreichung, eine sog. „Akutphase-Reaktion“ – im Wesentlichen ein grippales Zustandsbild mit Fieber und Muskelschmerzen – auftreten, die in der Regel innerhalb von 36 h nach intravenöser Gabe beginnt und 24–48 h anhält. Eine symptomatische Therapie mit z. B. Paracetamol wird hier allgemein empfohlen.

Bei allen Bisphosphonaten stellen eine Hypokalzämie, eine Gravidität oder eine fortgeschrittene CKD eine Kontraindikation dar.

Da Bisphosphonate renal eliminiert werden, besteht ein gewisses Potenzial für eine direkte Nephrotoxizität. Fälle von akutem Nierenversagen nach i.v.-Bisphosphonat-Gabe wurden berichtet. Es dürfte sich jedoch insgesamt um eine Nebenwirkung handeln, die vor allem i.v.-Bisphosphonate betrifft und selten ist [100]. So wurden i.v.-Bisphosphonate auch in kleineren Studien bei nierentransplantierten Patienten verabreicht, ohne dass eine Nephrotoxizität beobachtet worden wäre [101, 102]. Um das Risiko einer akuten Nephrotoxizität dennoch zu minimieren, sollten insbesondere i.v.-Bisphosphonate nur bei Euvolämie verabreicht werden. Bei Exsikkose sollte die Bisphosphonat-Gabe postponiert werden. Eine langsamere Verabreichung (z. B. Verdopplung der Infusionsdauer) von i.v.-Bisphosphonaten bei Patienten mit CKD kann erwogen werden, um die pharmakologischen Spitzenspiegel zu senken und so möglicherweise das Risiko einer akuten Nierenschädigung weiter zu reduzieren [103]. Aufgrund der renalen Elimination von Bisphosphonaten wurde auch von manchen Klinikern vorgeschlagen, die verabreichte Dosis von i.v.-Bisphosphonaten der GFR anzupassen (Dosisreduktion bei CKD) [103]. Es ist allerdings unklar, ob eine Dosisreduktion von i.v.-Bisphosphonaten bei CKD-Patienten einen Vorteil bezüglich Sicherheit bringt und ob bei reduzierter Dosis eine ausreichende Wirksamkeit noch gegeben ist. Daher empfehlen die Autoren dieser Leitlinie, die regulären Dosierempfehlungen und Nie-

Tab. 5 Nierenfunktionsgrenzen für Bisphosphonate gemäß jeweiliger Fachinformation, Stand 01/2022

Wirkstoff	Dosis	Kontraindikation
Alendronat	70 mg p.o. 1-mal/Woche	CrCl < 35 ml/min „Nicht empfohlen“
Ibandronat	3 mg i.v. alle 3 Monate	CrCl < 30 ml/min
Ibandronat	150 mg p.o. 1-mal/Monat	CrCl < 30 ml/min „Nicht empfohlen“
Risedronat	35 mg p.o. 1-mal/Woche	CrCl < 30 ml/min
Zoledronat	5 mg i.v. 1-mal/Jahr	CrCl < 35 ml/min
<i>CrCl</i> Creatinine-Clearance, i.v. intravenös, p.o. per os		

renfunktionsgrenzen der i.v.-Bisphosphonate gemäß Fachinformationen einzuhalten (Tab. 5) und i.v.-Bisphosphonate nur bei klinischer Euvolämie und mit langsamerer (halber) Infusionsgeschwindigkeit bei Patienten mit CKD zu verabreichen. Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz im Stadium CKD G4 (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) sollten aufgrund der oben genannten Überlegungen präferenziell orale und nicht i.v.-Bisphosphonate zum Einsatz kommen. Auch orale Bisphosphonate sind bei Patienten im Stadium CKD G4 laut aktuellen Fachinformationen (Tab. 5) kontraindiziert (Risedronat) bzw. „nicht empfohlen“ (Alendronat), es handelt sich daher bei Patienten im Stadium CKD G4 um eine Off-label-Behandlung. Die Autoren dieser Leitlinie empfehlen daher, vor Therapiestart mit einem Bisphosphonat im Stadium CKD G4 die Patienten über diesen Umstand aufzuklären und dies auch entsprechend zu dokumentieren. Aufgrund der antiresorptiven Wirkungsweise können bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz nach Bisphosphonat-Beginn Hypokalzämien auftreten. Eine Laborkontrolle 1 bis 2 Wochen nach Therapiestart wird daher empfohlen. Bei Patienten mit CKD G4 und unklaren Konstellationen sollte eine Überweisung an eine nephrologische und/oder osteologische Ambulanz bezüglich näherer Evaluierung und Therapieentscheidung erwogen werden. Bei Patienten im Stadium CKD 5D (Dialyse) sollte die Therapie direkt mit dem behandelnden Nephrologen akkordiert werden.

Bisphosphonate haben eine lange Verweildauer im Knochen. Residuale Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel lassen sich auch nach Beendigung der Bisphosphonat-Therapie nachweisen. Das Auftreten von atypischen Femurfrakturen ist sehr selten, scheint aber unter einer Langzeitgabe mit Bisphosphonaten zuzunehmen. Kiefernekrosen sind bei dieser für Osteoporose zugelassenen Therapie eine sehr seltene Nebenwirkung. Eine Kontrolle des Zahnstatus ist allerdings vor Therapiebeginn empfehlenswert.

Es gibt keine durch Frakturdaten validierten individuellen Entscheidungskriterien für die Wiederaufnahme einer Therapie nach einer Therapiepause oder einen weiteren Therapieverzicht in Abhängigkeit von Veränderungen der KMD, der Knochenumbaumarker oder anderer messtechnischer oder klinischer Kriteri-

en. Datenbankanalysen geben allerdings Hinweise auf einen Wiederanstieg des Knochenbruchrisikos nach Absetzen einer Bisphosphonat-Therapie [74].

Denosumab

Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen RANKL, der die Reifung und Aktivierung der Osteoklasten hemmt. Er wird alle 6 Monate subkutan verabreicht und wird nicht renal eliminiert.

Bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose ist eine Reduktion von vertebrale und nichtvertebrale Frakturen inklusive proximale Femurfrakturen in Studien bis zu 10 Jahre nachgewiesen. Die Wirkung ist unabhängig von einer eventuellen Vorbehandlung mit Bisphosphonaten [104]. Die optimale Behandlungsdauer ist nicht definiert. Nach Absetzen von Denosumab kommt es im Gegensatz zu den Bisphosphonaten zu einem raschen Anstieg des Knochenumbaus und in weiterer Folge zu einer Abnahme der Knochenmineraldichte und einer Zunahme der Frakturrate [105]. Nach Beendigung einer Denosumab-Therapie sollte daher eine Bisphosphonat-Therapie angeschlossen werden, um diesen überschießenden Knochendichteverlust abzufangen [105]. Kiefernekrosen und atypische Femurfrakturen sind bei dieser für die Osteoporose zugelassenen Therapie und Dosierung eine sehr seltene Nebenwirkung [74].

Laut aktueller Fachinformation besteht für Denosumab keine Kontraindikation bei eingeschränkter Nierenfunktion, auch nicht im Dialysestadium. Mit abnehmender GFR steigt allerdings die Wahrscheinlichkeit für klinisch relevante schwere Hypokalzämien [83], sodass hier entsprechende Laborkontrollen des Serumkalziums 1 bis 2 Wochen nach Therapiebeginn empfohlen werden. Auch hier sollte bei Patienten im Stadium CKD 5D (Dialyse) die Therapie direkt mit dem behandelnden Nephrologen akkordiert werden.

Hormonersatztherapie

Vor allem aus Analysen der sog. Women's Health Initiative(WHI)-Studie gibt es Hinweise, dass eine Behandlung mittels Hormonersatztherapie (englisch: „hormone replacement therapy“ [HRT]), bestehend aus Östrogen mit oder ohne Gestagen, bei postmenopausalen Frauen zu einer verminderten Frakturrate führt [106, 107]. In Subgruppenanalysen bei Frauen unter 60 Jahren erscheint dieser frakturprotektive Effekt einer HRT zumindest fraglich [108]. Post-hoc-Analysen der WHI-Studie zur Frakturprävention einer HRT bei Frauen mit CKD liegen nicht vor.

Die in der WHI verwendete HRT, bestehend aus konjugiertem equinem Östrogen in Kombination mit Medroxyprogesteron-Acetat, wird aktuell nicht mehr verwendet. Für alternative, aktuell verfügbare HRT-Präparate gibt es keine ähnlich zur WHI-Studie gelagerte Evidenz bezüglich Frakturprävention.

Mögliche Nebenwirkungen einer HRT sind eine erhöhte Inzidenz an Mammakarzinomen, venösen Thromboembolien und ischämischen Insulten [106, 107]. Da es sich bei CKD-Patienten um ein kardiovaskuläres Hochrisikokollektiv handelt [109], ist hier das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer HRT bezüglich Frakturprävention zumindest unklar und möglicherweise ungünstig.

Raloxifen

Raloxifen ist zugelassen für die Prävention und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Raloxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptormodulator (SERM), der die Knochenresorption hemmt und das Frakturrisiko für vertebrale Frakturen reduziert. Für nichtvertebrale Frakturen und proximale Femurfrakturen liegen keine Frakturpräventionsdaten vor.

Ein bedeutender zusätzlicher Effekt ist die Reduktion des relativen Risikos eines invasiven (Östrogenrezeptor-positiven) Mammakarzinoms um 79%. Eine unerwünschte Nebenwirkung ist die Erhöhung des thromboembolischen Risikos [74]. Raloxifen ist laut Fachinformation „bei schwerer Nierenfunktionsstörung“ kontraindiziert. In der Fachinformation ist die „schwere Nierenfunktionsstörung“ nicht näher definiert, im Allgemeinen kann darunter ein CKD-Stadium 4 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) verstanden werden.

Teriparatid

Teriparatid, ein aminoterminales Fragment des Parathormons, wird 1-mal täglich subkutan über bis zu 24 Monate angewandt. Der osteoanabole Effekt beruht auf einer Beschleunigung der Reifung und Stimulierung von Osteoblasten. Im Anschluss an die anabole Reaktion des Knochens kommt es nach Beendigung der Teriparatid-Therapie wiederum zu einem gesteigerten Knochenabbau, weshalb eine unmittelbare Anschlussbehandlung mit einem Antiresorptivum (Bisphosphonat, Denosumab, SERM) unbedingt notwendig ist [74].

Laut aktueller Fachinformation ist Teriparatid bei „schwerer Nierenfunktionsstörung“ kontraindiziert. Teriparatid ist per se nicht nephrotoxisch, die Kontraindikation stützt sich vermutlich eher auf die mangelnde Datenlage bei schwerer Niereninsuffizienz bei den Zulassungsstudien. In Fallserien konnte bei Dialysepatienten eine Zunahme der Knochendichte unter Teriparatid beobachtet werden [94–96, 110, 111]. Aufgrund von pathophysiologischen Überlegungen erscheint eine Teriparatid-Therapie bei ausgeprägtem Hyperparathyreoidismus nicht sinnvoll, da hier von einem PTH-Überschuss in Kombination mit einer mehr oder weniger ausgeprägten PTH-Resistenz des Knochens ausgegangen wird. Eine zusätzliche PTH-Gabe (bzw. Teriparatid als PTH-Fragment) bringt daher voraussichtlich keinen weiteren therapeutischen Nutzen. Unter Teriparatid kommt es kurzfristig (in-

nerhalb von Stunden) zu einer transienten Hyperkalzämie und dann sekundär zu einer Hyperkalziurie [112], welche potenziell bei Nierenkranken und insbesondere Patienten mit Nephrolithiasis nachteilig sein könnte. Bei Patienten im Stadium CKD G4–5D ist eine Therapie mit Teriparatid eine Off-label-Anwendung. Eine Teriparatid-Therapie erscheint den Autoren dieser Leitlinie bei Patienten im Stadium CKD G4–5D mit niedrigem PTH bzw. gut kontrolliertem sekundären HPT (s. Tab. 3) eine rationale Therapieoption.

Romosozumab

Romosozumab, ein Anti-Sclerostin-Antikörper, wirkt sowohl osteoanabol als auch antiresorptiv (dualer Wirkmechanismus). Studiendaten bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Knochenbruchrisiko zeigen eine außergewöhnlich starke Zunahme der KMD und Reduktion der Frakturrate bei monatlicher Applikation für 12 Monate [113–115]. Romosozumab ist aktuell kontraindiziert bei Patienten mit kardiovaskulären Ereignissen in der Anamnese, womit aufgrund der hohen Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen bei CKD diese Therapie für viele CKD-Patienten ausscheidet. Zukünftig könnte Romosozumab jedoch eine neue Behandlungsoption auch für manche CKD-Patienten mit Osteoporose darstellen [73]. Präliminäre Daten zeigen einen weitgehend erhaltenen Effekt von Romosozumab auf die Knochendichtezunahmen bei Patienten mit CKD G3 im Vergleich zu Nierengesunden, ohne Auffälligkeiten bezüglich der Sicherheit [97]. Bei CKD G4–5D liegen aktuell nur begrenzte Daten vor. Bei CKD G4–5D kommt es nach Romosozumab-Gabe zu einem deutlichen Abfall des Serumkalziums, dem auch teilweise therapeutisch entgegengesteuert werden musste [98, 99]. Die Anwendung von Romosozumab bei CKD 4–5D wird daher aktuell nur mit großer Vorsicht und engmaschiger Kontrolle empfohlen.

