

NEPHRO

Script

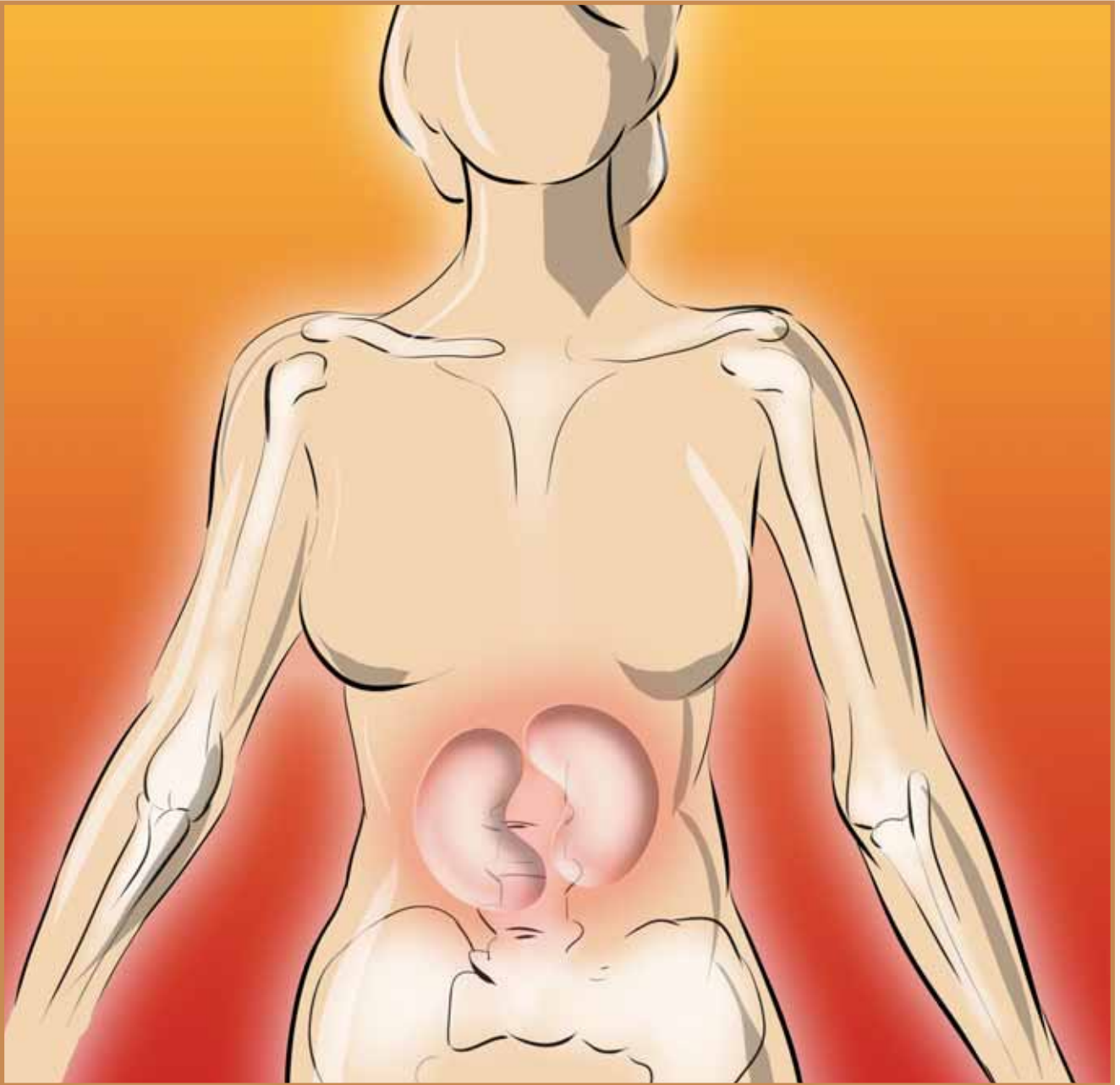


Interdisziplinäre Fortbildungsreihe der
Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

9. Jahrgang / Nr. 4 / 2006

Falls unzustellbar, bitte retour an: MEDMEDIA Verlag, Alser Straße 21/8, 1080 Wien

Ph.b. GZ 02Z031654 M. Benachrichtigungspostamt 1080 Wien



Renale Osteodystrophie

- Diagnostik: histologisch, serologisch und radiologisch
- Frakturrisiko und Hämodialyse
- Pharmakologische Therapieoptionen

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege!

Im Zuge der Umstrukturierung der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie wurde auch die Projektgruppe „Renale Osteodystrophie“ gegründet. Diese Ausgabe von **NephroScript** wurde im Wesentlichen von deren Mitgliedern gestaltet und versteht sich daher auch als Information der Projektgruppe. Wir haben versucht, die für den Kliniker wesentlichen Punkte zusammenzufassen, und beschreiben daher die serologische, radiologische und histologische Diagnostik der renalen Osteodystrophie (ROD) bzw. ihre verschiedenen Erscheinungsformen. Wesentlich ist hierbei auch, dass erstmals in einer nephrologischen Abteilung in Österreich die komplette histologische und histomorphometrische Analyse einer Knochenstanze durchgeführt werden kann. Dies ist, wie wir sehen werden, insofern wichtig, da die histologische Aufarbeitung immer noch der „Goldstandard“ der Diagnostik der renalen Osteodystrophie ist. Ohne eine entsprechend analysierte Knochenprobe kann kaum eine sinnvolle Aussage über die zugrunde liegende Erkrankung getätigt werden und entsprechend schwierig wird dann auch die Festlegung einer sinnvollen Therapie. Nachdem eine der folgenden Ausgaben von **NephroScript** dem sekundären bzw. tertiären Hyperparathyreoidismus bei chroni-

scher Niereninsuffizienz gewidmet sein wird, wurde dieses Thema bewusst ausgeklammert, was, in Anbetracht des großen Einflusses der Nebenschilddrüse auf die Knochenfunktion, kein leichtes Unterfangen war. Wir beschreiben daher neben der Diagnostik noch die hohe Komplikationsrate der renalen Osteodystrophie sowie ihren Einfluss auf die Mortalität der Dialysepatienten. Zuletzt folgt ein Abschnitt über Therapieoptionen außerhalb der üblichen Behandlung des Hyperparathyreoidismus. Hier zeigt sich v. a., dass die wenigsten Knochentherapeutika bei niereninsuffizienten Patienten ausreichend untersucht sind. Trotz viel versprechender Aussagen kleinerer Interventionsstudien sind die großen, informativen Untersuchungen noch ausständig.



ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Haas



ao. Univ.-Prof. Dr.
Martin Haas

ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Haas

INHALT

- | | |
|---|--|
| <p>03 Editorial</p> <p>04 Seiten der Gesellschaft</p> <p>06 Histologische Diagnostik der renalen Osteodystrophie
<i>ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Haas,
ao. Univ.-Prof. Dr. Irene Sulzbacher</i></p> <p>14 Serologische Diagnostik der renalen Osteodystrophie
<i>Dr. Emanuel Zitt, ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Prim. Dr. Ulrich Neyer</i></p> <p>22 Radiologische Diagnostik bei renaler Osteodystrophie
<i>Dr. Christoph Schwarz</i></p> <p>26 Chronische Hämodialyse und Frakturrisiko
<i>Dr. Christa Mitterbauer,
Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Oberbauer</i></p> | <p>31 Behandlung des Mineralisationsverlustes bei renaler Osteodystrophie
<i>ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Haas</i></p> <p>FREIE THEMEN
(entgeltliche Einschaltungen)</p> <p>35 Cellcept® (Mycophenolat) – SYMPHONY-Studie: Wie gut ist eine CNI-sparende Immunsuppression?
<i>ao. Univ.-Prof. Dr. Bruno Watschinger
Kommentar: Univ.-Doz. Dr. Karl Lhotta</i></p> <p>EXPERTENFORUM: Ist Ciclosporin gleich Ciclosporin?</p> <p>MEDAKTUELL</p> <p>39 Mimpara®: Ab Dezember 2006 in der gelben Box</p> <p>41 Fosrenol®: Hocheffizienter Phosphatbinder in der gelben Box</p> <p>13 Impressum</p> |
|---|--|



SEITEN DER GESELLSCHAFT

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

Rückblickend auf das Jahr 2006 kann sehr viel Positives aus der Gesellschaft berichtet werden. Es haben sich nicht nur die Arbeits- und Projektgruppen konstituiert, es sind auch bereits erste öffentliche „Auswirkungen“ der Bemühungen durch den Einsatz der Mitglieder unserer Gesellschaft zu sehen gewesen. So wurde anlässlich der Jahrestagung der ÖGN am Semmering bereits ein Symposium der Projektgruppe „Dialysezugänge“ durch Prof. Sunder-Plassmann organisiert, welches großes Echo fand. Dazu gab es eine CD mit einer Zusammenstellung der Vorträge, und für März 2007 ist auch eine schriftliche Aufbereitung der Vorträge im „NephroScript“ geplant. Dies sollte auch dazu dienen, die Vorhaben der Projektgruppe (Screening hinsichtlich Staph.-aureus-Besiedelung, Qualitätssicherungsmaßnahmen, Erarbeiten von Leitlinien durch die ÖGN für Dialysezugänge) publik zu machen und die Mitglieder der Gesellschaft zur Mitarbeit zu motivieren. Weiters konnte bezüglich der Hepatitis-C-Problematik an den Dialysen Prof. Klauser für die Hygienearbeitsgruppe über eine Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Krankenhaushygiene berichten, welche gemeinsame Empfehlungen erarbeiten wird.

Das „NephroScript“ wird sich ab der nächsten Ausgabe in einen allgemeinen Teil, in dem nephrologische Themen für Praktiker und Allgemeininternisten aufbereitet werden sollen, und in einen speziellen Teil, der wie bisher einem nephrologischem Hauptthema sich widmen wird, aufgeteilt. Aus diesem Grunde wurde auch die Auflage von 5.900

auf 8.000 Stück erhöht und umfasst neben Allgemeinmedizinern, Internisten mit dem Additivfach Nephrologe nun auch alle Internisten. Für das Jahr 2007 sind, wie oben schon erwähnt, eine Ausgabe mit dem Thema „Dialysezugänge“ (Editor: Prof. Rosenkranz) sowie die Themen „Transplantation“ (Editor: Prof. Watschinger) und „Apherese“ (Editor: Prof. Schmaldienst) konzipiert.

Aus dem Vorstand wäre noch zu berichten, dass Prof. Oberbauer (KH Elisabethinen, Linz) einstimmig für weitere 5 Jahre als Kassier der Gesellschaft gewählt wurde. Er wurde zwar letztes Jahr nicht in der „Financial Times“ unter den besten Finanzministern Europas gelistet, seine versprochenen Nulldefizite konnte er aber all die Jahre einhalten. Wir wünschen ihm für die nächsten 5 Jahre weiterhin Erfolg. Und zum Abschluss möchte ich noch junge Kollegen aufrufen, bei unserer geplanten Gesellschafts-Homepage aktiv mitzuarbeiten.

Bitte Prof. Pohanka (erich.pohanka@meduniwien.ac.at) oder meine Person (alexander.rosenkranz@i-med.ac.at) kontaktieren.

Mir bleibt nur noch, im Namen der Gesellschaft Ihnen und Ihren Familien ein frohes Fest und ein gutes neues Jahr zu wünschen!

ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz
Sekretär der Gesellschaft



ao. Univ.-Prof. Dr.
Alexander Rosenkranz

Forum

Neue Mitglieder: Wir dürfen weitere neue Mitglieder in der Gesellschaft begrüßen:

ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Krebs, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel; Prim. Dr. Anton Ebner, Interne Abteilung, KH Rohrbach; Dr. Johannes Hofer, Institut für Immunologie, Medizinische Universität Wien; Dr. Hildegard Gießauf, Klinische Abteilung für Nephrologie, Graz; Dr. Udo Pauler, KH Mistelbach; Dr. Raduly Ferenc, Klinikum Mostviertel; ao. Univ.-Prof. Dr. Georg Heinze, Institut für Statistik, Medizinische Universität Wien; Dr. Gregor Bartel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien. Weitere 7 Personen haben einen Antrag zur Mitgliedschaft gestellt, ihre Aufnahme wird nach Beschluss des Vorstandes veröffentlicht werden. So konnten insgesamt 17 neue Mitglieder gewonnen werden!

Preise der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie 2006: Der Förderungspreis der Gesellschaft über 3.500 Euro ging heuer an ao. Univ.-Prof. Dr. Georg Heinze (Medizinische Universität Wien/Krankenhaus der Elisabethinen, Linz), der Publikumspreis der Gesellschaft an Dr. Kathrin Hochegger (Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Innsbruck). Ab dem Jahre 2007 wird ein zusätzlicher Preis für das beste eingereichte Abstract der Jahrestagung gemeinsam mit der European Dialysis and Transplant Association (EDTA) vergeben werden. Der Einreicher muss unter 40 Jahre sein, als Preis gibt es eine 3-jährige kostenlose Mitgliedschaft bei der EDTA (inkludiert die Zeitschrift „Nephrology Dialysis and Transplantation“) sowie eine kostenlose Kongressregistrierung für den kommenden EDTA-Kongress.

Veranstaltungen

R.E.N. Transplant 07, 13. Jänner 2007, Hotel Modul, Peter-Jordan-Straße 78, 1190 Wien. Organisation: Prof. Georg Böhmig, Dr. Marcus Säemann, Prof. Gere Sunder-Plassmann und Prof. Bruno Watschinger. Themen: Immunologie, Immunsuppression, andere medikamentöse Therapien, Patientenmanagement vor NTX, Betreuung nach NTX. Anmeldung: www.r-e-n.at oder transplant07@r-e-n.at

Wiener AphereseSeminar, 14.-15. Juni 2007, Hotel & Palais Strudelhof. Organisation: Prof. Sabine Schmaldienst, Prof. Kurt Derfler, Daniela Reiter. Themen: Immunologische Grundlagen, praktische Grundlagen, Spektrum der Indikationen und Anwendungsgebiete, Perspektiven, Workshop für Pflegepersonal. Anmeldung: apheresevien@meduniwien.ac.at



An den Vorstand der

Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie

Sekretariat: Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, Fax: +43 (0) 512 – 504 DW 25857

Ich ersuche um Aufnahme in die
Österreichische Gesellschaft für Nephrologie

als Ordentliches Mitglied Außerordentliches Mitglied Unterstützendes Mitglied

Name/Titel: _____

Dienstanschrift: _____

Telefon: _____ Fax: _____

E-Mail: _____

Netzpräsenz: _____

Privatanschrift: _____

Datum: _____ Unterschrift: _____

Histologische Diagnostik der renalen Osteodystrophie

ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Haas¹ und ao. Univ.-Prof. Dr. Irene Sulzbacher²

¹ Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universität Wien

² Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien

Der Begriff „renale Osteodystrophie (ROD)“ fasst die wesentlichen ossären Erkrankungen bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz zusammen. Diese sind die „High Turnover“-ROD, die gemischte Form der ROD („mixed uremic osteodystrophy“), die „Low Turnover“-ROD (beinhaltet die adynamische ROD sowie die Aluminium-Intoxikation) und die Osteomalazie. Im Folgenden sollen die Art der Probenentnahme sowie die Probenanalyse (Histologie und Histomorphometrie) beschrieben werden.



ao. Univ.-Prof. Dr.
Martin Haas



ao. Univ.-Prof. Dr.
Irene Sulzbacher

Technik: Knochen besteht im Wesentlichen aus zwei unterschiedlich dichten Anteilen: der Kortikalis, die dichtere äußere Schicht, und der Spongiosa, ein schwammartiges Geflecht in der Tiefe des Knochens. Manche Knochen, wie z. B. die langen Röhrenknochen, bestehen hauptsächlich aus Kortikalis, andere wiederum, wie z. B. die Wirbelkörper, aus Spongiosa. Die Probenentnahme sollte daher an einer Stelle des Kno-

chens erfolgen, an der beide Anteile ausreichend vorhanden sind. Dies ist, v. a. auch aufgrund der leichten Zugänglichkeit, am Beckenkamm gegeben. Nachdem die Zusammensetzung des Knochens von der Lokalisation abhängig ist und bereits wenige Zentimeter weiter wieder geringfügig anders aussehen kann, wird die Probe stets an der gleichen Stelle, nämlich 2,5 cm distal und 2,5 cm dorsal der Spina iliaca anterior superior entnommen. Falls eine weitere Probe entnommen werden soll, wird dies an der kontralateralen Seite durchgeführt.

