

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Phosphor in der Entstehung der urämischen Mediasklerose

A. H. Kirsch

Kardiovaskuläre Komplikationen des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

K. Eller

Moderne Behandlungsoptionen des sekundären Hyperparathyreoidismus vor dem Hintergrund kardiovaskulärer Kalzifizierung

E. Zitt

Neue radiologische und serologische Methoden zur Diagnose der renalen Osteodystrophie bei Dialysepatienten

D. Cejka

Die renale Osteodystrophie ist keine Osteoporose!

A. Fahrleitner-Pammer

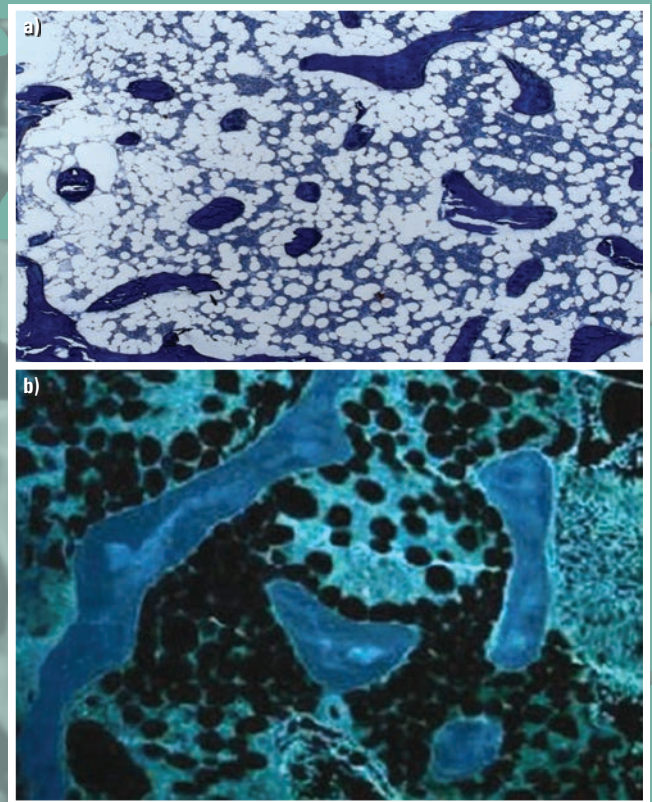
RUBRIKEN

Mitteilungen der Gesellschaften

News-Screen

Kongressberichte

Pharma-News



Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

*Osteoklasten stoppen, bevor sie
den Knochen abbauen^{1,2}*



Über 13.000
Prolia®-Patientinnen
in Österreich
Über 350.000
in Europa⁵

PROLIA® - Starker Frakturschutz im gesamten Skelett^{4,*}

Mit dem Plus an kortikaler Wirksamkeit³

Gelbe Box
(RE1)

AMGEN

gsk
GlaxoSmithKline



prolia®
denosumab

STARKER FRAKTURSCHUTZ

Editorial	4
A. Rosenkranz	
Phosphor in der Entstehung der urämischen Mediasklerose	5
A. H. Kirsch	
Kardiovaskuläre Komplikationen des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz	10
K. Eller	
Moderne Behandlungsoptionen des sekundären Hyperparathyreoidismus vor dem Hintergrund kardiovaskulärer Kalzifizierung	14
E. Zitt	
Neue radiologische und serologische Methoden zur Diagnose der renalen Osteodystrophie bei Dialysepatienten	20
D. Cejka	
Die renale Osteodystrophie ist keine Osteoporose!	25
A. Fahrleitner-Pammer	

RUBRIKEN

Mitteilungen der Gesellschaften	30
News-Screen	
Orthopädie – E. Pieler-Bruha	32
Osteologie – P. Mikosch	34
Rheumatologie – R. Lunzer	36
Kongressberichte	40
Pharma-News	45
Impressum	46

Titelbild: Adynamer Knochenstoffwechsel: **(a)** zeigt eine HE-Färbung mit deutlich reduziertem Knochenvolumen (blau) und zerstörter Trabekelstruktur. Die Mineralisation ist normal (Osteoid = rot). **(b)** zeigt einen ungefärbten Schnitt unter polarisiertem Licht – es finden sich keine Tetracyclinmarkierungen als Zeichen eines fehlenden Knochenumbaus. Aus: A. Fahrleitner-Pammer, Die renale Osteodystrophie ist keine Osteoporose, S. 26, Abb. 1.

Herausgeber: H. Resch, Wien

Schriftleitung (Subject Editors):

Orthopädie

M. Friedrich, Wien
K. Knahr, Wien

Osteologie

P. Bernecker, Wien
H. P. Dimai, Graz
H. Dobnig, Graz
P. Pietschmann, Wien
E. Preisinger, Wien

Rheumatologie

M. Herold, Innsbruck

Wissenschaftlicher Beirat:

M. Aringer, Dresden
H.-P. Brezinsek, Graz
J. Bröll, Wien
Th. Cermak, Wien
U. Dorn, Salzburg
A. Falkenbach, Bad Ischl
F. H. Fischl, Wien
R. W. Gasser, Innsbruck

S. Grampp, Wien
J. Hochreiter, Linz
O. Hoffmann, Wien
J. Kirchheimer, Villach
K. Klaushofer, Wien
G. Leeb, Graz
B. Leeb, Stockerau

W. Marktl, Wien
E. Mur, Innsbruck
M. Ogon, Wien
M. Peterlik, Wien
J. D. Ringe, Leverkusen
Th. Rustler, Wien
St. Scharla, Bad Reichenhall

M. Schirmer, Klagenfurt
M. Shechter, Tel Hashomer
R. Smetana, Wien
J. J. Stepan, Prag
J. Wendlova, Bratislava
J. Zazgornik, Baden
B. Zirm, Bad Radkersburg



Editorial

Sehr geehrte Damen und Herren!

In diesem Heft wollen wir – vereinfacht dargestellt – den Zusammenhang zwischen Herz und Knochen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion näherbringen. In den letzten Jahren kam es hier zu einer Wandlung sowohl hinsichtlich der Diagnostik als auch Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus. Dies führte auch über einen Zeitraum von 10–15 Jahren zu einer deutlichen Veränderung des klinischen Bildes und der resultierenden Komplikationen. Während in früheren Jahren durch hoch dosiertes Kalzium und Vitamin D der Marker für den sekundären Hyperparathyreoidismus, das Parathormon, gesenkt wurde, erkannte man in den letzten Jahren den Stellenwert von Phosphor und stellte das entsprechend in den Mittelpunkt der Diagnostik und therapeutischen Möglichkeiten. Dies führte auch zu einem Wandel in der Einschätzung der Zielwerte für Parathormon, aber auch für Phosphor, und zu Zurückhaltung in der Therapie mit kalziumhaltigen Präparaten. Die kardiovaskuläre Kalzifizierung wurde als wesentlicher Outcome-Parameter bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion identifiziert und in ersten hypothesengetriebenen Studien als Surrogatparameter für Therapieentscheidungen verwendet.

Ich persönlich bin davon überzeugt, dass dies noch lange nicht die „richtige Wahrheit“ über die kardiovaskulären Komplikationen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion darstellt. Ich denke, dass in den nächsten Jahren verstärkt Anstrengungen unternommen werden, um die Pathogenese der Erkrankung besser zu verstehen, und dass andere therapeutische Interventionen auf uns zukommen werden. Die Autoren, sowohl Endokrinologen als auch Nephrologen, haben hier versucht, den Überblick über Knochenerkrankungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die sich deutlich von den Nierengesunden unterscheiden, und auch kardiovaskuläre Komplikationen darzustellen. Wir denken sowohl als Nephrologen als auch als Endokrinologen, dass durch die Überalterung der Bevölkerung und damit den Anstieg der Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion in den nächsten Jahren dieses Krankheitsbild immer mehr in den Mittelpunkt rücken wird, und ich hoffe, dass Sie in diesem Heft auch einen guten Überblick erhalten.

Abschließend möchte ich mich noch bei den Autoren bedanken, die ihre Freizeit zur Verfügung gestellt und die entsprechenden Übersichtsartikel für Sie verfasst haben!

*Univ.-Prof. Dr. Alexander Rosenkranz
Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin Graz*

Phosphor in der Entstehung der urämischen Mediasklerose

A. H. Kirsch

Kurzfassung: Phosphat ist als wichtiger intrazellulärer Signalstoff und Bestandteil der Stützgewebe essenziell für den menschlichen Organismus. Die Vielzahl regulatorischer Mechanismen mit der Aufgabe, den Phosphathaushalt ausgeglichen zu halten, umfasst unter anderem Vitamin D, Parathormon sowie das Phosphatonin Fibroblast Growth Factor-23 (FGF23) und dessen Korezeptor Klotho. Dieses fein gesteuerte Netzwerk diverser Botenstoffe gerät in chronisch nierenkranken Patienten jedoch zunehmend in Dysbalance, was schlussendlich die Entstehung einer der abträglichsten Konsequenzen der chronischen Niereninsuffizienz, der urämischen Mediasklerose (MS), begünstigt. Die damit verbundenen Änderungen im Gefäßbett sind maßgeblich für die exzessiv hohe Sterblichkeit nierenkranker Patienten verantwortlich und die Korrektur der ihr zugrunde liegenden Abweichungen hat in der nephrologischen Praxis eine hohe Priorität. Noch immer ist die genaue Wechselwirkung dieser Faktoren sowie deren individueller Beitrag zur Entstehung der MS nicht vollständig geklärt.

Dass hohe Phosphatspiegel eine Schlüsselrolle spielen, ist gut gesichert. So begünstigt Phosphat die Apoptose glattmuskulärer Gefäßzellen in der Gefäßwand, fördert deren Transdifferenzierung zu Osteoblasten, unterbindet die Ausprägung eines Osteoklasten-ähnlichen Phänotyps in residenten Monozyten und trägt zum Anstieg von FGF23 sowie Rückgang von Klotho maßgeblich bei.

Schlüsselwörter: Phosphor, Phosphat, Mediasklerose, sekundärer Hyperparathyreoidismus

Abstract: Phosphate in the Pathogenesis of Uremic Media Sclerosis. As part of a number of vital metabolic processes and signalling pathways and constituent of the skeleton, phosphorus plays a number of vital roles. Regulatory mechanisms aiming to maintain a balanced phosphate equilibrium include parathyroid hormone, vitamin D, fibroblast growth factor-23 (FGF23), and its co-receptor klotho. The fact that this regulatory network is shifted out of balance starting from an early point in disease progression is thought to contribute significantly to one of the

most devastating consequences of CKD, uremic medial sclerosis. Characteristic alterations in arterial vessels due to medial sclerosis are considered to be a major contributor to the excessively high cardiovascular disease burden in CKD patients. Hence, there is an urgent need to find viable therapeutic approaches which target its pathogenesis. While several aspects of the aetiology of medial sclerosis remain elusive, there is solid evidence as to the role of phosphate in this process.

Excessive phosphate has been shown to induce apoptosis in vascular smooth muscle cells and to stimulate their transdifferentiation towards an osteoblast-like phenotype, whereas it interferes with the acquisition of osteoclast-like properties in vessel-resident monocytes and macrophages and ultimately increases circulating FGF23 levels while suppressing klotho expression. **J Miner Stoffwechs** 2014; 21 (1): 5–9.

Key words: phosphorus, phosphate, media sclerosis, secondary hyperparathyroidism

■ Einleitung

Patienten mit Niereninsuffizienz (Chronic Kidney Disease [CKD]) zeigen eine 10-fache Erhöhung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität im Vergleich zur nierengesunden Vergleichspopulation. Dieses exzessive kardiovaskuläre Risiko nierenkranker Patienten, insbesondere solcher mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz (End-Stage Renal Disease [ESRD]) [1], wird auf eine Reihe in diesem Patientenkollektiv häufig auftretender Faktoren zurückgeführt [1–4]: Neben gesteigerter Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und des sympathischen Vegetativums [5, 6], gesteigerter inflammatorischer Aktivität [7, 8], oxidativem Stress [9], atherogenen Urämie-Toxinen [10], endothelialer Dysfunktion [11], funktionellen Störungen des Gerinnungssystems [12] sowie renaler Anämie [13] wird vor allem der sekundäre Hyperparathyreoidismus als kausal angesehen. Die im Rahmen des sekundären Hyperparathyreoidismus auftretenden Abweichungen im Kalzium- und Phosphatstoffwechsel fördern die Entstehung extraossärer Verkalkungen im Bereich der Gefäße und tragen so zum Verlust der vaskulären Compliance, höherer Pulswellengeschwindigkeit, höherem Afterload mit linksventrikulärer Hypertrophie und schlussendlich zur stark erhöhten

kardiovaskulären Mortalität bei [14–16]. So ist das Ausmaß vaskulärer Verkalkungen einer der stärksten Prädiktoren für die kardiovaskuläre Mortalität bei Dialysepatienten [14]. Außerdem ist die bei CKD-Patienten mit Abnahme der Nierenfunktion zunehmend häufiger anzutreffende Hyperphosphatämie deutlich mit dem Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität assoziiert [17]. Verkalkungen treten im Gefäßsystem sowie den Herzklappen auf und setzen sich primär aus Kalzium-Phosphat-Verbindungen in Form von Hydroxyapatit zusammen. Während sich die Atherosklerose meist aus „fatty streaks“ der innersten, intimalen Gefäßschicht entwickelt, beginnt die Mediasklerose bei nierenkranken Patienten primär in der muskulären Tunica media der Arterien. Hier kommt es schlussendlich zu einer osteochondrogenen Differenzierung, im Zuge derer die glatten Muskelzellen der Arterien molekulare und morphologische Merkmale von Chondro- und Osteoblasten aufweisen und schlussendlich verkalken; man spricht von Mediasklerose (MS). Das kalzifizierungsfördernde Milieu im nierenkranken Patienten begründet sich auf einer Dysbalance verschiedener verkalkungshemmender und -fördernder Faktoren. Welche tragende Rolle Phosphor als Teil der Endstrecke der MS, aber auch im Rahmen ihrer Entstehung spielt, soll in dieser Übersicht neben klinisch-epidemiologischen Daten dargelegt werden.

■ Regulationsmechanismen im Phosphatstoffwechsel

Im wässrigen Milieu biologischer Systeme liegt Phosphor als anionisches Phosphat vor. Als mit Abstand häufigstes Anion

Eingelangt und angenommen am 15. Juli 2013

Aus der Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Alexander H. Kirsch, Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 27; E-Mail: alexander.kirsch@medunigraz.at

im menschlichen Körper hat Phosphat einen ca. 1%igen Anteil an der Gesamtmasse des Organismus und liegt hier intrazellulär in 100-fach höherer Konzentration als extrazellulär vor [18, 19]. Zirka 85 % des Phosphors im menschlichen Körper befinden sich in komplexierter Form in Knochen und Zähnen. Während der Rest sich vorwiegend auf die Phosphorester, Phosphorproteine und die freien Phosphationen in Zellmembranen und Bindegewebe verteilt (ca. 14 %), findet sich nur etwa 1 % in der extrazellulären Flüssigkeit, wovon wiederum – im Unterschied zu Kalzium – nur ein kleiner Teil proteingebunden, ein Drittel gebunden an andere Ionen und der Großteil als freies, anorganisches Phosphat vorliegen. Daher entspricht die Phosphatkonzentration im tubulären Filtrat in etwa der des Plasmas und so spielt die Niere eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung konstanter Phosphatspiegel, da sie über rasche Regulation der tubulären Phosphatreabsorption prompt auf kurzfristige Änderungen reagieren kann. Nach der freien glomerulären Filtration wird Phosphat fast ausschließlich im proximalen Tubulus im Austausch gegen Natrium reabsorbiert. Die Verfügbarkeit der hier exprimierten Transportproteine wird hormonell vor allem über Parathormon (PTH), Kalzitriol und den stark phosphaturisch wirkenden Fibroblast Growth Factor-23 (FGF23) mit seinem – vor allem in der Niere exprimierten – Korezeptor Klotho reguliert. Im nieren-gesunden Patienten werden Serum-Phosphatspiegel weiters durch präzise Regulation der intestinalen Absorption, der Knochenabsorption und -resorption sowie durch Steuerung des zellulären Phosphatgehaltes im physiologischen Bereich gehalten [20].

Wie die Vielzahl der involvierten Botenstoffe erkennen lässt, liegt der Gewährleistung konstanter Serum-Kalzium- und Phosphatspiegel ein komplexes Geflecht regulatorischer Mechanismen mit vielen gegenseitigen Wechselwirkungen zugrunde. Bei unbeeinträchtigter Nierenfunktion bewirkt der Abfall des extrazellulären, ionisierten Kalziums die Ausschüttung von PTH. Dies führt zur Freisetzung von Kalzium aus dem Skelett sowie zur Umsetzung von 25-OH-Vitamin D zu biologisch aktivem Kalzitriol in der gesunden Niere, was zur vermehrten intestinalen Aufnahme von Kalzium führt. Gleichzeitig mit dem aus den skelettalen Reserven freigesetzten Kalzium bewirkt die PTH-medierte Knochenresorption auch die Freisetzung von Phosphat in das extrazelluläre Kompartiment [21]. Eine Erhöhung des extrazellulären Phosphatspiegels führt zu einem Anstieg der FGF23-Spiegel, woraufhin die gesunde Niere nach der Bindung von FGF23 an FGF-Rezeptor-Komplexe Phosphat ausscheidet [22]. Sowohl PTH als auch Kalzitriol stimulieren einerseits die Produktion und Freisetzung von FGF23, während FGF23 selbst auf der anderen Seite den effizientesten Suppressor der Kalzitriol-Produktion darstellt.

Mittlerweile ist belegt, dass FGF23 eines der frühesten Anzeichen des gestörten Mineralstoffwechsels beim nierenkranken Patienten darstellt [23, 24]. Während es für eine Reihe von Faktoren solide experimentelle Hinweise auf eine FGF23-erhöhende Wirkung gibt, ist die genaue Ursache des frühen Anstiegs dieses Phosphatonins im Menschen weiterhin unklar [25]. Neben Phosphatretention [26, 27], Änderungen im Vitamin-D-Haushalt, PTH [23, 24] und einem frühen Verlust der renalen Klotho-Expression [28, 29] implizieren vor Kurzem

publizierte Beobachtungen auch direkt frühe Schäden am renalen Parenchym [30] sowie entzündliche Vorgänge [8, 31].

Phosphor im chronisch nierenkranken Patienten

Störungen im Phosphat- und Kalziumstoffwechsel treten bereits bei geringgradiger Einschränkung der Nierenfunktion auf [21, 22, 24]. Während die tatsächlichen Phosphat-Serumspiegel in der frühen Phase zumeist im Normalbereich gehalten werden, belegen klinische und experimentelle Daten, dass FGF23 schon bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion erhöht ist [23, 26, 32]. Derzeit ist noch unklar, ob es sich dabei um einen gewünschten Kompensationsmechanismus handelt [33]. So wurde beispielsweise angenommen, dass steigende PTH-Spiegel in CKD-Patienten Folge einer negativen Kalziumbilanz seien, während steigendes FGF23 auf eine zunehmend positive Phosphatbilanz zurückgeführt wurde [34]. Bereits 2011 zeigte sich jedoch in einer Querschnittanalyse von 4000 Patienten der CRIC-Kohorte im CKD-Stadium 2–4, dass Patienten bis zu einer GFR von 60 ml/min/1,73 m² sehr wohl in der Lage sind, mit einer adäquaten Erhöhung der fraktionellen Phosphatexkretion (FeP) auf FGF23-Erhöhen zu reagieren und dabei auch normophosphatäm zu bleiben bzw. teilweise sogar eine relative Hypophosphatämie zu entwickeln [23]. Isakova et al. dokumentierten in ihrer Arbeit des Weiteren eine zweite Phase, beginnend bei einer GFR von < 60, wo es nach dem beginnenden Abfall zu einem progressiven Anstieg des Serum-Phosphats mit der Ausbildung einer Hyperphosphatämie kommt [23]. Eine weitere rezente Arbeit erlaubte zudem erstmalig eine genaue Messung der Phosphatbilanz in nierenkranken Patienten. In einer sorgfältig durchgeführten Bilanzierungsstudie von 8 Patienten im CKD-Stadium 3 mit einer mittleren GFR von 36 ml/min/1,73 m² gelang es Hill et al. zu zeigen, dass diese Patienten unter Einnahme einer Studiendiät eine ausgeglichene Phosphatbilanz aufwiesen. Weiters zeigte sich in der Bilanzierung, dass es im Vergleich zu nierengesunden Patienten annähernd zu einer Halbierung der intestinalen Phosphataufnahme kam [21, 26]. Dies impliziert wiederum, dass die reduzierte FeP in späteren CKD-Stadien eine Folge reduzierter Phosphataufnahme aufgrund des FGF23-medierten Vitamin-D-Mangels sein könnte [21]. Während die angeführte Studie aufgrund der kleinen Stichprobe nicht in der Lage war, geringe Abweichungen der Phosphatbilanz zu detektieren, so zeigen diese rezenten Erkenntnisse doch auf, wie unvollständig das momentane Verständnis der Ursachen und der Reihenfolge des Auftretens der im Rahmen einer Niereninsuffizienz vorkommenden Mineralstoffwechselstörungen noch ist [21].

Phosphor in der Entstehung der renalen Mediasklerose

Von den erwähnten, potenziell an der Entstehung der MS beteiligten Faktoren liegt für Phosphat die stärkste Evidenz vor [35, 36]. Während sich beispielsweise in einer rezenten, 1500 Patienten umfassenden Analyse der CRIC-Kohorte eine hoch signifikante positive Korrelation zwischen dem Serum-Phosphat und dem koronaren Kalzium-Score auch nach Adjustierung für FGF23 zeigte, war das für FGF23 *per se* nicht der Fall [37]. Eine Reihe weiterer Studien belegt zudem mehrfach die Assoziation zwischen Serum-Phosphat und der Prävalenz und Progression vaskulärer Verkalkung in CKD- und ESRD-Patienten [38–40]. In den vergangenen Jahren wurde Phos-

phor auch vermehrt in nierengesunden Patienten als Risikofaktor für vaskuläre Verkalkung und arterielle Gefäßsteifigkeit diskutiert [36, 41, 42]. So fand sich in einer Querschnittuntersuchung bei Teilnehmern der NHANES-Studie bei solchen mit einem Serum-Phosphat 3,7–5,0 mg/dl im Vergleich zu solchen mit 3,1–3,4 mg/dl 5× wahrscheinlicher ein Knöchel-Arm-Index > 1,3 [41]. Dies legt wiederum eine Assoziation von Serum-Phosphat im höheren Normalbereich mit Gefäßsteifigkeit auch in Nierengesunden nahe. Darüber hinaus wurden mehrmals sowohl bei Personen mit nicht eingeschränkter Nierenfunktion als auch bei CKD-Patienten höhere Serum-Phosphatwerte mit höherer kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität assoziiert [36, 43–46]. Neben diesen überzeugenden klinischen Daten haben mittlerweile zahlreiche experimentelle Arbeiten ein tieferes Verständnis des molekularen Beitrags von Phosphor zur urämischen MS ermöglicht.

■ Phosphat und die Mechanismen der urämischen Mediasklerose

Osteochondrogene Differenzierung der glatten Muskelzellen

Im Rahmen der urämischen Mediasklerose kommt es zur progressiven Verkalkung der die Tunica media ausbildenden vaskulären glatten Muskelzellen (vGMZ). In mehreren *In-vitro*-Studien konnte hierzu gezeigt werden, dass die extrazelluläre Phosphatkonzentration dabei eine entscheidende Rolle spielen kann. Zum einen reagieren vGMZ auf Phosphatkonzentration von > 2,4 mM – wie sie etwa bei Hyperphosphatämie durchaus *in vivo* anzutreffen sind – mit einer distinkten Kalzifizierung der extrazellulären Matrix [47–49]. Es kommt zur Ausbildung von Matrixvesikeln und Kalziumkristallen in Form von Apatitverbindungen, wie sie typischerweise im Knochen zu finden sind [48]. Im Einklang damit verändern vGMZ im phosphatreichen Milieu ihren Phänotyp, wobei der typische kontraktile Phänotyp zunehmend verloren geht und ein osteoblastärer Phänotyp zur Ausprägung gelangt. Ursächlich dafür findet sich eine zurückgenommene Expression verschiedener, dem glattmuskulären Phänotyp zugeordneter Gene, während Osteo- und Chondrozyten-assoziierte Gene, wie RUNX2, vermehrt umgeschrieben werden [35, 49–51]. Die grundlegende Ursache der osteochondrogenen Transdifferenzierung von vGMZ ist noch unbekannt, jedoch hat sich gezeigt, dass der Natrium-abhängige Phosphattransporter Pit1 für die Phosphataufnahme in die vGMZ und deren Transdifferenzierung zur osteochondrozytären Reihe von großer Bedeutung ist [35, 52, 53]. Pit1 ist zudem in sklerotisierten Aorten nierenkranker Ratten in erhöhtem Maße exprimiert [54]. Dies impliziert, dass Niereninsuffizienz zu einer Änderung der Suszeptibilität von vGMZ für Kalzifizierung führt, sodass auch Serum-Phosphat Spiegel im Normalbereich urämische MS triggern können.