Physikalisch-rehabilitative Maßnahmen

Nephrologische Patienten können neben der Osteopenie bzw. Osteoporose zahlreiche weitere Krankheitsfolgen aufweisen wie Malnutrition, Sarkopenie, Frailty, urämische Myopathie und Neuropathie, chronische Entzündung, Fatigue, Inaktivität sowie Ko-

morbiditäten (Diabetes, koronare Herzerkrankung, Arthrose und kognitiven Abbau). Diese Folgeerscheinungen bewirken beispielsweise Dekonditionierung, erhöhtes Sturzrisiko und die Unfähigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens (ATLs) selbstständig durchzuführen. Des Weiteren steht Inaktivität in engem Zusammenhang mit raschem Verlust der GFR und exzessiver Mortalität [116, 117], deshalb gilt es, die oben genannten Folgeerscheinungen rehabilitativ zu beeinflussen. Die Empfehlungen zu Krafttraining, Ausdauertraining sowie Koordinationstraining/ Sturzprophylaxe sind in Tab. 6 zusammengefasst.

Krafttraining

Krafttraining steigert die Muskelmasse und wirkt osteoanabol [118, 119]. Bei CKD-Patienten [120–122] wird zwar nicht explizit eine direkte osteoanabole Wirkung, jedoch eine Verbesserung der Kraft und Muskelmasse durch Krafttraining beschrieben. Zusätzlich scheint es positiv auf Sturz- und Frakturrisiko zu wirken [123].

Ausdauertraining

Aerobes Ausdauertraining verbessert die kardiorespiratorische Fitness und Belastbarkeit und senkt den Ruheblutdruck und Puls [124, 125]. Des Weiteren gibt es Hinweise auf eine Steigerung der kardialen Auswurfraction, eine bessere glykämische Kontrolle, eine Verbesserung psychosozialer Parameter [117] sowie eine Stabilisierung der GFR und Reduktion der Mortalität [126].

Einige Arbeiten berichten auch von einer möglichen positiven Wirkung durch aerobes Ausdauertraining auf Knochenstoffwechselfparameter [127, 128]. Des Weiteren könnte aerobes Training den altersbedingten Verlust an Knochenmasse verlangsamen, eine eindeutige positive Wirkung auf die Knochendichte wurde jedoch nicht berichtet [129, 130]. Aerobes Training kann das Sturzrisiko reduzieren, wenn auch geringer als kombiniertes Kraft- und Ausdauertraining [131]. Außerdem scheint regelmäßiges aerobes Training, welches in höherer aerober Fitness resultiert, die Erholung nach intensiven Aktivitäten zu beschleunigen [132].

Tab. 6 Empfehlungen der verschiedenen Gesellschaften zur körperlichen Aktivität bei CKD-Patienten

Gesellschaft	Kraft	Ausdauer	Koordination/Sturzprophylaxe
ESSA [125]	2-mal/Woche, 8 bis 12 Übungen, 10–15 WH, 60–70 % des 1WHM	180 min/Woche, 55–90 % der maximalen HF (Borg 11–16)	10 min, 5- bis 7-mal/Woche
EUROD [73]	Regelmäßig, entsprechend den Fähigkeiten und Bedürfnissen	–	Sturzrisiko regelmäßig untersuchen, ggf. therapieren
WHO [134]	Mindestens 2-mal/Woche, alle größeren Muskelgruppen, moderate bis höhere Intensität	150–300 min/Woche bei moderater Intensität, oder 75–150 min/Woche bei hoher Intensität, oder Kombination	3-mal/Woche

Die WHO-Empfehlungen gehen nicht explizit auf CKD-Patienten ein, sondern richten sich an alle Erwachsenen inklusive Personen mit chronischen Krankheiten
 ESSA Exercise & Sports Science Australia, EUROD European Renal Osteodystrophy, WHO World Health Organization, WH Wiederholungen, WHM Wiederholungsmaximum, HF Herzfrequenz

Koordinationstraining/Sturzprophylaxe

Viele Fragilitätsfrakturen, insbesondere Oberschenkelhalsfrakturen, geschehen im Rahmen von Sturzereignissen im Alltag. Ein Sturzprophylaxetraining sowie die Beseitigung von sturzfördernden Faktoren im Umfeld sind daher eine sinnvolle Maßnahme zur Prävention von osteoporotischen Frakturen.

Beweglichkeitstraining

Beweglichkeitstraining ist sowohl in der Prävention (vermindertes Sturzrisiko [133]) als auch in der Rehabilitation nach bereits erfolgter Fraktur günstig. Bei relevanten Einschränkungen der Aktivitäten des täglichen Lebens sind ergotherapeutische Interventionen sinnvoll [116]. Ernährungsberatung/-therapie wird für CKD-Patienten ebenso empfohlen [1, 126].

Rehabilitation nach Frakturen

Erleiden CKD Patienten eine Fraktur, ist es wichtig, die orthopädisch-traumatologischen Aspekte mit den oben erwähnten generellen physikalisch-rehabilitativen Maßnahmen zu kombinieren.

Wirbelkörperfraktur

Bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen sollten eine multimodale Schmerztherapie (medikamentös und physikalisch), ggf. eine Versorgung mit funktionellen Orthesen (meist für 8 bis 12 Wochen) sowie ein rasches Wiedererlangen der Mobilität erfolgen, um Komplikationen der Immobilität wie Pneumonie oder Dekonditionierung zu verhindern [135].

Im Rahmen der Bewegungstherapie erfolgen in der Frühphase neben der Remobilisierung auch Instruktionen bezüglich Ergonomie (z. B. En-bloc-Drehen), isometrische Stabilisierungsübungen zur Verhinderung einer Kyphosierung sowie ggf. ein stufenweiser Abbau des Mieders [136]. Des Weiteren sollte ein Training der Sensomotorik erfolgen, um das Risiko für weitere Stürze zu reduzieren, sowie die Beseitigung von Stolperfallen und das Absetzen von Sturz-begünstigenden Medikamenten [136]. Funktionelle Orthesen können Schmerzen lindern, die Rückenmuskulatur aktivieren und die Aktivitäten des täglichen Lebens erleichtern [135].