Die Entnahme erfolgt mittels eines Handbohrers (z. B. Meunier Bone Biopsy Device, Fa. Landanger; Frankreich; www.landanger.fr) oder eines mechanischen Bohrers. Nachdem der Mindestdurchmesser der Stanze 5 mm betragen sollte verwenden wir den Handbohrer, der einen inneren Durchmesser von 7,5 mm hat. Jamshidi-Nadeln sollten aufgrund des geringeren Durchmessers nicht verwendet werden. Nach Aufklärung der Patienten sind die üblichen, vor invasiven Eingriffen notwendigen Maßnahmen zu beachten. Die letzte Hämodialyse vor der Intervention sollte entweder ohne Heparin oder mit lediglich einer minimalen Dosis durchgeführt werden. Dies gilt auch für die zwei folgenden Behandlungen nach der Probenentnahme. Orale Antikoagulantien sowie Thrombozytenaggregationshemmer sollten für zumindest eine Woche pausiert werden.

Eine wesentliche Voraussetzung zur korrekten Interpretation der Knochenprobe ist die *Tetrazyklin-Markierung*. Nachdem Tetrazyklin mit Kalzium oder Phosphat Komplexe ausbildet, sollte es nüchtern eingenommen werden. Vor allem sollten

Entnahme und Analyse von Knochenproben

Indikation zur Entnahme von Knochenstanzen zur Diagnose der renalen Osteodystrophie: In den DOQI-Guidelines für Knochenmetabolismus und Knochenerkrankungen vom Jahr 2003 (Am J Kidney Dis 2003, 42:4[Suppl 3], S1-S201) werden Knochenbiopsien bei allen Hämodialysepatienten mit

- Frakturen ohne bzw. nur mit minimalem Trauma
- einem iPTH-Spiegel zwischen 100 bis 500 pg/ml in Kombination mit Knochenschmerzen, Hyperkalzämie oder hoher alkalischer Phosphatase oder
- einer suspektierten Aluminium-induzierten Knochenerkrankung empfohlen.

Nicht erwähnt werden allerdings *Patienten nach einer Nierentransplantation*, bei welchen die Indikation zur Knochenstanze noch schlecht untersucht ist. Ein Großteil dieser Patienten weist nach der Transplantation einen verlangsamten Knochenumsatz auf, der wiederum nicht im Zusammenhang mit dem aktuellen iPTH-Spiegel, sondern mit dem iPTH-Spiegel während der Dialyse stehen dürfte. Des Weiteren wäre auch die Entnahme von Knochenproben bei Patienten mit einer symptomatischen oder weit fortgeschrittenen Knochenerkrankung (Osteoporose, Knochen- oder Muskelschmerzen, Frakturen) nach Nierentransplantation empfehlenswert.

Kalzium-hältige Phosphatbinder während der Einnahme vermieden werden. Wir verwenden zur ersten Markierung Doxycyclin (Doxybene®) 2 x 100 mg (1 x 100 mg bei Dialysepatienten) über 3 Tage. Danach folgt eine 14-tägige Pause, woraufhin die Patienten Minocyclin (Minostad®) 2 x 100 mg (HD: 2 x 50 mg) ebenfalls über 3 Tage einnehmen. Die Probenentnahme erfolgt dann 4 Tage später.

Der Eingriff erfolgt beim nüchternen Patienten ambulant in einem Eingriffsraum nach lokaler Anästhesie (Xylocain 1 % ca. 10–20 ml) sowohl der äußeren wie auch der inneren Beckenschaukel im Bereich der Probenentnahme. Zusätzlich erhalten die Patienten eine halbe Ampulle Dipidolor s. c. Bei der Probenentnahme sollte auf den Bohrer nur ein sehr geringer Druck ausgeübt werden, um ein Zerreißen der Kortikalis bzw. der Trabekel zu vermeiden. Der Patient wird nach der Intervention für 1 Stunde nachbeobachtet und dann entlassen. Schwere körperliche Tätigkeiten sollten in den kommenden 4 Tagen vermieden und die Wunde über 48 h trocken gehalten werden. Die Kutannaht kann nach 10 Tagen entfernt werden. Die Komplikationsrate (lokale Blutungen/Infektionen) beträgt ca. 0,5 % bis 1 %. Eine seltene Komplikation ist die Verletzung eines oberflächlichen Hautnervs mit lokaler Sensibilitätsstörung. Nachdem oberflächliche Nerven nachwachsen, vergehen die Beschwerden nach einigen Wochen.

Nach Entnahme sollte die Probe in 70- oder 100%igem Ethanol (10 x das Volumen der Stanze) aufbewahrt und innerhalb einer Woche weiterverarbeitet werden.

Histologie der renalen Osteodystrophie

Voraussetzungen für die Beurteilbarkeit histologischer Veränderungen: Grundvoraussetzung aller histologischen Einteilungsmöglichkeiten ist natürlich die richtige Aufarbeitung des Knochenmaterials, um gewisse Veränderungen sichtbar zu machen. Es erfolgt somit die histologische Untersuchung des knöchernen Beckenstanzzyinders durch die Hartaufarbeitungstechnik. Das Grundprinzip dieser Methode ist die *natürliche unentkalkte Darstellung des Knochens mit Spezialfärbungen* wie der Goldner-Trichrom-Färbung als Standard,

welche die Unterscheidung zwischen mineralisiertem Knochen und nicht-mineralisierter Matrix (Osteoid) durch unterschiedliche Farbgebung (mineralisierter Knochen grün; Matrix rot) ermöglicht, oder auch der Toluidinblau-Färbung zur verfeinerten Darstellung der Knochenzellen. Der Knochenschnitt, primär in Kunststoff bzw. Methylmetacrylat eingebettet, in der Dicke von 5 µm erhält somit eine ausgezeichnete Qualität zur histologischen Begutachtung und zur Durchführung histomorphometrischer Vermessungen. Zusätzlich kann im Knochenschnitt unter Verwendung der jeweiligen Spezialfärbung auch die Ablagerung von Eisen, Aluminium oder Amyloid nachgewiesen werden.

- **Die ideale Knochenstanze bei gesundem Stoffwechsel** besteht aus Kortikalis und reichlich Spongiosa, wobei der Knochen lamellär strukturiert ist und fokale Umbaueinheiten als Zeichen seiner metabolischen Funktion als Kalziumspeicher aufweist. Jede BMU (Basic Metabolic Unit) beginnt mit einer Phase der Knochenresorption durch Osteoklasten in der Dauer von 30 Tagen. Es folgt eine Besiedelung der Resorptionslücke durch Osteoblasten, die den Defekt durch Produktion von nicht-mineralisierter organischer Matrix wieder auffüllen. Die letzte Phase ist durch die Mineralisation des Osteoids gekennzeichnet. Der Umbauprozess bzw. eine BMU ist somit nach 100 Tagen abgeschlossen, wobei diese jedoch durch eine Kittlinie an der Basis der Resorptionslücke auch noch lange danach zu erkennen ist.

Morphologische Klassifikation pathologischer Veränderungen

Das histologische Bild der renalen Osteopathie ist sehr bunt und somit erfolgt die Einteilung der Veränderungen nach vorgegebenen Klassifikationen. Aufgrund der Übertragung des Begriffes aus dem angelsächsischen Raum gibt es derzeit noch keine klar definierten Übersetzungen der einzelnen Knochenerkrankungen.

Im deutschen Sprachraum findet vorwiegend die Einteilung nach Delling Gebrauch, die nicht vollständig, aber doch im ►

Tabelle 1: Histologische Einteilung der renalen Osteodystrophie

Klassifikation nach Delling	Angloamerikanische Klassifikation
I: sekundärer Hyperparathyreoidismus	Hyperparathyroid- oder High Turnover Bone Disease
II: Mineralisationsstörung - Volumen- + Oberflächenosteoidose - Oberflächenosteoidose	Low Turnover Bone Disease - Low Turnover Osteomalacia - Adynamic Renal Bone Disease
IIIa–c*: sekundärer Hyperparathyreoidismus + Mineralisationsstörung	Mixed Uremic Bone Disease

* a = endostaler Spongiosaumbau reduziert; b = endostaler Spongiosaumbau leicht erhöht; c = endostaler Spongiosaumbau stark erhöht

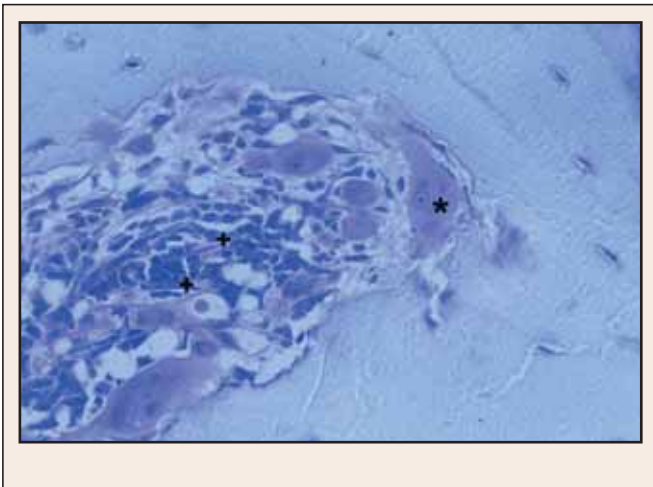


Abb. 1: Eine Resorptionslakune mit Osteoklasten (*) und Faser-
vermehrung (+) in Toluidinblau-Färbung zur verfeinerten Darstel-
lung der Zellen (Vergrößerung 400-fach)

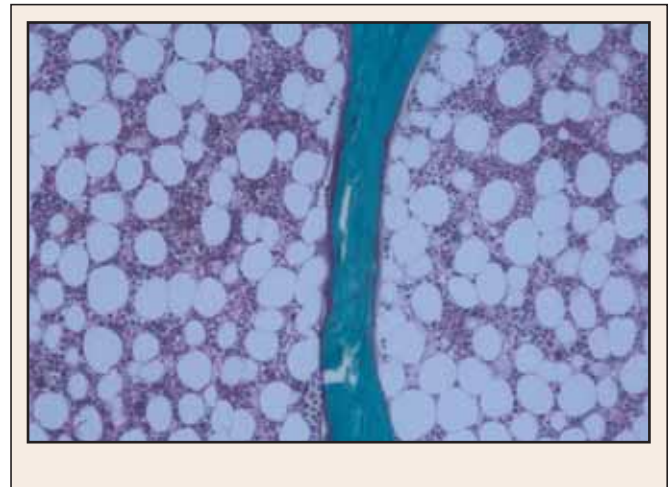


Abb. 2: Delling Typ II oder „Adynamic Bone Disease“ mit schma-
len roten Osteoidsäumen an den grünen Bälkchenoberflächen
ohne Knochenzellen (Goldner-Färbung, Vergrößerung 200-fach)

Überblick mit der Klassifikation des angloamerikanischen Raums korreliert werden kann (*Tabelle 1* zeigt das Einteilungsprinzip nach Delling und stellt einen Versuch dar, dieses Konzept mit der im angloamerikanischen Sprachraum verwendeten Einteilung zu vergleichen). Ausgehend von der morphologischen Klassifikation der renalen Osteopathie nach Delling können am Knochenschnitt 3 histologische Bilder unterschieden werden, die wiederum auf eine spezielle Pathogenese zurückzuführen sind.

Die renale Osteopathie I ist Ausdruck eines sekundär endokrin aktiven Hyperparathyreoidismus durch gestörten Kalziumhaushalt bei Niereninsuffizienz. Davon leitet sich auch die Bezeichnung „hyperparathyroid bzw. high turnover uremic bone disease“ ab. Eine Mineralisationsstörung liegt bei dieser Form noch nicht vor. Die Histologie in der Goldner-Färbung zeigt eine erhaltene mineralisierte Spongiosastruktur und viele Resorptionslakunen mit Osteoklasten. Ebenso durch vermehrte Parathormoneinwirkung entsteht in der Lakune eine Faservermehrung, die als Endostfibrose bezeichnet wird und auch nach der Auffüllung des Defektes bestehen bleiben kann. Die vermehrten Osteoklasten in Kombination mit der Endostfibrose werden als Fibroosteoklasie bezeichnet. Es herrscht somit das Bild des gesteigerten Knochenumbaus mit vielen BMUs vor (*Abb. 1*). Da Resorptionslakunen auch wieder aufgefüllt werden, finden sich auch Osteoblasten mit Osteoiddeposition.

Die renale Osteopathie II bzw. „low turnover uremic bone disease“ ist durch eine Mineralisationsstörung des Osteoids gekennzeichnet, die sich morphologisch als Osteoidose manifestiert. Das unmineralisierte in der Goldner-Färbung rote Osteoid ist in seiner Oberflächenausdehnung vermehrt

(Oberflächenosteoidose) und/oder auch in seiner Breite (Volumenosteoidose). Das morphologische Korrelat der Einwirkung von Parathormon auf den Knochen fehlt und somit sind weder Osteoklasten noch Osteoblasten oder eine Endostfibrose zu sehen. Er werden hier zwei Subformen unterschieden. Eine Volumen- und Oberflächenosteoidose erklärt sich durch einen frühen Mineralisationsstopp nach Auffüllen der Lakunen mit Osteoid und kann mit der „low turnover osteomalacia“ im englischen Sprachraum verglichen werden. Die alleinige Oberflächenosteoidose mit schmalen Osteoidbändern auf den Bälkchenoberflächen resultiert aus einem späten Mineralisationsstopp bei geringerer Matrixsynthese. Diese Bild korreliert mit dem englischen Begriff der „adynamic bone disease“, welche schließlich über Jahre hinweg zu einem Verlust an Knochenmasse führen kann (*Abb. 2*). In der Delling-Klassifikation wird eine deutliche Reduktion der Spongiosa, daher schmale Bälkchenreste, zusätzlich mit einem Minus (-) gekennzeichnet. Auch das Gegenteil, daher eine etwaige Knochenzunahme, findet in dieser Klassifikation mit einem Plus (+) Erwähnung. Die Ursachen beider Formen der „low turnover bone disease“ sind mannigfaltig und teils auch noch unklar. In vielen Fällen ist die Ursache iatrogen bedingt durch eine vorangegangene Parathyreoidektomie oder zu hohe Kalzium- und Vitamin-D-Therapie. Eine weitere, aus heutiger Sicht jedoch kaum mehr zu beobachtende pathogenetische Möglichkeit dieser renalen Osteopathie ist die Aluminiumbelastung der Dialysepatienten, welche vor allem zur seltenen Oberflächen- und Volumenosteoidose bzw. „low turnover osteomalacia“ führen kann. Aluminium, welches durch Spezialfärbungen am Knochenschnitt dargestellt werden kann, wird dabei in die Mineralisationsfront des Osteoids abgelagert. Eine Mineralisation ist somit nicht mehr möglich. Zusätzlich kann Aluminium in der ▶

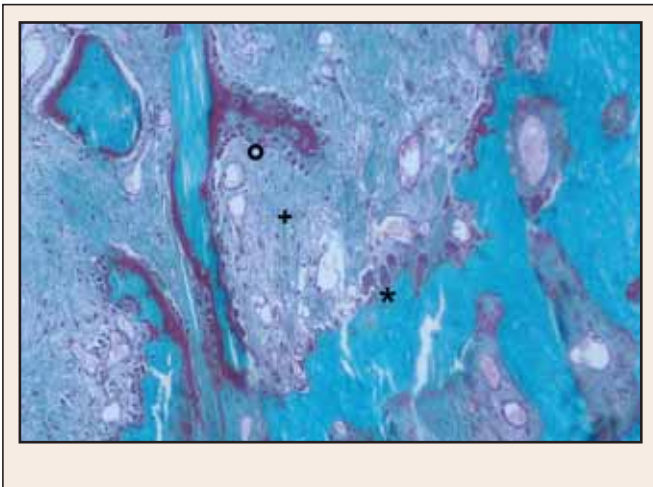


Abb. 3: Eine renale Osteopathie IIIb mit erhöhtem Umbau, zahlreichen Osteoblasten (o) auf rotem Osteoid und mehrkernigen Osteoklasten (*) mit starker Faservermehrung (+) in Resorptionslakunen bzw. im Markraum (Goldner-Färbung, Vergrößerung 200-fach)

Nebenschilddrüse abgelagert werden und führt auf diesem Weg zu einer Reduktion der Parathormonsekretion. Die Gefahr der Aluminiumbelastung wurde jedoch, wie bereits erwähnt, durch Verbesserung der Dialysequalität weitgehend gebannt, jedoch findet sich eine „low turnover bone disease“ gehäuft bei Diabetes, chronischen Lebererkrankungen oder Azidose.