Apoptose glatter Muskelzellen der arteriellen Gefäßwand

Schon mehrfach wurde gezeigt, dass Phosphat eine Rolle bei der Induktion des programmierten Zelltodes in vGMZ, Osteoblasten und Chondrozyten spielen kann [35, 55, 56]. Bereits 2006 wurde aufgezeigt, dass Phosphat – in Konzentrationen, wie sie bei Hyperphosphatämie anzutreffen sind – zeit- und konzentrationsabhängig in der Lage ist, humane vGMZ in

Richtung Apoptose zu treiben und parallel dazu Kalzifizierung zu induzieren [57]. Diese erhöhte Apoptoserate könnte schon *per se* über den Release intrazellulären Kalziums und Phosphats zu erhöhter Kalzifizierung führen. Zudem beschleunigt Apoptose die Freisetzung so genannter Matrixvesikel in Chondrozyten, welche wiederum in Knochen- und Knorpelgewebe die Kalzifikation der extrazellulären Matrix beschleunigen, indem sie die lokale Kalziumkonzentration erhöhen und so die Kristallisierung fördern [58]. Matrixvesikel in fortgeschrittenen atherosklerotischen Karotisplaques wurden bereits auf vGMZ zurückgeführt [59] und enthielten das stark proapoptotisch wirkende Protein BAX.

Fehlerhafte Osteoklastendifferenzierung

Die Bildung und Aufrechterhaltung kalzifizierter Matrix in Knochengewebe beruht auf einer fein abgestimmten Balance zwischen der Ablagerung verkalkten Materials durch Osteoblasten auf der einen Seite und der Resorption dieser Matrix durch Osteoklasten auf der anderen Seite [36]. Erkrankungen des Knochens, wie etwa Osteoporose oder zum Teil die renale Osteodystrophie, beruhen auf einer Dysbalance dieser zwei parallel ablaufenden Vorgänge. Im Falle der verkalkten Gefäßwand, wo es wie angeführt zu einer osteoblastären Differenzierung der vGMZ kommt, liegt es dementsprechend an residenten Makrophagen und Monozyten, einen Osteoklasten-ähnlichen Phänotyp anzunehmen und der ektopen Verkalkung entgegenzuwirken. In der Tat ist mehrfach belegt, dass residente monozytäre Zellen in kalzifizierenden Geweben den Hauptregulator der osteoklastären Differenzierung, RANKL, exprimieren und einen entsprechenden Phänotyp annehmen [60–62]. Während klare Evidenz für die antisklerotische Wirkung dieser Osteoklasten noch aussteht, so gibt es doch *in vitro* Hinweise, dass hohe Phosphatkonzentrationen mit diesem Prozess interferieren können. Humane und murine Makrophagen zeigten eine mit steigenden Phosphatkonzentrationen dosisabhängig geringer ausgeprägte osteoklastäre Differenzierung sowie eine geringere resorptive Aktivität auf Knochen [63]. Dies wurde mechanistisch auf eine Interferenz von anorganischem Phosphat mit dem RANK-RANKL-Feedback zurückgeführt und war von der zellulären Phosphataufnahme abhängig. Auf diese Weise könnte Phosphat über Interferenz mit der kalzifizierungshemmenden Aktivität residenter Zellen die urämische MS begünstigen.

Phosphat, FGF23, Klotho und urämische Mediasklerose

Wie einleitend erklärt, handelt es sich bei FGF23 um ein von Osteoblasten produziertes Hormon mit stark phosphaturischer Wirkung, für das in den vergangenen Jahren zahlreiche Studien eine Assoziation mit kardiovaskulären Ereignissen und Mortalität in nierengesunden und -kranken Patienten belegt haben. Inwieweit FGF23 direkt zur Entstehung der urämischen MS beiträgt oder sich die deutliche Verbindung von FGF23 zu negativen Outcomes auf einen anderen Mechanismus zurückführen lässt, unterliegt einer lebhaften Debatte [36]. In der Tat finden sich in der Literatur sowohl Studien, die eine direkte Assoziation zwischen FGF23 und vaskulärer Verkalkung suggerieren [64–66], als auch rezente Arbeiten, die dies widerlegen [37, 67]. Neben den in der Einleitung erwähnten klinischen Daten aus der CRIC-Kohorte lieferten Scialla et

al. auch experimentelle Daten, die einen direkten Einfluss von FGF23 auf vaskuläre Verkalkung unwahrscheinlich erscheinen lassen. So fand sich weder in murinen noch menschlichen vGMZ eine Expression von FGF23 selbst oder seines Korezeptors Klotho. Zudem war FGF23 unabhängig von Phosphatkonzentrationen nicht in der Lage, die Aufnahme von Phosphat in die vGMZ oder den Aufbau verkalkter extrazellulärer Matrix zu fördern [37].

Dahingehend konnte die Arbeitsgruppe von Miles Wolf 2011 zeigen, dass FGF23 über einen Klotho-unabhängigen Weg deutliche Effekte auf das Myokard im Sinne einer linksventrikulären Hypertrophie hat [68]. Eine Assoziation zwischen FGF23 und linksventrikulärer Hypertrophie fand sich auch in einer Querschnittuntersuchung von annähernd 900 Patienten, die sich einer Herzkatheteruntersuchung unterzogen, während sich kein Zusammenhang mit vaskulärer Verkalkung fand. Somit erscheint es möglich, dass FGF23 seinen Einfluss auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität über mehrere terminale Wegstrecken mediert.

Dem Korezeptor Klotho kommt bei der Analyse der Effekte von FGF23 auf vaskuläre Verkalkung eine bedeutende Rolle zu. FGF23 zeichnet sich durch eine relativ geringe Affinität für den FGF-Rezeptor aus, sodass seine FGF-Rezeptor-medierte Effekte weitgehend auf Klotho-exprimierende Gewebe beschränkt sind. Zudem wird Klotho auch in Blut, Urin und Liquor sezerniert, da membranöses Klotho durch Sekretasen abgespalten wird. Mit abnehmender GFR kommt es auch zu einem Rückgang der renalen Klotho-Expression, was dazu geführt hat, dass CKD auch als Zustand einer Klotho-Defizienz gesehen wird. Durch diese Klotho-Defizienz wurde eine vermeintliche FGF23-Resistenz in niereninsuffizienten Patienten erklärt [69]. Klotho-defiziente Mäuse zeigen, analog zu FGF23-defizienten Mäusen, einen deutlichen Phänotyp mit Progerie, Hyperphosphatämie und massiver ektope, vaskulärer Verkalkung [70]. Außerdem schützte Überexpression von Klotho in niereninsuffizienten Mäusen vor einer weiteren Abnahme der GFR, ektope Verkalkungen sowie typischen Störungen im Vitamin-D-Haushalt [71]. Dies führte zur Annahme direkter und indirekter protektiver Effekte von Klotho in Bezug auf ektope Verkalkungen [36]. Während die indirekten protektiven Effekte, wie erhöhte renale Phosphatausscheidung, und damit die Vermeidung der negativen Effekte einer Hyperphosphatämie weiterhin gut gesichert sind, lassen die oben angeführten Arbeiten von Scialla et al. einen direkten Effekt von FGF23 und Klotho auf die Gefäßmedia schwerer vorstellbar erscheinen [37]. Sehr rezente Daten werfen allerdings erneut die Frage auf, ob Phosphat einen direkten Einfluss auf die renale Klotho-Expression haben könnte. So zeigten Zhang et al., dass diätetische Phosphatrestriktion in niereninsuffizienten Mäusen wiederum dosisabhängig die FGF23-Spiegel senken, die Progression der renalen Grunderkrankung retardieren sowie eine höhere renale Klotho-Expression aufrecht erhalten konnte [72]. Dies deckt sich mit einer früheren Arbeit, welche einen ähnlichen Effekt von Phosphatrestriktion in Mäusen mit reduzierter Klotho-Expression dokumentieren konnte [73]. Limitierend an den beiden zitierten Arbeiten ist die Tatsache, dass es durch die Phosphatrestriktion zu einem klaren Abfall der FGF23-Spiegel kam. Somit bleibt es unklar, ob auch hier – wie vorher gezeigt [74] – FGF23 direkt die

renale Klotho-Expression unterdrückte oder die Effekte auf einen direkten, negativen Effekt von Phosphor auf Klotho zurückzuführen sind.

■ Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Das Wissen um die negativen Effekte von Phosphor auf das arterielle Gefäßbett in nierengesunden und vor allem nierenkranken Patienten kann sich auf eine große Zahl fundierter klinischer und experimenteller Untersuchungen stützen. Die Effekte hoher Phosphatspiegel auf die arterielle Tunica media inkludieren eine Reihe proapoptotischer, kalzifizierungsfördernder Mechanismen, im Rahmen derer es zu Änderungen im Phänotyp residenter Zellen in den Gefäßwänden kommt. Die Summe dieser Veränderungen führt zu einer Erhöhung der arteriellen Gefäßsteifigkeit, was eine Vielzahl negativer klinischer Endpunkte mit sich bringt, insbesondere jedoch eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität. Derzeit ist es noch unklar, wie dieser pathophysiologische Prozess am zielbringendsten therapeutisch beeinflusst werden kann.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–305.
- Hruska K, Mathew S, Lund R, et al. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease: does phosphate qualify? *Kidney Int Suppl* 2011; (121): S9–S13.
- Covic A, Kothawala P, Bernal M, et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1506–23.
- Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 489–95.
- Rubinger D, Backenroth R, Sapoznikov D. Sympathetic activation and baroreflex function during intradialytic hypertensive episodes. *PLoS ONE* 2012; 7: e36943.
- Briet M, Burns KD. Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci* 2012; 123: 399–416.
- Nusair MB, Rajpurohit N, Alpert MA. Chronic inflammation and coronary atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Cardiorenal Med* 2012; 2: 117–24.
- Munoz Mendoza J, Isakova T, Ricardo AC, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort. Fibroblast growth factor 23 and inflammation in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 1155–62.
- Himmelfarb J. Uremic toxicity, oxidative stress, and hemodialysis as renal replacement therapy. *Semin Dial* 2009; 22: 636–43.
- Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C, et al. Vascular incompetence in dialysis patients – protein-bound uremic toxins and endothelial dysfunction. *Semin Dial* 2011; 24: 327–37.
- Mallamaci F, Tripepi G, Cutrupi S, et al. Prognostic value of combined use of biomarkers of inflammation, endothelial dysfunction, and myocardiopathy in patients with ESRD. *Kidney Int* 2005; 67: 2330–7.
- Mezzano D, Tagle R, Panes O, et al. Hemostatic disorder of uremia: the platelet defect, main determinant of the prolonged bleeding time, is correlated with indices of activation of coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1996; 76: 312–21.
- Fishbane S. Anemia and cardiovascular risk in the patient with kidney disease. *Heart Fail Clin* 2008; 4: 401–10.
- London GM, Guérin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731–40.
- Blacher J, Safar ME, Pannier B, et al. Prognostic significance of arterial stiffness measurements in end-stage renal disease patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 629–34.
- Guerin AP, Blacher J, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987–92.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208–18.
- Penido MG, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2039–48.
- Farrow EG, White KE. Recent advances in renal phosphate handling. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 207–17.

20. Prié D, Ureña Torres P, Friedlander G. Latest findings in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2009; 75: 882–9.
21. Evenepoel P, Wolf M. A balanced view of calcium and phosphate homeostasis in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83: 789–91.
22. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1427–35.
23. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79: 1370–8.
24. Isakova T, Wolf MS. FGF23 or PTH: which comes first in CKD? *Kidney Int* 2010; 78: 947–9.
25. Moe OW. Fibroblast growth factor 23: friend or foe in uremia? *J Clin Invest* 2012; 122: 2354–6.
26. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3–4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 83: 959–66.
27. Lau WL, Festing MH, Giachelli CM. Phosphate and vascular calcification: Emerging role of the sodium-dependent phosphate co-transporter PIT-1. *Thromb Haemost* 2010; 104: 464–70.
28. Isakova T, Wolf M. Partial answers from partial Klotho deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1599–601.
29. Olsson H, Lindberg K, Amin R, et al. Targeted deletion of Klotho in kidney distal tubule disrupts mineral metabolism. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1641–51.
30. Christov M, Waikar SS, Pereira RC, et al. Plasma FGF23 levels increase rapidly after acute kidney injury. *Kidney Int* 2013; 84: 776–85.
31. Kirsch AH, Smaczny N, Riegelbauer V, et al. Regulatory T cells improve nephrocalcinosis but not dystrophic cardiac calcinosis in DBA/2 mice. *Am J Pathol* 2013; 183: 382–90.
32. Hasegawa H, Nagano N, Urakawa I, et al. Direct evidence for a causative role of FGF23 in the abnormal renal phosphate handling and vitamin D metabolism in rats with early-stage chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78: 975–80.
33. Shalhoub V, Shatz EM, Ward SC, et al. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality. *J Clin Invest* 2012; 122: 2543–53.
34. Craver L, Marco MP, Martínez I, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1–5 – achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1171–6.
35. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 2009; 75: 890–7.
36. Kendrick J, Chonchol M. The role of phosphorus in the development and progression of vascular calcification. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 826–34.
37. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int* 2013; 83: 1159–68.
38. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are under going dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–83.
39. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695–701.
40. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 381–7.
41. Kendrick J, Ix JH, Targher G, et al. Relation of serum phosphorus levels to ankle brachial pressure index (from the Third National Health and Nutrition Examination Survey). *Am J Cardiol* 2010; 106: 564–8.
42. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA, et al. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 397–404.
43. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–17.
44. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, et al.; Cholesterol And Recurrent Events Trial Investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 2627–33.
45. Chonchol M, Dale R, Schrier RW, et al. Serum phosphorus and cardiovascular mortality in type 2 diabetes. *Am J Med* 2009; 122: 380–6.
46. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520–8.
47. Giachelli CM. Ectopic calcification: gathering hard facts about soft tissue mineralization. *Am J Pathol* 1999; 154: 671–5.
48. Wada T, McKee MD, Steitz S, et al. Calcification of vascular smooth muscle cell cultures: inhibition by osteopontin. *Circ Res* 1999; 84: 166–78.
49. Jono S, McKee MD, Murry CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10–E17.
50. Tyson KL, Reynolds JL, McNair R, et al. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 489–94.
51. Sage AP, Tintut Y, Demer LL. Regulatory mechanisms in vascular calcification. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 528–36.
52. Voelkl J, Alesutan I, Leibrock CB, et al. Spirinolactone ameliorates PIT1-dependent vascular osteoinduction in klotho-hypomorphic mice. *J Clin Invest* 2013; 123: 812–22.
53. Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2006; 98: 905–12.
54. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007; 72: 709–15.
55. Mansfield K, Rajpurohit R, Shapiro IM. Extracellular phosphate ions cause apoptosis of terminally differentiated epiphyseal chondrocytes. *J Cell Physiol* 1999; 179: 276–86.
56. Mansfield K, Pucci B, Adams CS, et al. Induction of apoptosis in skeletal tissues: phosphate-mediated chick chondrocyte apoptosis is calcium dependent. *Calcif Tissue Int* 2003; 73: 161–72.
57. Son B-K, Kozaki K, Iijima K, et al. Statins protect human aortic smooth muscle cells from inorganic phosphate-induced calcification by restoring Gas6-Axl survival pathway. *Circ Res* 2006; 98: 1024–31.
58. Proudfoot D, Skepper JN, Hegyi L, et al. Apoptosis regulates human vascular calcification in vitro: evidence for initiation of vascular calcification by apoptotic bodies. *Circ Res* 2000; 87: 1055–62.
59. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, et al. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1998; 97: 2307–15.
60. Byon CH, Sun Y, Chen J, et al. Runx2-up-regulated receptor activator of nuclear factor κ B ligand in calcifying smooth muscle cells promotes migration and osteoclastic differentiation of macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1387–96.
61. Kovacic JC, Randolph GJ. Vascular calcification: harder than it looks. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; 31: 1249–50.
62. Doherty TM, Uzui H, Fitzpatrick LA, et al. Rationale for the role of osteoclast-like cells in arterial calcification. *FASEB J* 2002; 16: 577–82.
63. Mozar A, Haren N, Chasseraud M, et al. High extracellular inorganic phosphate concentration inhibits RANK-RANKL signaling in osteoclast-like cells. *J Cell Physiol* 2008; 215: 47–54.
64. Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM, et al. Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2679–85.
65. Jean G, Bresson E, Terrat J-C, et al. Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 948–55.
66. Balci M, Kirkpantur A, Gulbay M, et al. Plasma fibroblast growth factor-23 levels are independently associated with carotid artery atherosclerosis in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2010; 14: 425–32.
67. Tamei N, Ogawa T, Ishida H, et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels and progression of aortic arch calcification in non-diabetic patients on chronic hemodialysis. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18: 217–23.
68. Faul C, Amaral AP, Okouye B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121: 4393–408.
69. Stubbs JR, He N, Idiculla A, et al. Longitudinal evaluation of FGF23 changes and mineral metabolism abnormalities in a mouse model of chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2012; 27: 38–46.
70. Kuro-O M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997; 390: 45–51.
71. Hu M-C, Shi M, Zhang J, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 124–36.
72. Zhang S, Gillilan R, He N, et al. Dietary phosphate restriction suppresses phosphaturia but does not prevent FGF23 elevation in a mouse model of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 84: 713–21.
73. Morishita K, Shirai A, Kubota M, et al. The progression of aging in klotho mutant mice can be modified by dietary phosphorus and zinc. *J Nutr* 2001; 131: 3182–8.
74. Marsell R, Krajcnik T, Göransson H, et al. Gene expression analysis of kidneys from transgenic mice expressing fibroblast growth factor-23. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 827–33.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 2. Umschlagseite:

Prolia® 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Fertigspritze enthält 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung (60 mg/ml). Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (CHO) hergestellt wird. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jeder ml der Lösung enthält 47 mg Sorbitol (E420). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Essigsäure 99 %, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung; der Acetatpuffer wird durch Mischen von Essigsäure mit Natriumhydroxid gebildet), Sorbitol (E420), Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko. Prolia vermindert signifikant das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen. Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko. Prolia vermindert bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen. **Gegenanzeigen:** Hypokalzämie, Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel zur Behandlung von Knochenkrankungen – Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, ATC-Code: M05BX04. **Inhaber der Zulassung:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL, Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, 1040 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Stand der Information: Juli 2013

Kardiovaskuläre Komplikationen des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

K. Eller

Kurzfassung: Die kardiovaskuläre Mortalität von chronisch niereninsuffizienten (CKD-) Patienten ist signifikant erhöht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Experimentelle *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien sowie Observationsdaten zeigen, dass der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) und die damit verbundenen Entgleisungen des Kalzium-Phosphat-Haushalts wesentliche Faktoren in der Pathogenese der kardiovaskulären Verkalkung bei CKD-Patienten sind. Medikamentös stehen uns in der Therapie des sHPT Phosphatbinder, aktive Vitamin-D-Präparate und Kalzिमimetika zur Verfügung. Kalziumfreie Phosphatbinder wie Sevelamer können die kardiovaskuläre Verkalkung reduzieren, wohingegen kalziumhaltige diese verschlechtern. Ob Sevelamer auch die kardiovaskuläre Mortalität bei CKD-Patienten verbessern kann, ist immer noch unklar. Aktive Vitamin-D-Präparate führen experimentell zu einer Verschlechterung der kardiovaskulären Verkalkung. Im Gegensatz dazu besitzt das Vitamin-D-Analogon Paricalcitol diese Eigenschaften experimentell nicht. Ob es allerdings auch in CKD-Patienten zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Mortalität führt, ist umstritten. Das Kalzिमimetikum Cinacalcet konnte in experimentellen Studien die Verkalkungsprozesse limitieren. In der ADVANCE-Studie konnte eine Reduktion der Verkalkungsprozesse in CKD-Patienten durch Cinacalcet nachgewiesen werden, allerdings konnte eine Signifikanz nur im Bereich der Aortenklappenverkalkung erreicht werden.

Rezente wurde die EVOLVE-Studie zur Evaluation der kardiovaskulären Mortalität bei CKD-Patienten an der Hämodialyse unter Kalzिमimetika-Therapie publiziert. Allerdings konnte in der Intention-to-Treat-Analyse kein Benefit hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse in der Cinacalcet-Gruppe gezeigt werden. Erst in *Post-hoc*-Analysen fand sich ein Benefit. Zusammenfassend spielt der sHPT in der Pathogenese der kardiovaskulären Verkalkung bei CKD-Patienten eine entscheidende Rolle, allerdings benötigen wir nach wie vor Studien, die die perfekte Kombinationstherapie zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität nachweisen.

Schlüsselwörter: sekundärer Hyperparathyreoidismus, Phosphat, Kalzium, kardiovaskuläre Verkalkung, Phosphatbinder, aktives Vitamin D, Kalzिमimetika

Abstract: Cardiovascular Complications of Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Chronic Kidney Disease. Cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease (CKD) is significantly increased in comparison with the general population. Experimental *in vitro* and *in vivo* data as well as observational studies showed that secondary hyperparathyroidism (sHPT) combined with disturbances in the calcium-phosphorus balance are key factors in the pathogenesis of cardiovascular calcification of CKD patients. Medical therapy of sHPT includes phosphate binders, active vitamin D, and calcimi-

tics. Calcium-free phosphate binders such as sevelamer can reduce cardiovascular calcifications, whereas calcium-based phosphate binders aggravate them. Whether sevelamer can improve cardiovascular outcome in CKD patients is still unclear. Experimentally active vitamin D leads to aggravated cardiovascular calcifications. In contrast, the vitamin D analogon paricalcitol seems to lack those characteristics, but it is uncertain whether it can improve cardiovascular mortality in CKD patients. The calcimimetic cinacalcet was able to limit calcification processes experimentally. The ADVANCE study showed reduced cardiovascular calcification in haemodialysis patients treated with cinacalcet, but significance was only reached for the aortic valve. Recently, the EVOLVE study evaluating cardiovascular mortality in haemodialysis patients treated with cinacalcet was published, but there was no significant improvement of cardiovascular events in the cinacalcet group when performing intention-to-treat analysis. Only in post-hoc analysis a benefit was found. In summary, the sHPT plays a key role in cardiovascular calcifications in CKD patients, but studies evaluating the perfect combination therapy to decrease cardiovascular mortality in CKD patients are still needed. **J Miner Stoffwechs 2014; 21 (1): 10–3.**

Key words: secondary hyperparathyroidism, phosphate, calcium, cardiovascular calcification, phosphate binder, active vitamin D, calcimimetics

■ Epidemiologie der kardiovaskulären Kalzifikationen in Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Vaskuläre und Herzklappenverkalkungen treten häufiger und schwerer in CKD-Patienten als in der gesunden Gesamtbevölkerung auf [1]. Interessanterweise haben Autopsie- und klinische Studien eine erhöhte Intimadicke und Areale der Mineralisation in den koronaren, renalen, radialen und epigastrischen Arterien sowie in der Aorta in > 90 % der CKD-Patienten gefunden. Im Vergleich dazu treten diese Veränderungen nur in 30 % der altersgleichen Kontrollpatienten auf. Ähnliches sieht man auch, wenn man einen Blick auf die Media wirft. Hier treten eine Verdickung und eine Verkalkung ebenso deut-

lich häufiger auf als in der Vergleichspopulation [2–6]. Auch in der Population der CKD-Patienten existieren dieselben Risikofaktoren hinsichtlich der kardiovaskulären Verkalkungen wie in der Normalpopulation, nämlich Alter, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Inflammation und Rauchen. Darüber hinaus führt die Dialysebehandlung *per se* zu einer exponentiellen Zunahme des Prozesses der kardiovaskulären Verkalkung [7, 8].

■ Pathophysiologie des sekundären HPT und der kardiovaskulären Verkalkungen bei CKD-Patienten

In den Mittelpunkt der Ursache der kardiovaskulären Verkalkungen ist in den vergangenen Jahren eine Dysregulation des Phosphathaushalts bei CKD-Patienten gerückt. Durch die Einschränkung der Nierenfunktion führt dies zu einem langsamen Anstieg des Serum-Phosphats. Dieser kann im Serum allerdings gar nicht detektiert werden, da es zu einer sofortigen hormonellen Gegenregulation mittels Fibroblast Growth Factor-23 (FGF23) kommt. Dieses Hormon wird im Knochen

Eingelangt am 13. Juli 2013; angenommen am 30. Juli 2013

Aus der Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Ass.-Prof. PD Dr. Kathrin Eller, Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz Auenbruggerplatz 27; E-Mail: kathrin.eller@medunigraz.at

produziert und führt durch die Bindung an Klotho zu einer Aktivierung des FGF-Rezeptors, und dieser wiederum zu einer vermehrten Ausscheidung von Phosphat im Harn. Mittels dieser Regulation können die Phosphatwerte lange im Normbereich gehalten werden und steigen erst bei der CKD im Stadium 4–5 an. Die FGF23-Spiegel steigen allerdings schon früh ab einer CKD im Stadium 3 an. Parallel dazu führt FGF23 auch zu einer Inhibition der 1α -Hydroxylase in der Niere. Dieses Enzym ist für die Produktion von aktivem Vitamin D nötig. Letzteres führt zu einer vermehrten Resorption von Kalzium und Phosphat über Niere und Darm. Durch diese Regulation fällt das Serum-Kalzium ab. Hormonell wird hier erneut gegenreguliert, und zwar mittels des Parathormons. Der Calcium-sensing-Rezeptor im Bereich der Nebenschilddrüsen detektiert, dass zu wenig Kalzium im Serum des CKD-Patienten vorhanden ist. Dies führt zu einer vermehrten Produktion und Sekretion von Parathormon und damit zur Entwicklung des sekundären HPT. Das Parathormon führt schließlich zu einer vermehrten Kalziumresorption aus der Niere und dem Knochen [9, 10].