Erfahrungsgemäß kommt es bei osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen gemäß radiologischen Kriterien nach etwa 3 bis 4 Monaten zur Ausheilung [137]. Dies kann bei fortschreitender Niereninsuffizienz jedoch auch länger dauern. Jedenfalls soll ab der radiologisch bestätigten Heilung auch an der Beweglichkeit der Wirbelsäule gearbeitet werden.

Kommt es aufgrund der Fraktur zu funktionellen Einschränkungen, sollten eine ergonomische Beratung inklusive Evaluation einer Hilfsmittelversorgung sowie ein Training bezüglich Aktivitäten des täglichen Lebens erfolgen, um die Selbstständigkeit wieder-

zuerlangen. Bei schwerwiegenden Einschränkungen sind unter Umständen eine pflegerische Unterstützung und/oder psychosoziale Intervention erforderlich [136].

Eine individualisierte und supervidierte Trainingstherapie kann in Abhängigkeit der klinischen Beschwerden und des radiologischen Heilungsverlaufs vorsichtig ab 4 bis 6 Wochen nach einer osteoporotischen Wirbelkörperfraktur begonnen werden [138, 139]. In der Akutphase (erste 3 Monate) soll der Fokus auf die Aktivierung und Verbesserung der Ausdauer der Rückenstrecker sowie auf ein Balancetraining gelegt werden. Zusätzlich können beispielsweise die Kniestrecker und/oder Kniebeuger ohne fortgeleitete Belastung der Wirbelsäule (z. B. mittels „leg extension“ bzw. „leg curl“) trainiert werden. In der subakuten Phase (ab ca. 3 Monaten bzw. ab erfolgter Frakturheilung) soll das Balancetraining intensiviert und um funktionelles Training bzw. Krafttraining ergänzt werden [138].

Supervidiertes Krafttraining bei postmenopausalen Frauen [140] und Männern [141] mit sehr niedriger Knochendichte scheint sicher zu sein. Insbesondere wurde in diesen Studien von einer Verbesserung von Kyphosen berichtet, es traten keine neuen Frakturen auf, und es kam auch zu keinem Progress prävalenter Frakturen.

Schenkelhalsfraktur

Die Schenkelhalsfraktur ist meist ein Zeichen für komplexe Funktionsstörungen. Deshalb sind die rehabilitativen Ziele vielfältig, und es sollten medikamentöse, diätetische, bewegungstherapeutische und ergonomische Maßnahmen inklusive einer Hilfsmittelversorgung sowie physikalische Modalitäten kombiniert werden [142, 143].

Eine Atemtherapie zur Pneumonieprophylaxe sollte frühzeitig zum Einsatz kommen, unserer Meinung nach bereits präoperativ. Die Remobilisierung soll

Tab. 7 Rehabilitative Maßnahmen nach Frakturen

Wirbelkörperfraktur	Schenkelhalsfraktur
Multimodale Schmerztherapie (medikamentös, physikalisch)	
Ggf. Miederversorgung	Atemtherapie (bereits präoperativ)
Rasche Remobilisierung	
Ergonomie	Belastbarkeit/Bewegungsumfang je nach Operationsmethode
Isometrische Übungen	Akutphase: Atemtherapie, Entstauung, Mobilisation, Stehversuche
Sturzprophylaxe	Proliferationsphase: Mobilisierung, Koordination, Gangschulung
Ggf. funktionelle Orthesen	Konsolidierungsphase: Narbentherapie, Sturzprophylaxe, Kräftigung, Elektrostimulation
Beweglichkeit (ab ca. 3 bis 4 Monaten), Krafttraining (allgemein ab ca. 6 Monaten, spezifisch ggf. bereits ab ca. 6 Wochen)	Umbauphase: med. Trainingstherapie
Aktivitäten des täglichen Lebens, Hilfsmittel	

Tab. 8 Trainingsvorschläge für Primär- und Sekundärprophylaxe auf Basis der Empfehlungen der ESSA [125] bzw. WHO [134]

Trainingsart	Umsetzung	Beispiele
Krafttraining großer Muskelgruppen	2- bis 3-mal wöchentlich; 8 Wiederholungen; Widerstand, mit dem 10 Wiederholungen durchgeführt werden können; 2 Sets; 1 min Pause	Kniestrecker, Kniebeuger Gesäß-, Bauch-, Rücken-, Schulterblatt-, Arm- und Nackenmuskulatur
Ausdauertraining	4-mal wöchentlich 40 min; Intensität, bei der kurzes Sprechen noch möglich ist	Flottes Gehen, Nordic Walking, Schwimmen, Radfahren, Skilanglauf, lockeres Wandern
Beweglichkeitsübungen	3- bis 7-mal wöchentlich	Täglich: Radfahren im Liegen, Vorfüße kreisen, Arme kreisen, Schultern kreisen, Kopf drehen und Nicken 3-mal/Woche Dehnen, 2-mal 30–60 s halten dazwischen locker lassen: Waden, Hüftstrecker, Hüftbeuger, Adduktoren, Rumpf, Pectoralis, Nacken 3-mal/Woche Mobilisieren: „Katzenbuckel“ für LWS/BWS, Rotation plus Nicken sowie Seitneigen für HWS, Arme im Liegen über Kopf ablegen für Schultern, aufgestellte Beine im Liegen nach re./li. ablegen, Kopf dreht in die Gegenrichtung, jeweils 5 Wiederholungen
Koordinations-training/ Sturzprophylaxe, insbesondere bei Sturzrisiko	3-mal wöchentlich	Einbeinstand mit/ohne Anhalten, auf einem Strich gehen, rückwärtsgehen, Stehübungen auf labilen Unterlagen, z. B. Therapiekreisel, Gehen auf Zehenspitzen, Gehen auf Fersen, 30 s bis 2 min pro Übung, 2 bis 5 Wiederholungen Achtung: Während des Trainings besteht ein erhöhtes Risiko für Stürze, entsprechende Vorsichtsmaßnahmen werden empfohlen