Die renale Osteopathie III: Die dritte Gruppe der renalen Osteopathie, auch „mixed uremic bone disease“, ist am häufigsten zu diagnostizieren. Sie zeigt das Bild einer Kombination von Mineralisationsstörung und Parathormoneinwirkung durch sekundär endokrin aktiven Hyperparathyreoidismus am Knochen. Somit finden sich Knochenbälkchen überzogen von Osteoid, Resorptionslakunen mit Osteoklasten, teils aufgefüllte Resorptionslakunen mit Osteoblasten und eine Endostfibrose in sehr unterschiedlicher Ausprägung (**Abb. 3**). Mit den Kleinbuchstaben a, b und c in der Delling-Klassifikation wird das Ausmaß der Veränderungen beschrieben, wobei IIIa für einen geringen Knochenumsatz, IIIb für einen leicht erhöhten und IIIc für einen stark erhöhten Knochenumsatz steht. Die letztere und schwerste Form bei exzessiver Parathormonproduktion, auch als Ostitis fibrosa bezeichnet, ist eine Rarität und zeigt einen drastischen Knochenumbau mit abschnittsweise vollständiger Markfibrose mit darin eingelagerten statisch minderwertigen Knochenbälkchen. Eine Veränderung der Knochenmasse kommt bei der renalen Osteopathie III praktisch nicht vor.

Bestimmung einer pathologisch veränderten Umbaudynamik

Tetrazyklin-Markierung: Neben einer rein morphologischen Betrachtung und Zuordnung der Veränderungen am Be-

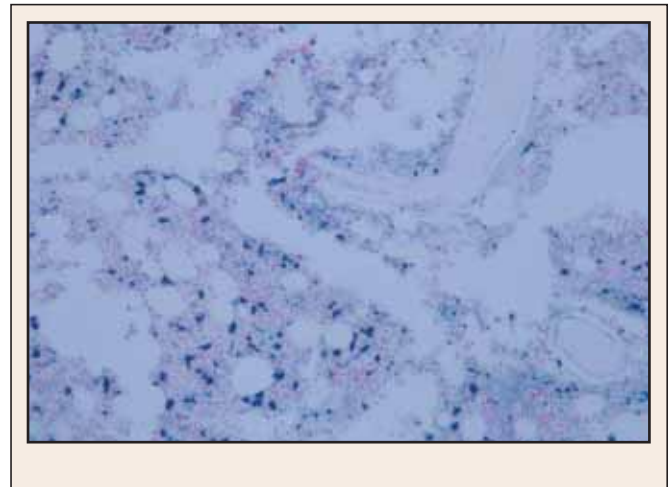


Abb. 4: Grobkörniges blaues Eisenpigment in Speicherzellen des Markraums (Berlinerblau-Färbung, Vergrößerung 200-fach)

ckenstanzzyklen sind auch dynamische Parameter des Knochenumbaus zu bestimmen durch 2-malige Einnahme von Tetrazyklin. Am ungefärbten Schnitt kann eine Tetrazyklinmarkierung im Bereich der Mineralisationsfront erkannt werden und die Abstände zwischen 2 Markierungen geben Auskunft über die Anbaumenge bzw. Osteoblastentätigkeit in der Zeitspanne zwischen der Tetrazykloneinnahme. Unter Einwirkung von Parathormon sind somit deutliche Anbauraten zu quantifizieren. Zur wissenschaftlichen Auswertung können im Rahmen der Morphometrie viele Parameter des Knochenumbaus bestimmt werden, auf die im weiteren Verlauf noch ausführlich eingegangen wird.

Weitere Veränderungen

Neben der Pathologie des Knochens gibt die histologische Routinediagnostik auch Auskunft über das Vorliegen weiterer Veränderungen bei niereninsuffizienten oder dialysierten Patienten. Eine *vermehrte Eisenanreicherung* im Markraum ist in Spezialfärbungen leicht zu diagnostizieren (**Abb. 4**).

Dialyse-assoziierte Amyloiddepositionen aus β_2 -Mikroglobulin werden als scholliges azelluläres Material im Periost und Markraum erkannt. Die Folge der Amyloidablagerung sind Osteolysen und somit steigt die Gefahr der biomechanischen Instabilität (**Abb. 5**).

Histomorphometrie der renalen Osteodystrophie

Im Unterschied zur histologischen Untersuchung, bei der der Knochenzustand als Ganzes visuell beurteilt wird, werden bei der Histomorphometrie verschiedene Anteile des Knochens vermessen, um vorhandene Pathologien zu objektivieren. ▶

Zweidimensionale und dreidimensionale Primärwerte: Im zweidimensionalen histologischen Schnitt können die Fläche, die Länge, der Abstand zwischen zwei Punkten sowie die Häufigkeit einer Struktur bestimmt werden. In Bezug auf den Knochenschnitt werden daher Umfang und Fläche der Trabekel (mineralisierter oder nicht-mineralisierter Anteil bzw. Gesamtfläche), der Knochenzellen (Osteoblasten und Osteoklasten) sowie des knochenfreien Gewebes der Stanze (Knochenmark) gemessen.

Aus diesen zweidimensionalen Messungen kann dann die dreidimensionale Körperform mithilfe der *Stereologie* geschätzt werden.

- Als Beispiel sei die Berechnung des Quotienten der Knochenoberfläche (BS) zum Knochenvolumen (BV) genannt. Dieser wird aus dem Quotienten der Primärmessungen von Knochenumfang („bone perimeter“ [B.Pm]) und Knochenfläche („bone area“ [B.Ar]) berechnet, der wiederum mit 1,2 multipliziert wird. Der Multiplikationsfaktor ergibt sich aus $4/\pi$ ($\approx 1,273$), welcher allerdings nur für isotrope Strukturen gültig ist. Dies sind Strukturen, die, ähnlich einem Gitter, in alle Richtungen gleich geordnet sind. Der Knochen ist, obwohl homogen, nicht vollständig isotrop und der empirisch ermittelte Multiplikationsfaktor daher etwas niedriger. Nachdem die Länge oder Fläche der zweidimensionalen Messung von der Vergrößerung des Bildes abhängig sind, muss diese stets angegeben werden und beträgt üblicherweise das 20-fache.

Derart kann aus den zweidimensionalen Messungen von Umfang, Fläche und Weite die dreidimensionalen Strukturen Oberfläche, Volumen und Dicke angegeben werden. Aus diesen Primärwerten können dann zusätzlich sekundäre Indizes berechnet werden.

Referenzwerte, um verschiedene Patienten vergleichen zu können: Um primäre Messungen (bzw. die davon abgeleiteten sekundären Indizes) zwischen den verschiedenen Patienten vergleichen zu können, werden nicht die Absolutwerte, sondern stets die Relationen im Vergleich zu Referenzwerten berechnet. Es wird z. B. nicht die gesamte Oberfläche aller Osteoblasten angegeben, sondern diese in Relation zu einem Referenzwert wie der *Knochenoberfläche* gesetzt („osteoblast surface“/„bone surface“ [ObS/BS]). Durch Vermeidung eines schwer vorstellbaren und vergleichbaren Absolutwerts steigt die Aussagekraft, da hiermit das histologische Bild in prozentuellen Angaben wiedergegeben wird. Weitere Referenzwerte wären das *Gewebsvolumen* („tissue volume“ [TV]), das *Knochenvolumen* („bone volume“ [BV]) und die *Osteoidfläche* („osteoid surface“ [OS]). In Relation zu diesen Referenzwerten werden üblicherweise neben der Osteoblastenoberfläche die Osteoklastenoberfläche („oste-

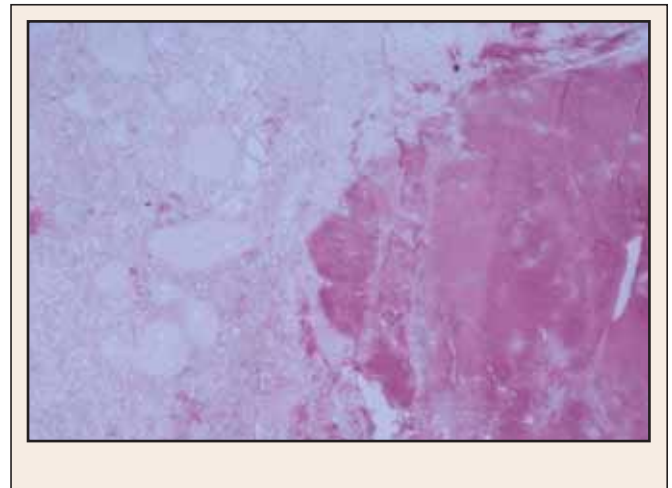


Abb. 5: Grobschollige rötliche Amyloiddepositionen im Knochen (Kongo-Färbung, Vergrößerung 200-fach)

clast surface“ [OS]), die Resorptionsoberfläche („eroded surface“ [ES]), die Mineralisationsoberfläche („mineralizing surface“ [MS]), die Neubildungsrate („bone formation rate“ [BFR]) und das Knochenvolumen („bone volume“ [BV]) gesetzt. Theoretisch können alle Strukturen zueinander in Relation gebracht werden, welches letztlich allerdings nur zur Verwirrung und weniger zur Information beitragen würde. Mit den o. g. Parametern jedoch können die wesentlichen Strukturen, nämlich die Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität, das Knochenvolumen sowie die Mineralisierung, beurteilt werden.

Angabe der Messlokalisation: Nachdem die Knochenzusammensetzung nicht einheitlich, sondern von der Lokalisation der Probenentnahme abhängig ist, kann, zur Orientierung, auch der Ort der Messung angegeben werden, differenziert nach anatomischer Struktur (Diaphyse, Epiphyse oder Metaphyse) oder Lokalisation in der Knochenprobe (Kortikalis, Spongiosa, Periost, endokortikale Oberfläche oder Transitionszone). Die Lokalisation wird der Messung mittels eines Bindestriches vorgesetzt: die Messung des Knochenvolumens in der Metaphyse (Mp) würde z. B. als „Mp – BV/TV“ angegeben werden.

Strukturelle und dynamische Parameter: Die aus den Primärmessungen abgeleiteten sekundären Indizes können in strukturelle oder dynamische Parameter unterteilt werden. Als *strukturelle Parameter* gelten Messungen, die eine Momentaufnahme des Schnittes widerspiegeln wie z.B. die Zahl der Trabekel („trabecular number“ [Tb.N]), die sich aus dem Knochenvolumen (BV/TV) dividiert durch die Trabekeldicke („trabecular thickness“ [Tb.Th]) ergibt.

Die *dynamischen Parameter* ergeben sich aus den Kombinationen dynamischer Messungen, welche mit Hilfe der Tetrazyklinmarkierung erhoben werden, mit strukturellen Messungen. Als Beispiel sei hier die Bildungsrate des mineralisierten Knochens („mineral formation rate“ [MFR]) genannt:

- **„Mineral Formation Rate“ [MFR]:** Die MFR ist das in

einer gewissen Zeiteinheit produzierte Knochenvolumen und ergibt sich aus der Wachstumsrate des mineralisierten Knochens („mineral apposition rate“ [MAR]) dividiert durch die mineralisierende Oberfläche (MS/BS), i. e. $MAR/(MS/BS)$. Die MAR berechnet sich aus dem Abstand zweier Tetrazyklinmarkierungen dividiert durch die Zeit, in der die Tetrazyklineinnahme erfolgte. Die mineralisierende Oberfläche wiederum ist der Quotient aus der während der Markierungsphase mineralisierten Knochenoberfläche zur Gesamtknochenoberfläche.

Berechnung dynamischer Indizes: Mithilfe der dynamischen und strukturellen Parameter können zahlreiche unterschiedliche dynamische Indizes berechnet werden, von denen die wichtigsten die Knochen-Neubildungsrate („bone formation rate“) und die Dauer bis zur Mineralisation des Osteoids („mineralisation lag time“ [Mlt]) sind. Während die BFR den Knochenumsatz charakterisiert, gibt die „mineralisation lag time“ Auskunft über die Dauer bis zur Mineralisation des Osteoids.

Nur aus diesen zwei Parametern könnte bereits die renale Osteodystrophie charakterisiert werden. Bei einer „High Turnover“-ROD wäre die BFR und die Mlt normal, bei einer „Low Turnover“-ROD wiederum die BFR vermindert und die Mlt verlängert. Bei einer Osteomalazie die BFR normal und die Mineralisation, und damit Mlt, verzögert. Unter Zuhilfenahme des Osteoids kann letztlich noch die adynome (dtl. verringertes bis fehlendes Osteoid) von der „Low Turnover“-Subkategorie unterschieden werden. Erschwert wird die Diagnose allerdings dadurch, dass bei der renalen Osteodystrophie meist Mischbilder, wie z. B. eine Osteomalazie mit „High Turnover“-ROD, vorliegen, weshalb andere Strukturen wie der Anteil an Knochenzellen bzw. die Resorptionsfläche bei der Diagnose mitberücksichtigt werden.

Der große Vorteil der dynamischen Messungen ist die Unabhängigkeit von der Morphologie zum Zeitpunkt der Entnahme der Knochenprobe. So kann beispielsweise bei einem Patienten mit einer „High Turnover“-ROD während

der Hämodialyse dieses Bild (ausgeprägte Resorptionslaken und Osteoid) nach der Nierentransplantation noch vorliegen, der Knochenumsatz in Wirklichkeit allerdings bereits deutlich reduziert sein. Ähnliches gilt auch für Dialysepatienten nach Einleiten einer Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus.

Analyse-Verfahren

Die Analyse des histologischen Bildes erfolgt entweder halbautomatisch oder vollständig automatisiert. Bei den *halbautomatischen Verfahren* werden die Bilder vom Mikroskop auf einen Computer übertragen und die einzelnen Strukturen händisch, durch Umfahrung oder Markierung, gemessen. Die unterschiedlichen primären und sekundären Parameter werden dann automatisch berechnet. Wir verwenden dazu das „Osteo-Measure“-System (OsteoMetrics Inc, Decatur, GA, USA), allerdings sind auch andere Systeme auf dem Markt.

Bei *vollautomatischen Systemen* werden die verschiedenen Farbtöne automatisch erkannt und vermessen.

Das halbautomatische System hat den Vorteil einer größeren Genauigkeit und wird daher bevorzugt eingesetzt. ■

NEPHRO Spot

Der „Goldstandard“ zur Diagnose einer renalen Osteodystrophie ist die histologische Analyse einer Knochenprobe.

Diese kann entweder als Übersichtsdiagnose oder in Form einer histomorphometrischen Analyse erfolgen. Bei Ersterer wird das Gesamtbild visuell beurteilt und eine beschleunigte, verlangsamte oder gemischte Form der renalen Osteodystrophie diagnostiziert. Bei der histomorphometrischen Analyse werden die einzelnen Knochenstrukturen vermessen und daraus dreidimensionale Strukturen geschätzt. Anhand dieser Parameter kann dann eine Einteilung in die verschiedenen Formen der renalen Osteodystrophie erfolgen.