Die kardiovaskuläre Verkalkung, die mit dem sekundären HPT und der chronischen Niereninsuffizienz assoziiert ist, ist vor allem auf die aus dem Gleichgewicht geratene Kalzium- und Phosphathomöostase zurückzuführen. Allerdings sind in den vergangenen Jahren immer mehr Faktoren ins Spiel gebracht worden, die die Verkalkungen fördern beziehungsweise inhibieren können, weshalb mittlerweile von einem multifaktoriellen Prozess der kardiovaskulären Verkalkung bei CKD-Patienten auszugehen ist. Die Verkalkungen fördern neben Störungen im Kalzium- und Phosphathaushalt Alterungsfaktoren, oxidiertes LDL, aktives Vitamin D, die Inflammation und andere Faktoren. Dahingegen schützen Pyrophosphat, Klotho, Fetuin und andere Faktoren vor einer kardiovaskulären Verkalkung [11]. Unklar ist bisher, ob dauerhaft erhöhte PTH-Spiegel die Gefäßverkalkung positiv oder negativ beeinflussen. Physiologisch führt nämlich eine Aktivierung des PTH-Rezeptors zu einer Verminderung der peripheren vasculären Resistenz und des Blutdrucks [12]. Experimentell konnte ebenso gezeigt werden, dass eine Stimulation des PTH-Rezeptors zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Verkalkung führt [13]. Allerdings ist in CKD-Patienten die Expression des PTH-Rezeptors signifikant vermindert [14] und damit könnte auch erklärt werden, warum die Gabe von PTH in urämischen Ratten zu keiner Verbesserung der kardiovaskulären Kalzifikation führte [15].

■ Konsequenz der kardiovaskulären Verkalkung bei CKD-Patienten

Die Konsequenzen der kardiovaskulären Verkalkungen bei CKD-Patienten sind enorm. Epidemiologische Daten zeigen, dass CKD-Patienten signifikant häufiger an kardiovaskulären Ereignissen versterben als die Normalbevölkerung [16]. Die kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit dialysepflichtiger CKD ist dramatisch erhöht [17]. 45 % aller Dialysepatienten versterben an einem kardiovaskulären Ereignis wie einem Myokardinfarkt, einem Herzversagen oder einem plötzlichen Herztod, wobei der plötzliche Herztod mit 58 % die häufigste kardiovaskuläre Todesursache bei Patienten an der Dialyse ist

[18]. Die unterschiedlichen kardiovaskulären Ereignisse hängen vor allem vom Typ der kardiovaskulären Verkalkung ab. Eine arterielle Intimalkalzifikation erfolgt meist sekundär zu Kalzifikationen von atherosklerotischen Plaques. Dies erhöht das Risiko einer arteriellen Thrombose, einer Plaqueinstabilität und eines Myokardinfarkts. Dahingegen führt die Mediakalzifikation zu einer Zunahme der Gefäßsteifigkeit, dem Verlust der Gefäßdehnbarkeit mit einer Zunahme der Pulswellenlaufzeit, einer linksventrikulären Hypertrophie, diastolischen Dysfunktion und koronaren Hypoperfusion und schließlich einem Herzversagen und plötzlichen Herztod [19]. Die Kalzifikation der Herzklappen ist ein häufiger Grund für Mitral- und Aortenklappendysfunktionen und führt – ähnlich wie bei nichturämischen Patienten – zu einer Zunahme der Rate an Myokardinfarkten, Herzversagen und plötzlichem Herztod [20].

■ Therapiemöglichkeiten des sekundären Hyperparathyreoidismus

Als Therapiemöglichkeiten des sekundären HPT besteht initial die Möglichkeit der Phosphatsenkung mittels **Phosphatbinder**. Durch eine Optimierung des Kalzium-Phosphat-Haushalts gelingt damit sekundär eine Senkung des PTH. Hier stehen uns verschiedenste Phosphatbinder zur Auswahl. Die billigste Möglichkeit sind derzeit die kalziumhaltigen Phosphatbinder. Eine vielverwendete Alternative beziehungsweise Therapieerweiterungsmöglichkeit ist Sevelamer, ein kalziumfreier Phosphatbinder. Eine untergeordnete Rolle in der Praxis spielen derzeit die aluminiumhaltigen Phosphatbinder bzw. solche, die seltene Erden enthalten. In Zukunft könnten die eisenhaltigen Phosphatbinder eine gute Alternative darstellen [21, 22].

Im Weiteren lässt sich der sekundäre HPT mit der Gabe von **aktivem Vitamin D** bekämpfen. Hier stehen uns verschiedene intravenöse oder perorale Präparate in der Praxis zur Verfügung.

Die Einführung der **Kalzimimetika** wie Cinacalcet führte zu einer drastischen Reduktion der Parathyreoidektomieate in terminal niereninsuffizienten Patienten. Kalzimimetika steigern die Sensitivität des Calcium-sensing-Rezeptors hinsichtlich seiner Bindungsaffinität zu Kalzium. Der Rezeptor ist in Organen exprimiert, die die systemische Kalziumhomöostase modulieren, wie Niere, Darm, Knochen, Schilddrüse und Nebenschilddrüse [23]. Allerdings findet sich eine Expression auch in anderen Organen wie Haut, Gehirn, Mammæ, Hoden, Plazenta, Herz und Gefäßen [24]. In der Nebenschilddrüse führt die Aktivierung des Calcium-sensing-Rezeptors zu einer verminderten PTH-Produktion und -Sekretion, wodurch die Serum-Kalziumspiegel gesenkt werden. Dies wird über eine verminderte Kalziumresorption über den Darm und eine vermehrte Kalziumausscheidung über die Niere mediert [25].

Schließlich steht uns noch die operative Entfernung der Parathyreoidea zur Verfügung. Die Parathyreoidektomie resultiert in einem dauerhaften Hypoparathyreoidismus. Dieser führt zu einem „Low-turnover“-Knochen. Dieser Knochen kann in weiterer Folge Kalzium und Phosphor nicht mehr aufnehmen,

wodurch das Risiko von Hyperphosphatämie und kardiovaskulärer Verkalkung deutlich steigt [26].

Phosphatbinder und kardiovaskuläres Outcome

Derzeit stehen uns mehrere Phosphatbinder zur Verfügung. Die kostensparendste Variante sind die kalziumhaltigen Phosphatbinder. Diese haben zwar eine gute Phosphatbindungskapazität, führen allerdings zu einer signifikanten Resorption von Kalzium und stehen damit im Verdacht, die kardiovaskuläre Verkalkung in CKD-Patienten zu verschlechtern [22]. Dies konnte von Block et al. bestätigt werden. Sie konnten zeigen, dass Hämodialysepatienten mit koronarer Verkalkung unter einer Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern eine signifikante Verschlechterung der kardiovaskulären Verkalkung aufwiesen. Im Vergleich dazu zeigten Patienten unter einer Therapie mit dem kalziumfreien Phosphatbinder Sevelamer eine geringere Progression [27]. Rezent konnte die INDEPENDENT-Studie zeigen, dass Sevelamer auch zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Mortalität im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern führt. Allerdings wiesen die Patienten in der Sevelamer-Gruppe signifikant verbesserte Phosphatwerte auf, wodurch ebenso die Verbesserung in der kardiovaskulären Mortalität erklärt werden kann [28]. Die aktuellen Guidelines empfehlen derzeit, Hämodialysepatienten mit einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung nicht mehr als 1,5 g an elementarem Kalzium pro Tag zuzuführen [29].

Eine neue attraktive Alternative könnten die eisenhaltigen Phosphatbinder sein. Diese können Phosphat effektiv senken [30]. Eine tierexperimentelle Studie konnte zeigen, dass es durch diese zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Mortalität kommt [31]. Humane Studien fehlen hier allerdings noch.

1,25-OH-Vitamin D₃ und kardiovaskuläres Outcome

Hinsichtlich von 1,25-OH-Vitamin D₃ zeigen experimentelle *In-vivo*-Daten, dass die Therapie mit aktivem Vitamin D die Gefäßverkalkungen deutlich verschlechtert. Sowohl Koleganova et al. als auch Stubbs et al. konnten eindrücklich beweisen, dass die Gabe von aktivem Vitamin D die Mediaverkalkung signifikant verschlechtert [32, 33]. Im Gegensatz dazu existiert eine Arbeit, die zeigt, dass das Vitamin-D-Analogon Paricalcitol nicht zu einer Verschlechterung der Gefäßsklerose im Tiermodell führt [34]. In der IMPACT SHPT Study konnte rezent gezeigt werden, dass Paricalcitol die iPTH-Werte besser als Cinacalcet in Kombination mit niedrig dosiertem aktivem Vitamin D senken konnte [35]. Es konnten in der Paricalcitol-Gruppe nur wenige Hyperkalzämien nachgewiesen werden [35]. Ob Paricalcitol zu einer Verbesserung der Mortalität in Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz führt, ist immer noch umstritten. Eine Studie konnte eine signifikante Verbesserung der Mortalität unter Paricalcitol nachweisen [36]. Dies konnte allerdings in einer Folgestudie nicht gänzlich bestätigt werden [37]. Auch wenn Hinweise darauf bestehen, dass Paricalcitol die kardiovaskuläre Mortalität im Gegensatz zu anderen aktiven Vitamin-D-Präparaten senken kann, fehlt noch immer der Nachweis in einer großen, randomisierten kontrollierten Studie.

Cinacalcet und kardiovaskuläres Outcome

Zur Wirkung der Kalzिमimetika gibt es eine Anzahl an *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien, die eine signifikante Verbesserung der kardiovaskulären Verkalkung zeigen. Sie führen die Effekte teilweise auf eine direkte Wirkung auf den Calcium-sensing-Rezeptor exprimiert auf den Gefäßen zurück. Andererseits wird auch eine Verbesserung der Verkalkung durch einen indirekten Effekt über eine Verbesserung der Kalzium-Phosphat-Homöostase beschrieben. In experimentellen CKD-Modellen in der Maus – wie der 5/6-Nephrektomie – konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Kalzिमimetika protektiv auf die Gefäßverkalkung wirkt. Mechanistisch konnte gezeigt werden, dass Kalzिमimetika in Gefäßzellen mehrere Gene, die in der Knochenmorphogenese eine wichtige Rolle spielen, modulieren. Sie steigern die Expression von Matrix Gla Protein (MAG; ein Inhibitor der Mineralisation) und reduzieren die Expression von Pit-1 (ein Promoter der Kalzifikation). Im Weiteren reduzieren sie die vaskuläre Expression des Bone Morphogenic Protein-2 [33]. All dies weist auf eine direkte Inhibition der Gefäßverkalkung am Gefäß selbst hin. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass Kalzिमimetika durch eine Senkung von Kalzium- und Phosphatspiegeln zu einer Verbesserung der Mediasklerose führen.

Es existieren 2 große, randomisierte kontrollierte Studien hinsichtlich des kardiovaskulären Benefits von Kalzिमimetika in CKD-Patienten an der Dialyse. Die ADVANCE-Studie hat 320 CKD-Patienten an der Hämodialyse mit sekundärem HPT eingeschlossen. Die Patienten wurde entweder mit einem Kalzिमimetikum und niedrigen oder flexiblen Dosen von aktivem Vitamin D therapiert. Die Progression der kardiovaskulären Verkalkung wurde mittels des Agatston Coronary Artery Calcification (CAC) Score evaluiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten in der Kalzिमimetika-Gruppe eine geringere Progression der Verkalkung 52 Wochen nach Therapiebeginn zeigten (CAC-Zunahme: 24 % vs. 31 %). Allerdings war das Ergebnis nicht signifikant ($p = 0,073$). Subanalysen konnten zeigen, dass die Aortenklappenverkalkung in der Kalzिमimetika-Gruppe signifikant geringer war [38]. Trotzdem hat die ADVANCE-Studie viele Limitationen: Einerseits ist die Observationsdauer von 52 Wochen zu kurz, andererseits ist auch die kleine Gruppengröße eine Limitation.

Die EVOLVE-Studie evaluierte die Hypothese, dass eine Kalzिमimetika-Therapie mittels Cinacalcet – zusätzlich zur Standardtherapie – das Risiko zu versterben und das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (Herzversagen, Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt bei instabiler Angina pectoris oder ein peripherer vaskulärer Event) bei Patienten an der Hämodialyse mit sHPT verringern kann. In den rezent publizierten Ergebnissen konnte kein Unterschied hinsichtlich dieses primären Endpunkts der zwei Gruppen gezeigt werden (relatives Risiko in der Kalzिमimetika-Gruppe vs. Placebo 0,93; $p = 0,11$). Leider war die Studie durch eine geringere Eventrate, hohe Drop-out-Raten in der Kalzिमimetika-Gruppe und hohe Raten an Cross-over-Behandlung (20 % der Patienten in der Kontrollgruppe erhielten kommerziell erhältliches Cinacalcet) stark beeinflusst. Darüber hinaus waren die Basis-Charakteristika der Patienten unterschiedlich. In der Kalzिमimetika-Gruppe waren die Patienten im Schnitt um ein Jahr älter als in der Placebogruppe (55 vs. 54 Jahre). Wenn nun die Daten auf diese

unterschiedlichen Basis-Charakteristika korrigiert wurden, wurde der Effekt des Kalziummimetikums Cinacalcet hinsichtlich des primären Endpunkts signifikant ($HR = 0,88$; $p = 0,008$). Zudem wurde eine Lag-censoring-Analyse durchgeführt. Hier werden die Events zensuriert, die 6 oder mehr Monate nach Absetzen von Cinacalcet aufgetreten sind. In dieser Analyse zeigte sich ebenso eine signifikante Risikoreduktion des primären kardiovaskulären Endpunkts in der Gruppe, die mit Cinacalcet therapiert wurde ($HR = 0,85$; $p = 0,003$). Die Unterschiede wurden vor allem durch eine Reduktion der Todesrate und der Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz erreicht. Interessanterweise gab es keinen Unterschied in der Frakturrate in den beiden Gruppen (12 % vs. 13 %) [39]. Zusammenfassend muss zur EVOLVE-Studie gesagt werden, dass auch wenn sich in der *Post-hoc*-Analyse ein kardiovaskulär protektiver Effekt in der Cinacalcet-Gruppe bei CKD-Patienten an der Hämodialyse zeigte, die Studie leider eher inkonklusiv ist, vor allem aufgrund der beschriebenen Probleme in der Durchführung der Studie.

■ Relevanz für die Praxis

1. Die kardiovaskuläre Mortalität in Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) ist signifikant erhöht.
2. Der sHPT und die damit verbundene Dysregulation des Kalzium-Phosphat-Haushalts spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der kardiovaskulären Verkalkung von CKD-Patienten.
3. Kalziumhaltige Phosphatbinder verschlechtern die kardiovaskulären Verkalkungen und sollten bei CKD-Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung in einer limitierten Dosis eingesetzt werden.
4. Aktives Vitamin D verschlechtert die kardiovaskulären Verkalkungen und sollte damit nur in geringen Dosen verschrieben werden.
5. Kalziummimetika wie Cinacalcet konnten die kardiovaskuläre Mortalität in einer randomisierten kontrollierten Studie nicht signifikant senken.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin ist als Referentin für die Firmen Amgen, Novartis und Abbott tätig.

Literatur:

1. Kramer H, Toto R, Peshock R, et al. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 507–13.
2. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, et al. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 21–30.
3. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014–21.
4. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2959–64.

5. Tsuji H, Harada A, Mukaida N, et al. Tumor necrosis factor receptor p55 is essential for intrahepatic granuloma formation and hepatocellular apoptosis in a murine model of bacterium-induced fulminant hepatitis. *Infect Immun* 1997; 65: 1892–8.
6. Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, et al. Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1892–900.
7. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–83.
8. London GM, Marchais SJ, Metivier F, et al. Cardiovascular risk in end-stage renal disease: vascular aspects. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 5): 97–104.
9. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 82: 737–47.
10. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1427–35.
11. Shroff R, Long DA, Shanahan C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 179–89.
12. Fritsch S, Lindner V, Welsch S, et al. Intravenous delivery of PTH/PTHrP type 1 receptor cDNA to rats decreases heart rate, blood pressure, renal tone, renin angiotensin system, and stress-induced cardiovascular responses. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2588–600.
13. Cheng SL, Shao JS, Halstead LR, et al. Activation of vascular smooth muscle parathyroid hormone receptor inhibits Wnt/beta-catenin signaling and aortic fibrosis in diabetic arteriosclerosis. *Circ Res* 2010; 107: 271–82.
14. Urena P, Ferreira A, Morieux C, et al. PTH/PTHrP receptor mRNA is down-regulated in epiphyseal cartilage growth plate of uremic rats. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2008–16.
15. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int* 2007; 71: 1262–70.
16. V. Patient mortality and survival in ESRD. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (2 Suppl 1): S74–S86.
17. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 Suppl 3): S112–S119.
18. Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ, et al. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2129–40.
19. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731–40.
20. London GM, Pannier B, Marchais SJ, et al. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 778–83.
21. Zaritsky JJ, Salusky IB. Ironing out the phosphorus problem. *Kidney Int* 2010; 77: 845–7.
22. Salusky IB. A new era in phosphate binder therapy: what are the options? *Kidney Int Suppl* 2006; (105): S10–S15.
23. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575–80.
24. Smajilovic S, Hansen JL, Christoffersen TE, et al. Extracellular calcium sensing in rat aortic vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 348: 1215–23.
25. Torres PA, De Broe M. Calcium-sensing receptor, calcimimetics, and cardiovascular calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 82: 19–25.
26. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Freemont AJ, et al. Histological, radiological, and biochemical features of the adynamic bone lesion in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 1994; 14: 19–29.
27. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68: 1815–24.
28. Di Iorio B, Molony D, Bell C, et al.; INDEPENDENT Study Investigators. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 771–8.
29. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1–S130.
30. Wutrich RP, Chonchol M, Covic A, et al. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 280–9.
31. Phan O, Maillard MP, Peregaux C, et al. PA21, a new iron-based non-calcium phosphate binder, prevents vascular calcification in chronic renal failure rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 346: 281–9.
32. Stubbs JR, Liu S, Tang W, et al. Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2116–24.
33. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, et al. A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int* 2009; 75: 60–71.
34. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007; 72: 709–15.
35. Ketteler M, Martin KJ, Cozzolino M, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1942–9.
36. Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446–56.
37. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858–65.
38. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1327–39.
39. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2482–94.

Moderne Behandlungsoptionen des sekundären Hyperparathyreoidismus vor dem Hintergrund kardiovaskulärer Kalzifizierung

E. Zitt

Kurzfassung: Der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) hat unbehandelt deletäre Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme. In den vergangenen Jahren ist die kardiovaskuläre Kalzifizierung als Folge der mit dem sHPT einhergehenden Veränderungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels und der zu dessen Therapie eingesetzten medikamentösen Interventionen in den Mittelpunkt der Forschung und Behandlungskonzepte gerückt. Sämtliche eingesetzten Therapien sind effektiv im Hinblick auf eine Korrektur der laborchemisch fassbaren Veränderungen im Rahmen des sHPT, aber nur sehr wenige auch klinisch in ihrer Auswirkung auf die kardiovaskuläre Kalzifizierung und patientenbezogene Endpunktdaten (Mortalität, kardiovaskuläre Morbidität) in aussagekräftigen Studien untersucht. Das Fehlen qualitativ hochwertiger randomisierter kontrollierter Studien darf nicht zu einem nihilistischen Ansatz führen. Aufgrund unzureichender Daten ist keine der Therapieoptionen (Phosphatbinder, Vitamin-D-Substitution, Kalzिमimetikum,

Parathyreidektomie) grundsätzlich den anderen überlegen. Ein breiteres therapeutisches Fenster verlangt oft eine Kombination dieser Behandlungsoptionen und eine Individualisierung der sHPT-Therapie.

Schlüsselwörter: sekundärer Hyperparathyreoidismus, Niereninsuffizienz, kardiovaskuläre Kalzifizierung, Phosphatbinder, Vitamin D, Cinacalcet

Abstract: Modern Treatment Options of Secondary Hyperparathyroidism in the Context of Cardiovascular Calcification. Untreated secondary hyperparathyroidism (sHPT) has deleterious effects on various organ systems. In recent years, cardiovascular calcification as a result of sHPT-associated alterations in bone and mineral metabolism and therapeutic interventions used for its treatment has become the focus of research and treatment concepts. All the therapies used have proven to be effective in terms

of correction of the laboratory changes of sHPT, but only very few have also been evaluated clinically in their effect on cardiovascular calcification and patient-related outcome data (mortality, cardiovascular morbidity). Whereas there are insufficient high-quality randomized controlled trials in the field, this shortcoming should not lead to a nihilistic approach to the relevant clinical problems of patients with sHPT. Nevertheless, because of insufficient clinical data, a single treatment modality, be it phosphorus binders, vitamin D substitution with inactive forms or calcitriol (or vitamin D analogue), calcimimetic, or parathyroidectomy, may not claim to be uniformly superior to the others. A wider therapeutic window often prompts the use of a combination of these options and individualization of sHPT management. **J Miner Stoffwechs 2014; 21 (1): 14–9.**

Key words: secondary hyperparathyroidism, kidney disease, cardiovascular calcification, phosphate binder, vitamin D, cinacalcet

■ Einleitung

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) stellt den adaptiven und schließlich sehr oft maladaptiven Versuch des Körpers dar, den infolge der abnehmenden Nierenfunktion gestörten Kalzium-, Phosphat- und Vitamin-D-Metabolismus zu kontrollieren. Damit einhergehende Veränderungen der Kalzium- und Phosphathomöostase führen zu erhöhten Spiegeln des Phosphatonins Fibroblast Growth Factor-23 (FGF23), einer verminderten renalen Phosphatausscheidung, erhöhtem Serum-Phosphat und einer reduzierten Synthese von Kalzitriol ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}_3$), der aktiven Form von Vitamin D. Diese Veränderungen resultieren in einer gesteigerten Sekretion und Synthese von Parathormon (PTH) und einer Nebenschilddrüsenhyperplasie [1].

Daten aus experimenteller Forschung und klinischen Observationsstudien belegen, dass diese Veränderungen im Mineralstoffwechsel zu vaskulärer [2, 3] und valvulärer [4] Kalzifizierung führen und direkt assoziiert sind mit einem gesteigerten Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität sowie einer exzessiven Gesamtmortalität [5]. Kardiovaskuläre Todesursachen führen die Liste der häufigsten Todesursachen bei

Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz an, wobei der plötzliche Herztod überwiegt und nicht die klassischen Atherosklerose-assoziierten Erkrankungen wie Myokardinfarkt oder ischämischer zerebraler Insult [6]. Zunehmend wird hierbei der vaskulären Kalzifizierung – insbesondere der Koronararterienverkalkung – eine bedeutende ursächliche Rolle zugeschrieben. Mit der Nierenerkrankung einhergehende Veränderungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels, aber auch Folgen der therapeutisch gesetzten Interventionen mit Auswirkung auf die kardiovaskuläre Kalzifizierung stehen daher im Mittelpunkt des Interesses. Von den beschriebenen Störungen ist ein erhöhter Serum-Phosphatspiegel mit dem höchsten Risiko für kardiovaskuläre und Gesamtmortalität vergesellschaftet, gefolgt von erhöhtem Serum-Kalzium und PTH [5].

Abgesehen von diesen extraskelettalen Effekten führt der sHPT auch zu signifikanten Veränderungen im Knochenmetabolismus, welche in Form der verschiedenen Typen der renalen Osteodystrophie ersichtlich werden [7, 8]. Dieses klinische Syndrom, welches Veränderungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels sowie kardiovaskuläre Pathologien (im engeren Sinn kardiovaskuläre Kalzifizierung) umfasst, wurde unter dem Begriff „CKD-MBD“ (Chronic Kidney Disease-related Mineral and Bone Disorder) zusammengefasst [8]. Darüber hinaus führt der sHPT auch zu verschiedenen anderen Komplikationen der terminalen Niereninsuffizienz wie Knochenschmerzen und Frakturen, Myalgien und Myopathien, sexueller Dysfunktion, gestörter Hämatopoese, verminderter Immunabwehr, Pruritus und Kalziphylaxie (kalzifizierende urämische Arteriopathie) [9]. Eine Übersicht des derzeitigen Verständnisses der Pathogenese des sHPT stellt Abbildung 1 dar.

Eingelangt am 1. Juli 2013; angenommen am 30. Juli 2013

Aus der Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Akademisches Lehrkrankenhaus LKH Feldkirch, und dem Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Emanuel Zitt, Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Akademisches Lehrkrankenhaus LKH Feldkirch, A-6800 Feldkirch, Carinagasse 47; E-Mail: emmanuel.zitt@lkh.at

Aktuelle therapeutische Strategien in der Behandlung des sHPT beinhalten die Modifikation des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels über eine diätetische Kalzium- und Phosphatrestriction, Kalzium- und Phosphatelimination mittels Dialyse (bei terminaler Niereninsuffizienz), Gabe von Phosphatbindern (kalziumhaltig bzw. -frei), Gabe von Vitamin-D-Präparaten (natives Vitamin D = Cholecalciferol, Kalzitriol und neuere Analoga), Gabe des Kalzimimetikums Cinacalcet und schließlich die Parathyreoidektomie bei sehr schwer ausgeprägtem und medikamentös nicht kontrollierbarem sHPT.