Die Adaptierung (Widerstand) definiert sich durch die gewählte Belastung in Kilogramm. Die Frequenz (Einheiten pro Woche, Wiederholungsanzahl . . .) ist davon unbeeinflusst
Das Übungsniveau (z. B. offene oder geschlossene Augen bei Balancetraining) ist sowohl im präventiven als auch im rehabilitativen Setting individuell anzupassen

rasch erfolgen (s. Tab. 7), bereits ab dem ersten postoperativen Tag und mindestens 1-mal täglich [144]. Abhängig von der Operationsmethode variieren die Belastbarkeit sowie die freigegebenen Bewegungsumfänge. Die Bewegungstherapie gestaltet sich außerdem entsprechend den Phasen der Bindegewebsheilung [143, 145]. In der Akutphase (Tage 0 bis 5) stehen Atemtherapie, entstauende Maßnahmen, passiv/assistive Gelenkmobilisation sowie Stehversuche und Gangschulung im Vordergrund, wohingegen in der Proliferationsphase (Tage 5 bis 21) an Koordinations- und Sensomotoriktraining sowie der weiteren Verbesserung der Beweglichkeit und des Ganges gearbeitet wird. In der Konsolidierungsphase (Tage 21 bis 60) erfolgen v. a. Narbentherapie, Kräftigung und Sturzprophylaxe. In der Umbauphase liegt der Schwerpunkt auf der medizinischen Trainingstherapie.

Praxisanleitung

In Tab. 8 finden sich praktische Beispiele sowohl für die Prophylaxe als auch für die Therapie.

Interessenkonflikt D. Cejka: Beratungstätigkeit für Amgen, Gedeon Richter, Stada und UCB; Vortragstätigkeit für UCB und Takeda; Forschungsförderung von Amgen. R. Wakolbinger-Habel: Forschungsförderung und/oder Erhalt von Honoraren von UCB, Amgen und gbo Medizintechnik. E. Zitt: Beratungstätigkeit für Amgen. K. Amrein: Vortragstätigkeit und unbeschränkte Forschungsförderung von Fresenius Kabi. A. Fahrleitner-Pammer, H.P. Dimai und C. Muschitz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Open Access Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons

Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):19–62.
2. Peck WA. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;94(6):646–50.
3. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res.* 2003;18(11):1947–54.
4. Cranney A, Jamal SA, Tsang JE, Josse RG, Leslie WD. Low bone mineral density and fracture burden in postmenopausal women. *Cmaj.* 2007;177(6):575–80.
5. Collaboration GB DCKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020;395(10225):709–33.
6. ÖGf ÖGNN. Zukunftsbericht Nephrologie. Innsbruck: Österreichische Gesellschaft für Nephrologie–ÖGN; 2018.

7. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17(12):1726–33.
8. Muschitz C, Hummer M, Grillari J, Hlava A, Birner AH, Hemetsberger M, et al. Epidemiology and economic burden of fragility fractures in Austria. *Osteoporos Int*. 2022;33(3):637–47. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06152-6>.
9. Dimai HP, Reichardt B, Zitt E, Concin H, Malle O, Fahrleitner-Pammer A, et al. Thirty years of hip fracture incidence in Austria: is the worst over? *Osteoporos Int*. 2022;33(1):97–104.
10. KDIGO. 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2017;7(1):1–59.
11. Zitt E. Management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients—progress in hemodialysis—from emergent biotechnology to clinical practice. *InTech Eur*. 2011;2011(7):11.
12. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1478–83.
13. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, Amin N, Dillon M, Burke SK, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):695–701.
14. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, Rebelo JR, Guerra A, Resina C, et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13(8):2037–40.
15. Covic A, Kothawala P, Bernal M, Robbins S, Chalian A, Goldsmith D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1506–23.
16. Lamina C, Kronenberg F, Stenvinkel P, Froissart M, Forer L, Schonherr S, et al. Association of changes in bone mineral parameters with mortality in haemodialysis patients: insights from the ARO cohort. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(3):478–87. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz060>.
17. Lopes MB, Karaboyas A, Bieber B, Pisoni RL, Walpen S, Fukagawa M, et al. Impact of longer term phosphorus control on cardiovascular mortality in hemodialysis patients using an area under the curve approach: results from the DOPPS. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(10):1794–801.
18. Neri L, Kreuzberg U, Bellocchio F, Brancaccio D, Barbieri C, Canaud B, et al. Detecting high-risk chronic kidney disease-mineral bone disorder phenotypes among patients on dialysis: a historical cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34(4):682–91.
19. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutierrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;79(12):1370–8.
20. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*. 2007;71(1):31–8.
21. Silver J. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(Suppl 5):2–7.
22. Centeno PP, Herberger A, Mun HC, Tu C, Nemeth EF, Chang W, et al. Phosphate acts directly on the calcium-sensing receptor to stimulate parathyroid hormone secretion. *Nat Commun*. 2019;10(1):4693.
23. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):913–21.
24. Tominaga Y, Tanaka Y, Sato K, Nagasaka T, Takagi H. Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol*. 1997;13(2):78–86.
25. Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int*. 1990;38(2):193–211.
26. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res*. 2011;26(6):1368–76.
27. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure—an evolving disorder. *Kidney Int*. 1993;43(2):436–42.
28. Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, Van Wyck D, Mehrotra R, Kovesdy CP, et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr*. 2008;88(6):1511–8.
29. Lacson E Jr, Ikizler TA, Lazarus JM, Teng M, Hakim RM. Potential impact of nutritional intervention on end-stage renal disease hospitalization, death, and treatment costs. *J Ren Nutr*. 2007;17(6):363–71.
30. Zitt E, Lamina C, Sturm G, Knoll F, Lins F, Freistatter O, et al. Interaction of time-varying albumin and phosphorus on mortality in incident dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2650–6.
31. Sherman RA, Mehta O. Dietary phosphorus restriction in dialysis patients: potential impact of processed meat, poultry, and fish products as protein sources. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(1):18–23.
32. Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, Machekano R, Love TE, Porter D, et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301(6):629–35.
33. Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Bross R, Benner D, Kopple JD. Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ratio with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(4):683–92.
34. Ix JH, Isakova T, Larive B, Raphael KL, Raj DS, Cheung AK, et al. Effects of nicotinamide and lanthanum carbonate on serum phosphate and fibroblast growth factor-23 in CKD: the COMBINE trial. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(6):1096–108.
35. Chue CD, Townsend JN, Moody WE, Zehnder D, Wall NA, Harper L, et al. Cardiovascular effects of sevelamer in stage 3 CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(5):842–52.
36. Toussaint ND, Pedagogos E, Lioufas NM, Elder GJ, Pascoe EM, Badve SV, et al. A randomized trial on the effect of phosphate reduction on vascular end points in CKD (IMPROVE-CKD). *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(11):2653–66.
37. Bover J, Gunnarsson J, Csomor P, Kaiser E, Cianciolo G, Lauppe R. Impact of nutritional vitamin D supplementation on parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin Kidney J*. 2021;14(10):2177–86.
38. Friedl C, Zitt E. Vitamin D prohormone in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2017;10:109–22.
39. Ennis JL, Worcester EM, Coe FL, Sprague SM. Current recommended 25-hydroxyvitamin D targets for chronic kidney disease management may be too low. *J Nephrol*. 2016;29(1):63–70.