IMPRESSUM

Verlag: MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H. **Herausgeber:** Österreichische Gesellschaft für Nephrologie, Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer und ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz, Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck. **Chefredakteur:** ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Haas, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien. **Anzeigen/Organisation:** MEDMEDIA Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Alser Straße 21/8, 1080 Wien, Tel.: 01/407 31 11. **Projektleitung:** Friederike Maierhofer. **Produktion:** Alexandra Kogler. **Redaktion:** Susanne Hinger, Peter Lex. **Layout/DTP:** Martin Grill. **Lektorat:** Peter Lex. **Druck:** Bauer Druck, Wien. **Druckauflage:** 5.900 im 2. Quartal 2006, geprüft von der Österreichischen Auf lagenkontrolle. **Grundsätze und Ziele von NephroScript:** Information für nephrologisch interessierte Krankenhaus- und niedergelassene Ärzte. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Herausgeber und Medieninhaber übernehmen dafür keine Gewähr. Literatur zu den Fachbeiträgen bei den jeweiligen Autoren. **Allgemeine Hinweise:** Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben die persönliche und/oder wissenschaftliche Meinung des jeweiligen Autors wieder und fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Mit „Freies Thema“ gekennzeichnete Beiträge sind entgeltliche Einschaltungen gem. § 26 Mediengesetz und fallen in den Verantwortungsbereich des jeweiligen Auftraggebers; sie müssen nicht die Meinung von Herausgeber, Reviewer oder Redaktion wiedergeben. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten müssen vom jeweiligen Anwender auf ihre Richtigkeit überprüft werden. Trotz sorgfältiger Prüfung übernehmen Medieninhaber und Herausgeber keinerlei Haftung für drucktechnische und inhaltliche Fehler.

Serologische Diagnostik der renalen Osteodystrophie

Dr. Emanuel Zitt¹, ao. Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz¹, Prim. Dr. Ulrich Neyer²

¹ Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck

² Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch

Mittels verschiedener biochemischer Marker wird versucht, eine renale Osteodystrophie exakt zu diagnostizieren und deren adäquate Therapie zu überwachen. Im Folgenden werden die zurzeit verfügbaren Serummarker hinsichtlich ihrer Bedeutung und Anwendbarkeit in der Diagnostik der renalen Osteodystrophie näher beleuchtet.

Definition und Klassifikation

Der Begriff „renale Osteodystrophie“ (ROD) wurde und wird bis heute zur Beschreibung der Veränderungen der Knochenmorphologie im Rahmen der chronischen Nierenerkrankung verwendet. Der allgemein gefasste Begriff stellt eine heterogene Gruppe verschiedener Knochenkrankungen dar, die für sich Ausschnitte eines kontinuierlichen Spektrums möglicher Reaktionsformen des Knochens auf die veränderten Bedingungen im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz repräsentieren. Die dabei unterscheidbaren Formen basieren auf histomorphometrischen Befunden der Knochenbiopsie. Folgende biotisch definierte Typen lassen sich unterscheiden¹:

- *Osteitis fibrosa oder hyperparathyreoide Knochenkrankung*
- *Osteomalazie*
- *adynome Knochenkrankung*
- *gemischte urämische Knochenkrankung*

Übergänge von der einen in eine andere Form sind während des gesamten Krankheitsverlaufs möglich. Funktionell lassen sich die erwähnten Typen in zwei Gruppen zusammenfassen²:

- *Knochenkrankungen mit gesteigertem Knochenumbau* („High Turnover“-Osteodystrophie): gemischte und hyperparathyreoide Knochenkrankung
- *Knochenkrankungen mit vermindertem Knochenumbau* („Low Turnover“-Osteodystrophie): Osteomalazie und adynome Knochenkrankung

Diese wenn auch grobe Unterscheidung macht im Hinblick auf die therapeutische Konsequenz Sinn. So werden bei gesteigertem Knochenumbau, assoziiert mit sekundärem Hy-



Dr.
Emanuel Zitt



ao. Univ.-Prof. Dr.
Alexander Rosenkranz



Prim. Dr.
Ulrich Neyer

perparathyreoidismus in der Regel aktive Vitamin-D-Analoga und/oder Kalzimitika zur Reduktion der PTH-Sekretion eingesetzt, während eine solche Therapie bei einer adynamen Knochenkrankung kontraindiziert ist³. Neben dieser Klassifikation ist vor allem in Europa auch noch die histomorphometrische Einteilung der renalen Osteodystrophie in drei Gruppen (ROD I, II, III) mit Subtypisierungen (a–c) nach Delling in Verwendung⁴.

Auf Initiative der KDIGO-Konferenz (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) zur „Definition, Evaluation und Klassifikation“ der renalen Osteodystrophie im Herbst 2005 wird die ROD als „histomorphometrisch quantifizierbare, veränderte Knochenmorphologie bei chronisch nierenkranken Patienten“ definiert, die den skelettalen Teilaspekt einer umfassenderen systemischen Störung des Mineral- und Knochenstoffwechsels infolge der chronischen Nierenerkrankung darstellt. Diese als „Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)“ bezeichnete klinische Entität umfasst sowohl Störungen des Mineralstoffwechsels (Kalzium, Phosphor, PTH, Vitamin D) als auch Veränderungen der Knochenstruktur und des Knochenaufbaus sowie extraskellettale Kalzifizierungen⁵.

Die histologische und histomorphometrische Untersuchung einer unentkalkten Beckenkammibiopsie stellt bis heute den Goldstandard in der Diagnostik der unterschiedlichen Typen der renalen Osteodystrophie dar. Diese invasive Maßnahme ist aber kostspielig, aufgrund der fehlenden Patien-

tenakzeptanz für ein regelmäßiges Monitoring des Therapieerfolgs unpraktisch, erfordert Analytiker mit ausreichender Erfahrung und Laboratorien mit entsprechender Ausstattung. Deshalb kommen in der Routine vorwiegend nicht-invasive serologische oder bildgebende Verfahren zum Einsatz.

Kurzer Ausflug in die Kennzahlen diagnostischer Tests

Zur näheren Beschreibung der Güte eines diagnostischen Verfahrens, wie etwa der Bestimmung bestimmter Serummarker zur Diagnose unterschiedlicher Typen der ROD, werden die Begriffe der Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werte herangezogen.

Unter der **Sensitivität** versteht man die Wahrscheinlichkeit, mit der ein positives Testergebnis die richtige Diagnose anzeigt, d. h. sie gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der bei einem Patienten mit z. B. adynamer Knochenerkrankung (bi-optisch gesichert) mithilfe des Serummarkers die Diagnose adynamie Knochenerkrankung gestellt werden kann.

Die **Spezifität** beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der ein negatives Testergebnis Nichtkrankheit bedeutet, oder anders ausgedrückt, die Wahrscheinlichkeit, dass eine gesunde Person auch als gesund erkannt wird. Beide Kennzahlen setzen jedoch bereits die Kenntnis über das Vorhandensein der Erkrankung voraus und definieren sich am Vergleich mit dem gültigen „diagnostischen Goldstandard“⁶.

Um die praktische Relevanz einer diagnostischen Maßnahme zu beurteilen, sind die Maßzahlen Spezifität und Sensitivität von geringerem Nutzen, denn der klinische Diagnostiker möchte primär wissen, ob (und mit welcher Wahrscheinlichkeit) im individuellen Fall der positive Nachweis des diagnostischen Markers auch eine tatsächliche Erkrankung bedeutet. Für diesen Zweck können als Maßzahlen die prädiktiven Werte herangezogen werden, welche die Zusammensetzung des untersuchten Patientenkollektivs und damit die Prävalenz der jeweiligen Erkrankung berücksichtigen.

Ein **positiv-prädiktiver Wert** (PPW) gibt im weiteren Sinn die Wahrscheinlichkeit an, mit der ein Patient bei Vorliegen eines positiven Testergebnisses tatsächlich erkrankt ist (oder im konkreten Fall an der jeweiligen Form der ROD leidet). Ein **negativ-prädiktiver Wert** (NPW) gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass ein Patient bei Vorliegen eines negativen Testergebnisses tatsächlich gesund ist (bzw. im konkreten Fall die jeweilige Form der ROD ausgeschlossen werden kann)⁶.

Parathormon (PTH): gebräuchlichster Surrogatparameter

Die häufigste klinische Maßnahme zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels und zur Differenzialdiagnose der ROD-Formen stellt die Bestimmung der PTH-Konzentration im Serum oder Plasma dar. Dieses aus 84 Aminosäuren bestehende Polypeptidhormon (PTH [1–84]) wird von den Ne-

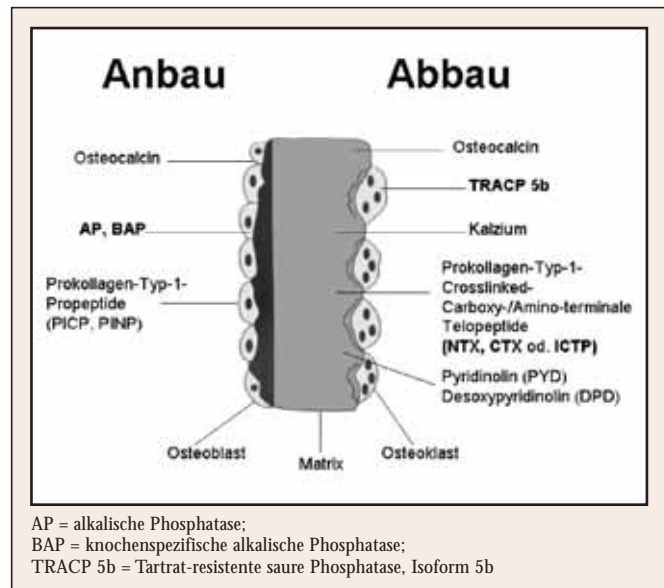


Abb. 1: Knochenaufbau- und Knochenabbaumarker

benschildrüsen produziert und abhängig von der Kalziumkonzentration sezerniert. Sein Abbau in der Peripherie erfolgt hauptsächlich in Leber und Niere, wo PTH (1–84) in teilweise biologisch aktive N- und C-Terminale sowie mittlere Fragmente gespalten wird, die wiederum renal ausgeschieden werden. Aus diesem Grund akkumulieren sie bei zunehmender Niereninsuffizienz⁷. In knochenbiopsiegestützten Studien der frühen 90er Jahre stellten PTH-Konzentrationen über 500 pg/ml (als „intaktes PTH [iPTH]“ mit immunoradiometrischen PTH-Tests der ersten Generation gemessen) einen relativ verlässlichen Indikator für einen gesteigerten Knochenumbau mit hohem Voraussagewert (PPW = 100 %) dar. In diesen frühen Studien waren iPTH-Werte < 100 pg/ml typischerweise mit einer adynamen Knochenerkrankung assoziiert, ohne dass dieser Grenzwert von prädiktivem Wert und individueller Sicherheit gekennzeichnet war^{2, 8}. Neuere Untersuchungen an Dialysepatienten weisen darauf hin, dass bei einem iPTH-Grenzwert von 150 bis 65 pg/ml die Diagnose einer ROD mit vermindertem Knochenumbau nur mehr mit einer Wahrscheinlichkeit von unter 55 % (PPW) gestellt werden kann^{9, 10}. Gleichzeitig spricht ein diesen Grenzbereich überschreitender iPTH-Wert mit einer Wahrscheinlichkeit von 96 % (NPW) gegen diese Diagnose^{9, 10}. Gerade im therapeutisch empfohlenen Bereich ermöglicht die iPTH-Konzentration als Indikator für den Knochenstoffwechsel keine verlässliche Differenzierung zwischen den einzelnen Formen der ROD¹¹. Im Hinblick auf die derzeit gültigen K/DOQI-Richtlinien, die im Stadium 5 der chronischen Niereninsuffizienz Plasma-iPTH-Konzentrationen zwischen 150 und 300 pg/ml empfehlen¹², ist diese diagnostische Unsicherheit aber von entscheidender therapeutischer Bedeutung. Hinzu kommt, dass bei chronischer Niereninsuffizienz die von den immunometrischen PTH-Tests der ersten Generation miterfassten großen C-terminalen Fragmente akkumulieren und damit die wahre Konzentration von PTH (1–84) und die Häufigkeit einer ROD mit gesteigertem Knochenumbau von diesen Tests überschätzt wird^{8, 13}. ▶

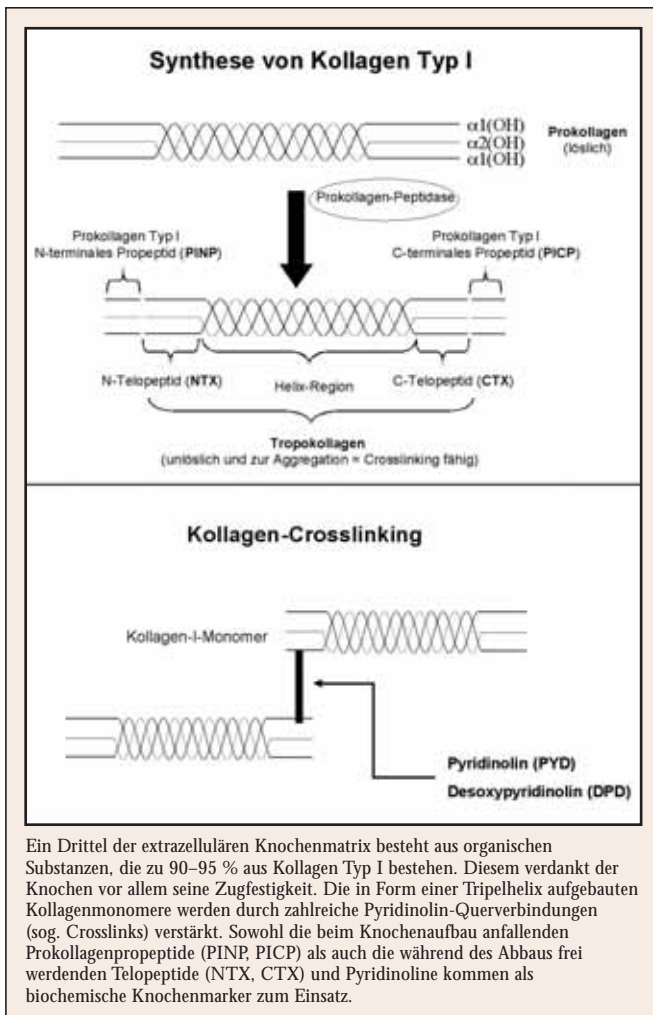


Abb. 2: Biosynthese von Kollagen Typ I und Kollagen-Crosslinking

Rezert berichteten Souberbielle und Mitarbeiter über eine überraschend hohe Variabilität in der PTH-Bestimmung der am Markt befindlichen PTH-Tests¹⁴. Bei iPTH-Konzentrationen von 150 bzw. 300 pg/ml (gemessen mit dem auch zur Erstellung der K/DOQI-Richtlinien verwendeten Referenz-iPTH-Test) schwankten die bestimmten Konzentrationen zwischen 83–323 pg/ml bzw. 160–638 pg/ml. Die in den letzten Jahren entwickelten immunometrischen PTH-Tests der 2. Generation schließen eine Kreuzreaktion mit den langen C-terminalen PTH-Fragmenten aus und ermöglichen die tatsächliche Bestimmung von PTH (1–84). Eigene Untersuchungen zeigten, dass mit diesen immunometrischen PTH-Tests der zweiten Generation um 40–60 % niedrigere PTH-Werte bei sehr hoher Korrelation ($r = 0,974–0,985$) erzielt werden¹⁵. Da für die zirkulierenden und von den ursprünglichen PTH-Tests miterfassten langen C-terminalen Fragmente eine die PTH-(1–84)-Wirkung teils antagonisierende biologische Aktivität nachgewiesen wurde^{16–18}, stellt die beobachtete Kreuzreaktion möglicherweise einen zusätzlichen Grund für die fehlende Korrelation zwischen PTH-Konzentration und Knochenumbau dar. Zudem muss beachtet werden, dass in den meisten Arbeiten, die den Zusammenhang zwischen PTH-Konzentration und Knochenhistologie bei chronischer Niereninsuffizienz untersuchten, die heute nur

mehr selten verwendeten immunometrischen PTH-Tests der ersten Generation herangezogen wurden und die untersuchten Patienten in der Regel nicht oder unter nur niedrig dosierter Vitamin-D-Therapie standen. Die Verwendung der immunometrischen PTH-Tests der 2. Generation ermöglicht eventuell eine Standardisierung und bessere Vergleichbarkeit der PTH-Messungen, Studien hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes in der Diagnostik der ROD sind bislang nur spärlich vorhanden. Sowohl in den Stadien 3 und 4 als auch bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ließen sich bei bi-optisch gesichertem vermindertem Knochenumbau niedrigere PTH-(1–84)-Konzentrationen (meist im Bereich der testspezifischen Normwerte) als bei gesteigertem Knochenumbau nachweisen. Zur Unterscheidung zwischen gesteigertem und vermindertem Knochenumbau erwiesen sich iPTH und PTH (1–84) als annähernd gleichwertig (Sensitivität 80 bzw. 100 % mit Spezifität 95 bzw. 81 % in den Stadien 3 und 4; Sensitivität 91 % für beide und Spezifität 76 bzw. 82 % im Stadium 5), wobei keine prädiktiven Werte verfügbar sind¹⁹. Auch die Berechnung des Verhältnisses zwischen PTH (1–84) und dem Fragmentanteil wurde als diagnostische Hilfe zur Differenzialdiagnose der ROD propagiert, wobei bei einem Cut-off-Wert von < 1 der PPW für eine ROD mit vermindertem Knochenumbau bei 87,5 % der NPW bei 100 % lag²⁰.