Diese Interventionen konnten Verbesserungen der biochemischen Parameter (PTH, Kalzium, Phosphat), der Knochenhistologie und -histomorphometrie sowie kardiovaskulärer Kalzifikationen zeigen, aber es ist noch immer ungewiss, ob Verbesserungen dieser Surrogatparameter auch wirklich zu einem verbesserten Patienten-Outcome führen. Über die Jahre (wenn nicht Jahrzehnte) waren die Behandlungsstrategien des sHPT primär auf die Knochengesundheit gerichtet, aber neue experimentelle Erkenntnisse auf dem Gebiet der kardiovaskulären Kalzifizierung und epidemiologische Daten zu einem gesteigerten kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko haben in den vergangenen Jahren den Fokus vom Knochen auf die kardiovaskuläre Gesundheit und hier im Besonderen auf die kardiovaskuläre Kalzifizierung richten lassen.

■ Phosphatrestriction und Phosphatbinder

Eine Assoziation zwischen Hyperphosphatämie und vaskulärer Kalzifizierung konnte sowohl im Prädialysestadium [11] als auch bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz [2, 12] nachgewiesen werden. Experimentell konnte gezeigt werden, dass es sich bei der vaskulären Kalzifizierung um einen organisierten und regulierten Zellprozess mit großer Ähnlichkeit zur Knochenneubildung handelt, der zumindest teilweise über eine Expression osteogener Proteine (Osteokalzin, Osteonektin, Alkalische Phosphatase, Kollagen Typ I) mit konsekutiver Transdifferenzierung glatter Gefäßmuskelzellen in Osteoblasten induziert wird [13]. Hohe Phosphatkonzentrationen können auf zellulärer Ebene die Expression dieser osteogenen Proteine über bestimmte Transkriptionsfaktoren (cbfa1, BMP-2) steigern [14–16]. Darüber hinaus zeigen robuste und wiederholt bestätigte epidemiologische Daten eine klare Assoziation zwischen erhöhten Phosphatwerten und erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bzw. gesteigerter Gesamtmortalität [17, 18]. Der exakte Schwellenwert, dessen Überschreiten zu einem signifikant erhöhten Risiko führt, ist nicht definitiv bekannt und variiert über die Studien zwischen 1,6 und 2,3 mmol/l [5]. Bislang wurde in keiner randomisierten placebokontrollierten Studie überprüft, ob eine Behandlung der Hyperphosphatämie mit Phosphatsenkung in einen bestimmten Zielbereich das Out-

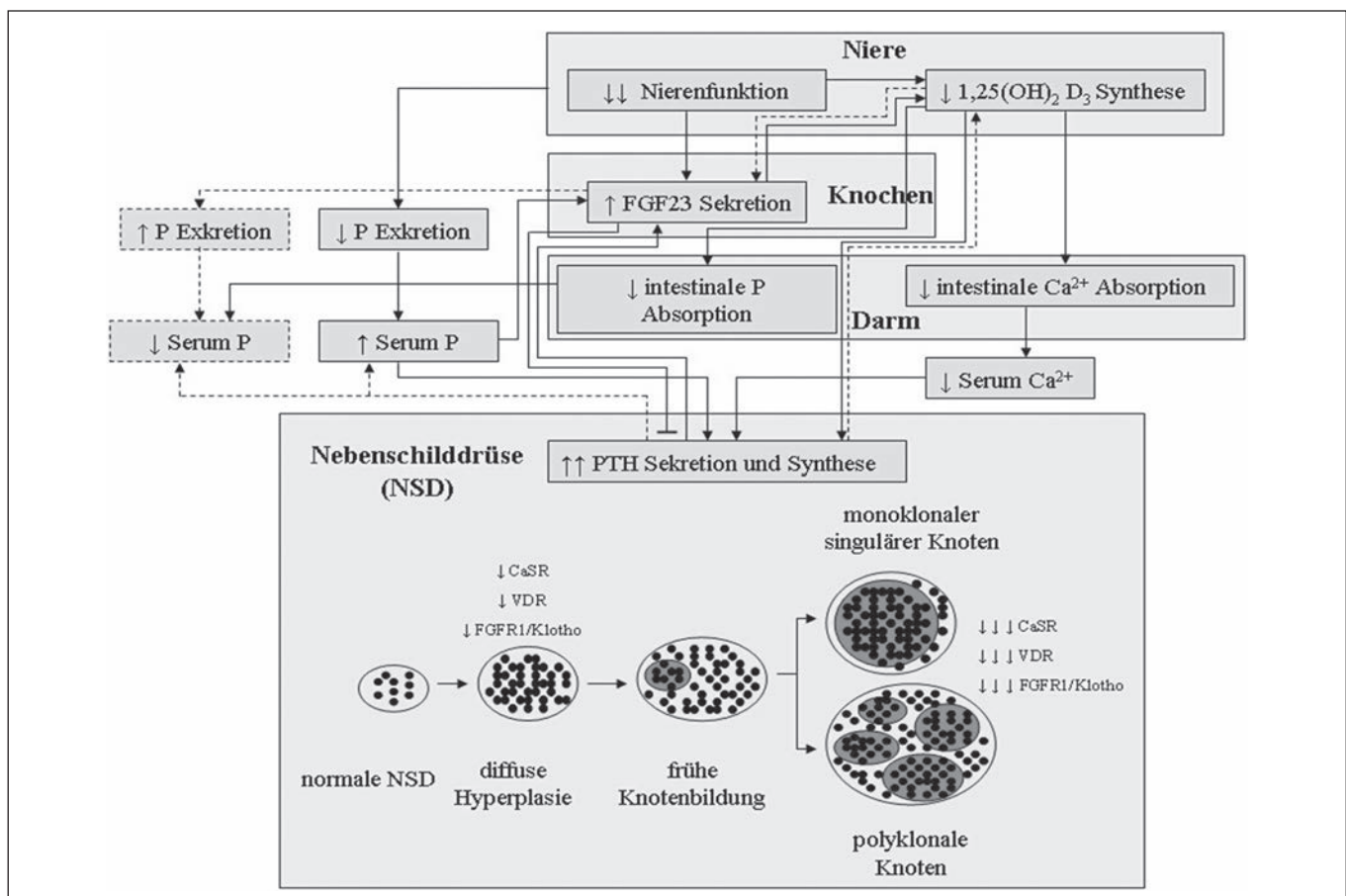


Abbildung 1: Pathogenese des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT). Die Abnahme der Nierenfunktion führt zu einer verminderten renalen Konversion von $25(\text{OH})_3\text{D}_3$ zu $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Kalzitriol) über das Enzym CYP27B1 ($25(\text{OH})\text{D}_3$ -1 α -Hydroxylase) und einem erhöhten Serum-Phosphatspiegel infolge einer reduzierten renalen Phosphatausscheidung. Hyperphosphatämie, Hypokalzämie und deutlich verminderte Kalzitriolspiegel führen zu einer gesteigerten PTH-Sekretion und PTH-Synthese in den Nebenschilddrüsenzellen. Vermehrt sezerniertes FGF23, als Gegenregulation der verminderten renalen Phosphatausscheidung, verstärkt die Aktivitätsreduktion der residuellen renalen $25(\text{OH})\text{D}_3$ -1 α -Hydroxylase, wodurch es die Entwicklung des sHPT fördert. Diese metabolischen Veränderungen werden auf molekularer Ebene begleitet von einer Downregulation und verminderten Expression des Calcium-sensing-Rezeptors und Vitamin-D-Rezeptors auf/in den Nebenschilddrüsenzellen, wodurch sich die inadäquate Antwort der NSD auf Kalzium und Kalzitriol erklärt. Gestrichelte Linien stellen „versucht adäquate“ gegenregulatorische Mechanismen dar. Mod. nach [10].

FGF23: Fibroblast Growth Factor-23; P: Phosphat; Ca^{2+} : Kalzium; CaSR: Calcium-sensing-Rezeptor; VDR: Vitamin-D-Rezeptor; FGFR1: Fibroblast Growth Factor Receptor-1; NSD: Nebenschilddrüse.

come der Patienten verbessert. Die KDIGO-Leitlinien von 2009 empfehlen, die Serum-Phosphatwerte in Richtung Normbereich zu senken, ohne dass definierte Zielkonzentrationen angegeben werden [19] (im Gegensatz zu den älteren KDOQI-Leitlinien von 2003 mit Zielbereich 1,13–1,78 mmol/l bei Dialysepflichtigkeit, 0,87–1,49 mmol/l bei chronischer Nierenerkrankung Stad. 3 und 4 [eGFR 59–15 ml/min]; [20]).

Die Therapie der Hyperphosphatämie umfasst im Wesentlichen eine diätetische Phosphatrestriktion und die Gabe von Phosphatbindern. Eine diätetische Phosphatrestriktion ist zwangsläufig auch mit einer Einschränkung der oralen Eiweißzufuhr verbunden, da eiweißreiche Nahrung die Hauptquelle der diätetischen Phosphatzufuhr darstellt [21]. Eine reduzierte Eiweißzufuhr kann zu Malnutrition führen, was wiederum v. a. bei Dialysepatienten mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet ist [22]. Eine Möglichkeit der proteinunabhängigen Phosphateinschränkung besteht darin, phosphathaltige Zutaten in Fertiggerichten und Getränken zu vermeiden [23–25]. Denn im Gegensatz zu den natürlichen Phosphatquellen wie Fleisch und Milchprodukten erfolgt hierbei eine alleinige Phosphatzufuhr ohne energiereichen Eiweißanteil. Eine weitere Option besteht darin, Eiweißquellen mit niedrigem Phosphat/Protein-Verhältnis zu bevorzugen [26]. Ernährungsrichtlinien empfehlen, bei Dialysepatienten die tägliche diätetische Phosphatzufuhr auf 800–1000 mg (25–35 mmol) zu beschränken [27]. Dennoch reichen in der Regel bei den meisten Patienten diätetische Maßnahmen alleine nicht aus, um die orale Phosphatzufuhr suffizient einzuschränken, aber sie helfen, Phosphatbinder einzusparen und die tägliche Tablettenlast zu senken.

Unabhängig von der verwendeten Phosphatbinderklasse senken orale Phosphatbinder durch die verminderte intestinale Phosphatresorption die Serum-Phosphatkonzentration effektiv. Während bislang keine randomisierte placebokontrollierte Studie durchgeführt wurde, die eine Verbesserung des Patienten-Outcome durch Senkung der Serum-Phosphatspiegel mittels Phosphatbinder gezeigt hätte, war in einer großen prospektiven Beobachtungsstudie die Gabe eines Phosphatbinders (vs. kein Phosphatbinder) bei inzidenten Dialysepatienten mit einem signifikanten Überlebensvorteil assoziiert, unabhängig von absoluter Serum-Phosphatkonzentration und Begleitmedikation [28]. Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Stadium 3b und 4 (eGFR 20–45 ml/min) konnten in einer kleinen, randomisierten placebokontrollierten Pilotstudie mit der Einnahme von Phosphatbindern (in relativ hoher Dosierung) zwar der Serum-Phosphatspiegel und die Harnphosphatausscheidung gesenkt sowie ein Fortschreiten des sHPT verhindert werden, gleichzeitig kam es aber überraschenderweise im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Zunahme der Verkalkung von Koronararterien und abdomineller Aorta [29].

Verfügbare Phosphatbinder umfassen Kalziumkarbonat, Kalziumazetat, Aluminiumhydroxid, Sevelamkarbonat, Lanthan-karbonat sowie die neueren Produkte Magnesium-/Kalziumkarbonat, Magnesiumkarbonat/Kalziumazetat, Eisenzitat, SBR759 (Polymerkomplex aus Eisenoxid und Stärke) und PA21 (Eisenoxhydroxid). Derzeit kann keiner der verfügbaren Phosphatbinder *per se* favorisiert werden, weil keine Daten existieren, die eine bewiesene Überlegenheit eines

Phosphatbinders oder einer Phosphatbinderklasse hinsichtlich relevanter klinischer Parameter belegen [30]. Die kalziumhaltigen Phosphatbinder ermöglichen eine stärkere Phosphatsenkung als Sevelamer oder Lanthan, zeichnen sich jedoch durch eine höhere Rate behandlungsinduzierter Hyperkalzämien aus (insbesondere bei gleichzeitiger Therapie mit Kalzitriol oder Vitamin-D-Analoga), die möglicherweise zu einer verstärkten kardiovaskulären Kalzifizierung beiträgt [31]. Die KDOQI-Leitlinien empfehlen, die tägliche Kalziumzufuhr mit kalziumhaltigen Phosphatbindern auf 1500 mg elementares Kalzium zu limitieren [20]. Es existieren jedoch keine Daten, auf Basis derer eine sichere Obergrenze für die tägliche Kalziumzufuhr angegeben werden könnte. Zudem sind sicherlich auch immer die jeweilige Begleittherapie (Vitamin-D-Präparate oder Cinacalcet) sowie auch die ossäre Kalziumbufferkompetenz in Abhängigkeit vom Knochenstoffwechsel („high-turnover“ vs. adynam) zu berücksichtigen. Eine zurückhaltende Verwendung kalziumhaltiger Phosphatbinder wird von manchen Autoren bei vorliegender kardiovaskulärer Erkrankung, nachgewiesener vaskulärer oder valvulärer Kalzifizierung, höherem Lebensalter (> 65 Jahre), bestehendem Diabetes mellitus und nachgewiesener adynamer Knochenkrankheit empfohlen [32, 33]. Bei Hyperkalzämie verbietet sich die Verwendung kalziumhaltiger Phosphatbinder. Initiale Hinweise für eine langsamere oder verminderte Progression der kardiovaskulären Kalzifizierung bei Sevelamer-behandelten Patienten im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern [34, 35] konnten in späteren und größeren Studien nicht mehr bestätigt werden [30, 36]. Im Hinblick auf die Gesamtmortalität ließ sich kein Unterschied zwischen Kalziumkarbonat und Kalziumazetat bzw. zwischen Sevelamer und kalziumhaltigen Phosphatbindern nachweisen [30, 37]. Für die anderen Phosphatbinder stehen Studien mit dem Endpunkt Gesamtmortalität aus.

■ Vitamin-D-Therapie

Gemäß den KDIGO-Leitlinien von 2009 stellt ein Vitamin-D-Mangel (25-OH-D < 30 ng/ml) bei Patienten mit moderater bis schwerer Niereninsuffizienz (Stad. 3 und 4) eine mögliche Ursache eines Hyperparathyreoidismus dar, sodass eine Spiegelbestimmung und gegebenenfalls Substitution (hierzulande mit Cholecalciferol) in dieser Konstellation empfohlen werden [19]. Ob auch bei terminaler dialysepflichtiger Niereninsuffizienz die Substitution mit nativem Cholecalciferol von klinischem Nutzen ist (als Substrat für eine extrarenale Kalzitriolbildung), kann derzeit aufgrund fehlender Studiendaten und der Möglichkeit der Übertragbarkeit aus der Allgemeinbevölkerung nicht beantwortet werden. Die Richtlinien empfehlen keine grundsätzliche Substitution.

Die Behandlung des sHPT mit Kalzitriol oder Vitamin-D-Analoga (Paricalcitol, Alfalcidol) stellt eine etablierte Therapie dar. Die aktuellen Praxisleitlinien empfehlen die Einleitung dieser Therapie bei Patienten mit erhöhten oder trendmäßig steigenden PTH-Werten [19]. Phosphat- und Kalziumwerte im Zielbereich stellen eine Voraussetzung für eine erfolgreiche und toxisitätsarme Anwendung dar. Aufgrund der diesen Substanzen inhärenten Wirkung auf Kalzium- und Phosphatstoffwechsel (vermehrte intestinale Resorption, er-

höhtes Risiko für Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie), der starken Assoziation zwischen Hyperphosphatämie und Mortalität sowie experimenteller Daten, die eine gesteigerte vaskuläre Kalzifizierung bei hoch dosierter Gabe dieser Substanzen belegen, scheint eine Hochdosistherapie mit Kalzitriol oder Vitamin-D-Analoga kontraproduktiv. Daher wird eine niedrig dosierte Initialtherapie (z. B. Kalzitriol 0,25 µg/d p.o. oder 0,25 µg 3× pro Woche p.o. oder 0,50 µg 3× pro Woche i.v.) empfohlen. Mehrere Beobachtungsstudien weisen auf einen möglichen Überlebensvorteil von Dialysepatienten unter Kalzitriol- oder Vitamin-D-Analoga-Therapie hin [38–41]; randomisierte kontrollierte Studien zur Überprüfung der Kausalität dieses Zusammenhangs fehlen jedoch bislang. Für keine der verfügbaren Substanzen ist eine gesicherte Überlegenheit hinsichtlich relevanter klinischer Parameter belegt, sodass derzeit die Substanzwahl individualisiert und kostensparend erfolgen kann. Entsprechend den KDIGO-Leitlinien soll ein PTH-Zielbereich zwischen ungefähr dem 2-Fachen und dem 9-Fachen des oberen Normalbereichs des jeweiligen PTH-Assays angestrebt werden [19, 42]. Dieser weite Zielbereich berücksichtigt die signifikante Interassayvariabilität der unterschiedlichen zur Verfügung stehenden PTH-Assays [43, 44], die fehlende Möglichkeit einer sicheren Voraussage bezüglich Knochenhistologie und -histomorphometrie mittels PTH in diesem Bereich und die epidemiologischen Beobachtungen einer erhöhten Gesamtmortalität bei PTH-Werten > 300–600 pg/ml [5, 42, 45]. Führt die Therapie mit Kalzitriol oder Vitamin-D-Analoga nicht zu einer adäquaten PTH-Senkung oder treten dosislimitierende Nebeneffekte – insbesondere Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie – auf, kann alternativ oder ergänzend in Kombination das Kalzिमimetikum Cinacalcet eingesetzt werden.

■ Cinacalcet

Das Kalzिमimetikum Cinacalcet ist ein allosterischer Modulator des Calcium-sensing-Rezeptors, der die Empfindlichkeit des Rezeptors gegenüber extrazellulärem Kalzium erhöht. Daraus resultiert eine verminderte PTH-Sekretion und Hemmung der NSD-Zellproliferation [46–48]. Mit der Reduktion der PTH-Spiegel geht auch eine Senkung der Serum-Kalzium- und Serum-Phosphatkonzentration einher [49]. Cinacalcet ist das einzige derzeit verfügbare Präparat dieser Substanzklasse. Mit Cinacalcet erreichen mehr Patienten die angestrebten biochemischen Zielwerte [49–51], eine anhaltende Kontrolle des sHPT über zumindest 3 Jahre ist dokumentiert [52]. Während Kalzitriol und Vitamin-D-Analoga über eine gesteigerte intestinale Phosphatresorption zu einem Anstieg der Phosphatwerte führen, lässt sich unter Cinacalcet ein phosphatsenkender Effekt beobachten [53, 54]. Neben der Kontrolle der biochemischen Parameter Kalzium, Phosphat und PTH ließen sich für Cinacalcet in nachträglichen Subanalysen der Phase-III-Studien günstige Effekte auf die Hospitalisierungsfrequenz aus kardiovaskulären Gründen, die Frakturrate, die Parathyreoid-ektomiehäufigkeit und die Lebensqualität nachweisen [55]. In einer prospektiven Beobachtungsstudie führte die Einnahme von Cinacalcet additiv zur Standardtherapie mit Phosphatbindern und Vitamin-D-Präparaten (vs. kein Cinacalcet) zu einer signifikant verminderten Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität bei Dialysepatienten, wobei der größte Überlebens-

vorteil bei Patienten mit schwer ausgeprägtem sHPT (PTH > 600 pg/ml) nachweisbar war [56]. Zur Bestätigung dieser Beobachtungsdaten wurde eine der größten randomisierten und kontrollierten Studien in der Nephrologie initiiert, die EVOLVE-Studie. Diese untersuchte an 3883 dialysepflichtigen Patienten mit sHPT, inwieweit die sHPT-Therapie mit Cinacalcet zusätzlich zur Standardtherapie (Phosphatbinder und/oder Vitamin-D-Präparate) das Outcome von Hämodialysepatienten im Hinblick auf Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Morbidität verbessern kann. Der primäre Studienendpunkt (bestehend aus Zeit bis zum Eintreten des Todes oder eines nichttödlichen kardiovaskulären Ereignisses) wurde in der ITT-Analyse mit Cinacalcet im Vergleich zu Placebo um 7 % reduziert, wobei dieser Unterschied aber keine statistische Signifikanz erreichte. Die definitive Interpretation dieser Studie wird jedoch durch eine hohe „Drop-out“-Rate in der Cinacalcet-Gruppe und einer hohen „Drop-in“-Rate in der Placebogruppe (fast 20 % der Patienten wurden im Studienverlauf trotz Zuteilung in die Placebogruppe mit kommerziell erhältlichem Cinacalcet behandelt) erschwert. Die Startdosis liegt in der Regel bei 30 mg einmal täglich mit Dosistitrationen im Abstand von 2–4 Wochen. Aufgrund der hypokalzämischen Wirkung ist eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalziumspiegel notwendig; bei niedrigen Kalziumwerten ist entsprechend eine Dosisanpassung oder Kombination mit niedrig dosiertem Kalzitriol bzw. Vitamin-D-Analagon indiziert. Tierexperimentelle Daten und eingeschränkt auch klinische Beobachtungsstudien weisen auf eine mögliche Verzögerung der Progression einer valvulären und vaskulären Kalzifizierung hin [57–59]. In der ADVANCE-Studie wurde diese Beobachtung an 360 prävalenten Dialysepatienten überprüft, indem randomisiert eine Patientengruppe mit Cinacalcet und niedrig fix dosiertem Kalzitriol oder Vitamin-D-Analagon, eine andere Gruppe mit flexibel dosiertem Kalzitriol oder Vitamin-D-Analagon über 1 Jahr behandelt wurde. Die Dosis der kalziumhaltigen Phosphatbinder wurde über die Studiendauer konstant gehalten, beide Gruppen unterschieden sich zu keinem Zeitpunkt hinsichtlich der mit den Phosphatbindern aufgenommenen Menge an elementarem Kalzium. Nach 1 Jahr fand sich unter der Kombinationstherapie (Cinacalcet mit niedrig dosiertem Vitamin D) eine signifikant geringere Kalzifizierungsprogression der Aortenklappe, wenn auch der primäre Endpunkt der Koronarverkalkung im Agatston-Score trotz numerisch geringerer Kalzifizierungstendenz die statistische Signifikanz nicht erreichte (p = 0,073) [60].

Für Patienten im Prädialysestadium ist Cinacalcet nicht zugelassen. Bei persistierendem Posttransplanthyperparathyreoidismus bietet Cinacalcet in der typischen Laborkonstellation mit Hyperkalzämie, Hypo- bis Normophosphatämie und Hyperparathyreoidismus eine therapeutische Möglichkeit; es handelt sich hierbei jedoch um eine „Off-label“-Anwendung.

■ Parathyreoid-ektomie

Ein medikamentös therapierefraktärer sHPT mit PTH-Werten > 800 pg/ml und gleichzeitig bestehender Hyperkalzämie oder Hyperphosphatämie oder eine Kalziphyllaxie (kalzifizierende urämische Arteriopathie) mit gleichzeitigem HPT und fehlendem Ansprechen auf Cinacalcet stellen eine Indikation zur

Parathyreoidektomie dar [20, 61]. Bei rezidivierendem oder persistierendem HPT kann auch nach Parathyreoidektomie im Bedarfsfall Cinacalcet erfolgreich eingesetzt werden [62].

Nach einer Nierentransplantation kann nach 1 Jahr in bis zu 25 % der Fälle ein persistierender HPT trotz adäquater Nierenfunktion beobachtet werden, wobei der Schweregrad des sHPT zum Zeitpunkt der Transplantation ein entscheidender Indikator für die Persistenz des HPT darstellt [63]. Zirka 3 Monate nach der Transplantation wird die Einleitung einer Therapie empfohlen, weil später nur mehr sehr selten eine spontane Besserung eintritt. Aufgrund der besonderen Konstellation des persistierenden HPT nach Transplantation, der in der Regel mit einer Hypophosphatämie und Hyperkalzämie verbunden ist, können Phosphatbinder und Vitamin-D-Präparate nicht eingesetzt werden, sodass in dieser Phase neben der erwähnten „Off-label“-Anwendung von Cinacalcet auch die Parathyreoidektomie eine effektive, sichere und kostengünstigere Therapiealternative darstellt.

Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Ein unbehandelter sekundärer Hyperparathyroidismus hat deletäre Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme und ist u. a. mit kardiovaskulärer Kalzifizierung und erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität vergesellschaftet. Das Fehlen qualitativ hochwertiger randomisierter kontrollierter Studien für die pathogenetisch abgeleiteten Behandlungsstrategien darf nicht zu einem therapeutischen Nihilismus führen. Keine der vorhandenen Therapieoptionen (Phosphatbinder, Vitamin-D-Substitution, Kalziummimetikum, Parathyreoidektomie) ist bei laborchemisch fassbarer effektiver Wirkung grundsätzlich den anderen im direkten Vergleich überlegen. Ohnehin muss individualisiert zumeist eine Kombinationstherapie angewendet werden.

Interessenkonflikt

Der Autor hat Referentenhonorare der Firma Amgen (Hersteller des Kalziummimetikums Cinacalcet) erhalten.