40. Gonzalez EA, Sachdeva A, Oliver DA, Martin KJ. Vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease. A single center observational study. *Am J Nephrol*. 2004;24(5):503–10.
41. Strugnell SA, Sprague SM, Ashfaq A, Petkovich M, Bishop CW. Rationale for raising current clinical practice guideline target for serum 25-Hydroxyvitamin D in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2019;49(4):284–93.
42. Chin JJ, Miller SC, Wada M, Nagano N, Nemeth EF, Fox J. Activation of the calcium receptor by a calcimimetic compound halts the progression of secondary hyperparathyroidism in uremic rats. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(5):903–11.
43. Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):982–9.
44. Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG, Hung BC, Van Wagenen BC, DelMar EG, et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(7):4040–5.
45. Urena P, Jacobson SH, Zitt E, Vervloet M, Malberti F, Ashman N, et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice—the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(9):2852–9.
46. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Hemodialysis. *N Engl J Med*. 2004;350(15):1516–25.
47. Block GA, Bushinsky DA, Cheng S, Cunningham J, Dehmel B, Druke TB, et al. Effect of etelcalcetide vs cinacalcet on serum parathyroid hormone in patients receiving hemodialysis with secondary Hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;317(2):156–64.
48. Sprague SM, Evenepoel P, Curzi MP, Gonzalez MT, Huserl FE, Kopyt N, et al. Simultaneous control of PTH and CaxP is sustained over three years of treatment with cinacalcet HCl. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(9):1465–76.
49. Zitt E, Konig M, Vyehytal A, Auinger M, Wallner M, Lingenhel G, et al. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(5):1232–40.
50. Bucur RC, Panjwani DD, Turner L, Rader T, West SL, Jamal SA. Low bone mineral density and fractures in stages 3–5 CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2015;26(2):449–58.
51. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet*. 1993;341(8837):72–5.
52. Yenchev RH, Ix JH, Shlipak MG, Bauer DC, Rianon NJ, Kritchevsky SB, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(7):1130–6.
53. Iimori S, Mori Y, Akita W, Kuyama T, Takada S, Asai T, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):345–51.
54. West SL, Lok CE, Langsetmo L, Cheung AM, Szabo E, Pearce D, et al. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):913–9.
55. Naylor KL, Garg AX, Zou G, Langsetmo L, Leslie WD, Fraser LA, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):646–53.
56. Prasad B, Ferguson T, Tangri N, Ng CY, Nickolas TL. Association of bone mineral density with fractures across the spectrum of chronic kidney disease: the Regina CKD-MBD study. *Can J Kidney Health Dis*. 2019;6:2054358119870539.
57. Orwoll ES, Oviatt SK, Mann T. The impact of osteophytic and vascular calcifications on vertebral mineral density measurements in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;70(4):1202–7.
58. Smith JA, Vento JA, Spencer RP, Tendler BE. Aortic calcification contributing to bone densitometry measurement. *J Clin Densitom*. 1999;2(2):181–3.
59. Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, et al. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results from the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res*. 2003;18(11):1947–54.
60. Jamal SA, West SL, Nickolas TL. The clinical utility of FRAX to discriminate fracture status in men and women with chronic kidney disease. *Osteoporos Int*. 2014;25(1):71–6.
61. Whitlock RH, Leslie WD, Shaw J, Rigatto C, Thorlacius L, Komenda P, et al. The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX(R)) predicts fracture risk in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2019;95(2):447–54.
62. Desbiens LC, Sidibe A, Beaudoin C, Jean S, Mac-Way F. Comparison of fracture prediction tools in individuals without and with early chronic kidney disease: a population-based analysis of CARTaGENE. *J Bone Miner Res*. 2020;35(6):1048–57.
63. Fahrleitner-Pammer A, Herberth J, Browning SR, Obermayer-Pietsch B, Wirsberger G, Holzer H, et al. Bone markers predict cardiovascular events in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res*. 2008;23(11):1850–8.
64. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res*. 1996;11(10):1531–8.
65. Crandall CJ, Vasan S, LaCroix A, LeBoff MS, Cauley JA, Robbins JA, et al. Bone turnover markers are not associated with hip fracture risk: a case-control study in the women's health initiative. *J Bone Miner Res*. 2018;33(7):1199–208.
66. Fraser TN, Avellaneda AA, Graviss EA, Musher DM. Acute kidney injury associated with trimethoprim/sulfamethoxazole. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(5):1271–7.
67. Maruyama Y, Taniguchi M, Kazama JJ, Yokoyama K, Hosoya T, Yokoo T, et al. A higher serum alkaline phosphatase is associated with the incidence of hip fracture and mortality among patients receiving hemodialysis in Japan. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(8):1532–8.
68. Dusceac R, Niculescu DA, Dobre R, Sorohan MC, Caragheorghopol A, Tacu C, et al. Bone turnover correlates with bone quantity but not bone microarchitecture in chronic hemodialysis. *J Bone Miner Metab*. 2020;38(4):597–604.
69. Fusaro M, Gallieni M, Aghi A, Rizzo MA, Iervasi G, Nickolas TL, et al. Osteocalcin (bone GLA protein) levels, vascular calcifications, vertebral fractures and mortality in hemodialysis patients with diabetes mellitus. *J Nephrol*. 2019;32(4):635–43.
70. Hughes-Austin JM, Katz R, Semba RD, Kritchevsky SB, Bauer DC, Sarnak MJ, et al. Biomarkers of bone turnover identify subsets of chronic kidney disease patients at higher risk for fracture. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):e2903–11. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa317>.
71. Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC, Santora A, Delmas P, Ewing SK, et al. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res*. 2006;21(2):292–9.