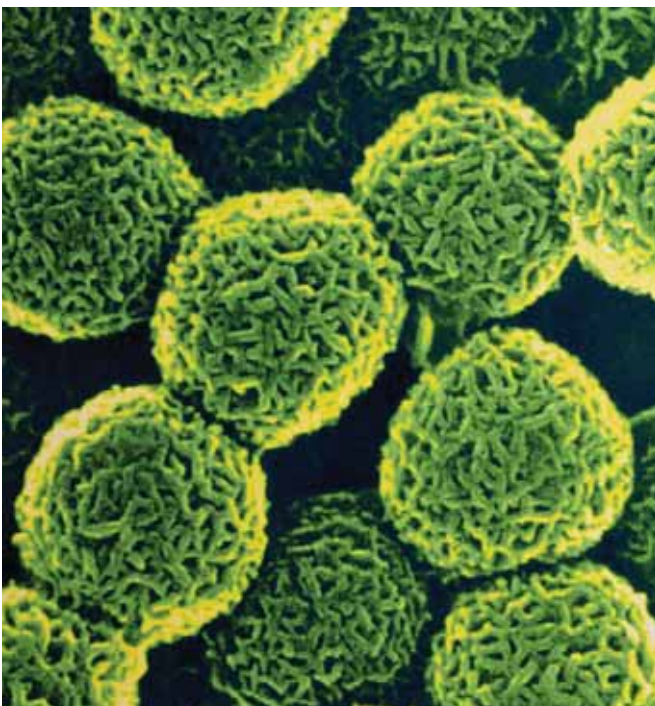
Direkte Knochenbaumarke

Der ideale biochemische Knochenbaumarke sollte von seiner Herkunft her auf den Knochen beschränkt sein, die Aktivität des gesamten Skeletts repräsentieren, sehr gut mit den histomorphometrischen Befunden der Knochenbiopsie und den Resultaten von Kalziumkinetikstudien korrelieren, einfach und kostengünstig zu messen sowie ex vivo stabil sein. Bis heute existiert dieser ideale Marker nicht. Verschiedene von Osteoblasten oder Osteoklasten synthetisierte Enzyme, Matrixproteine oder nach dem Knochenabbau freigesetzte Proteinfragmente werden als zirkulierende biochemische Marker der Knochenbildung und Knochenresorption verwendet. **Abbildung 1** gibt einen Überblick über die zurzeit verwendeten Marker.

Knochenaufbaumarke

Alkalische Phosphatase (AP) und knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP): Die alkalische Phosphatase ist ein glykosyliertes Protein, von dem zumindest 6 in verschiedenen Geweben gebildete unterschiedliche Isoformen existieren: hepatische, intestinale, renale, plazentare, tumorinduzierte und knochenspezifische alkalische Phosphatase^{21–24}. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) wird ausschließlich von Osteoblasten und Osteoblastenvor- ▶

läuferzellen gebildet²⁵. Sie ist weder glomerulär filtrierbar noch dialysierbar, daher bleibt ihre Serumkonzentration von Veränderungen der Nierenfunktion unbeeinflusst²⁶ und hängt nur von der osteoblastären Freisetzungsrates und dem hepatischen Abbau ab²⁷. Die spezifische Bestimmung der BAP wird durch die Verwendung monoklonaler Antikörper ermöglicht²⁸. Bei Werten über 20 ng/ml erreichten Sensitivität und Spezifität in der Diagnose eines erhöhten Knochenbaus bei Dialysepatienten 100 %, der PPW lag bei 84 %. War dieser BAP-Grenzwert mit iPTH-Werten über 200 pg/ml assoziiert, sanken zwar die Sensitivität und die Spezifität auf 56 % bzw. 92 %, gleichzeitig stieg der PPW auf 94 %²⁹. Die hohe Spezifität ist möglicherweise ein Hinweis darauf, dass Plasma-BAP-Werte über 20 ng/ml formal die Existenz eines normalen oder verminderten Knochenbaus ausschließen. Im Vergleich dazu scheint es schwieriger zu sein, einen Grenzwert anzugeben, dessen Unterschreitung als eindeutiger Hinweis für das Vorhandensein einer adynamen Knochenerkrankung spricht. Die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen geben bei iPTH < 150 pg/ml und BAP < 7 ng/ml²⁹ bzw. < 27 U/l³⁰ (PPW = 75 %, NPW = 88 %) Anlass zur Verdachtsdiagnose. Auch bei prädialytischen niereinsuffizienten Patienten im Stadium 5 ermöglicht eine niedrige BAP-Konzentration eine relativ genaue Voraussage über das Vorliegen eines normalen oder verminderten Knochenbaus mit einem PPW von 89 % und einem NPW von 82 % bei einem Grenzwert von 25 U/l³¹. Ob die Bestimmung des knochenspezifischen Isoenzym der Messung der Gesamtkonzentration der AP überlegen ist, ist nicht eindeutig geklärt, die Studienlage dafür widersprüchlich.



Osteocalcin (OC): Osteocalcin oder GLA-Protein (γ -Carboxyglutaminsäure-haltiges Protein) ist eines der häufigsten nichtkollagenen Proteine der Knochenmatrix^{32, 33}. Die γ -Carboxylierung ist Vitamin-K-abhängig und scheint für die strukturelle und räumliche Anordnung des Moleküls und damit für seine Interaktion mit den Hydroxylapatitkristallen^{34, 35} sehr wichtig zu sein. OC wird von Osteoblasten und auch Odontoblasten gebildet, wurde lange Zeit als reiner Knochenaufbaumarker bewertet, wird aber gleichfalls auch beim Knochenabbau aus der Knochenmatrix freigesetzt^{25, 26}. Nachteile der Bestimmung dieses Matrixproteins sind seine Akkumulation bei eingeschränkter Nierenfunktion und seine geringe Stabilität bei Raumtemperatur^{25, 26}. Ähnlich wie bei anderen Knochenbaumarkern ist auch mithilfe von OC die Unterscheidung zwischen gesteigertem und vermindertem Knochenbau mit entsprechender Sensitivität und Spezifität von etwa 87 % nach Coen et al. möglich³⁶. Basierend auf den Daten von Gerakis und Mitarbeitern liegt die Wahrscheinlichkeit für eine hyperparathyreoide Knochenerkrankung bei einem Osteocalcinwert ≥ 50 ng/ml bei 92 %. Wird die Osteocalcinbestimmung (bei einem Grenzwert von ≥ 50 ng/ml) mit der iPTH-Messung (bei einem Grenzwert von ≥ 200 pg/ml) kombiniert, wird ein NPW zwischen 90 und 100 % erreicht¹⁰. In Analogie zu den anderen Markern erreicht auch OC nur eine schwache diagnostische Sensitivität, wenn es darum geht, zwischen normalem und vermindertem Knochenbau zu differenzieren^{30, 37, 38}.

PICP: Das Prokollagen-Typ-I-C-terminale Propeptid (PICP) wird als Knochenaufbaumarker verwendet, da es ein Nebenprodukt der Kollagensynthese im Knochen darstellt (**Abb. 2**). Aufgrund des hepatischen Abbaus bleibt seine Plasmakonzentration bei Niereninsuffizienz unbeeinflusst²⁶. Bei chronisch niereinsuffizienten Patienten der Stadien 3 und 4 fanden sich signifikant erhöhte PICP-Spiegel mit hoher Korrelation mit dynamischen, aber fehlender Korrelation mit statischen histomorphometrischen Parametern oder anderen biochemischen Markern des Knochenbaus. Bei Dialysepatienten sind die Ergebnisse widersprüchlich^{40, 41}. Insgesamt spricht die Studienlage für eine nur geringe Spezifität des PICP in der Diagnose der renalen Osteodystrophie, Angaben zu prädiktiven Werten fehlen.

Osteoprotegerin (OPG): Als Inhibitor der Osteoklastenreife und Osteoklastenaktivierung könnte OPG einen ursächlichen Faktor in der Entwicklung der skelettalen PTH-Resistenz darstellen und damit von Bedeutung für die Pathogenese der adynamen Knochenerkrankung sein. Dieses zirkulierende Glykoprotein inhibiert die Osteoklastogenese und Knochenresorption⁴² und fördert die Apoptose von Osteoklasten⁴³. Sowohl bei Prädialyse- als auch bei Dialysepatienten ließen sich signifikant erhöhte Serumosteoprotegerin- ▶

werte nachweisen⁴⁴. Nach Haas et al. lässt sich mit der Markerkombination iPTH plus OPG ein normaler oder verminderter Knochenumbau mit einer Wahrscheinlichkeit von 72 %, ein gesteigerter Knochenumbau mit 88 % voraussagen⁴⁵. Völlig konträre Ergebnisse lieferte eine italienische Studie bei Dialysepatienten, in der die Patienten mit bioptisch gesicherter adynamer Knochenerkrankung die niedrigsten OPG-Konzentrationen aufwiesen, während die höchsten bei Patienten mit hyperparathyreoider Knochenerkrankung zu finden waren⁴⁶.

Knochenabbaumarker

TRACP 5b: Saure Phosphatasen sind lysosomale Enzyme, die von Osteoklasten, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Prostata, Uterus, Pankreas und Milz gebildet werden²⁶. Die Tartrat-resistente Form (TRACP = Tartrate-resistant Acid Phosphatase) zeichnet sich durch ihre Resistenz gegenüber Weinsäure aus (Tartrate sind die Ester und Salze der Weinsäure)⁴⁷. In früheren Untersuchungen wurden die Messergebnisse durch die fehlende Spezifität der verwendeten Testverfahren für die Osteoklastenisoform 5b verfälscht (auch das Makrophagenisoenzym 5a wurde mitefassen). Neu entwickelte Immunoassays haben dieses Problem gelöst und ermöglichen die Bestimmung der TRACP 5b als Marker der Knochenresorption^{48, 49}. In der Untersuchung von Chu und Mitarbeitern war die TRACP 5b bei den Patienten mit hyperparathyreoider Knochenerkrankung in signifikant höherer Konzentration nachweisbar als bei den zu einer Gruppe zusammengefassten Patienten, die an den übrigen Formen der renalen Osteodystrophie (gemischte Knochenerkrankung, adynamie Knochenerkrankung, Osteomalazie) litten⁵⁰. Weiters fanden sich ausgezeichnete Korrelationen zwischen TRACP 5b und den histomorphometrischen Resorptionsmarkern. Die niedrige Fallzahl von nur 14 Patienten in dieser Studie schwächt die Aussagekraft etwas ab. Nach der Untersuchung von Coen et al. ist eine Unterscheidung zwischen adynamer Knochenerkrankung auf der einen sowie hyperparathyreoider und gemischter Knochenerkrankung auf der anderen Seite mittels TRACP (kolorimetrisch gemessen, nicht spezifisch für das Isoenzym 5b) mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 96 % möglich³⁶.

Kollagenmoleküle – Telopectide (NTX, CT, ICTP) und Pyridinolin-Crosslinks (PYD, DPD): Telopectide sind kleine, von den nicht-helikalen Enden der Kollagenmoleküle stammende Aminosäuresequenzen, die bei der Knochenresorption freigesetzt werden und Crosslinks enthalten (*Abb. 2*)²⁶. Wegen seiner renalen Elimination akkumuliert ICTP bei chronischer Niereninsuffizienz und hat deshalb zur Beurtei-

lung der Knochenumbauvorgänge keine weite Verbreitung gefunden⁵¹. CTX und NTX lassen sich aufgrund mangelnder Untersuchungen noch nicht definitiv als diagnostische Marker der ROD beurteilen. Die intra- und intermolekularen Pyridinolin-Crosslinks sind für die Zugfestigkeit der Kollagenfasern verantwortlich⁵² und existieren in zwei chemischen Formen, nämlich als Hydroxylsilylpyridinium (oder Pyridinolin) und Lsilylpyridinium (oder Desoxypyridinolin)^{53, 54}. Beide finden sich sowohl im Knochen als auch im Knorpel und werden im Rahmen der Knochenresorption und des Kollagenabbaus freigesetzt⁵³. Die Serumspiegel dieser Marker sind bei Gesunden extrem niedrig²⁶. Bei Hämodialysepatienten fanden sich 50- bis 100-fach erhöhte PYD-Serumspiegel⁵⁵, die im Großen und Ganzen mit einem gesteigerten Knochenumbau assoziiert waren und gut mit histomorphometrischen Parametern des Knochenabbaus korrelierten⁴⁰. Praktisch bedeutsame Untersuchungen hinsichtlich des prädiktiven Werts dieser Parameter für die Diagnose der spezifischen ROD-Typen sind ausständig, die Abhängigkeit von der Nierenfunktion erschwert die Interpretation.

Neuere Marker

Für die kalziumbindenden Proteine Fetuin-A und Matrix-GLA-Protein konnten trotz ihrer Korrelation mit histomorphometrischen Knochenbildungsparametern keine signifikant unterschiedlichen Konzentrationen im Vergleich zwischen Patienten mit hyperparathyreoider, gemischter und adynamer Knochenerkrankung nachgewiesen werden⁵⁶. Für diese Marker, ebenso wie für die neuen Mineralstoffwechselmarker BMP-7 und FGF-23, liegen noch keine aussagekräftigen Daten hinsichtlich ihrer Bedeutung in der Pathophysiologie oder Diagnostik der ROD vor.

Zusammenfassend gesagt ermöglicht keiner der zurzeit verfügbaren biochemischen Knochenmarker alleine oder in Kombination eine sichere Diagnose der renalen Osteodystrophie bzw. Differenzialdiagnose der verschiedenen Formen.