Literatur:

- Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 913–21.
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–83.
- Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 695–701.
- Ribeiro S, Ramos A, Brandao A, et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037–40.
- Covic A, Kothawala P, Bernal M, et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1506–23.
- Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ, et al. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2129–40.
- Malluche H, Faugere MC. Renal bone disease 1990: an unmet challenge for the nephrologist. *Kidney Int* 1990; 38: 193–211.
- Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945–53.
- Rodriguez M, Lorenzo V. Parathyroid hormone, a uremic toxin. *Semin Dial* 2009; 22: 363–8.
- Zitt E, Neyer U. Management of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. In: Carpi A, Donadio C, Tramonti G (eds). *Progress in hemodialysis – from emergent biotechnology to clinical practice*. InTech, Rijeka, 2011; 331–48.
- Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 381–7.
- Cozzolino M, Brancaccio D, Gallieni M, et al. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68: 429–36.
- Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2959–64.
- Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int* 2009; 75: 890–7.
- Giachelli CM, Jono S, Shioi A, et al. Vascular calcification and inorganic phosphate. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (Suppl 1): S34–S37.
- Jono S, McKee MD, Murray CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10–E17.
- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–17.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208–18.
- KDIGO. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1–S130.
- KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl 3): S1–S201.
- Shinaberger CS, Greenland S, Kopple JD, et al. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 1511–8.
- Lacson E Jr, Ikizler TA, Lazarus JM, et al. Potential impact of nutritional intervention on end-stage renal disease hospitalization, death, and treatment costs. *J Ren Nutr* 2007; 17: 363–71.
- Sherman RA, Mehta O. Phosphorus and potassium content of enhanced meat and poultry products: implications for patients who receive dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1370–3.
- Sherman RA, Mehta O. Dietary phosphorus restriction in dialysis patients: potential impact of processed meat, poultry, and fish products as protein sources. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 18–23.
- Sullivan C, Sayre SS, Leon JB, et al. Effect of food additives on hyperphosphatemia among patients with end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 629–35.
- Noori N, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, et al. Association of dietary phosphorus intake and phosphorus to protein ratio with mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 683–92.
- Fouque D, Vennegoor M, ter Wee P, et al. EBP guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl 2): ii45–ii87.
- Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 388–96.
- Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1407–15.
- Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, et al. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 619–37.
- Goldsmith D, Ritz E, Covic A. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 2004; 66: 1315–33.
- Cozzolino M, Mazzaferro S, Brandenburg V. The treatment of hyperphosphataemia in CKD: calcium-based or calcium-free phosphate binders? *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 402–7.
- Goldsmith DJ, Covic A, Fouque D, et al. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3823–31.
- Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68: 1815–24.
- Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 245–52.
- Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renal Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 952–65.
- Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72: 1130–7.
- Naves-Diaz M, Alvarez-Hernandez D, Passlick-Deetjen J, et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 74: 1070–8.
- Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446–56.
- Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1115–25.
- Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858–65.
- Uhlir K, Berns JS, Kestenbaum B, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 773–99.
- Koller H, Zitt E, Staudacher G, et al. Variable parathyroid hormone(1-84)/carboxyterminal PTH ratios detected by 4 novel parathyroid hormone assays. *Clin Nephrol* 2004; 61: 337–43.
- Souberbielle JC, Roth H, Fouque DP. Parathyroid hormone measurement in CKD. *Kidney Int* 2010; 77: 93–100.
- Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1948–55.
- Chin J, Miller SC, Wada M, et al. Activation of the calcium receptor by a calcimimetic compound halts the progression of secondary hyperparathyroidism in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 903–11.
- Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG, et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 4040–5.

48. Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 982–9.

49. Urena P, Jacobson SH, Zitt E, et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice – the ECHO observational study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2852–9.

50. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516–25.

51. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 800–7.

52. Sprague SM, Evenepoel P, Curzi MP, et al. Simultaneous control of PTH and CaxP is sustained over three years of treatment with cinacalcet HCl. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1465–76.

53. Zitt E, Fouque D, Jacobson SH, et al. Serum phosphorus reduction in dialysis patients treated with cinacalcet for secondary hyperparathyroidism results mainly from parathyroid hormone reduction. *Clin Kidney J* 2013; 6: 287–94.

54. Zitt E, Jager C, Rosenkranz AR, et al. Effective use of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in Austrian dialysis patients – results of the Austrian cohort of the ECHO study. *Wien Klin Wochenschr* 2011; 123: 45–52.

55. Cunningham J, Danese M, Olson K, et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68: 1793–800.

56. Block GA, Zaun D, Smits G, et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2010; 78: 578–89.

57. Aladren Regidor MJ. Cinacalcet reduces vascular and soft tissue calcification in secondary hyperparathyroidism (SHPT) in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2009; 71: 207–13.

58. Henley C, Colloton M, Cattley RC, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 but not cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1370–7.

59. Lopez I, Mendoza FJ, Guerrero F, et al. The calcimimetic AMG 641 accelerates regression of extraosseous calcification in uremic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F1376–F1385.

60. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1327–39.

61. Zitt E, König M, Vychytil A, et al. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1232–40.

62. Zitt E, Rix M, Urena Torres P, et al. Effectiveness of cinacalcet in patients with recurrent/persistent secondary hyperparathyroidism following parathyroidectomy: results of the ECHO study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1956–61.

63. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1281–7.

Ibandronsäure Sandoz®

3 mg/3 ml-Injektionslösung

**Starke Wirkung!
Starke Knochen!**

First Line

GREEN
BOX

Ibandronsäure Sandoz® 3 mg/3 ml.
Injektionslösung

Wirkstoff: Ibandronsäure

1 Fertigspritze mit oder ohne Injektionsnadel und Alkoholhelfer zur Hautreinigung.

SANDOZ



1 Eisman JA et al. *J Rheumatol*. 2008 Mar;35(3):488-497

- ✓ **Back-Stop** System schützt beim Aspirieren
- ✓ **Nadelschutz** bewahrt vor Verletzungen
- ✓ **Versiegelte Verpackung**

Fachkurzinformation siehe Seite 24

SANDOZ
a Novartis company

Neue radiologische und serologische Methoden zur Diagnose der renalen Osteodystrophie bei Dialysepatienten

D. Cejka

Kurzfassung: Mit Abnahme der Nierenfunktion steigt die Prävalenz der renalen Osteodystrophie (ROD), im Dialysestadium ist fast jeder Patient von ROD betroffen. Dialysepatienten haben verglichen mit der Normalbevölkerung ein 4-fach erhöhtes Risiko, eine Oberschenkelhalsfraktur zu erleiden. Die ROD ist eine Urämie-bedingte Erkrankung des Knochens, die zu Veränderungen des Knochenstoffwechsels („turnover“ [T]), der Mineralisierung („mineralization“ [M]) und des Knochenvolumens („volume“ [V]) führen kann. Bislang ist die Untersuchung all dieser Veränderungen nur mittels invasiver Knochenbiopsie mit anschließender Histomorphometrie und TMV-Klassifizierung möglich. Klinisch verfügbare Methoden wie Knochendichtemessung („dual-energy X-ray absorptiometry“ [DXA]) oder Bestimmung von Parathormon beziehungsweise von Knochenstoffwechselparametern zeigen niedrige Sensitivitäten/Spezifitäten bezüglich der korrekten Klassifizierung der ROD. Unter den neuen radiologischen Methoden erscheint die „high-resolution peripheral quantitative computed tomography“ (HR-pQCT) eine vielversprechende Methode. In einer Studie war die HR-pQCT der konventionellen DXA bezüglich der Unterscheidung zwischen Dialysepatienten mit und ohne Vorgeschichte einer Low-trauma-Fraktur deutlich überlegen. Unter

den neu entdeckten Knochenstoffwechselmarkern hat die Messung von Sclerostin einen hohen Vorhersagewert für das Vorliegen einer „high-turnover bone disease“ gezeigt. Diesen interessanten Ansätzen zum Trotz bedarf es weiterer Forschung auf dem Gebiet. Insbesondere gibt es bislang keine Methode, die mit hoher Sicherheit Low-impact-Frakturen bei Dialysepatienten vorhersagen kann.

Schlüsselwörter: Dialyse, renale Osteodystrophie, Sclerostin, High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography, HR-pQCT

Abstract: Novel Non-Invasive Methods for the Diagnosis of Renal Osteodystrophy in Dialysis Patients. Renal osteodystrophy (ROD) is a metabolic bone disease, affecting virtually all patients with end-stage renal failure. Compared to the general population, the incidence of hip fractures is 4-fold increased in dialysis patients. Pathophysiologic abnormalities found in ROD are complex. Perturbations of bone turnover (T), mineralization (M), and volume (V) can be found. So far, only invasive bone biopsies with subsequent histomorphometry allow for correct TMV classi-

fication of ROD. Currently available non-invasive methods such as dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) or measurement of serologic parameters such as parathyroid hormone or markers of bone turnover show modest sensitivity/specificity for the correct classification of ROD. Several new modalities for the non-invasive diagnosis of ROD are being studied. Among radiological methods, high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) is a promising new technique. HR-pQCT has been shown to be superior to conventional DXA for the discrimination of dialysis patients with and without a history of low-impact fracture. Among new serological markers, measurement of sclerostin seems worth studying. Serum sclerostin levels showed a high positive predictive value for the diagnosis of high-turnover bone disease in a cohort of dialysis patients who had undergone bone biopsies. Despite promising new approaches, more research is still needed. Specifically, there is currently no method which has been shown to predict the occurrence of fractures in dialysis patients. **J Miner Stoffwechs 2014; 21 (1): 20–4.**

Key words: dialysis, renal osteodystrophy, sclerostin, high-resolution peripheral quantitative computed tomography, HR-pQCT

■ Hintergrund

Personen mit chronischer Niereninsuffizienz („chronic kidney disease“ [CKD]) haben ein deutlich erhöhtes Knochenbruchrisiko. Dies gilt insbesondere für Patienten mit terminalem, dialysepflichtigem Nierenversagen. Dialysepatienten haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein etwa 4-fach erhöhtes Risiko, eine Oberschenkelhalsfraktur zu erleiden [1]. Eine Oberschenkelhalsfraktur ist für die Lebensqualität der Patienten ein einschneidendes Ereignis (große Operation, Bettlägerigkeit) und führt – wie bei Nierengesunden auch – zu einer erhöhten Sterblichkeit. Eine Oberschenkelhalsfraktur bei einem Dialysepatienten bedeutet eine Verdoppelung seiner Sterbewahrscheinlichkeit [2]. Dialysepflichtige Niereninsuffizienz ist schon *per se* mit einer hohen Mortalität verbunden, so beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung eines 50-jährigen Dialysepatienten ungefähr 8 Jahre [3]. Eine Oberschen-

kelhalsfraktur bei einem Dialysepatienten ist also ein katastrophales Ereignis, das es jedenfalls zu verhindern gilt.

Neben einer Vielzahl von frakturbegünstigenden Faktoren wie Urämie-bedingte muskuläre Schwäche und Gangunsicherheit (verstärkt durch hypertensive bzw. hypotensive Episoden und dialysebedingte Elektrolytverschiebungen) liegt wohl eine Hauptursache für die erhöhte Frakturrate im Knochen selbst. So gut wie jeder Dialysepatient zeigt Knochenpathologien, die unter dem Begriff „**renale Osteodystrophie**“ (ROD) zusammengefasst werden [4]. ROD ist ein Sammelbegriff für verschiedenartige, Urämie-bedingte Knochenveränderungen. Die ROD kann sich als Veränderungen des Knochenumsatzes („turnover“ [T]), der Mineralisation („mineralization“ [M]) oder des Knochenvolumens („volume“ [V]) äußern (TMV-Klassifizierung der ROD [5]). Grundsätzlich können alle 3 dieser Parameter pathologische Veränderungen aufweisen und die Veränderungen können mehr oder weniger ausgeprägt sein. Im klinischen Alltag finden sich jedoch meist 2 typische Konstellationen: zum einen die so genannte „high-turnover bone disease“ (in der Extremvariante Osteitis fibrosa). High-Turnover Bone Disease ist durch einen stark beschleunigten Knochenstoffwechsel mit bindegewebsartigem Umbau und Volumenzunahme des trabekulären Kompartiments gekennzeichnet. Am entgegengesetzten Ende des Spektrums findet

Eingelangt am 16. Juni 2013; angenommen am 30. Juli 2013

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

Korrespondenzadresse: Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Daniel Cejka, Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: daniel.cejka@meduniwien.ac.at

sich die „low-turnover bone disease“ (in der Extremvariante: adynamer Knochen). Die Low-Turnover Bone Disease weist wenig bis keine Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten auf. Sowohl High- als auch Low-Turnover Disease führen zu verminderter Knochenstabilität. Beim Low-Turnover findet sich ein deutlich erniedrigtes Knochenvolumen mit daraus resultierender reduzierter mechanischer Stabilität. Zudem wird vermutet, dass die im Alltag physiologisch auftretenden Mikrofrakturen („microcracks“) durch fehlendes Remodelling akkumulieren und sich zu größeren Frakturlinien ausdehnen können, die klinische Frakturen begünstigen. Beim High-Turnover ist die mechanische Belastbarkeit der Knochen substanz selbst reduziert, wie unlängst mittels Nanoindentationsstudien an Knochenproben von Dialysepatienten gezeigt werden konnte [6].

Aktuell ist nur mittels transiliakaler Knochenbiopsie mit anschließender Histomorphometrie eine TMV-Klassifizierung des Knochens verlässlich möglich. Die Knochenbiopsie ist invasiv und die Probenaufbereitung (histologischer Schnitt von nichtentkalktem Knochen) technisch aufwendig. Um die Auswirkung einer knochenspezifischen Therapie valide beurteilen zu können, müssen die Patienten seriell biopsiert werden. Aufgrund anatomischer Gegebenheiten und der Invasivität des Eingriffs ist die Zahl der möglichen Biopsien pro Patient jedoch beschränkt (typischerweise 4) und die Bereitschaft der Patienten zur Knochenbiopsie – verständlicherweise – gering. Es besteht also sowohl für die initiale Diagnostik der ROD als auch für die Verlaufskontrolle der Erkrankung, und nicht zuletzt auch für ein adäquates Therapiemonitoring im Rahmen von Interventionsstudien und im klinischen Alltag, ein Bedarf an nichtinvasiver Diagnostik. Hier bieten sich bildgebende Verfahren und serologische Methoden an, die gewisse Vor- und Nachteile haben.

Radiologische Diagnostik der ROD

Die „dual-energy X-ray absorptiometry“ (DXA) ist mittlerweile eine weithin verfügbare Methode, um nichtinvasive Knochendichtemessungen durchzuführen. Die Vorteile der DXA sind eine relativ niedrige Strahlenbelastung (ca. 10 μ Sv) sowie die gute technische Validierung. Der Nachteil der DXA ist vor allem die niedrige Auflösung der akquirierten Bilder. Aussagen über die Knochenstruktur sind wenig bis gar nicht möglich. Zudem kann es vor allem im Lendenwirbelkörperbereich durch Wirbelkörperkompressionen, Osteophytenbildung oder aortale Verkalkung zu falsch-hohen Messwerten kommen. Da aortale Verkalkungen sehr häufig bei Patienten mit CKD auftreten, sind die DXA-Messungen im Lendenwirbelbereich hier häufig nicht valide. In Einzelfällen kann die aortale Verkalkung ein Drittel bis die Hälfte der gemessenen Mineraleichte im LWS-Bereich ausmachen (Abb. 1). Bei Dialysepatienten wurde eine Reihe von Studien zur Wertigkeit von DXA-Messungen durchgeführt, die meisten Studien waren jedoch „cross-sectional“ und beschrieben den Zusammenhang zwischen DXA-Messungen und prävalenten Frakturen. Generell weisen Dialysepatienten niedrigere Knochendichtewerte auf als die Normalbevölkerung. Dialysepatienten mit Low-impact-Frakturen haben eine niedrigere mittels DXA gemessene Knochendichte als Dialysepatienten

mit negativer Frakturanamnese [7, 8]. Insbesondere die am Radius gemessene Knochendichte korreliert bei Dialysepatienten mit der Frakturnrate. In der klinischen Routine werden DXA-Messungen jedoch meist nur im LWS-Bereich und an der Hüfte durchgeführt. Will man das Frakturrisiko eines Dialysepatienten grob abschätzen, so sollte jedenfalls eine radiale DXA-Messung mit durchgeführt werden [9]. Die Sensitivität der DXA-Messung zur Frakturrisikoschätzung ist aber gering, was aufgrund der komplexen Pathophysiologie der ROD und der niedrigen Auflösung der Methode wenig überrascht. So wurde in manchen Studien kein signifikanter Zusammenhang zwischen DXA-Knochendichte und Frakturanamnese bei Dialysepatienten gefunden (z. B. [10]). Methoden mit höherer Auflösung sind sicherlich erfolversprechender, dazu gehören die Mikro-Magnetresonanztomographie (μ MRI), die quantitative Computertomographie (QCT) und die „high-resolution peripheral quantitative computed tomography“ (HR-pQCT).

Für die μ MRI gibt es nur einzelne beschreibende Berichte bei CKD-Patienten [11], jedoch keine Untersuchungen zur Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Frakturanamnese. Die μ MRI ist technisch sehr aufwendig, die Untersuchung selbst relativ langwierig und die Auflösung von $137 \times 137 \times 410 \mu\text{m}$ anderen Verfahren unterlegen. Ein theoretischer Vorteil wäre die Möglichkeit, den Knochenmetabolismus mittels funktioneller MR darzustellen, aufgrund der im Vergleich zu anderen Geweben relativ niedrigen Stoffwechselrate des Knochens sowie mangels geeigneten Kontrastmittels ist dies jedoch zurzeit nicht möglich. Die μ MRI hat in der osteologischen Forschung keinen größeren Stellenwert erlangt und wird nur mehr vereinzelt angewendet.

Die QCT erlaubt im Gegensatz zur DXA aufgrund deutlich verbesserter Auflösung (Voxelgröße ca. $300 \mu\text{m}$) getrennte Aussagen über das kortikale und trabekuläre Kompartiment des Knochens. Zudem kann die Kortikalis näher beschrieben werden (kortikale Dichte [DCort]; kortikale Dicke [CtTh]). Die Wertigkeit der QCT zur Diagnostik der ROD bei Dialysepatienten wurde wiederholt untersucht. Die mittels QCT gemessene Knochendichte sowohl im Lendenwirbelbereich

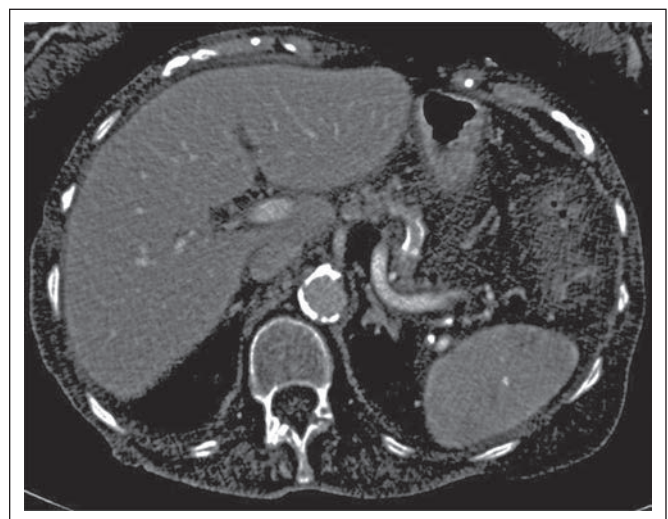


Abbildung 1: Abdomen-CT einer Dialysepatientin. Die Aorta ist stark verkalkt, wie für Dialysepatienten typisch. Aortale Verkalkungen werden mittels DXA nicht gesondert detektiert und der Knochendichte der Wirbelkörper zugeschlagen. Dialysepatienten haben daher sehr oft falsch-hohe DXA-Werte der LWS. Quelle: Radiologie, AKH Wien.

[12] als auch am Radius [13] ist bei Dialysepatienten mit Frakturanamnese signifikant niedriger als bei Patienten ohne vorangegangene Fraktur. Vor allem eine niedrigere kortikale Knochendichte war mit Low-impact-Frakturen assoziiert, während die trabekuläre Knochendichte weniger bis gar nicht mit der Frakturanamnese korrelierte [12, 13]. Die wesentliche Limitation der QCT ist, dass aufgrund der Auflösung nur Aussagen über die trabekuläre Knochendichte (sozusagen eine DXA-Messung der Spongiosa), nicht jedoch über die trabekuläre Struktur möglich sind. Da die mechanische Belastbarkeit der Trabekel maßgeblich von der Vernetzung der Knochenbälkchen untereinander abhängt, wird mittels QCT-Messung strukturell relevante Information nicht erfasst. Ein weiterer Nachteil der QCT-Messung ist eine relativ hohe Strahlenbelastung, zumindest bei Messung der Wirbelkörper (ca. 200–400 μ Sv).

Die neueste Entwicklung in der osteologischen Bildgebung ist die HR-pQCT (Abb. 2). Hier erfolgen die Messungen am Extremitätenskelett, d. h. am Radius und an der Tibia. Die Strahlenbelastung ist mit ca. 3 μ Sv pro Messung außerordentlich gering. Die Auflösung ist mit ca. 100 μ m gegenüber dem μ MRI und der herkömmlichen QCT deutlich verbessert und so können auch trabekuläre Strukturen erstmals nichtinvasiv *in vivo* detailliert beschrieben werden. Dazu gehören neben der trabekulären Knochendichtemessung, die natürlich nach wie vor möglich ist, Parameter wie Anzahl der Trabekel (NTb) und trabekuläre Heterogenität (Tb1/NSD). Einzig die Trabekeldicke (TbTh) kann mittels HR-pQCT nicht sicher beschrieben werden, da hier die Methode an die Grenze der Auflösung stößt und Partial-volume-Effekte zum Tragen kommen. Die HR-pQCT-Messung erlaubt somit eine relativ vollständige Beschreibung der Mikroarchitektur des Knochens. In einer „cross-sectional“ HR-pQCT-Studie an 74 Dialysepatienten wurde gezeigt, dass

Patienten mit einer positiven Frakturanamnese eine deutlich „schlechtere“ Mikroarchitektur aufwiesen als Patienten ohne Knochenbrüche [14]. Dieser Unterschied blieb auch nach Korrektur für Alter und Geschlecht signifikant. Im Gegensatz dazu fand sich in dieser Untersuchung nur ein statistisch nicht signifikanter Trend zu verminderter DXA-Knochendichte (einschließlich Radius) bei Patienten mit vorangegangener Fraktur. Die HR-pQCT ist somit der DXA auch im Dialysekollektiv deutlich überlegen. Stärkste Determinante der mechanischen Knochenstabilität und somit der Frakturrate ist sicherlich die kortikale Dicke und Dichte. Wenn es aber, wie bei CKD-Patienten ganz typisch, zu einem Abbau der Kortikalis kommt, erlangt das trabekuläre Kompartiment immer mehr mechanische Bedeutung. Nun hängt die mechanische Stabilität des Knochens vor allem von der intakten Vernetzung und homogenen Verteilung der Trabekel ab. Ist die Vernetzung vermindert und die Verteilung ungleichmäßig, nimmt auch die mechanische Stabilität ab und die Frakturwahrscheinlichkeit steigt. Dass diese vordergründig einleuchtenden Überlegungen auch bei der ROD von Dialysepatienten gelten, konnte mittels HR-pQCT erstmals nahegelegt werden [14]. Eine Einschränkung sowohl von QCT als auch HR-pQCT ist, dass es bislang keine longitudinalen Studien bei Dialysepatienten gibt, die die Vorhersagekraft dieser Methoden bezüglich Neuauftreten von Knochenbrüchen untersucht hätten. Bislang gibt es nur eine longitudinale Studie mittels HR-pQCT bei CKD-Patienten (inklusive Dialysestadium), jedoch traten im Beobachtungszeitraum von 1,5 Jahren keine neuen Frakturen auf [15]. Der Nutzen von QCT und HR-pQCT für die Prädiktion von Frakturen bleibt somit formal unbewiesen. Während die Knochenmikroarchitektur mittels HR-pQCT mittlerweile sehr gut dargestellt werden kann, erlaubt diese computertomographische Methode jedoch keine Aussage über den aktuellen Knochenstoffwechsel, d. h. die zelluläre Aktivität. Die Messung von Knochenstoffwechselmarkern im Blut erscheint somit eine sinnvolle Ergänzung zur Bildgebung, um die T- („turnover“-) Komponente der ROD beschreiben zu können.