72. Seibel MJ, Naganathan V, Barton I, Grauer A. Relationship between pretreatment bone resorption and vertebral fracture incidence in postmenopausal osteoporotic women treated with risedronate. *J Bone Miner Res.* 2004;19(2):323–9.
73. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, Haarhaus M, Javaid MK, Lafage-Proust MH, et al. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):42–59.
74. Vernunft Au. Leitlinie Osteoporose. *Arznei und Vernunft;* 2017.
75. Kim SM, Long J, Montez-Rath M, Leonard M, Chertow GM. Hip fracture in patients with non-dialysis-requiring chronic kidney disease. *J Bone Miner Res.* 2016;31(10):1803–9.
76. Nitsch D, Mylne A, Roderick PJ, Smeeth L, Hubbard R, Fletcher A. Chronic kidney disease and hip fracture-related mortality in older people in the UK. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(5):1539–44.
77. Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):672–9.
78. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2014;85(1):166–73.
79. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280(24):2077–82.
80. Cummings SR, San MJ, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756–65.
81. Haarhaus M, Evenepoel P, European Renal Osteodystrophy w, Chronic Kidney Disease M, Bone Disorder working group of the European Renal Association-European D, Transplant A.. Differentiating the causes of adynamic bone in advanced chronic kidney disease informs osteoporosis treatment. *Kidney Int.* 2021;100(3):546–58.
82. Ott SM, Malluche HH, Jorgetti V, Elder GJ. Importance of bone turnover for therapeutic decisions in patients with CKD-MBD. *Kidney Int.* 2021;100(3):502–5.
83. Block GA, Bone HG, Fang L, Lee E, Padhi D. A single-dose study of denosumab in patients with various degrees of renal impairment. *J Bone Miner Res.* 2012;27(7):1471–9.
84. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg M, Ishani A, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2007;22(4):503–8.
85. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(1):57–68.
86. Bergner R, Henrich D, Hoffmann M, Schmidt-Gayk H, Lenz T, Upperkamp M. Treatment of reduced bone density with ibandronate in dialysis patients. *J Nephrol.* 2008;21(4):510–6.
87. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgo DE. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res.* 2005;20(12):2105–15.
88. Shigematsu T, Muraoka R, Sugimoto T, Nishizawa Y. Risedronate therapy in patients with mild-to-moderate chronic kidney disease with osteoporosis: post-hoc analysis of data from the risedronate phase III clinical trials. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):66.
89. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, Cummings SR, McClung MR, Goemaere S, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1829–35.
90. Chen CL, Chen NC, Hsu CY, Chou KJ, Lee PT, Fang HC, et al. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2426–32.
91. Hernandez E, Valera R, Alonzo E, Bajares-Lilue M, Carlini R, Capriles F, et al. Effects of raloxifene on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Kidney Int.* 2003;63(6):2269–74.
92. Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, Cummings SR, Ensrud KE. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(7):1430–8.
93. Miller PD, Schwartz EN, Chen P, Misurski DA, Krege JH. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int.* 2007;18(1):59–68.
94. Sumida K, Ubara Y, Hoshino J, Mise K, Hayami N, Suwabe T, et al. Once-weekly teriparatide in hemodialysis patients with hypoparathyroidism and low bone mass: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2016;27(4):1441–50.
95. Cejka D, Kodras K, Bader T, Haas M. Treatment of hemodialysis-associated adynamic bone disease with teriparatide (PTH(1–34)): a pilot study. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33(3):221–6.
96. Mitsopoulos E, Ginikopoulou E, Economidou D, Zanos S, Pateinakis P, Minasidis E, et al. Impact of long-term cinacalcet, ibandronate or teriparatide therapy on bone mineral density of hemodialysis patients: a pilot study. *Am J Nephrol.* 2012;36(3):238–44.
97. Miller PAJ, Albergari B, Cheung AM, Chines A, Gielen E, Langdahl B, Miyauchi A, Oates M, Reid I, Ruiz SN, Vanderkelen M, Yang W, Yu Z. Efficacy and safety of romosozumab among postmenopausal women with osteoporosis and mild-to-moderate chronic kidney disease. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:185.
98. Sato M, Inaba M, Yamada S, Emoto M, Ohno Y, Tsujimoto Y. Efficacy of romosozumab in patients with osteoporosis on maintenance hemodialysis in Japan: an observational study. *J Bone Miner Metab.* 2021;39(6):1082–90. <https://doi.org/10.1007/s00774-021-01253-y>.
99. Cejka D. Cardiovascular safety of anti-sclerostin therapy in chronic kidney disease. *Metabolites.* 2021;11(11):770. <https://doi.org/10.3390/metabo11110770>.
100. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2008;74(11):1385–93.
101. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, Kletzmayer J, Schwarz C, Mitterbauer C, et al. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation. *Kidney Int.* 2003;63(3):1130–6.
102. Grotz W, Nagel C, Poeschel D, Cybulla M, Petersen KG, Uhl M, et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(7):1530–7.
103. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(1):221–33.
104. Tsourdi E, Makras P, Rachner TD, Polyzos S, Rauner M, Mandanas S, et al. Denosumab effects on bone density and