Die unterschiedlich ausgeprägte Kreuzreaktion mit PTH-Fragmenten und die große Variabilität der einzelnen PTH-Tests erschweren die Definition bestimmter PTH-Grenzwerte zur Diagnose und Therapie der renalen Osteodystrophie. Dennoch gibt der iPTH-Wert (ev. besser der PTH-[1–84]-Wert) einen ersten Hinweis auf die vorliegende Knochenkrankung. Stark erhöhte PTH-Werte in Kombination mit erhöhten Konzentrationen von OC oder der BAP sprechen sehr für einen gesteigerten Knochenumbau im Sinn einer hyperparathyreoiden Knochenkrankung. Die Voraussage einer adynamen Knochenkrankung anhand biochemischer Marker ist deutlich schwieriger, wobei erniedrigte iPTH-Werte (< 150 pg/ml bei Dialysepatienten) und sehr niedrige BAP-Spiegel hinweisend sind. Bei iPTH-Werten zwischen 100–500 pg/ml (und damit auch im K/DOQI-Zielbereich für Stadium 5) ist die diagnostische Aussagekraft insuffizient. In diesem Fall lässt sich bei symptomatischen Patienten (Knochenschmerzen, Frakturen) mit Anstieg oder Reduktion der Knochenaufbaumarker nur mittels Knochenbiopsie die tatsächliche Knochenbildung und Mineralisierung beurteilen und so eine sichere und therapeutisch richtungsweisende Diagnose stellen. Nur damit lässt sich die Induktion einer „Low Turnover“-Osteodystrophie durch eine übersupprimie-

rende Therapie (Kalzिमimetika, Vitamin-D-Analoga) vermeiden und auf der anderen Seite eine „High Turnover“-Osteodystrophie gezielt und adäquat behandeln. ■

Literatur bei den Verfassern
(emanuel.zitt@i-med.ac.at)

NEPHRO Spot

Für die Wahl der adäquaten Therapie der renalen Osteodystrophie ist eine exakte Diagnostik, insbesondere die Unterscheidung zwischen „High Turnover“-Osteodystrophie und „Low Turnover“-Osteodystrophie notwendig. Dies ist mittels Knochenbiopsie möglich. Keiner der zurzeit verfügbaren biochemischen Marker liefert allein oder in Kombination vergleichbar sichere Ergebnisse. Dennoch ermöglicht die Parathormonkonzentration zusammen mit dem Knochenaufbaumarker knochenspezifische alkalische Phosphatase am ehesten eine Differenzierung zwischen gesteigertem und vermindertem Knochenumbau. Diese Kombination bietet sich nach etablierter Diagnosestellung auch zum Monitoring des Therapieerfolgs an.

Radiologische Diagnostik bei renaler Osteodystrophie

Dr. Christoph Schwarz

3. Innere Abteilung, Nephrologie und Dialyse, Krankenhaus der Elisabethinen, Linz



Dr.
Christoph Schwarz

Ziel dieses Artikels ist es, die Wertigkeit der aktuell verfügbaren radiologischen Untersuchungsmethoden zur Diagnose der ROD sowie zur Beurteilung des Frakturrisikos darzustellen. Es wird sowohl auf den Dialysepatienten, den Transplantierten als auch den Patienten mit Niereninsuffizienz in den Stadien III–IV eingegangen.

Im Rahmen von Nierenerkrankungen kann es zu einer Vielzahl von unterschiedlichen Veränderungen des Knochenstoffwechsels kommen. Die daraus resultierenden Knochenstruktur- und Mineralisationsveränderungen lassen sich zurzeit nur mittels einer Knochenhistologie genau evaluieren, sollten aber aus Sicht des Patienten mit nicht-invasiven (radiologischen, serologischen) Untersuchungsmethoden erkannt werden. Neben der Klassifikation der renalen Osteodystrophie (ROD) bzw. ihrer Subformen sollte die ideale radiologische Diagnostik auch das individuelle Frakturrisiko abschätzen können.

Radiologische Diagnostik beim Transplantierten

Nach der Nierentransplantation kommt es zu einer neuerlichen Umstellung des Knochenmetabolismus. Zusätzlich zu den vorbestehenden Veränderungen im Rahmen der ROD bewirkt die notwendige Steroidtherapie und evtl. die Resolution des Hyperparathyreoidismus eine weitgehende Umstrukturierung des Knochens. Letztendlich kommt es vor allem innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation zu einem erheblichen Verlust an Knochenmasse. Insgesamt steigt das Frakturrisiko nach Transplantation stark an und ist 3–4-fach höher im Vergleich zum Dialysepatienten.

Skelettröntgen: Das Skelettröntgen hat nur eine geringe Bedeutung für die Diagnose der Knochenveränderungen nach Nierentransplantation. Die primäre Indikation zum Skelettröntgen sind Knochenschmerzen. Pathologische Frakturen sowie aseptische Knochennekrosen können damit identifiziert werden.

Knochendichtemessung: Primäres Ziel wäre es, über die Messung der Knochendichte das Frakturrisiko des Transplantierten abzuschätzen. Zur Knochendichtemessung stehen unter-

schiedliche Untersuchungsmethoden zur Verfügung.

- **Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA):** Diese Technik ist zurzeit der Goldstandard zur Bestimmung der Knochendichte in der Normalbevölkerung. Über die unterschiedliche Absorption von Röntgenstrahlen wird dabei der mineralisierte Knochenanteil berechnet. DEXA hat die Single Photon Absorptiometry als Verfahren abgelöst, da dieses keine hinreichende Aussage über das Frakturrisiko ermöglichte.

Die Wertigkeit der Knochendichtemessung hinsichtlich der Vorhersagbarkeit von Knochenfrakturen beim Transplantierten wurde in einigen Studien untersucht.

In den meisten Studien zu diesem Thema konnte aber keine Assoziation zwischen Frakturrate und Knochendichte festgestellt werden. Nur in einer kleinen Studie waren die Frakturen von Röhrenknochen mit einer verminderten Knochendichte assoziiert, nicht hingegen aber die Wirbelkörperfrakturen.

- **Quantitativer Ultraschall (q-US):** Der q-US ist eine relativ neue Methode zur Bestimmung der Knochendichte, welcher zusätzlich noch Einblick auf die Knochenelastizität und Mikroarchitektur des Knochens liefert. Dabei gibt die Bestimmung der Schallgeschwindigkeit des Knochens (zumeist wird am Fersenbein gemessen) Information über die Knochendichte- und elastizität sowie die Veränderung des Ultraschallfrequenzmusters Information über die Knochenstruktur. Beim Vergleich zwischen DEXA der Wirbelsäule und q-US am Calcaneus konnte nur ein Abfall der Knochendichte mittels DEXA (T-Score von [minus] 1,84 ± 1,29 auf [minus] 2,35 ± 1,19) im Zeitraum von 3 Wochen bis 6 Monate nach Transplantation festgestellt werden. Eine Änderung der Parameter des q-US war nicht vorhanden, sodass die Autoren empfehlen, die Knochendichtebestimmung mittels DEXA durchzuführen.

Der prädiktive Wert einer Messung der Knochendichte für das Frakturrisiko ist beim Transplantierten also im Vergleich zur postmenopausalen Osteoporose deutlich geringer. Dennoch wird zurzeit *noch* die Messung der Knochendichte mittels DEXA zum Zeitpunkt der Transplantation und 6 Monate danach von einigen Autoren empfohlen. Vor allem Diabetiker,

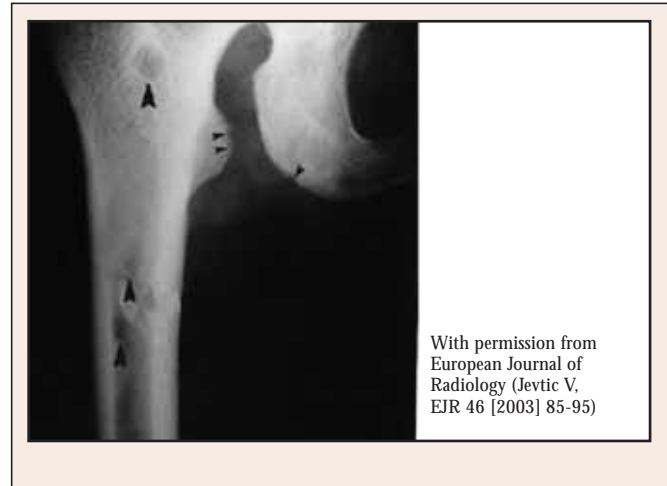
welche das höchste Frakturrisiko aufweisen, könnten davon profitieren. Auch eine Änderung der Knochendichte nach Einleitung einer Therapie kann damit überprüft werden.

Radiologische Untersuchung der Knochenstruktur: Die fehlende Assoziation der Knochendichte mit dem Frakturrisiko ist nicht verwunderlich, da diese radiologische Technik nicht die Veränderung der Mikroarchitektur des Knochens erkennt, welche aber letztendlich für das Frakturrisiko entscheidend ist. Neuere nicht-invasive Techniken versuchen deshalb Informationen über die Knochenstruktur zu erlangen.

- **Quantitative Computertomographie (q-CT):** Die q-CT hat einige Vorteile gegenüber der DEXA. Extraossäre Verkalkungen (z. B. Aorta), welche die DEXA-Messung erheblich beeinträchtigen, können bei der Messung mit q-CT ausgeblendet werden. Es können weiters neben der Knochendichte auch gewisse Veränderungen der Knochenstruktur miterfasst werden, z. B. indem man die kortikale und trabekuläre Knochendichte getrennt voneinander bestimmt. Zur Wertigkeit der q-CT gibt es beim Transplantierten leider nur wenige Untersuchungen. Zumindest war eine im q-CT gemessene niedrige Knochendichte mit einer verminderten Wirbelkörperhöhe infolge von Mikrofrakturen assoziiert. Weiters wurde eine Assoziation zwischen verminderteter Dicke der Kortikalis und Frakturrisiko der Röhrenknochen gefunden.
- **High-Resolution Magnetic Resonance (HR-MR):** Auch mittels HR-MR kann man Rückschlüsse auf die Trabekelstruktur des Knochens erhalten. Diese Technik wurde auch beim transplantierten Patienten sowohl mit der DEXA als auch der q-CT verglichen. Dabei waren einige Parameter der HR-MR, welche die Knochenarchitektur charakterisieren, ebenso wie die Knochendichtemessung mittels q-CT mit Knochenfrakturen assoziiert. Die DEXA-Messung hingegen war nicht unterschiedlich zwischen den Gruppen mit oder ohne Fraktur.

Die q-CT und die HR-MR dürften also der DEXA-Methode deutlich überlegen sein. Leider fehlen noch größere Studien, um eine generelle Empfehlung für diese Methode abzugeben, es sollte aber im Einzelfall an diese Möglichkeit gedacht werden.

Weitere radiologische Untersuchungsmethoden: Vor allem im ersten Jahr nach Transplantation treten gehäuft schmerzhafte Knochennekrosen, vor allem im Bereich des Oberschenkels, auf. Im Frühstadium können diese mit einem Skelettröntgen nicht erkannt werden. Die MRT kann die Knochennekrose bereits früh darstellen. Ist das MRT trotz hochgradigen Verdachts negativ, so kann durch eine SPECT-Untersuchung des Knochens eventuell doch die Diagnose gestellt werden.



With permission from
European Journal of
Radiology (Jevtic V,
EJR 46 [2003] 85-95)

Abb. 1: Initiale subligamentäre Knochenerosionen am Trochanter minor und an der Tuberositas ossis ischii (kleine Pfeile); mehrere braune Tumoren entlang der Femurdiaphyse (große Pfeile)

Radiologische Diagnostik beim Dialysepatienten

Im Rahmen der Urämie kommt es zu heterogenen Veränderungen des Knochenstoffwechsels. Die unterschiedlichen Formen der urämischen Knochenkrankung (ROD) können nur durch eine histologische Diagnose gesichert werden. Weder serologische noch radiologische Untersuchungsmethoden (Skelettröntgen, Densitometrie) korrelieren ausreichend mit der Histologie des Knochens und können deshalb die Form der ROD letztendlich genügend charakterisieren.

Skelettröntgen: Durch die frühzeitige nephrologische Betreuung von Patienten mit Niereninsuffizienz sind Extremformen des sekundären Hyperparathyreoidismus mit braunen Tumoren und ausgeprägten akralen Knochenresorptionen selten geworden (**Abbildung 1**).

Das urämische Knochenröntgen (Hand und Vorfuß), welches vor allem diese Veränderungen sichtbar macht, hat deshalb an Bedeutung verloren und erscheint auch nicht mehr in den Empfehlungen der National Kidney Foundation.

Die Indikation des Knochenröntgens beim Dialysepatienten hat sich deshalb in den Bereich der Abklärung von Knochenbeschwerden verschoben. Damit kann nach Frakturen (v. a. im Wirbelsäulenbereich), nach aseptischen Knochennekrosen, aber natürlich auch nach Veränderungen im Rahmen einer Nebenschilddrüsenüberfunktion gefahndet werden. Weiters werden damit Osteochondrosen oder Spondylarthrosen diagnostiziert.

Als Nebenbefund können beim Skelettröntgen oft extraossäre Verkalkungen gefunden werden. Neben subkutanen Weichteilverkalkungen (z. B. Schultergürtel) werden auch Verkalkungen kleiner Arterien an der Hand oder Verkalkungen der Aorta identifiziert. In einer kleinen Studie konnte sogar gezeigt werden, dass Verkalkungen an der Aorta abdominalis mit einem höheren Frakturrisiko verbunden sind. ▶

Knochendichtemessung: Nahezu alle Dialysepatienten weisen eine reduzierte Knochendichte auf. Abhängig von der natürlichen alters- und geschlechtsspezifischen Abnahme der Knochendichte, welche sich zur ROD addiert, kommt es zu einem mehr oder weniger starken Abfall der Knochenmineralisation. Da die Frakturrate in der Normalbevölkerung u. a. vom mineralisierten Anteil der Knochenmatrix abhängt, sollten sich Densitometriemessungen auch zur Abschätzung des Frakturrisikos beim Dialysepatienten eignen. Leider gibt es nur wenige kleine Studien (Patientenzahl jeweils < 100) zu dieser Problematik, welche alle die DEXA zur Bestimmung der Knochendichte benutzen. In der Arbeit von Urena et al. wurde die Knochendichte bei Dialysepatienten an mehreren Stellen (Radius, Hüfte, Wirbelsäule) gemessen. Dabei war nur der Z-Score aller Einzelmessungen zusammen signifikant niedriger in der Patientengruppe mit den Frakturen. In anderen, ebenfalls kleinen retrospektiven Studien war eine niedrigere Knochendichte ebenfalls mit einer höheren Frakturrate assoziiert. Nicht alle Studien konnten diesen Trend aber bestätigen.

- **Alternative Messmethoden der Knochendichte zur DEXA:** Über die Bedeutung des *q-US* beim Dialysepatienten gibt es noch wenig Daten. Fest steht, dass er relativ gut mit der Bestimmung der Knochendichte mittels DEXA und zum Teil auch mit dem Grad des Hyperparathyreoidismus korreliert. Ob mittels *q-US* eine bessere Abschätzung des Frakturrisikos gelingt, ist noch nicht untersucht worden. Die *q-CT* kann vor allem hinsichtlich der Messung der spinalen Knochendichte Vorteile bringen, da die DEXA-Methode manchmal durch Kalzifikationen der Aorta stark beeinträchtigt ist. Weiters konnte eine Korrelation zwischen der Quantifizierung der trabekulären Knochenmasse mittels *q-CT* und histomorphometrischen Daten bezüglich des trabekulären Knochenvolumens gefunden werden.

Insgesamt gibt es also leider nur wenig Evidenz für einen generellen Einsatz der Knochendichtemessung beim Dialysepatienten. Auch eine Aussage, welche Technik der Knochendichtemessung zu bevorzugen ist, kann damit nicht gemacht werden.

Dies geht auch in die Richtlinien der National Kidney Foundation ein, welche den Einsatz der Knochendichtemessung nur bei bekannter Osteoporose oder nach Knochenfraktur empfiehlt.

Zur Identifikation einer Osteoporose muss aber zumindest einmal eine Knochendichtemessung (Beginn der Nierenersatztherapie?) durchgeführt werden. Da mit dem Alter des Patienten und der Dialysedauer das Frakturrisiko vor allem bei Frauen steil ansteigt, kann in dieser Patientengruppe auch eine Verlaufskontrolle der Knochendichte sinnvoll sein.

Die Sinnhaftigkeit einer Knochendichtemessung wird dadurch unterstützt, dass sowohl das Vorhandensein einer Osteoporose per se als auch das Ereignis der Fraktur mit einer hohen Mortalität des Dialysepatienten assoziiert ist.

Magnetresonanztomographie (MRT): MRT-Untersuchungen sind speziellen Situationen vorbehalten. Amyloidablagerungen im Knochen zeigen im Nativröntgen v. a. periartikulär lytische Veränderungen. Diese Veränderungen weisen im MRT eine charakteristische Signalintensität auf. Auch eine Unterscheidung rein degenerativer von infektiösen Veränderungen der Wirbelsäule (Spondylodiszitis) gelingt mit der MRT. Sie dient auch der Diagnose von Knochennekrosen, da diese im Frühstadium im Skelettröntgen oft nicht erkannt werden können.