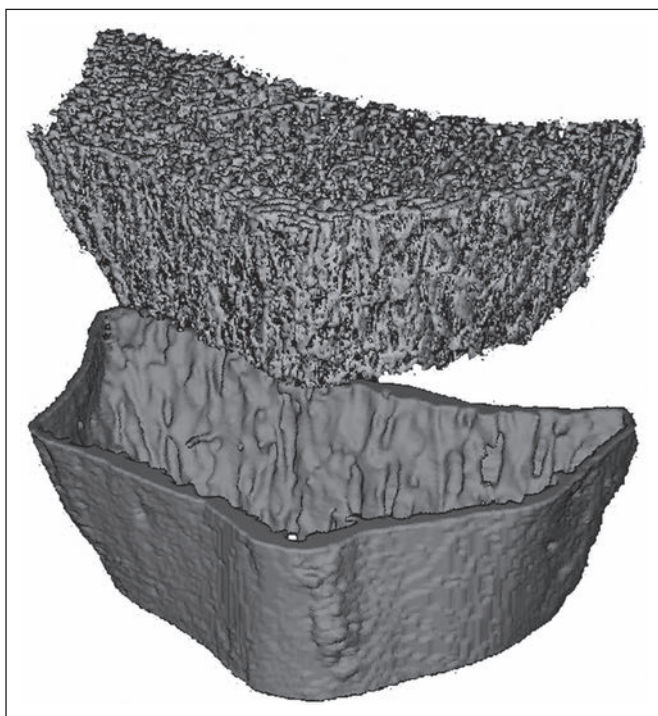


Abbildung 2: So genannte Explosionsdarstellung einer 3D-Rekonstruktion einer HR-pQCT-Messung am Radius eines Dialysepatienten. HR-pQCT erlaubt erstmals detaillierte Studien der kortikalen und trabekulären Knochenstrukturen *in vivo*. Quelle: Radiologie, MedUniWien, Dr. J. Patsch.

■ Serologische Diagnostik der ROD

Die Wertigkeit serologischer Messparameter wird durch die Sensitivität, die Spezifität sowie den positiven und den negativen prädiktiven Wert angegeben (PPV bzw. NPV). Ein positiver prädiktiver Wert gibt dabei die Wahrscheinlichkeit an, mit der der Patient tatsächlich erkrankt ist (unter zusätzlicher Berücksichtigung der Häufigkeit dieser Erkrankung in einer Population). Nach aktueller Auffassung ist die treibende Kraft hinter der zellulären Aktivität bei CKD-Patienten das Parathormon (PTH). Bei CKD-Patienten kommt es durch renale Phosphatretenion, Abnahme der Kalzitriol-Synthese und verminderte gastrointestinale Resorption von Kalzium zum sekundären, „renalen“ Hyperparathyreoidismus. Durch konstant erhöhte PTH-Spiegel folgt eine Aktivierung des Knochenstoffwechsels (im Sinne eines High-Turnovers), wobei langfristig die Osteoklastenaktivität überwiegt und es zur Freisetzung von Kalzium durch Knochenabbau kommt. Bei manchen urämischen Patienten kommt es jedoch zu einer PTH-Resistenz, sodass sich trotz erhöhter PTH-Werte nur wenig bis kein Knochenstoffwechsel nachweisen lässt (Low-Turnover/„adynamic bone“). Die Mechanismen hinter dieser PTH-Resistenz

sind bislang wenig verstanden, es wurden sowohl eine Urämie-bedingte PTH-Rezeptor-Downregulation [16] als auch antagonistische PTH-Fragmente nachgewiesen, die auch in gewissem Maße mit dem Knochenstoffwechsel bei Dialysepatienten korrelieren [17]. Unabhängig vom zugrunde liegenden Mechanismus hat die PTH-Bestimmung bei Dialysepatienten nur eine sehr limitierte Vorhersagekraft bezüglich des bioptisch bestimmten Knochenstoffwechsels. Bei Dialysepatienten wurde in einer Studie mit knapp 100 Knochenbiopsien für PTH-Werte < 150 pg/ml ein PPV von 83 % mit einer Sensitivität von 50 % bezüglich eines Low-Turnovers gefunden, während PTH-Werte > 300 pg/ml einen PPV von 62 % mit einer Sensitivität von 69 % bezüglich eines High-Turnovers zeigten [18]. Auf diesen und ähnlichen Studien basiert die aktuelle Empfehlung der internationalen Leitlinien, den PTH-Wert von Dialysepatienten zwischen 150 und 600 pg/ml zu halten [9]. Bei PTH-Werten über bzw. unter diesen Limits kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem Low- bzw. High-Turnover ausgehen. Für die große Grauzone zwischen diesen Extremen nähert sich der PPV der PTH-Werte bezüglich der Vorhersage des Knochenstoffwechsels der Wahrscheinlichkeit eines Münzwurfs. Somit ist die Messung von PTH bei Dialysepatienten zur Diagnose der ROD nur in der Minderheit der Fälle hilfreich.

Das Ausmaß der Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten kann durch Messung zellspezifischer Proteine bzw. Spaltprodukte der Knochenmatrix bestimmt werden, die unmittelbar Folgeprodukt zellulärer Aktivität sind. Es steht eine Fülle von verschiedenen Knochenstoffwechselmarkern zur Verfügung. Bei Dialysepatienten wurden von den Osteoblastenmarkern vor allem Alkalische Phosphatase (AP), knochenspezifische Alkalische Phosphatase (bAP) sowie Osteocalcin (Oc) untersucht. Bei den Osteoklastenmarkern wurden vor allem tartratresistente saure Phosphatase (TRAP) und Kollagen-Spaltprodukte (CTX, NTX) untersucht (für Review siehe [9]). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für die Knochenstoffwechselparameter aus verschiedenen Gründen (z. B. Akkumulation durch verminderte renale Ausscheidung, mangelnde Unterscheidung zwischen Zellzahl und -aktivität) Ähnliches gilt wie für PTH: Sehr niedrige/hohe Messwerte der Knochenstoffwechselparameter haben einen hohen PPV für Low-/High-Turnover. Da jedoch der Großteil der Dialysepatienten meist Knochenstoffwechselparameter zwischen den Extremwerten aufweist, ist die Bestimmung dieser Marker für die Be-

treuung des einzelnen Patienten wenig hilfreich. Zudem finden sich in der Praxis immer wieder stark diskrepante Befunde, wie etwa eine sehr niedrige bAP und gleichzeitig ein stark erhöhtes Oc. Unter den routinemäßig verfügbaren Stoffwechselmarkern zeigt die bAP in den meisten Studien die engste Korrelation zum bioptisch bestimmten Knochenstoffwechsel.

Ein Molekül, das in den letzten Jahren in den Fokus des osteologischen Interesses gerückt ist, ist Sclerostin. Sclerostin ist ein löslicher Inhibitor des Wnt-Signaltransduktionsweges. Diese Signalkaskade ist für die Knochenbiologie von zentraler Bedeutung [19]. Vereinfacht gesagt hemmt Sclerostin den Knochenstoffwechsel, genauer gesagt die Osteoblastenaktivität. Ist Sclerostin durch einen Gendefekt inaktiviert, kommt es zum seltenen Syndrom der Sklerosteose, das durch überschießenden Knochenwuchs bei normaler Knochenqualität gekennzeichnet ist [20]. Dieser menschliche Phänotyp konnte im Mausmodell mittels Sclerostin-Knockout reproduziert werden [21]. Aus nephrologischer Sicht ist interessant, dass PTH zu einer Verminderung der Sclerostin-Expression führt [22]. Der physiologische, knochenstoffwechselaktivierende Effekt von PTH wird also zumindest teilweise durch die Downregulation von Sclerostin mediert. Vor diesem Hintergrund wurde hypothesisiert, dass die Messung von Sclerostin als Effektor der PTH-Wirkung den Knochenstoffwechsel bei Dialysepatienten besser beschreiben könnte als die Bestimmung des PTH selbst. In der Tat fand sich in einer Studie mit Knochenbiopsien von 60 Dialysepatienten, dass niedrige Sclerostin-Spiegel einen hohen PPV für einen High-Turnover hatten, wohingegen niedrige PTH-Werte einen hohen PPV bezüglich eines Low-Turnovers aufwiesen [23]. Basierend auf diesen Daten wurde folgender diagnostischer Algorithmus vorgeschlagen (Abb. 3):

- Messung von PTH als Screening-Untersuchung
- Bei hohen PTH-Werten: Messung von Sclerostin zur Unterscheidung zwischen High-Turnover und normalem Knochenstoffwechsel

Einschränkend bleibt zu sagen, dass diese Ergebnisse noch in anderen Dialysekollektiven reproduziert werden sollten, um die klinische Wertigkeit der Sclerostin-Messung zur Diagnose der ROD einschätzen zu können.

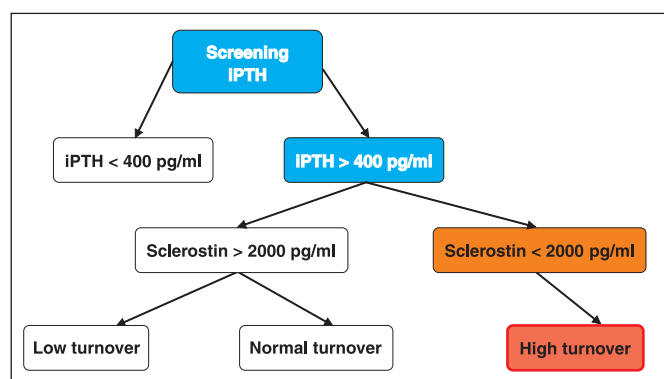


Abbildung 3: Vorschlag eines Algorithmus zur serologischen Diagnose der renalen Osteodystrophie bei Dialysepatienten. Bei Sclerostin-Werten < 2000 pg/ml liegt der PPV für das Vorliegen eines High-Turnovers bei > 90 %. Nach [24].

■ Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

- Renale Osteodystrophie (ROD) ist eine Störung des Knochenstoffwechsels, der Knochenmineralisation und des Knochenvolumens bei chronischer Niereninsuffizienz.
- Im Dialysestadium ist fast jeder Patient von einer ROD betroffen.
- Aufgrund der Vielfalt der möglichen Veränderungen ist eine Knochenbiopsie nach wie vor unumgänglich, um eine ROD korrekt zu klassifizieren.
- Neue nichtinvasive Methoden, wie z. B. die HR-pQCT oder die Messung von Sclerostin im Serum, erlauben eine nähere Eingrenzung der ROD, können die Knochenbiopsie jedoch nicht ersetzen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58: 396–9.
2. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1115–21.
3. U S Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011.
4. Haas M. Renal osteodystrophy. *Wien Med Wochenschr* 2004; 154: 107–18.
5. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945–53.
6. Malluche HH, Porter DS, Monier-Faugere MC, et al. Differences in bone quality in low- and high-turnover renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 525–32.
7. Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, et al. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. *Bone* 1996; 19: 549–55.
8. Kaji H, Suzuki M, Yano S, et al. Risk factors for hip fracture in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2002; 22: 325–31.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1–S130.
10. Ureña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2325–31.
11. Wehrli FW, Leonard MB, Saha PK, et al. Quantitative high-resolution magnetic resonance imaging reveals structural implications of renal osteodystrophy on trabecular and cortical bone. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 83–9.
12. Mares J, Ohlidalova K, Opatma S, et al. Determinants of prevalent vertebral fractures and progressive bone loss in long-term hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 217–23.
13. Jamal SA, Gilbert J, Gordon C, et al. Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 543–8.
14. Cejka D, Patsch JM, Weber M, et al. Bone microarchitecture in hemodialysis patients assessed by HR-pQCT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2264–71.
15. Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, et al. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1811–20.
16. Urena P, Ferreira A, Morieux C, et al. PTHrP receptor mRNA is down-regulated in epiphyseal cartilage growth plate of uremic rats. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2008–16.
17. Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, et al. Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1460–8.
18. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73: 771–7.
19. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006; 116: 1202–9.
20. Beighton P. Sclerosteosis. *J Med Genet* 1988; 25: 200–3.
21. Li X, Omrinsky MS, Niu QT, et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 860–9.
22. Bellido T. Downregulation of SOST/sclerostin by PTH: a novel mechanism of hormonal control of bone formation mediated by osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6: 358–9.
23. Cejka D, Diarra D, Foedinger M, et al. Dickkopf-1 and Sclerostin in patients with end stage renal disease. 36th European Symposium on Calcified Tissues, Vienna, 2009.
24. Cejka D, Herberth J, Branscum AJ, et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 877–82.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 19:

Bezeichnung des Arzneimittels: Ibandronsäure Sandoz 3 mg/3 ml – Injektionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Fertigspritze mit 3 ml Lösung enthält 3 mg Ibandronsäure (entsprechend 3,375 mg Ibandronsäure, Mononatriumsalz, Monohydrat). Die Konzentration an Ibandronsäure in der Injektionslösung beträgt 1 mg pro ml. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate. **ATC-Code:** M05BA06. **Anwendungsgebiete:** Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko. Eine Reduktion des Risikos vertebraler Frakturen wurde gezeigt, eine Wirksamkeit hinsichtlich Oberschenkelhalsfrakturen ist nicht ermittelt worden. **Gegenanzeigen:** Hypocalcämie. Überempfindlichkeit gegen Ibandronsäure oder einen der sonstigen Bestandteile. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Citronensäure-Monohydrat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid zur pH-Wert-Einstellung, Salzsäure zur pH-Wert-Einstellung, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: April 2013

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 31:

1. Bezeichnung des Arzneimittels: FORSTEO 20 Mikrogramm/80 Mikroliter, Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor. **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Dosis von 80 Mikrolitern enthält 20 Mikrogramm Teriparatid*. Ein vorgefüllter Injektor mit 2,4 ml Injektionslösung enthält 600 Mikrogramm Teriparatid (entsprechend 250 Mikrogramm pro ml). *Teriparatid, rhPTH (1-34), hergestellt in *E. coli* mittels rekombinanter DNA-Technologie, ist identisch mit der Sequenz der 34 N-terminalen Aminosäuren des endogenen humanen Parathormons. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1. **4.1. Anwendungsgebiete:** FORSTEO ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen. Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem hohen Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). Bei postmenopausalen Frauen wurde eine signifikante Reduktion der Inzidenz vertebraler und extraverbraler Frakturen, aber nicht von Hüftfrakturen, nachgewiesen. Behandlung der mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoidtherapie assoziierten Osteoporose bei Frauen und Männern mit hohem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). **4.3. Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Vorbestehende Hypercalcämie. Schwere Niereninsuffizienz. Metabolische Knochenkrankheiten (einschließlich Hyperparathyreoidismus und Paget-Krankheit) mit Ausnahme der primären Osteoporose oder der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose. Ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatase. Vorausgegangene Strahlentherapie mit externer Strahlenquelle oder implantierter Strahlenquelle, bei der das Skelett im Strahlenfeld lag. Patienten mit malignen Skeletterkrankungen oder Knochenmetastasen dürfen nicht mit Teriparatid behandelt werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Calciumhomöostase, Parathormon und -Analoga, ATC-Code: H05 AA02. **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile:** Eisessig, wasserfreies Natriumacetat, Mannitol, Metacresol, Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke; **7. Inhaber der Zulassung:** Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1–5, NL 3991 RA Houten, Niederlande. Rezept und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** Februar 2013

Die renale Osteodystrophie ist keine Osteoporose!

A. Fahrleitner-Pammer

Kurzfassung: Frakturen treten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht nur früher, sondern auch häufiger auf. Die Morbidität und Mortalität nach einem Knochenbruch ist in diesem Kollektiv auch deutlich höher verglichen mit nierengesunden Osteoporosepatienten. Eine Frühdiagnose von Risikopatienten ist schwierig, da die üblichen Biomarker und die Knochendichte bei renal Osteodystrophie nicht mit dem Frakturrisiko korrelieren. Auch bei Patienten nach aufgetretenen Frakturen ist eine Therapie nicht Standard. Für die meisten zugelassenen osteoprotektiven Medikamente gibt es keine Daten bei hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion, darüber hinaus muss vor der Einleitung einer Knochenschutztherapie festgestellt werden, um wel-

che Art der Knochenstoffwechselstörung es sich handelt (z. B. adynamer Knochenstoffwechsel, Osteomalazie, Fibroosteoklasie). Für eine verlässliche Diagnose ist eine Beckenkammbiopsie mit einschließender Histomorphometrie unerlässlich.

Schlüsselwörter: renale Osteodystrophie, CKD-MBD, Fraktur, Histomorphometrie

Abstract: Renal Osteodystrophy Is Not Osteoporosis. Patients with chronic kidney disease fractures occur not only more frequently but also at a younger age. Morbidity and mortality following a fracture are higher compared to a normal population.

Discrimination of high-risk patients is difficult as the commonly used surrogate parameters like BMD and bone markers are not predictive for fracture risk in this special patient population. Treatment is a problem – even in patients with multiple fractures – as the osteoprotective agents are not available for patients with CKD IV and V. According to guidelines, bone biopsy with histomorphometric assessment of bone turnover is necessary in order to avoid antiresorptive treatment in adynamic bone disease or osteomalacia. **J Miner Stoffwechs 2014; 21 (1): 25–8.**

Key words: renal osteodystrophy, CKD-MBD, fracture, histomorphometry

■ Einleitung

Die chronische Niereninsuffizienz („chronic kidney disease“ [CKD]) betrifft rund 10 % der Weltbevölkerung und die Prävalenz steigt weiter [1]. Die Erkrankung führt bereits in frühen Stadien zu einer Störung des Knochen- und Mineralstoffwechsels („chronic kidney disease-mineral and bone disorder“ [CKD-MBD]) [2], wodurch nicht nur das Frakturrisiko steigt, sondern auch die kardiovaskulären Komplikationen zunehmen. Durch die extraossären Kalziumphosphatablagerungen in den Gefäßen kommt es zu einem erhöhten Herzinfarkt-, Schlaganfall- und PAVK-Risiko [2].

Die Diagnose der CKD-MBD ist komplex [2, 3]. Störungen im Knochenstoffwechsel entwickeln sich bereits in den frühen Stadien der Nierenfunktionsstörung (Tab. 1) und nehmen mit abnehmender Nierenfunktion zu [3].

Zu Beginn einer Nierenersatztherapie liegt die Frakturprävalenz laut internationalen Studien bereits bei bis zu 50 % [2–5] und ist damit deutlich höher als in der nierengesunden Bevölkerung. Das Risiko, eine Hüftfraktur zu erleiden, nimmt im CKD-2-Stadium um 50 % zu, verdoppelt sich im Stadium 3 und steigt auf 440 % im Stadium 5 [6]. Während die 1-Jahres-Mortalität nach einer hüftgelenksnahen Fraktur in der Normalbevölkerung mit 15–20 % angegeben wird, beträgt sie bei Dialysepatienten 64 % [7], während die 5-Jahres-Überlebensrate sogar mit 0 % angegeben wird [3]. Darüber hinaus treten die Frakturen im Schnitt 15 Jahre früher auf und betreffen die Patienten in einem jüngeren Alter [7].

Ein logischer Ansatz, um die hohe Morbidität und enormen Kosten zu senken, muss daher eine frühzeitige Diagnose jener Patienten mit hohem Frakturrisiko sein.

■ Multifaktorielle Gründe für das hohe Frakturrisiko

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, welche eine Fraktur ohne adäquates Trauma erleiden, werden gemäß den KDIGO-Kriterien [2] mit der Diagnose CKD-MBD belegt. CKD-MBD ist ein komplexes Krankheitsbild, welches durch vaskuläre und Weichteilkalzifizierungen mit Störungen des Kalzium-, Phosphat-, PTH- und Vitamin-D-Stoffwechsels und vielfältigen Formen eines gestörten Knochenstoffwechsels (Mineralisation, Knochenvolumen, Mikroarchitektur, verzögertem Wachstum, Festigkeit) einhergeht und schlussendlich zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit führt. Für den klinisch tätigen Arzt stellt sich immer wieder die Frage, ob einer Fraktur eine Osteoporose oder eine CKD-MBD zugrunde liegt. Viele Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) erleiden einen Knochenbruch ohne pathologisch veränderte Knochenstoffwechselparameter und bei normaler Knochendichtemessung.

Tabelle 1: Stadien der Nierenfunktionsstörung

Stadium	Charakterisierung	GFR (ml/min/1,73 m ²)
1	Nierenschädigung mit normaler/erhöhter GFR	> 90
2	Nierenschädigung mit gering reduzierter GFR	60–89
3	Nierenschädigung mit mittelgradig reduzierte GFR	30–59
4	Nierenschädigung mit hochgradig reduzierter GFR	15–29
5	Nierenversagen/Dialyse	< 15 oder Dialyse

Eingelangt am 4. Dezember 2013; angenommen am 5. Dezember 2013

Aus der Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: astrid.fahrleitner@medunigraz.at

Neben einer Abnahme der Knochenmasse (messbar mit DEXA) haben eine schlechte Knochenqualität (messbar mit peripherer quantitativer Computertomographie [pQCT] und quantitativer dynamischer Histomorphometrie) und ein gestörter Mineralstoffwechsel (Hyper-/Hypoparathyreoidismus, Hyper-/Hypokalzämie, Hyper-/Hypophosphatämie, Vitamin-D-Mangel) wesentliche Einflüsse auf das individuelle Frakturrisiko.

Weitere Risikofaktoren sind körperliche Inaktivität, ein schlechter Ernährungszustand und ein erhöhtes Sturzrisiko aufgrund einer begleitenden Myopathie und peripheren Neuropathie [8].

■ Bestimmung des Frakturrisikos bei CKD-MBD

Die Rolle der Beckenkammbiopsie

Goldstandard der Diagnostik ist die Beckenkammbiopsie mit quantitativer Histomorphometrie [2, 9, 10]. Ein breiter Einsatz dieser Methode wird begrenzt durch den Mangel an erfahrenen Ärzten, die eine Biopsie komplikationslos durchführen können, aber auch durch die wenigen Zentren, an denen eine histomorphometrische Ausarbeitung möglich ist.

Laut KDIGO-Kriterien ist eine Beckenkammbiopsie bei folgenden CKD-3–5-Patienten indiziert:

- Patienten mit Fragilitätsfrakturen
- Patienten mit persistierenden Knochenschmerzen
- Patienten mit unklarer Hyperkalzämie
- Patienten mit unklarer Hypophosphatämie
- Patienten mit möglicher Aluminiumtoxizität
- Vor Einleitung einer spezifischen Osteoporosetherapie

Nach einem Labelling mit Tetrazyklin (der Patient erhält an 3 aufeinanderfolgenden Tagen eine definierte Dosis Tetrazyklin gefolgt von einer Pause von 10–12 Tagen und einer zweiten Therapie über 3 Tage) wird in Lokalanästhesie und unter Sedierung eine transiliakale Beckenkammbiopsie durchgeführt.

In der nachfolgenden histomorphometrischen Ausarbeitung werden neben der Mineralisation des Knochens der Turnover und das Volumen (MTV-Klassifikation; Tab. 2) bestimmt.

Die Knochenhistologie-Histomorphometrie bei CKD-MBD zeigt ein buntes Bild und widerspiegelt die komplexen Pathomechanismen, welche zu dieser Erkrankung führen [11]. Das Bild reicht von einem niedrigen Knochen turnover mit normaler Mineralisation und reduziertem Knochen volumen als typisches Bild des adynamen Knochenstoffwechsels (Abb. 1) bis hin zu einem beschleunigten Knochenstoffwechsel mit nor-

maler Mineralisation und hohem Knochen volumen (Osteitis fibrosa; Abb. 2). Einige Patienten (5–10 %) zeigen das Bild einer Osteomalazie (Abb. 3) mit deutlich reduziertem Knochenstoffwechsel und reduzierter Mineralisation bei zumeist normalem Knochen volumen [11].

Durch die Komplexität der Stoffwechselstörung können sich diese 3 Grundformen sowohl im natürlichen Verlauf als auch durch pharmakologische Intervention (z. B. Kalzिमimetika, Vitamin-D-Analoga) ändern und fließend ineinander übergehen.

Es sind einige Fälle publiziert, bei denen erst aufgrund der Knochenbiopsie die Therapie der Erkrankung möglich wurde [9]. Trotz der Invasivität der Untersuchung ist es eine schmerz- und komplikationsarme Methode, an die im Management von Hochrisikopatienten gedacht werden muss.

Die Rolle der Knochendichtemessung mittels DXA („dual-energy X-ray absorptiometry“)

Bei der postmenopausalen oder primären Osteoporose ist eine niedrige Knochenmineraldichte (BMD) mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. Dieser Zusammenhang wird in Form eines „relativen Risikos pro Abnahme der Standardabweichung der Knochendichte“ angegeben. Beispielsweise bedeutet eine Relatives-Risiko-zu-Standardabweichung-Ratio (RR/SD) von 1,5, dass eine Abnahme der Knochendichte um eine SD zu einem um 50 % höheren Knochenbruchrisiko führt.

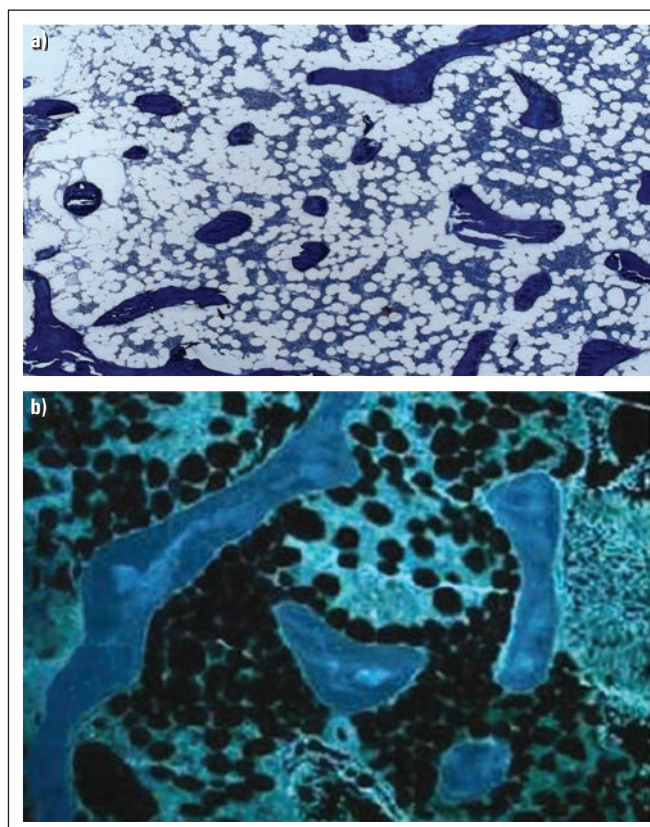


Abbildung 1: Adynamer Knochenstoffwechsel: (a) zeigt eine HE-Färbung mit deutlich reduziertem Knochen volumen (blau) und zerstörter Trabekelstruktur. Die Mineralisation ist normal (Osteoid = rot). (b) zeigt einen ungefärbten Schnitt unter polarisiertem Licht – es finden sich keine Tetrazyklinmarkierungen als Zeichen eines fehlenden Knochenumbaus.