- turnover in postmenopausal women with low bone mass with or without previous treatment. *Bone*. 2019;120:44–9.
105. Tsourdi E, Langdahl B, Cohen-Solal M, Aubry-Rozier B, Eriksson EF, Guanabens N, et al. Discontinuation of Denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*. 2017;105:11–7.
 106. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321–33.
 107. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353–68.
 108. Prentice RL, Aragaki AK, Chlebowski RT, Rossouw JE, Anderson GL, Stefanick ML, et al. Randomized trial evaluation of the benefits and risks of menopausal hormone therapy among women 50–59 years of age. *Am J Epidemiol*. 2021;190(3):365–75.
 109. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296–305.
 110. Palcu P, Dion N, Ste-Marie LG, Goltzman D, Radziunas I, Miller PD, et al. Teriparatide and bone turnover and formation in a hemodialysis patient with low-turnover bone disease: a case report. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(6):933–6.
 111. Yamamoto J, Nakazawa D, Nishio S, Ishikawa Y, Makita M, Kusunoki Y, et al. Impact of weekly teriparatide on the bone and mineral metabolism in hemodialysis patients with relatively low serum parathyroid hormone: a pilot study. *Ther Apher Dial*. 2020;24(2):146–53.
 112. Miller PD, Bilezikian JP, Diaz-Curiel M, Chen P, Marin F, Krege JH, et al. Occurrence of hypercalciuria in patients with osteoporosis treated with teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3535–41.
 113. McClung MR, Grauer A, Boonen S, Bolognese MA, Brown JP, Diez-Perez A, et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med*. 2014;370(5):412–20.
 114. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, et al. Romosozumab or Alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1417–27.
 115. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016;375(16):1532–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607948>.
 116. Intiso D. The rehabilitation role in chronic kidney and end stage renal disease. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(2–3):180–8.
 117. Kosmadakis GC, Bevington A, Smith AC, Clapp EL, Viana JL, Bishop NC, et al. Physical exercise in patients with severe kidney disease. *Nephron Clin Pract*. 2010;115(1):c7–c16.
 118. Beck BR, Daly RM, Singh MA, Taaffe DR. Exercise and Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise prescription for the prevention and management of osteoporosis. *J Sci Med Sport*. 2017;20(5):438–45.
 119. Xu J, Lombardi G, Jiao W, Banfi G. Effects of exercise on Bone status in female subjects, from young girls to postmenopausal women: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *Sports Med*. 2016;46(8):1165–82.
 120. Castaneda C, Gordon PL, Uhlin KL, Levey AS, Kehayias JJ, Dwyer JT, et al. Resistance training to counteract the catabolism of a low-protein diet in patients with chronic renal insufficiency. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;135(11):965–76.
 121. Heiwe S, Tollback A, Clyne N. Twelve weeks of exercise training increases muscle function and walking capacity in elderly predialysis patients and healthy subjects. *Nephron*. 2001;88(1):48–56.
 122. Hiraki K, Shibagaki Y, Izawa KP, Hotta C, Wakamiya A, Sakurada T, et al. Effects of home-based exercise on predialysis chronic kidney disease patients: a randomized pilot and feasibility trial. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):198.
 123. Hernandez HJ, Obamwonyi G, Harris-Love MO. Physical therapy considerations for chronic kidney disease and secondary sarcopenia. *J Funct Morphol Kinesiol*. 2018;3(1):5.
 124. Pei G, Tang Y, Tan L, Tan J, Ge L, Qin W. Aerobic exercise in adults with chronic kidney disease (CKD): a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(10):1787–95.
 125. Smart NA, Williams AD, Levinger I, Selig S, Howden E, Coombes JS, et al. Exercise & Sports Science Australia (ESSA) position statement on exercise and chronic kidney disease. *J Sci Med Sport*. 2013;16(5):406–11.
 126. Ito O. Renal rehabilitation for patients with chronic kidney disease and dialysis. *Jpn J Rehabil Med*. 2017;54(10):788–92.
 127. Al Dahamsheh Z, Al Rashdan K, Al Hadid A, Jaradat R, Al Bakheet M, Bataineh ZS. The impact of aerobic exercise on female bone health indicators. *Med Arch*. 2019;73(1):35–8.
 128. Alghadir AH, Aly FA, Gabr SA. Effect of moderate aerobic training on bone metabolism indices among adult humans. *Pak J Med Sci*. 2014;30(4):840–4.
 129. Benedetti MG, Furlini G, Zati A, Mauro LG. The effectiveness of physical exercise on bone density in osteoporotic patients. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4840531.
 130. Martin D, Notelovitz M. Effects of aerobic training on bone mineral density of postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 1993;8(8):931–6.
 131. Abrahim O, Rodrigues RP, Marcal AC, Alves EA, Figueiredo RC, de Sousa EC. Swimming and cycling do not cause positive effects on bone mineral density: a systematic review. *Rev Bras Reumatol*. 2016;56(4):345–51.
 132. Tomlin DL, Wenger HA. The relationship between aerobic fitness and recovery from high intensity intermittent exercise. *Sports Med*. 2001;31(1):1–11.
 133. Emilio EJ, Hita-Contreras F, Jimenez-Lara PM, Latorre-Roman P, Martinez-Amat A. The association of flexibility, balance, and lumbar strength with balance ability: risk of falls in older adults. *J Sports Sci Med*. 2014;13(2):349–57.
 134. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med*. 2020;54(24):1451–62.
 135. Kersch-Schindl KP. Rehabilitation bei Osteoporose. In: Crevenna R, Hrsg. *Kompodium Physikalische Medizin und Rehabilitation*. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017.
 136. Peters AF H. *Rehabilitation in Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015. S. 246–57.
 137. Shigenobu K, Hashimoto T, Kanayama M, Ohha H, Yamane S. The efficacy of osteoporotic treatment in patients with new spinal vertebral compression fracture pain, ADL, QOL, bone metabolism and fracture-healing—In comparison with weekly teriparatide with bisphosphonate. *Bone Rep*. 2019;11:100217.
 138. Giangregorio LM, Ponzano M. Exercise and physical activity in individuals at risk of fracture. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36(2):101613.
 139. Schmidt JRT, Grundler S. Nachbehandlungsempfehlungen – Arbeitskreis Nachbehandlungsempfehlungen Sektion Physikalische Therapie und Rehabilitation der DGO. U.

7. Aufl. Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie e. V. (DGOU); 2021.
140. Watson SL, Weeks BK, Weis LJ, Harding AT, Horan SA, Beck BR. High-intensity exercise did not cause vertebral fractures and improves thoracic kyphosis in postmenopausal women with low to very low bone mass: the LIFTMOR trial. *Osteoporos Int.* 2019;30(5):957–64.
141. Harding AT, Weeks BK, Lambert C, Watson SL, Weis LJ, Beck BR. Exploring thoracic kyphosis and incident fracture from vertebral morphology with high-intensity exercise in middle-aged and older men with osteopenia and osteoporosis: a secondary analysis of the LIFTMOR-M trial. *Osteoporos Int.* 2021;32(3):451–65.
142. Heisel J, Greitemann B. Spezifische Behandlungsstrategien in der orthopädisch-traumatologischen Rehabilitation. In: Stein VG, Hrsg. *Rehabilitation in Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2015. S. 137–70.
143. Pils K. Rehabilitation in der Geriatrie. In: Crevenna R, Hrsg. *Kompendium Physikalische Medizin und Rehabilitation*. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. S. 45–56.
144. Gimigliano F, Liguori S, Moretti A, Toro G, Rauch A, Negrini S, et al. Systematic review of clinical practice guidelines for adults with fractures: identification of best evidence for rehabilitation to develop the WHO's Package of Interventions for Rehabilitation. *J Orthop Traumatol.* 2020;21(1):20.
145. Pieber K. Rehabilitation bei Sportverletzungen. In: Crevenna R, Hrsg. *Kompendium Physikalische Medizin und Rehabilitation*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2017. S. 279–90.

Hinweis des Verlags Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.