Radiologische Diagnostik im Stadium III und IV des CNV

Bis zum Stadium II des chronischen Nierenversagens (CNV) (GFR > 60 ml/min) ist eine nierenspezifische Veränderung des Knochenstoffwechsels nicht zu erwarten. Danach beginnen mit Zunahme der Phosphatretenion die ersten Umbauvorgänge im Knochen. Aufgrund des langsamen Knochenumsatzes ist aber, in Abhängigkeit der Geschwindigkeit des Nierenfunktionsverlustes, oft erst nach Jahren eine histologische Veränderung erkennbar. So haben zu Dialysebeginn noch ca. 40 % der Patienten eine normale Knochenhistologie. Veränderungen im Skelettröntgen sind deshalb nur bei langjähriger Niereninsuffizienz ohne knochenspezifische Therapie zu erwarten.

Ab dem Stadium III des CNV sieht man, im Vergleich zur Normalbevölkerung, einen deutlich höheren Anteil von Patienten mit Osteoporose. Ob damit bereits zu diesem Zeitpunkt ein höheres Frakturrisiko besteht, ist aber nicht geklärt.

Offen bleibt, ob eine Densitometrie deshalb als Basisuntersuchung bereits im Stadium III des CNV durchgeführt werden sollte, um eine Osteoporose zu identifizieren und diese unabhängig von der Nierenfunktion entsprechend zu behandeln. ■

Literatur beim Verfasser

NEPHRO Spot

Mit den derzeit verfügbaren radiologischen Methoden ist eine Klassifikation der ROD alleine nicht möglich. Neuere Techniken (HR-MR) könnten aber die nicht-invasive Diagnostik voranbringen, indem diese neben der Bestimmung der Knochenmineralisation auch einen Einblick auf die Knochenstruktur ermöglichen. Damit könnte in Zukunft auch das Frakturrisiko besser kalkuliert werden, das durch alleinige Bestimmung der Knochendichte vor allem beim Transplantierten, aber auch beim Dialysepatienten nicht sicher erhoben werden kann.

Durch die gemeinsame Betrachtung der radiologischen Ergebnisse mit den serologischen Markern des Knochenstoffwechsels kann die Aussagekraft der nicht-invasiven Diagnostik sicher erhöht werden.

Chronische Hämodialyse und Frakturrisiko

Dr. Christa Mitterbauer¹ und Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Oberbauer²

¹ Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Wien

² 3. Innere Abteilung, Nephrologie und Dialyse, KH der Elisabethinen, Linz

Die renale Osteodystrophie trägt wesentlich zur Morbidität und Mortalität chronischer Hämodialysepatienten bei. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist die Rate an Knochenfrakturen drastisch erhöht.

Im Rahmen der chronischen Urämie kommt es zu einer massiven Beeinflussung des Knochenstoffwechsels. Die daraus resultierenden heterogenen Veränderungen des Knochens werden unter dem Begriff der renalen Osteodystrophie zusammengefasst. Die renale Osteodystrophie ist eine multifaktorielle Erkrankung. Störungen des Kalzium- und Phosphathaushaltes, konsekutiver Hyperparathyreoidismus und Vitamin-D-Mangel im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz stehen dabei im Mittelpunkt der Pathogenese. Darüber hinaus führen Faktoren wie Immobilität der häufig multimorbiden Dialysepatienten, Malnutrition, sekundärer Hypogonadismus und chronische Azidose zu einer schweren Beeinträchtigung des Knochens mit Verlust an Knochendichte. Nicht zu unterschätzen ist weiters der breite Einsatz potenziell knochentoxischer Medikamente, wie z. B. Kortikosteroide zur Behandlung der zugrunde liegenden Eigennierenerkrankung bzw. bei vorangegangener Transplantation, Schleifendiuretika oder aluminiumhaltige Phosphatbinder.

Klassifikation der renalen Osteodystrophie

Die renale Osteodystrophie umfasst ein Spektrum verschiedener Knochenstoffwechselstörungen, die sich hinsichtlich Knochenumsatz und Mineralisationsgrad unterscheiden. Die erst vor wenigen Monaten publizierten KDIGO-Guidelines (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) empfehlen, den Begriff der renale Osteodystrophie ausschließlich für die im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz auftretenden



Dr.
Christa Mitterbauer



Prim. Univ.-Prof. Dr.
Rainer Oberbauer

und auch bioptisch gesicherten Veränderungen der Knochenmorphologie zu verwenden. Zur genaueren histologischen Klassifikation werden dabei Knochenturnover, Mineralisation und Knochenvolumen (TMV-Klassifikation) herangezogen. In allen anderen Zusammenhängen soll laut KDIGO-Guidelines von „Mineral and Bone Disorder“ gesprochen werden, wobei sich die weitere Einteilung nach dem Vorhandensein von Labor-

abnormalitäten, Knochenveränderungen sowie extraossären Kalzifikationen (LBC-Klassifikation) richtet.

Weitere gängige Klassifikationen sind von Malluche und Delling erarbeitet worden (siehe „Histologische Diagnostik der renalen Osteodystrophie“). Im Wesentlichen werden 3 Typen differenziert: die „High Turnover“-Hyperparathyreoidismus-Klasse von Malluche, vergleichbar mit Delling Typ I, die als „Low Turnover“ urämische Osteodystrophie – Osteomalazie beschriebene Gruppe, gleichzusetzen mit Delling Typ II (Osteoidose) und die gemischte urämische Osteodystrophie nach Malluche, entsprechend Delling Typ III. Die in der Literatur als adyname Knochenkrankung beschriebene Spezialform der renalen Osteodystrophie ist geprägt durch einen Defekt der Knochenmatrixbildung und Mineralisation sowie durch geringere zelluläre Aktivität; die fehlende Osteoidakkumulation unterscheidet die adyname Knochenkrankung von der reinen Osteoidose.

Inzidenz/Prävalenz von Knochenfrakturen bei Hämodialysepatienten

Die renale Osteodystrophie trägt wesentlich zur Morbidität chronischer Dialysepatienten bei. Mehrere Arbeiten der letzten Jahre belegen die, im Vergleich zur Normalbevölkerung, drastisch erhöhte Rate an Knochenfrakturen. So ergab eine Untersuchung männlicher Hämodialysepatienten bezüglich des Vorhandenseins von vertebralem Frakturen eine Prävalenz ►

von rund 21 %, wobei bei knapp der Hälfte der Betroffenen mehr als eine Wirbelfraktur nachzuweisen war. Verglichen mit Nierengesunden fand sich dabei der größte Unterschied in der 5. Lebensdekade, in der eine Verdreifachung der Prävalenz festgestellt wurde.

Die aktuell größte Studie, die über 326.000 dialysepflichtige Patienten inkludierte, untersuchte die Inzidenz von Frakturen im Bereich des Schenkelhalses. Verglichen mit Nierengesunden des gleichen Geschlechts hatten Dialysepatienten ein rund viereinhalbfach höheres relatives Risiko für das Auftreten einer Schenkelhalsfraktur. In allen Altersgruppen und unabhängig vom Geschlecht nahm das relative Frakturrisiko mit der Dauer der Dialysepflichtigkeit signifikant zu. Ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung zeigte sich eine mit dem Lebensalter deutlich steigende Inzidenz. Die Rate der aufgetretenen Schenkelhalsfrakturen war im Mittel bei den Frauen beinahe doppelt so hoch wie bei den Männern. Die Inzidenz an zusätzlichen Schenkelhalsfrakturen, d. h. Frakturen, die der chronischen Niereninsuffizienz bzw. deren Behandlung zuzurechnen sind, zeigte einen deutlichen Anstieg mit zunehmendem Lebensalter – in Zahlen ausgedrückt: bei den unter 45-Jährigen waren jährlich 2 Frakturen pro 1.000 Patienten der terminalen Niereninsuffizienz anzurechnen, bei den über 85-Jährigen lag die Rate der additiven Schenkelhalsbrüche in dieser Untersuchung bei rund 20 pro 1.000 Patientenjahren.

Risikofaktoren für das Auftreten von Frakturen bei Hämodialysepatienten

Im Rahmen des Österreichischen Dialyse- und Transplantationsregisters (OEDTR) werden seit 2003 ebenfalls Knochenbrüche erfasst. Die Datenauswertung 1.777 prävalenter Dialysepatienten ergab 73 neu aufgetretene Frakturen innerhalb eines Jahres, entsprechend einer Inzidenz von 41 Frakturen pro 1.000 Patientenjahre, was gut mit den Ergebnissen wesentlich größerer Register wie dem United States Renal Data System korreliert. Neben Frakturen umfasst das OEDTR eine Reihe weiterer Informationen, wie demographische Patientendaten, Komorbiditäten, Dialysemodalitäten, medikamentöse Therapien und Laborwerte. Diese Daten machten eine Bewertung möglicher Risikofaktoren für das Auftreten von Knochenfrakturen bei Hämodialysepatienten möglich.

Die Auswertung der OEDTR-Daten zeigte, dass die beiden Variablen Patientenalter und weibliches Geschlecht, ähnlich wie in der Allgemeinbevölkerung, die wesentlichen Risikofaktoren für Knochenfrakturen in dieser Patientenpopulation darstellen (**Tab. 1**). Laut den vorliegenden Ergebnissen steigt das relative Risiko pro Altersdekade um 49 % an, weiters sind dialysepflichtige Frauen rund dreimal so gefährdet, eine Fraktur zu erleiden, wie Männer.

Interessanterweise konnte in dieser Analyse kein signifi- ►

Tabelle 1: Relatives Risiko (RR) für das Auftreten einer Knochenfraktur bei chronischer Hämodialyse

Variablen	RR	95%-CI	p-Wert
Alter (in Dekaden)	1,49	1,19–1,87	< 0,001
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	2,95	1,72–5,08	< 0,001
Albumin	1,13	0,83–1,54	0,42
Alkalische Phosphatase (pro 10 U/l)	0,98	0,93–1,03	0,39
Ca < 2,1 mM vs. 2,1 ≤ Ca ≤ 2,7 mM	0,88	0,45–1,75	0,53
Ca > 2,7 mM vs. 2,1 ≤ Ca ≤ 2,7 mM	1,38	0,39–4,93	0,56
PO ₄ < 0,8 mM vs. 0,8 ≤ PO ₄ ≤ 1,6 mM	2,42	0,48–12,32	0,18
PO ₄ > 1,6 mM vs. 0,8 ≤ PO ₄ ≤ 1,6 mM	0,64	0,38–1,10	0,06
iPTH < 70 vs. 70 ≤ iPTH ≤ 160 ng/l	0,99	0,46–2,14	0,29
160 ≤ iPTH ≤ 300 vs. 70 ≤ iPTH ≤ 160 ng/l	1,66	0,81–3,41	0,23
iPTH > 300 vs. 70 ≤ iPTH ≤ 160 ng/l	1,65	0,79–3,48	0,27
Extraossale Kalzifikationen	0,84	0,47–1,52	0,56
Diabetes mellitus	1,45	0,82–2,57	0,20
Frühere Transplantationen	1,29	0,67–2,49	0,44
Vitamin D Analoga	0,66	0,39–1,13	0,13
Kumulative Dauer der Dialysepflichtigkeit	1,00	0,99–1,01	0,84

kanter Zusammenhang zwischen Frakturrisiko und biochemischen Laborparametern festgestellt werden. Diese Ergebnisse bestätigen eine rezente Untersuchung von Danese und Mitarbeitern, die sich mit Veränderungen des Kalzium-Phosphat-Haushaltes in diesem Zusammenhang beschäftigte. In dieser Studie an über 9.000 Dialysepflichtigen konnte keine Beziehung zwischen Serumkalzium, Serumphosphat oder Ca-x-Ph-Produkt und dem Auftreten von Knochenfrakturen nachgewiesen werden. Während also mehreren Arbeiten die Assoziation zwischen erhöhtem Serumphosphat bzw. Ca-x-Ph-Produkt und gesteigerter Mortalität bei Dialysepatienten, vor allem kardiovaskulärer Genese, nachgewiesen haben, so scheinen diese Laborparameter keinen unmittelbaren Einfluss auf das Auftreten von Knochenfrakturen zu haben.

Bezüglich des Effekts von PTH wurden in den letzten Jahren unterschiedliche Ergebnisse publiziert. Eine Studie von Stehman-Breen und Mitarbeitern an knapp 5.000 Dialysepatienten konnte zum Beispiel, ähnlich wie die OEDTR-Datenauswertung, keine Beziehung zwischen PTH und Frakturrisiko feststellen. Zwei andere Arbeiten sahen Patienten mit erniedrigtem PTH signifikant stärker frakturgefährdet als solche mit normalen bzw. erhöhten Werten. Die Autoren spekulierten, dass eine zu starke PTH-Suppression mit resultierender „Low Turnover“- bzw. adynamer Knochenerkrankung die Frakturgefahr maßgeblich erhöht. In der bereits erwähnten Arbeit von Danese et al. fand sich bezüglich PTH eine U-förmige Risikokurve mit der geringsten Frakturgefahr bei rund 300 pg/ml.

Einfluss von Frakturen auf die Mortalität chronischer Dialysepatienten

Aus Studien der Allgemeinbevölkerung ist die hohe Mortalität von Frakturen des Schenkelhalses bekannt. Eine rezente

Arbeit untersuchte diesen Zusammenhang bei chronischen Dialysepatienten. Verglichen zu Dialysepflichtigen ohne Fraktur zeigten jene mit neu aufgetretener Schenkelhalsfraktur eine dramatisch reduzierte mediane Überlebenszeit, nämlich 289 versus 714 Tage. Coco und Mitarbeiter berechneten bei ihren Dialysepatienten eine Einjahresmortalität von 64 % nach dem Auftreten einer Schenkelhalsfraktur. Im Vergleich zu frakturfreien Dialysepflichtigen gleichen Alters und Geschlechts fand sich dabei ein Anstieg der Einjahresmortalität um das 2,7-Fache. Verglichen zu Nierengesunden mit Schenkelhalsfraktur nahm die Einjahresmortalität dieser Patienten um das 2,4-Fache zu.

Angesichts der drastisch gesteigerten Mortalität nach Frakturen beziehungsweise der assoziierten Morbidität bei ohnehin häufig im Rahmen der terminalen Niereninsuffizienz schwer beeinträchtigten Patienten muss Maßnahmen zur Vermeidung von Knochenfrakturen bei chronischen Dialysepatienten oberste Priorität eingeräumt werden. ■

NEPHRO Spot

Zusammenfassend ist festzustellen, dass chronische Hämodialysepatienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein drastisch erhöhtes Frakturrisiko aufweisen. Als wichtigste Risikofaktoren gelten Patientenalter und weibliches Geschlecht. Der Einfluss von PTH auf das Frakturrisiko wird in den vorliegenden Studien unterschiedlich bewertet. Bei einer Einjahresmortalität von über 60 % nach dem Auftreten einer Schenkelhalsfraktur muss der Frakturprävention höchste Priorität zukommen.

Behandlung des Mineralisationsverlustes bei renaler Osteodystrophie

ao. Univ.-Prof. Dr. Martin Haas

Universitätsklinik für Innere Medizin III, Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Medizinische Universität Wien

Die Behandlung der „klassischen“ renalen Osteodystrophie, einer Osteoporose oder Osteomalazie bei Nierenkranken ist prinzipiell dieselbe, nämlich eine medikamentöse Beeinflussung der Aktivität der Osteoblasten oder Osteoklasten. Bei Patienten mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus gelingt dies am besten durch Behandlung der Grunderkrankung und bei allen anderen Patienten durch eine medikamentöse Stimulierung oder Hemmung der Knochenzellen. Nachdem der Hyperparathyreoidismus in einer der nächsten Ausgaben von *NephroScript* ausführlich behandelt werden soll, werden in diesem Artikel lediglich die sonstigen medikamentösen Optionen beschrieben.