Tabelle 2: MTV-Klassifikation

Turnover	Mineralisation	Volumen
reduziert	normal	reduziert
normal	abnormal	normal
hoch		hoch

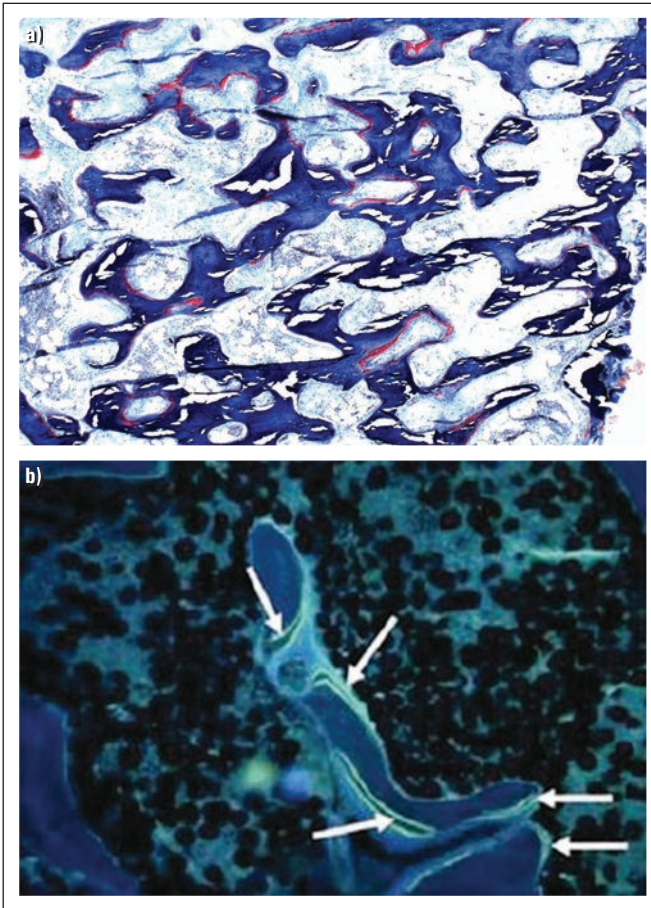


Abbildung 2: Osteitis fibrosa: (a) zeigt eine HE-Färbung des Knochens mit hohem Knochenvolumen (blau) und Osteoid (rot). (b) (ungefärbt) zeigt unter polarisiertem Licht deutliche Tetrazyklin-Label (Doppellabel) als Zeichen eines beschleunigten Knochenumbaus.

Bei postmenopausalen Frauen beträgt der Zusammenhang (RR/SD) der Hüft-DXA und des Hüftfrakturrisikos 2,6. Unabhängig von der Knochendichte ist auch das Alter ein unabhängiger Risikofaktor, da mit zunehmendem Alter die Mikroarchitektur zerstört wird bzw. die Knochenqualität abnimmt. Ab dem 50. Lebensjahr verdoppelt sich pro Dekade das Frakturrisiko unabhängig von der Knochendichte [12]. Für Patienten im Stadium 1–3 kann die Knochendichtemessung ähnlich wie bei Osteoporosepatienten zur Risikoerfassung herangezogen werden – dies gilt nicht für Patienten ab dem Stadium 4.

CKD-MBD-Patienten frakturieren in einem jüngeren Alter. Die DXA-Messung bei diesen Patienten gibt nur bedingt Aufschluss über das Frakturrisiko. Beispielsweise kann die Knochendichte in dieser Population „falsch hoch“ gemessen werden, da eine ausgeprägte Gefäßverkalkung oder Verkalkungen im paravertebralen Weichteilgewebe die Messung beeinflussen können [13].

In den KDIGO-Guidelines wird der distale Radius als am besten geeigneter Messort empfohlen, da an dieser kortikalen Messstelle die Einflüsse eines persistierenden Hyperparathyreoidismus am deutlichsten werden und die wenigsten Messverfälschungen (degenerative Veränderungen, extraossäre Kalzifizierung) das Ergebnis beeinträchtigen.

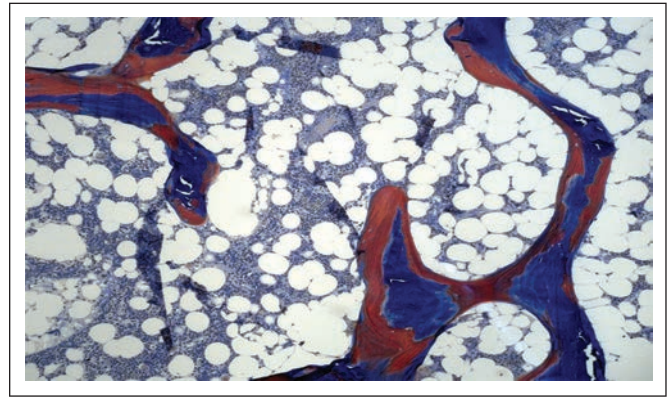


Abbildung 3: Osteomalazie: Der mineralisierte Knochen (blau) ist vermindert, der Osteoidanteil (rot) deutlich erhöht, das Knochenvolumen ist normal/hoch.

Die Rolle von Laborparametern des Knochenstoffwechsels bei CKD-MBD

In der nephrologischen Routine werden Kalzium, Phosphat, Alkalische Phosphatase und PTH zur Evaluierung des Knochenturnovers herangezogen. Trotz der weitverbreiteten Verwendung dieser Marker zur Unterscheidung zwischen adynamem und erhöhtem Knochenstoffwechsel konnten diese Parameter in zahlreichen Studien keinerlei Hinweise auf das Frakturrisiko liefern. Hier sind die publizierten Metaanalysen und Studien sehr kontroversiell [14].

Die Analyse spezifischer Knochenstoffwechselformen wie Osteocalcin, Propeptid Typ-1-Kollagen (PINP), N-terminale und C-terminale Crosslinks sowie tartratreisistente saure Phosphatase (TRAP) ist bei Patienten mit abnehmender Nierenfunktion nur mit großen Einschränkungen zu empfehlen, da diese Parameter mit abnehmender Nierenfunktion im Organismus akkumulieren. Auch neue Parameter wie Fibroblast Growth Factor-23 (FGF23) und Klotho-Protein wurden bei CKD-MBD-Patienten analysiert. Die wenigen Studien haben kein schlüssiges Ergebnis hinsichtlich des Frakturrisikos gezeigt.

Der klinische Nutzen der angeführten Serumparameter konnte bei nierengesunden Patienten mit Osteoporose klar bewiesen werden, der klinische Nutzen bei Patienten mit CKD muss erst in weiteren prospektiven Studien untersucht werden [3].

Die Rolle von neuromuskulären Funktionstests

Bei nierengesunden Patienten ist ein klarer Zusammenhang zwischen der neuromuskulären Funktion („grip strength“, „timed up and go test“, „five times sit to stand test“) und Sturzrisiko, Knochendichte und Frakturhäufigkeit beschrieben [15–17].

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind in den neuromuskulären Funktionen deutlich eingeschränkt (Myopathie, Polyneuropathie, Sarkopenie).

Bei Patienten mit CKD 1–4 wurde pro 1 ml/min/1,73 m² Abnahme der Nierenfunktion die Fähigkeit, den „chair rising test“ zu bestehen, um den Faktor 1,5 reduziert [18].

Eine Abnahme der Nierenfunktion führt auch zum Anstieg der sturzassoziierten Frakturen. Eine Querschnittsuntersuchung bei knapp 2000 Osteoporosepatienten ergab, dass jene mit einer GFR < 65 ml/min schlechtere Ergebnisse des „timed up and go test“, des „chair raising“ und des „tandem stand test“ aufwiesen, konsekutiv häufiger zu Sturz kamen und mehr Frakturen erleiden mussten [19]. Ursächlich diskutiert wird eine Abnahme des 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Spiegels – eine randomisierte Studie zeigte, dass durch Kalzitriolgabe bei älteren CKD-1–3-Patientinnen die Sturzhäufigkeit gesenkt werden konnte [20]. Daten für Prädialysepatienten liegen derzeit noch keine vor.

Eine kleine Studie mit 52 Dialysepatienten zeigte jedoch in dieser Population einen klaren Zusammenhang zwischen neuromuskulärer Funktion, Knochendichte und Frakturinzidenz. Jene Patienten mit einem pathologischen „timed up and go test“, einer verkürzten 6-Minuten-Wegstrecke und einer verminderten „handgrip strenght“ zeigten keine Verminderung

in der Knochendichte, jedoch ein erhöhtes Frakturrisiko [21]. Die Autoren empfehlen daher die regelmäßige Durchführung neuromuskulärer Tests bei Dialysepatienten.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Eknayan G, Lameire N, Barsoum R, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66: 1310–4.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1–S130.
3. Jamal SA, West SL, Miller PD. Fracture risk assessment in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1191–8.
4. Lindberg JS, Moe SM. Introduction. Renal osteodystrophy. *Semin Nephrol* 2004; 24: 1–2.
5. Lindberg JS, Moe SM. Osteoporosis in end-stage renal disease. *Semin Nephrol* 1999; 19: 115–22.
6. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58: 396–9.
7. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1115–21.
8. Sakhaee K, Gonzalez GB. Update on renal osteodystrophy: pathogenesis and clinical management. *Am J Med Sci* 1999; 317: 251–60.
9. Miller PD. The role of bone biopsy in patients with chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (Suppl 3): S140–S150.
10. Miller PD. Diagnosis and treatment of osteoporosis in chronic renal disease. *Semin Nephrol* 2009; 29: 144–55.
11. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1368–76.
12. Leslie WD, Lix LM; Manitoba Bone Density Program. Absolute fracture risk assessment using lumbar spine and femoral neck bone density measurements: derivation and validation of a hybrid system. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 460–7.
13. Jamal SA, Chase C, Goh YI, et al. Bone density and heel ultrasound testing do not identify patients with dialysis-dependent renal failure who have had fractures. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 843–9.
14. Fried LF, Biggs ML, Shlipak MG, et al. Association of kidney function with incident hip fracture in older adults. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 282–6.
15. Sihvonen S, Kulmala J, Kallinen M, et al. Postural balance and self-reported balance confidence in older adults with a hip fracture history. *Gerontology* 2009; 55: 630–6.
16. Khazzani H, Allali F, Bennani L, et al. The relationship between physical performance measures, bone mineral density, falls, and the risk of peripheral fracture: a cross-sectional analysis. *BMC Public Health* 2009; 9: 297.
17. Dixon WG, Lunt M, Pye SR, et al.; European Prospective Osteoporosis Study Group. Low grip strength is associated with bone mineral density and vertebral fracture in women. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 642–6.
18. Brodin E, Ljungman S, Sunnerhagen KS. Rising from a chair: a simple screening test for physical function in predialysis patients. *Scand J Urol Nephrol* 2008; 42: 293–300.
19. Dukas L, Schacht E, Runge M. Independent from muscle power and balance performance, a creatinine clearance below 65 ml/min is a significant and independent risk factor for falls and fall-related fractures in elderly men and women diagnosed with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010; 21: 1237–45.
20. Gallagher JC, Rapuri P, Smith L. Falls are associated with decreased renal function and insufficient calcitriol production by the kidney. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 610–3.
21. Jamal SA, Leiter RE, Jassal V, et al. Impaired muscle strength is associated with fractures in hemodialysis patients. *Osteoporos Int* 2006; 17: 1390–7.

■ Relevanz für die Praxis

Mit der zunehmenden Prävalenz der Niereninsuffizienz weltweit, verbunden mit der längeren Überlebenszeit, stellt die CKD-MBD mit der hohen Morbidität und Mortalität der Frakturen eine Herausforderung an die Ärzte und das Gesundheitssystem dar. Zur breiten Risikoerfassung werden die Knochendichtemessung (DXA) und das pQCT bevorzugt am distalen Radius empfohlen. Eine verminderte Knochenmasse ist bei Patienten mit CKD 1–3 – ähnlich wie bei der primären Osteoporose – ein Prädiktor für eine Fragilitätsfraktur. Dies trifft nicht auf Patienten mit CKD 4–5 zu. Die Studien diesbezüglich sind sehr inkonklusiv. Da eine Knochenbiopsie nicht für alle zugänglich ist, sind große prospektive Studien nötig, um die am besten geeignete nichtinvasive Methode zur Erfassung des Frakturrisikos herauszufinden.

Der Frakturpatient mit CKD-MBD stellt weiterhin eine große Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar, da Therapiestudien in diesem Kollektiv noch völlig fehlen.

Fachkurzinformation zu nebenstehendem Insetat:

Mimpara® 30/60/90 mg – Filmtabletten. Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 30/60/90 mg Cinacalcet (als Hydrochlorid). Sonstige Bestandteile: Jede 30/60/90 mg Tablette enthält 2,74/5,47/8,21 mg Laktose. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: Vorverkleisterte Stärke (aus Mais), Mikrokristalline Cellulose, Povidon, Crospovidon, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid. Tablettenfilm: Karnaubawachs, Opadry II grün: (Laktose-Monohydrat, Hypromellose, Titandioxid (E 171), Glyceroltriacetat, Indigocarmin (E 132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)), Opadry klar: (Hypromellose, Macrogol). **Anwendungsgebiete:** Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (s-HPT) bei dialysepflichtigen Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Mimpara kann als Teil eines therapeutischen Regimes angewendet werden, das je nach Bedarf Phosphatbinder und/oder Vitamin D umfassen kann. Verminderung von Hyperkalzämie bei Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom, bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (p-HPT), bei denen eine Parathyreoidektomie aufgrund der Serumcalciumspiegel (wie in den relevanten Behandlungsrichtlinien definiert) angezeigt wäre, jedoch klinisch nicht angebracht oder kontraindiziert ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Nebenschilddrüsenhormon-Antagonisten. ATC-Code: H05BX01. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Amgen Europe B.V., 4817 ZK Breda, NL; Vertreter in Österreich: Amgen GmbH, 1040 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer Anwendung, besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen Schwangerschaft und Stillzeit sowie zu Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: September 2013

Referenzen: 1. Moe SM et al. *ASN* 2006, TH-PO716. 2. Messa et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 36–45. 3. Frazao et al. *BMC Nephrology* 2012; 13: 76. 4. Chertow et al. *NEJM* 2012; doi:10.1056/NEJMoa1205624 (EVOLVE). 5. Veröffentlichte Fachinformation Mimpara. 6. Floege et al. *NDT* 2011; 26: 1948–1555.

Mimpara®

Die Kunst der
SHPT Kontrolle¹⁻⁵



Mimpara®
cinacalcet

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Knochen und Mineralstoffwechsel (ÖGKM)

Präsident: Univ.-Prof. Dr. Peter Pietschmann

Schriftführerin: Univ.-Prof. Dr. Katharina Kerschan-Schindl

Institut für Pathophysiologie, Univ.-Klinik für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Medizinische Universität Wien

A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, Tel.: 0140400-2308, Fax: 01/40400-5280

E-Mail: katharina.kerschan-schindl@meduniwien.ac.at, Homepage: www.oegkm.at



Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Fachspezifische Veranstaltungen im ersten Halbjahr dieses Jahres:

- 12.–15. März 2014: Kongress „Osteologie 2014“, München
- 8.–10. Mai 2014: 22. Osteoporoseforum, St. Wolfgang
- 17.–20. Mai 2014: 41st European Calcified Tissue Society Congress, Prag

Liebe Grüße,

Katharina Kerschan-Schindl

<http://www.oegkm.at>

Mitteilungen des Magnesium- und Osteoporoseforums Bad Radkersburg – Graz

Ärztliche Gemeinschaft für Lebensstilmedizin

p. A. Prim. Dr. Bernd Zirm, LKH Bad Radkersburg

A-8490 Bad Radkersburg, Dr. Schwaigerstraße 1 – Kurzentrum Bad Radkersburg

Tel.: 03476/3403, Fax: 03476/3403, E-Mail: bernhard.zirm@lkh-badradkersburg.at, bernd.zirm@gmx.at

Homepage: www.lebensstil-medizin.at



Liebe Kolleginnen!
Liebe Kollegen!

Ich darf heute vom ersten Teil unserer Krankenhausstudie – Vitamin-D-Versorgung beim Krankenhauspersonal eines peripheren Landkrankenhauses – berichten.

Wir haben bei 140 freiwilligen Probanden aus dem Personal den Vitamin-D₃-Spiegel bestimmt. Das mittlere Alter dieser Gruppe betrug 39 Jahre, wobei 85 % der Probanden weiblichen Geschlechts waren. Die Ergebnisse der ersten Bestimmung waren insofern ernüchternd, als 69 % der Vitamin-D₃-Bestimmungen nicht in der Norm lagen.

Da wir dies bewusst in der Winterzeit durchgeführt haben, ist zu schließen, dass auch die ländliche Bevölkerung eine zu geringe Vitamin-D-Versorgung aufweist und als Gründe eine einseitige Ernährung, zu wenig Bewegung und fehlende Substitution vorliegen.

Wir werden die Gruppe der schlecht versorgten Mitarbeiter weiter beobachten und schauen, ob nach entsprechender Substitution und Aufklärung eine Verbesserung der Vitamin-D-Situation eintritt. Wir werden darüber in der nächsten Ausgabe berichten.

Mit kollegialen Grüßen aus der Südoststeiermark!

Prim. Dr. B. Zirm

<http://www.lebensstil-medizin.at>

Mitteilungen der Österreichischen Gesellschaft für Magnesiumforschung

p. A. Univ.-Prof. Dr. med. Ronald Smetana, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abt. Kardiologie,
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, Tel.: 01/40400-4614, Fax: 01/40400-4216
Homepage: www.magnesium-research.info

Sehr geehrte Damen und Herren!

Ich hoffe, Sie hatten einen erfolgreichen Einstieg in das Jahr 2014, und wünsche Ihnen auch für den weiteren Verlauf alles Gute.

Die Aktivitäten der Österreichischen Gesellschaft für Magnesiumforschung (ÖGMF) in Bezug auf Veranstaltungen werden, wie in den letzten Jahren, mit der Deutschen Gesellschaft für Magnesiumforschung fortgesetzt. Das gemeinsame Meeting findet traditionell im Herbst statt, Veranstaltungsort und Zeitpunkt werden in den nächsten Mitteilungen bekanntgegeben.

Eine „European Conference“ mit dem Thema „Magnesium in Translational Medicine“ ist bereits festgelegt für 11.–15. Mai 2014 in Smolenice Castle, Slowakei. Nationale Meetings mit internationaler Beteiligung sind in Rumänien und Italien geplant, Detailinformationen erfolgen von den Veranstaltern in Kürze. Die Daten für das „XIV International Magnesium Symposium 2015“ werden in den nächsten Wochen von der International Society for the Development of Research on Magnesium (SDRM) festgelegt und sind dann auf der Website www.sdrmsociety.org abrufbar.

Mit freundlichen Grüßen,

Univ.-Prof. Dr. Ronald Smetana
Präsident

<http://www.magnesium-research.info>

JETZT WEITERE INFOS ZU
FORSTEO® ANFORDERN:
knochenaufbau@lilly.com

BEI PROGREDIENTER OSTEOPOROSE
MIT HOHEM RISIKO FÜR WEITERE FRAKTUREN

DER ENTSCHEIDENDE SCHRITT UM KNOCHEN WIEDER AUFZUBAUEN¹



VERLASSEN SIE SICH AUF DIE OSTEOANABOLE
WIRKUNG VON FORSTEO® – SIE SENKEN DAMIT
DAS RISIKO FÜR NEUE FRAKTUREN UND ERHÖHEN
DIE LEBENSQUALITÄT IHRER PATIENTEN^{1,2}

- FORSTEO® reduziert das Auftreten neuer vertebraler Frakturen um 65 %³
- FORSTEO® reduziert das Risiko für multiple vertebrale Frakturen um 77 %³
- FORSTEO® reduziert das Risiko neuer schwerer vertebraler Frakturen um 90 %³

REFERENZEN: 1. Jiang Y, et al. J Bone Miner Res 2003; 18: 1932–41. 2. Fahrleitner-Pammer A, et al. Osteoporosis Int 2011; 22: 2709–19. 3. Neer RM, et al. N Engl J Med 2001; 344: 1434–41.


FORSTEO®
Teriparatid Injektion

News-Screen Orthopädie

E. Pieler-Bruha

■ Surgical Versus Nonoperative Treatment for Lumbar Disc Herniation: Eight-Year Results for the Spine Patient Outcomes Research Trial

Lurie JD, et al. *Spine (Phila Pa 1976)* 2014; 39: 3–16.

Abstract

Study Design: Concurrent prospective randomized and observational cohort studies. **Objective:** To assess the 8-year outcomes of surgery versus nonoperative care. **Summary of Background Data:** Although randomized trials have demonstrated small short-term differences in favor of surgery, long-term outcomes comparing surgical with nonoperative treatment remain controversial. **Methods:** Surgical candidates with imaging-confirmed lumbar intervertebral disc herniation meeting Spine Patient Outcomes Research Trial eligibility criteria enrolled into prospective randomized (501 participants) and observational cohorts (743 participants) at 13 spine clinics in 11 US states. Interventions were standard open discectomy versus usual nonoperative care. Main outcome measures were changes from baseline in the SF-36 Bodily Pain and Physical Function scales and the modified Oswestry Disability Index-AAOS/Modems version assessed at 6 weeks, 3 months, and 6 months, and annually thereafter. **Results:** Advantages were seen for surgery in intent-to-treat analyses for the randomized cohort for all primary and secondary outcomes other than work status; however, with extensive nonadherence to treatment assignment (49 % patients assigned to nonoperative therapy receiving surgery versus 60 % of patients assigned to surgery) these observed effects were relatively small and not statistically significant for primary outcomes (bodily pain, physical function, Oswestry Disability Index). Importantly, the overall comparison of secondary outcomes was significantly greater with surgery in the intent-to-treat analysis (sciatica bothersomeness [$P > 0.005$], satisfaction with symptoms [$P > 0.013$], and self-rated improvement [$P > 0.013$]) in long-term follow-up. An as-treated analysis showed significant surgical treatment effects for primary outcome measures (mean change, surgery vs. nonoperative care; treatment effect; 95-% confidence interval): bodily pain (45.3 vs. 34.4; 10.9; 7.7 to 14); PF (42.2 vs. 31.5; 10.6; 7.7 to 13.5); and Oswestry Disability Index (–36.2 vs. –24.8; –11.3; –13.6 to –9.1). **Conclusion:** Carefully selected patients who underwent surgery for a lumbar disc herniation achieved greater improvement than nonoperatively treated patients; there was little to no degradation of outcomes in either group (operative and nonoperative) from 4 to 8 years. **Level of Evidence:** 2.

Kommentar

In dieser prospektiven, randomisierten Kohortenstudie wurde versucht, den Benefit einer offenen Diskektomie und eines

konservativen Vorgehens bei Bandscheibenvorfällen der Lendenwirbelsäule zu vergleichen. Es wurden 1244 Probanden der SPORT-Studie randomisiert. Davon waren 501 Probanden in der Interventionsgruppe und 743 in der Vergleichsgruppe. Von der Interventionsgruppe wurden 245 Probanden operiert und 256 erhielten eine „übliche“ konservative Therapie. Allerdings wurden von der konservativen Gruppe innerhalb der 8 Beobachtungsjahre auch 48 % etwas später operiert. Zusammen wurden 820 Probanden operiert und 424 blieben rein konservativ behandelt. Insgesamt mussten 15 % der Probanden ein weiteres Mal operiert werden.

Als konservative Therapie wurde Physiotherapie mit Übungsschulung für zu Hause angewendet, und NSAR, wenn diese vertragen wurden.

Relevanz für die Praxis

Keine; leider ist dies eine weitere Studie, bei welcher die zahlreichen anderen konservativen Maßnahmen, die es zur Behandlung von Bandscheibenvorfällen gibt, völlig unter den Tisch fallen.

■ The Influence of Age, Gender and Treatment with Steroids on the Incidence of Osteonecrosis of the Femoral Head During the Management of Severe Acute Respiratory Syndrome. A retrospective study

Guo KJ, et al. *Bone Joint J* 2014; 96-B: 259–62.