Zuerst sollte allerdings geklärt werden, bei welchen Patienten überhaupt eine Behandlung des Knochendichteverlustes erfolgen sollte:

Beschleunigter Abbau oder verlangsamter Aufbau: Neben der „klassischen“ renalen Osteodystrophie (ROD), d. h. einer Störung des Knochenstoffwechsels aufgrund einer Dysfunktion der Nebenschilddrüse, können bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz auch eine Osteoporose oder eine Osteomalazie auftreten. Erstere beruht auf einer Verlangsamung des Knochenzuwachses, bei konstantem Knochenabbau, und Letztere auf einem Defekt der Mineralisation, welcher wiederum durch einen niedrigen $1,25\text{-(OH)}_2\text{-Vitamin-D}_3$ -Spiegel bedingt ist. Obwohl die ROD, die Osteoporose und die Osteomalazie verschiedene Ursachen haben, findet sich bei allen Krankheitsbildern entweder eine Über- oder Unterfunktion der Knochenzellen. Dadurch können die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt werden: einerseits in solche mit absolut oder relativ beschleunigtem Knochenabbau („High Turnover“-ROD, Osteoporose) und andererseits in Patienten mit verlangsamtem oder insuffizientem Knochenaufbau („Low Turnover“-ROD, gemischte Form der ROD, Osteomalazie).

Identifikation behandlungswürdiger Patienten: Entsprechend den WHO-Kriterien bedeutet ein Verlust der Knochendichte um mehr als eine Standardabweichung (SD) des Wertes eines jungen Erwachsenen (T-Score < -1) den Beginn



ao. Univ.-Prof. Dr.
Martin Haas

einer Osteopenie. Dieser Wert geht mit einem 4-fach höheren Frakturrisiko einher. Die Osteoporose ist als ein Knochendichteverlust von mehr als 2,5 Standardabweichungen definiert und mit einem 8-fach höheren Frakturrisiko assoziiert. Die schwere Osteoporose ist als ein T-Score $< -2,5$ plus einer Knochenfraktur definiert und birgt ein 20-faches Risiko einer neuerlichen Fraktur. Ein T-Score $< -2,5$ SD (d. h. eine Osteoporose ohne vorangegangene Fraktur) wird als ausreichend hohes Risiko betrachtet,

um eine Therapie zu rechtfertigen. Nachdem dies einem 8-fach erhöhten Frakturrisiko entspricht, kann auch dieses Risiko, unabhängig von der gemessenen Knochendichte, als ausreichend zur Initiierung einer Therapie betrachtet werden. Dies ist insbesondere bei der renalen Osteodystrophie wesentlich, da hier die Bestimmung der Knochendichte nur schlecht mit dem Frakturrisiko korreliert. Berücksichtigt man nun, dass dialysepflichtige Patienten, unabhängig vom T-Score, ein 10- bis 20-fach höheres Frakturrisiko als altersentsprechende, nierengesunde Personen haben, müsste, zumindest theoretisch, bei jedem Dialysepatienten eine osteoprotektive Therapie eingeleitet werden. Diese Definition würde auch die bekannten Schwächen der Densitometrie umgehen. Ob dies tatsächlich vom Vorteil ist, kann derzeit aufgrund fehlender Studien noch nicht beantwortet werden. Insbesondere ist es unklar, ob die vorhandenen Therapeutika die gleiche Effizienz wie bei der Behandlung der Osteoporose, für die sie eigentlich vorgesehen sind, haben. Zusätzlich dürfte auch bei dieser Hochrisikopopulation eine unterschiedliche Risikoverteilung vorliegen, wobei Frauen, ältere Patienten oder Patienten mit PTH-Extremwerten (< 100 oder > 900 pg/ml) ein nochmals höheres Frakturrisiko besitzen und daher möglicherweise besonders schwierig zu behandeln sind.

Bei Nierenkranken Therapiedifferenzierung nach Knochendichte und Knochenumsatz: Aufgrund der unterschiedlichen Ursachen des Mineralisationsverlustes bei chronischer Niereninsuffizienz empfiehlt die „National Kidney Foundation's ▶

Working Group on Osteoporosis in Chronic Kidney Disease“ eine andere Einteilung der Osteoporose als die Einteilung bei Patienten ohne Nierenerkrankung. Es sollten sowohl die Knochendichte als auch der Knochenumsatz als jeweils erniedrigt oder normal bzw. erhöht angegeben werden. Als erniedrigte Knochendichte wird ein Z-Score (Knochendichte im Vergleich zum Mittelwert einer altersgleichen Gruppe gleichen Geschlechtes) kleiner als -1 betrachtet. Der Knochenumsatz kann nur mittels Knochenstanze bestimmt werden und richtet sich nach dem Mittelwert einer nieren-gesunden Population. Derart entstehen vier Gruppen mit entweder erniedrigter oder normaler/erhöhter Knochendichte und erniedrigtem oder erhöhtem Knochenumsatz. Entsprechend der Diagnose sollte dann auch die osteoprotektive Therapie gewählt werden. Obwohl diese Einteilung noch Schwächen hat (insbesondere die Wahl eines Z-Scores < -1 als Unterscheidung zwischen normaler und erniedrigter Knochendichte), ist sie zurzeit die einzige Empfehlung zur Identifikation behandlungswürdiger Patienten. Im Folgenden die derzeit erhältlichen osteoprotektiven Therapeutika und ihre Effizienz bzw. Anwendungsmöglichkeit bei chronischer Niereninsuffizienz:

Bisphosphonate

Bisphosphonate hemmen die Osteoklastenfunktion und reduzieren dadurch den Knochenabbau. Dies erfolgt über eine Bindung an Knochenareale, die gegenwärtig resorbiert werden, wodurch sie von Osteoklasten aufgenommen werden. Dort verhindern sie die Ausbildung der Bürstensaummembran, über die das Knochenapatit angesäuert und aufgelöst wird. Zusätzlich dürften Bisphosphonate auch die Proliferation von Osteoklasten hemmen bzw. deren Apoptose induzieren.

Aufgrund der Hemmung der Osteoklasten wird eine Aktivierung der Osteoblasten ebenfalls unterbunden (Rückkopplungsmechanismus), wodurch es zu einer Verringerung der Mineralisation kommen kann. Dies wurde v. a. für das Bisphosphonat Etidronat beschrieben. In einer eigenen Untersuchung bei Patienten nach Nierentransplantation fanden wir allerdings auch nach Verabreichung von Zoledronat eine Vermehrung des Osteoids.

Bisphosphonate sind daher für die Behandlung von Knochenerkrankungen mit übermäßig aktiven Osteoklasten geeignet. Dies wird bei der Osteoporose ausgenutzt, wo die Osteoklastenaktivität die Osteoblastenaktivität übertrifft. Allerdings könnten Bisphosphonate auch die PTH-induzierte Osteoklastenaktivität unterbinden und wären daher ein ideales Medikament zur Behandlung einer ROD mit erniedrigter Knochendichte und beschleunigtem Knochenumsatz.

Tatsächlich wurde bereits eine Untersuchung mit Alendronat an Dialysepatienten mit erhöhten PTH-Werten (> 300 ng/ml) durchgeführt. Über einen Zeitraum von 6 Monaten

konnte eine Vermeidung des Knochendichteverlustes an der Hüfte erreicht werden. Die Mineralisationswerte der Lendenwirbelsäule waren allerdings in beiden Gruppen unverändert. Nachdem ein Hyperparathyreoidismus v. a. eine Reduktion der Knochenmasse im kortikalen Knochen und somit vorwiegend in der Hüfte und den Unterarmknochen verursacht, ist eine protektive Wirkung an diesen Stellen auch am wahrscheinlichsten. Dies spricht wiederum dafür, dass bei diesen Patienten nicht ein osteoporotischer, sondern ein durch den sekundären Hyperparathyreoidismus induzierter Mineralisationsverlust behandelt wurde und Bisphosphonate daher in dieser Indikation effizient sein könnten.

Der Beobachtungszeitraum war allerdings zu kurz und die Gruppen zu klein, um Unterschiede in der Frakturrate zu erkennen. Weitere Untersuchungen sollten daher vor einer generellen Empfehlung abgewartet werden. Aufgrund der Hemmung des Knochenstoffwechsels durch Bisphosphonate ist eine Anwendung bei verlangsamtem Knochenumsatz kontraindiziert. Zum Ausschluss dieser Patienten sollte daher vor Therapiebeginn eine Knochenstanze durchgeführt werden.

Östrogene/SERMs

Östrogen hemmt die Aktivität von Osteoklasten, weshalb ein Östrogenmangel zu einer beschleunigten Knochenresorption führt. Obwohl dadurch auch Osteoblasten aktiviert werden, überwiegt der Knochenverlust. Eine Östrogentherapie könnte daher bei Dialysepatientinnen zwei unterschiedliche Krankheitsbilder behandeln: einerseits den nahezu bei allen Patientinnen ausgeprägten Östrogenmangel und andererseits die ossären Auswirkungen eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Aufgrund der spezifischen Wirkung auf Osteoklasten sollten Patientinnen mit einer „Low Turnover“-ROD jedoch nicht mit einer Östrogen substitutionstherapie behandelt werden.

In der Realität wird die Östrogentherapie bei Patientinnen mit chronischer Niereninsuffizienz eher selten eingesetzt. Obwohl ca. 25 % der nierengesunden, postmenopausalen Frauen eine Östrogen substitutionstherapie erhalten, zeigen Daten des amerikanischen Dialyseregisters (USRDS), dass lediglich 10 % der Dialysepatientinnen ebenfalls mit Östrogenen behandelt werden. Dies ist auch deswegen überraschend, da bei einem großen Teil der jüngeren Dialysepatientinnen (< 50 Jahre) bereits eine Amenorrhö vorhanden ist. Bisher wurden lediglich eine Studie mit einer Östrogenersatztherapie (die vor Begeisterung gleich zweimal publiziert wurde) und eine mit einer SERM-Therapie (selektiver Östrogenrezeptor-Modulator Raloxifen) bei Dialysepatientinnen durchgeführt. In Ersterer hatten alle Patienten ein PTH > 400 ng/ml, während der PTH-Spiegel bei der SERM-Arbeit keine Rolle spielte und daher entsprechend niedriger war (MW \pm SD = 383 ± 147 ng/ml). Während unter Raloxifen die Knochendichte nur an der Lendenwirbelsäule signifi- ▶

kant zunahm, war unter Östrogentherapie eine signifikante Zunahme sowohl an der Lendenwirbelsäule wie auch an der Hüfte und dem distalen Unterarm nachweisbar. Nachdem allerdings der PTH-Spiegel in der Raloxifen-Gruppe niedriger war und daher wahrscheinlich einige Patientinnen mit einer „Low Turnover“-ROD ebenfalls eingeschlossen wurden, ist ein direkter Vergleich der beiden Untersuchungen nicht möglich. Insgesamt scheinen jedoch die Östrogensatztherapie oder die Behandlung mit einem SERM, zumindest bei Patientinnen mit einem beschleunigten Knochenumsatz, Erfolg versprechend zu sein und sollten in größeren Studien untersucht werden.

Kalzitonin

Kalzitonin ist der Gegenspieler des Parathormons und wird von C-Zellen der Schilddrüse produziert. Es senkt den Kalzium- und Phosphatspiegel, v. a. durch Hemmung der Osteoklasten, und fördert, ähnlich dem aktiven Vitamin D, die Mineralisation des Osteoids. Angesichts des erhöhten PTH-Spiegels überrascht es daher nicht, dass Kalzitonin, wie kürzlich gezeigt wurde, bei Dialysepatienten häufig erhöht ist und nach Provokation mit Pentagastrin einen atypisch raschen Anstieg zeigt, ohne jedoch eine pathologische Signifikanz zu besitzen.

Der bei einigen Dialysepatienten höhere Kalzitoninspiegel hat allerdings keinen Einfluss auf statische und dynamische Knochenstoffwechselfparameter und dürfte daher auch den Knochenaufbau nicht beeinflussen. Ebenso zeigt extern appliziertes humanes Kalzitonin keinen wesentlichen Einfluss auf histomorphometrische Knochenparameter. Eine Wirksamkeit durch Dauerapplikation ist daher fraglich, allerdings wurden bisher noch keine entsprechenden Studien durchgeführt.

1,25-(OH)₂-Vitamin-D₃

Aktives Vitamin D beeinflusst die Aktivität der Osteoblasten und steigert somit die Osteoid-Synthese und -Mineralisation. Zusätzlich hemmt es die Sekretion von PTH und führt zu vermehrter Kalzium- und Phosphat-Resorption. In zu hohen Dosen bewirkt aktives Vitamin D allerdings eine Störung der Mineralisation und Vermehrung des Osteoids. Während Vitamin D (nicht aktives) nur bei älteren, nieren-gesunden Patienten osteoprotektiv wirken dürfte, verhält es sich bei Dialysepatienten, aufgrund der Suppression der Nebenschilddrüse, naturgemäß anders. Ein isolierter Effekt auf den Knochen ist allerdings aufgrund des starken Einflusses auf die Nebenschilddrüse nur schwer nachweisbar. In diesem Zusammenhang sollte eher vor der übermäßigen Anwendung von 1,25-(OH)₂-Vitamin-D₃ gewarnt werden, da durch die PTH-Suppression eine „Low Turnover“-ROD induziert bzw. eine bereits vorhandene verstärkt werden kann. Das Redu-

zieren von aktivem Vitamin D könnte bei diesen Patienten zu einer Verbesserung der Knochendichte führen.

Rekombinantes PTH

Zyklisch verabreichtes, rekombinantes Parathormon (rPTH) stimuliert Osteoblasten ohne zusätzliche Aktivierung der Osteoklasten. Die zyklischen Spiegel können durch 1-mal tägliche, subkutane Injektion von rPTH erreicht werden. Bei Patienten mit einer Osteoporose kann durch Verabreichung eines rPTHs eine deutliche Knochendichtezunahme erzielt werden, die diejenige von Bisphosphonaten übertrifft.

Rekombinantes PTH wäre allerdings auch für Patienten mit einer „Low Turnover“-ROD, aufgrund vorangegangener Parathyreoidektomie oder insuffizienter PTH-Sekretion, eine mögliche Therapieoption. Bisher wurden diesbezügliche Arbeiten jedoch noch nicht publiziert. In einer eigenen Studie, die kürzlich abgeschlossen wurde, haben wir 10 Patienten mit einer „Low Turnover“-ROD mit Teriparatid (20 µg/d) über 6 Monate behandelt. Die Ausfallrate war mit 30 % relativ hoch, wobei der wesentliche Grund die mühsame Verabreichung der Therapie war. Bei den restlichen Patienten konnte eine deutliche und signifikante Zunahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule gemessen werden. Auch an der Hüfte zeigte sich eine tendenzielle Besserung, die allerdings nicht das Signifikanzniveau erreichte. Nachdem auch über eine Reduktion der vaskulären Kalzifikation berichtet worden ist, haben wir zusätzlich das Ausmaß der koronaren Kalzifikation bestimmt, konnten allerdings keine Veränderung nach 6 Monaten feststellen. Aufgrund dieser Pilotstudie scheint rPTH als Substitutionstherapie bei Patienten mit einer „Low Turnover“-ROD und relativem oder absolutem Hypoparathyreoidismus indiziert zu sein. Allerdings sollten vor einer generellen Empfehlung noch weitere, Placebo-kontrollierte Studien durchgeführt werden. ■

NEPHRO Spot

Abgesehen von der Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus gibt es derzeit so gut wie keine Evidenz-basierten Empfehlungen zur Behandlung des Mineralisationsverlustes bei chronischer Niereninsuffizienz. Allerdings scheinen sowohl Bisphosphonate wie auch die Östrogensubstitutionstherapie mögliche viel versprechende Optionen zu sein. Diese Therapien sollten jedenfalls auf Patienten mit einem beschleunigten Knochenumsatz beschränkt bleiben, da sie die „Low Turnover“-ROD aufgrund ihres Wirkmechanismus verstärken können. Rekombinantes PTH scheint derzeit die einzige Therapieoption bei Patienten mit einer „Low Turnover“-ROD zu sein. Die ersten positiven Ergebnisse sollten allerdings noch in weiteren, prospektiven Untersuchungen bestätigt werden.