Abstract

Corticosteroid use has been implicated in the development of osteonecrosis of the femoral head (ONFH). The exact mechanism and predisposing factors such as age, gender, dosage, type and combination of steroid treatment remain controversial. Between March and July 2003, a total of 539 patients with severe acute respiratory syndrome (SARS) were treated with five different types of steroid. There were 129 men (24 %) and 410 women (76 %) with a mean age of 33.7 years (21 to 59). Routine screening was undertaken with radiographs, MRI and/or CT to determine the incidence of ONFH. Of the 129 male patients with SARS, 51 (39.5 %) were diagnosed as suffering from ONFH, compared with only 79 of 410 female patients (19.3 %). The incidence of ONFH in the patients aged between 20 and 49 years was much higher than that of the group aged between 50 and 59 years (25.9 % (127 of 491) versus 6.3 % (3 of 48); $p = 0.018$). The incidence of ONFH in patients receiving one type of steroid was 12.5 % (21 of 168), which was much lower than patients receiving two different typ-

es (28.6 %; 96 of 336) or three different types of steroid (37.1 %; 13 of 35).

Kommentar

In dieser Studie wurden die ätiologischen Umstände des Entstehens einer Femurkopfnekrose bei Kortisontherapie untersucht. Es wurden 539 Probanden mit SARS mit 5 unterschiedlichen Kortikoiden behandelt und nachbeobachtet. In der männlichen Gruppe erlitten ca. doppelt so viele Probanden eine Hüftkopfnekrose. Die jüngeren Probanden im Alter zwischen 20 und 49 Jahren waren 5× häufiger betroffen als ältere. Die Monotherapie stellte sich als risikoärmste heraus.

Relevanz für die Praxis

Das Risiko, eine Hüftkopfnekrose unter Kortikoidtherapie zu entwickeln, ist bei männlichen Probanden zwischen 20 und 49 und bei Kombinationskortikoiden besonders hoch.

■ Effect of Diet-Induced Vitamin D Deficiency on Rotator Cuff Healing in a Rat Model

Angeline ME, et al. Am J Sports Med 2014; 42: 27–34.

Abstract

Background: Few studies have considered hormonal influences, particularly vitamin D, on healing. **Hypothesis:** Vitamin D deficiency would have a negative effect on the structure of the healing tendon-bone interface in a rat model and would result in decreased tendon attachment strength. **Study Design:** Controlled laboratory study. **Methods:** Vitamin D deficiency was induced in 28 male Sprague-Dawley rats using a specialized vitamin D-deficient diet and ultraviolet light restriction. Serum levels of vitamin D were measured after 6 weeks. These vitamin D-deficient animals (experimental group) plus 32 rats with normal vitamin D levels (controls) underwent unilateral detachment of the right supraspinatus tendon from the greater tuberosity of the humerus, followed by immediate repair using bone tunnel suture fixation. The animals were sacrificed at 2- and 4-week intervals after surgery for biomechanical analysis. A paired t test was used to compare serum vitamin D levels at day 0 and at 6 weeks. A nonparametric Mann-Whitney U test was used to compare load-to-failure and stiffness values between the experimental group and controls. Bone density and new bone formation at the tendon insertion site on the greater tuberosity were assessed with micro-computed tomography (CT). The organization of collagen tissue, new bone formation, vascularity at the tendon-bone interface,

fibrocartilage at the tendon-bone interface, and collagen fiber continuity between the tendon and bone tissue were evaluated with safranin O and picrosirius red staining. **Results:** Blood draws confirmed vitamin D deficiency at 6 weeks compared with time zero/baseline for rats in the experimental group (10.9 ng/mL vs 6.5 ng/mL, respectively; $P < .001$). Biomechanical testing demonstrated a significant decrease in load to failure in the experimental group compared with controls at 2 weeks (5.8 ± 2.0 N vs 10.5 ± 4.4 N, respectively; $P < .006$). There was no difference in stiffness at 2 weeks between the control and experimental groups. At 4 weeks, there was no significant difference in load to failure or stiffness between the control and experimental groups. Histological analysis showed less bone formation and less collagen fiber organization in the vitamin D-deficient specimens at 4 weeks as compared with controls. Micro-CT analysis showed no significant difference between groups for total mineral density and bone volume fraction of cortical, whole, or trabecular bone at 4 weeks. **Conclusion:** The biomechanical and histological data from this study suggest that low vitamin D levels may negatively affect early healing at the rotator cuff repair site. **Clinical Relevance:** It is estimated that 1 billion people worldwide are vitamin D deficient. In the deficient state, acutely injured rotator cuffs may have a reduced ability for tendon healing. Further studies are needed to determine the exact mechanism by which vitamin D affects tendon healing and whether vitamin D supplementation can improve rotator cuff tendon healing and reduce the incidence of retears.

Kommentar

In dieser amerikanischen, kontrollierten experimentellen Studie wurde der Effekt eines Vitamin-D-Mangels auf das Reparatorenverhalten der Supraspinatussehne nach Reinsertion bei Ratten untersucht. Sowohl die biochemischen als auch die histologischen Ergebnisse zeigten bessere Werte bei normalen Vitamin-D-Spiegeln.

Relevanz für die Praxis

Ein Vitamin-D-Mangel verzögert bei Ratten die Heilungstendenz der Supraspinatussehne nach Reinsertion. Weitere Studien beim Menschen sind wünschenswert.

Korrespondenzadresse:

Dr. Elisabeth Pieler-Bruha
OA an der Abteilung für interdisziplinäre Schmerztherapie
Hartmannspital
A-1050 Wien, Nikolsdorfer Gasse 32–36
E-Mail: ellapieler@yahoo.com

News-Screen Osteologie

P. Mikosch

■ The Prevalence of Osteoporosis in an Older Population with Very High Body Mass Index: Evidence for an Association

Oldroyd A, et al. *Int J Clin Pract* 2014 [Epub ahead of print].

Abstract

Background: Studies have demonstrated the beneficial effect of normal and high body mass index (BMI) upon risk of osteoporosis (OP). No study has investigated the prevalence of OP in an older population with a very high BMI (higher than 40 kg/m²). **Methods:** Data of patients aged over 50 years that attended for a dual energy X-ray absorptiometry scan at a UK district general hospital were collated. The population was divided according to BMI increments of 5 kg/m². The prevalence of OP for each BMI category was ascertained. Logistic regression analysis was used to investigate for significant associations between BMI and OP prevalence, adjusted for age, sex and number of OP risk factors. **Results:** Data of 10,796 study subjects were collated. Mean age was 67.34 years. Decreasing prevalence of OP was associated with increasing BMI up to 40 kg/m², above which increasing BMI was associated with increasing prevalence of OP. **Conclusions:** The protective effect of increasing BMI exists up to 40 kg/m². A BMI higher than 40 kg/m² is associated with increased prevalence of OP. This finding may be attributable to reduced level of bone weight bearing in individuals with a very high BMI.

Kommentar

Übergewicht wird generell als ein Faktor angesehen, der das Osteoporoserisiko mindert. Mit der vorliegenden Studie an über 10.000 Patienten (Alter > 50 Jahre) wird diese generelle Sichtweise relativiert, da bei Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) > 40 kg/m² eine Risikoerhöhung für Osteoporose aufgezeigt werden konnte.

Relevanz für die Praxis

Bei stark übergewichtigen Personen mit einem BMI > 40 kg/m² ergibt sich ein erhöhtes Osteoporoserisiko durch das Körpergewicht. Ein protektiver Effekt des Übergewichts auf den Knochen ist in dieser Patientengruppe mit starkem Übergewicht nicht mehr gegeben. Eine gezielte Diagnostik mit Erhebung der auch mit Übergewicht assoziierten Risiken (z. B. geringe körperliche Aktivität) sowie eine therapeutische Betreuung des Übergewichts mit dem Ziel der Gewichtsreduktion, Bewegungstherapie und gegebenenfalls medikamentöse osteologische Therapie sind aus osteologischer Sicht anzustreben.

■ Oxytocin, a New Determinant of Bone Mineral Density in Post-Menopausal Women: Analysis of the OPUS Cohort

Breuil V, et al. *Clin Endocrinol Metab* 2014 [Epub ahead of print].

Abstract

Introduction: Oxytocin (OT), a neurohypophysial hormone regulated by estrogen and leptin, may play a role in bone metabolism in humans as suggested by animal studies. This study assess the relationship between OT and bone status in a large population of post menopausal women. **Subjects and Methods:** Subjects were included in the Osteoporosis and Ultrasound study (OPUS), a 6-yr prospective study in a population-based cohort. Final visit data were used for this cross-sectional study. OT, leptin and estradiol serum levels were measured in 1097 post-menopausal women and compared with bone mineral density (BMD), fractures and the bone turnover markers (BTM) procollagen type 1 N-terminal propeptide (PINP), bone alkaline phosphatase (bone ALP) and C-telopeptide of type 1 collagen (CTX). **Results:** Median age was 70.8 years, 16 % were osteoporotic, 48 % osteopenic, and 29 % had at least one fracture. OT serum level was related to spine ($r = +0.12$, $p = 0.0002$) and total hip BMD ($r = +0.21$, $p < 0.0001$) and with BTM (PINP: $r = -0.13$, $p < 0.0001$, bone ALP: $r = -0.07$, $p = 0.02$, CTX: $r = -0.18$, $p < 0.0001$). The relationship of OT with BMD was independent of BTM. After adjustment for confounding factors, the correlation between OT serum level and BMD remains significant at the hip in women with unmeasurable oestradiol or leptin above the median value. There was no significant relationship between OT serum levels and fractures. **Conclusion:** High OT levels are associated with high BMD especially at the hip in women with low estradiol or high leptin serum levels. The mechanism may be explained by the effect of OT on bone turnover.

Kommentar

Oxytocin bewirkt bekanntlich Kontraktionen der Gebärmuttermuskulatur und löst damit die Wehen während der Geburt aus. Oxytocin löst auch die Nachwehen mit weiterer Kontraktion der Gebärmuttermuskulatur aus, ist somit unmittelbar nach der Geburt für die Blutstillung am Uterus mitverantwortlich und leitet später die Involution des Uterus ein. Darüber hinaus verursacht es die Milchejektion durch Stimulation der myoepithelialen Zellen der Milchdrüse. Weiters verringert Oxytocin den Blutdruck und Kortisolspiegel, wirkt sedierend und kann zu Gewichtszunahme und verbesserter Wundheilung führen. Diesen bekannten Wirkungen des Oxytocins kommt mit den vorgestellten Studienergebnissen nun auch eine Wirkung auf den Knochenstoffwechsel hinzu. Die Studie zeigt somit weitere Zusammenhänge in der komplexen Regulation von Knochenstoffwechsel und Knochendichte auf, bei der offensichtlich auch das hypophysäre Hormon Oxytocin eine Rolle spielt.

Relevanz für die Praxis

Die Einflüsse von Oxytocin auf den Knochenstoffwechsel und damit auf die Knochendichte eröffnen eventuell neue therapeutische Ansätze mit Medikamenten, die eine Modulation der hypophysären Oxytocin-Hormonausschüttung bewirken und so die Knochendichte über diese Achse positiv beeinflussen könnten.

the 16 patients who had “fragile” bone strength by BCT (placing them at the equivalent high risk of fracture as for osteoporosis), 6 had osteoporosis and 10 had osteopenia by DXA. **Conclusions:** CTE scans can provide hip BMD, T-scores, and clinical classifications that are comparable to those obtained from DXA; when combined with BCT analysis, CTE can identify a subset of patients with osteopenia who have clinically relevant fragile bone strength. This technique could markedly increase bone health assessments in IBD patients already undergoing CTE to evaluate small bowel disease.

■ Validation of a CT-Derived Method for Osteoporosis Screening in IBD Patients Undergoing Contrast-Enhanced CT Enterography

Weber NK, et al. *Am J Gastroenterol* 2014 [Epub ahead of print].

Abstract

Objectives: Osteoporosis and bone fractures are of particular concern in patients with inflammatory bowel disease (IBD). Biomechanical computed tomography (BCT) is an image-analysis technique that can measure bone strength and dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)-equivalent bone mineral density (BMD) from noncontrast CT images. This study seeks to determine whether this advanced technology can be applied to patients with IBD undergoing CT enterography (CTE) with IV contrast. **Methods:** Patients with IBD who underwent a CTE and DXA scan between 2007 and 2011 were retrospectively identified. Femoral neck BMD (g/cm²) and T-scores were measured and compared between DXA and BCT analysis of the CTE images. Femoral strength (Newtons) was also determined from BCT analysis. **Results:** DXA- and CTE-generated BMD T-score values were highly correlated ($R^2 = 0.84$, $P < 0.0001$) in this patient cohort ($n = 136$). CTE identified patients with both osteoporosis (sensitivity, 85.7 %; 95-% confidence interval (CI), 48.7–97.4 and specificity, 98.5 %; 95-% CI, 94.5–99.6) and osteopenia (sensitivity, 85.1 %; 95-% CI, 72.3–92.6 and specificity, 85.4 %; 95-% CI, 76.6–91.3). Of

Kommentar

Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen weisen ein erhöhtes Osteoporoserisiko auf. Biomechanische Computertomographie (BCT) ist ein neues Analyseverfahren in der CT, das auch eine DXA-äquivalente Messung der Knochendichte liefern bzw. die Knochenstärke messen kann. Mit der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass eine gute Korrelation zwischen der neuen Technik BCT und DXA besteht. Damit konnten Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung und erhöhter Knochenfragilität erkannt werden.

Relevanz für die Praxis

Mit der BCT-Analysetechnik bestünde die Möglichkeit, mit einer CT-Untersuchung nicht nur gastrointestinale Befunde, sondern auch eine Analyse der Knochenfragilität zu erheben. Eine verbesserte und auch konsequentere osteologische Diagnostik bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen könnte damit erreicht werden.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Doz. Dr. Peter Mikosch
Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie
im Hanusch-Krankenhaus der WGKK und
Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA
1. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus
A-1140 Wien, Heinrich-Collin-Straße 30
E-Mail: peter.mikosch@wgkk.at, peter.mikosch@osteologie.at

News-Screen Rheumatologie

R. Lunzer

■ Shared Care or Nursing Consultations as an Alternative to Rheumatologist Follow-Up for Rheumatoid Arthritis Outpatients with Low Disease Activity – Patient Outcomes from a 2-Year, Randomised Controlled Trial

Primdahl J, et al. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 357–64.

Abstract

Objectives: To compare patient outcomes of three regimes of follow-up care for rheumatoid arthritis (RA) outpatients with low disease activity. **Methods:** RA outpatients ($n = 287$) with Disease Activity Score (DAS28-CRP) < 3.2 and Health Assessment Questionnaire < 2.5 from two Danish rheumatology clinics were randomised to 2-year follow-up by either: (1) planned rheumatologist consultations, (2) shared care without planned consultations or (3) planned nursing consultations. The primary outcome was change in disease activity. DAS28-CRP, Health Assessment Questionnaire, visual analogue scale (VAS)-pain, fatigue, global health, confidence and satisfaction, quality-of-life by the Short Form 12 and self-efficacy measured by the RA Self-Efficacy questionnaire and the Arthritis Self-Efficacy Scale, were recorded annually and safety measures were recorded. x-Rays of hands and feet were taken at baseline and at 2-year follow-up. Mixed effect models were used to explore differences between the three groups over time. **Results:** At 2-year follow-up, the group allocated to nursing consultations had lower disease activity than the group that underwent rheumatologist consultations (DAS28-CRP -0.3 , $p = 0.049$). The nursing group increased their self-efficacy (Arthritis Self-Efficacy Scale 18.8, $p = 0.001$), confidence (10.7, $p = 0.001$) and satisfaction (10.8, $p < 0.001$) compared with the rheumatologist group. The shared care group reported a transient lower satisfaction compared with the rheumatologist group after 1 year (-8.8 , $p = 0.004$). No statistically significant differences were seen in other outcome variables. **Conclusions:** It is safe to implement shared care and nursing consultations as alternatives to rheumatologist consultations for RA outpatients with low disease activity without deterioration in disease control. Nursing consultations can enhance patients' self-efficacy, confidence and satisfaction.

Kommentar

Im Rahmen dieser 2-jährigen Beobachtung, wo RA-Patienten durch geschultes Pflegepersonal betreut wurden, konnte kein wirklicher Unterschied gefunden werden zur Gruppe, in der Rheumatologen die Entscheidungen getroffen hatten. In der Gruppe von Patienten, welche durch die Pflege betreut wurden, erhöhten sich unter anderem Vertrauen und Zufriedenheit mehr (!) als im Vergleich mit der Rheumatologen-Gruppe. Es ist also möglich, speziell geschulte Krankenpflege als Alternative zum Rheumatologen bei ambulanten RA-Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität ohne Verschlechterung einzusetzen.

■ Low-Dose Aspirin Use and Recurrent Gout Attacks

Zhang Y, et al. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 385–90.

Abstract

Objective: To examine the association between cardio-protective use of low-dose aspirin and the risk of recurrent gout attacks among gout patients. **Methods:** We conducted an online case-crossover study of individuals with gout over 1 year. The following information was obtained during gout attacks: the onset dates, symptoms and signs, medications, and exposure to potential risk factors, including daily aspirin use and dosage, during the 2-day hazard period prior to the gout attacks. The same exposure information was also obtained over 2-day control periods. **Results:** Of the 724 participants analysed, 40.5 % took aspirin ≤ 325 mg/day during either a hazard or a control period. Compared with no aspirin use, the adjusted OR of gout attacks increased by 81 % (OR = 1.81, 95-% CI 1.30 to 2.51) for ≤ 325 mg/day of aspirin use on two consecutive days. The corresponding ORs were stronger with lower doses (eg, OR = 1.91 for ≤ 100 mg, 95-% CI 1.32 to 2.85). These associations persisted across subgroups by sex, age, body mass index categories and renal insufficiency status. Concomitant use of allopurinol nullified the detrimental effect of aspirin. **Conclusions:** Our findings suggest that the use of low-dose aspirin on two consecutive days is associated with an increased risk of recurrent gout attacks. Recommended serum urate monitoring with concomitant use and dose adjustment of a urate-lowering therapy among patients with gout may be especially important to help avoid the risk of gout attacks associated with low-dose aspirin.

Kommentar

Der Einsatz von (niedrig dosiertem) Aspirin ist mit einem erhöhten Risiko von Gichtanfällen verbunden. Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol annulliert das „Risikopotenzial“ von Aspirin bzgl. Gicht.

■ Efficacy of Certolizumab Pegol on Signs and Symptoms of Axial Spondyloarthritis Including Ankylosing Spondylitis: 24-Week Results of a Double-Blind Randomised Placebo-Controlled Phase 3 Study

Landewé R, et al. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 39–47.

Abstract

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of certolizumab pegol (CZP) after 24 weeks in RAPID-axSpA (NCT01087762), an ongoing Phase 3 trial in patients with

axial spondyloarthritis (axSpA), including patients with ankylosing spondylitis (AS) and non-radiographic axSpA (nr-axSpA). **Methods:** Patients with active axSpA were randomised 1:1:1 to placebo, CZP 200 mg every 2 weeks (Q2W) or CZP 400 mg every 4 weeks (Q4W). In total 325 patients were randomised. Primary endpoint was ASAS20 (Assessment of SpondyloArthritis international Society 20) response at week 12. Secondary outcomes included change from baseline in Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), and Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) linear. **Results:** Baseline disease activity was similar between AS and nr-axSpA. At week 12, ASAS20 response rates were significantly higher in CZP 200 mg Q2W and CZP 400 mg Q4W arms versus placebo (57.7 and 63.6 vs 38.3, $p \leq 0.004$). At week 24, combined CZP arms showed significant ($p < 0.001$) differences in change from baseline versus placebo in BASFI (-2.28 vs -0.40), BASDAI (-3.05 vs -1.05), and BASMI (-0.52 vs -0.07). Improvements were observed as early as week 1. Similar improvements were reported with CZP versus placebo in both AS and nr-axSpA subpopulations. Adverse events were reported in 70.4 % vs 62.6 %, and serious adverse events in 4.7 % vs 4.7 % of All CZP versus placebo groups. No deaths or malignancies were reported. **Conclusions:** CZP rapidly reduced the signs and symptoms of axSpA, with no new safety signals observed compared to the safety profile of CZP in RA. Similar improvements were observed across CZP dosing regimens, and in AS and nr-axSpA patients.

Kommentar

Somit steht (bald) ein weiterer wirksamer TNF- α -Blocker – diesmal in pegylierter Form – als Alternative bei Erkrankungen aus dem Formenkreis der Spondyloarthropathien zur Verfügung. Auch bzgl. der Sicherheitsdaten zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei den etablierten TNF- α -Blockern.

Therapies for Active Rheumatoid Arthritis After Methotrexate Failure

O'Dell JR, et al. *N Engl J Med* 2013; 369: 307–18.

Abstract

Background: Few blinded trials have compared conventional therapy consisting of a combination of disease-modifying antirheumatic drugs with biologic agents in patients with rheumatoid arthritis who have active disease despite treatment with methotrexate – a common scenario in the management of rheumatoid arthritis. **Methods:** We conducted a 48-week, double-blind, noninferiority trial in which we randomly assigned 353 participants with rheumatoid arthritis who had active disease despite methotrexate therapy to a triple regimen of disease-modifying antirheumatic drugs (methotrexate, sulfasalazine, and hydroxychloroquine) or etanercept plus methotrexate. Patients who did

not have an improvement at 24 weeks according to a pre-specified threshold were switched in a blinded fashion to the other therapy. The primary outcome was improvement in the Disease Activity Score for 28-joint counts (DAS28, with scores ranging from 2 to 10 and higher scores indicating more disease activity) at week 48. **Results:** Both groups had significant improvement over the course of the first 24 weeks ($P = 0.001$ for the comparison with baseline). A total of 27 % of participants in each group required a switch in treatment at 24 weeks. Participants in both groups who switched therapies had improvement after switching ($P < 0.001$), and the response after switching did not differ significantly between the two groups ($P = 0.08$). The change between baseline and 48 weeks in the DAS28 was similar in the two groups (-2.1 with triple therapy and -2.3 with etanercept and methotrexate, $P = 0.26$); triple therapy was noninferior to etanercept and methotrexate, since the 95-% upper confidence limit of 0.41 for the difference in change in DAS28 was below the margin for noninferiority of 0.6 ($P = 0.002$). There were no significant between-group differences in secondary outcomes, including radiographic progression, pain, and health-related quality of life, or in major adverse events associated with the medications. **Conclusions:** With respect to clinical benefit, triple therapy, with sulfasalazine and hydroxychloroquine added to methotrexate, was noninferior to etanercept plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis who had active disease despite methotrexate therapy.

Kommentar

Nach dem Versagen einer Monotherapie mit Methotrexat, der Standard-Basistherapie der RA, wechseln viele Rheumatologen auf eine Kombination von Methotrexat mit einem Biologikum. Eine wesentlich kostengünstigere Alternative wäre eine Dreifach-Therapie aus Methotrexat, Sulfasalazin und Hydroxychloroquin, die sich in dieser direkten Vergleichsstudie der Biologika-Kombination gegenüber als nicht schlechter erwiesen hat.

Die Gesellschaft für Rheumatologie empfiehlt in ihrer Leitlinie bei Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren für die Anschlusstherapie (nach MTX) ein Biologikum. Als Kriterien werden beispielsweise eine positive Rheumaserologie, eine hohe Entzündungsaktivität und ein frühzeitiges Auftreten von Erosionen genannt.

Beide Therapien waren gleichwertig – dies traf auch auf die radiologischen Veränderungen zu, die ein wichtiges Maß für die Krankheitsprogression an den Gelenken sind. Der Sharp-Score nahm unter der Dreifach-Therapie um 0,54 Punkte zu, unter der Biologika-Kombination kam es zu einem Anstieg (die eine Verschlechterung anzeigt) um 0,29 Punkte. Dies war zwar ein tendenziell besseres Ergebnis für die Biologika-Kombination, doch der Unterschied war nicht signifikant.

Die Studie zeigte aber auch, dass viele Patienten unter der Therapie keine ausreichende Wirkung erzielten. Insgesamt 27 % der Patienten wechselten nach 24 Wochen auf die andere Therapie. Dieser Switch wurde allerdings unter der Biologika-Kombination genau so häufig vorgenommen wie unter der Dreifach-Therapie.

Er erwies sich meistens als sinnvoll, da die Krankheitsaktivität nach dem Wechsel häufig zurückging. Dogmatische Vorgaben erscheinen aufgrund der Studienergebnisse nicht gerechtfertigt zu sein. Die Studie könnte allerdings den Druck auf die Rheumatologen erhöhen, die Zweitlinientherapie mit der wesentlich kostengünstigeren Dreifach-Therapie zu beginnen.

Auch weitere Vergleichsstudien – die „Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis“- (TEAR-) Studie [1] und die „Swedish Pharmacotherapy“- (Swefot-) Studie [2] – kamen zu ähnlichen Ergebnissen. In diesen Studien hatte die Biologika-Kombination allerdings im Sharp-Score ein signifikant besseres Ergebnis erzielt, sodass die Diskussion um die Vorteile dieser Kombination bei bestimmten Patienten weiter anhalten dürfte.

Anzumerken ist aber schon, dass die „Dreifach-Therapie“ aus zumindest (!) MTX + Salazopyrin + Resochin besteht – also aus 4 Tabletten am Tag der Einnahme, ohne die eventuell notwendige Begleittherapie. „Viele“ einzunehmende Medikamente fördern sicher nicht die Compliance.

■ Bisphosphonates vs Infliximab in Ankylosing Spondylitis Treatment

Viapiana O, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 90–4.

Abstract

Objective: The objective of this study was to evaluate if the anti-inflammatory properties of bisphosphonates and their effect on bone turnover could be useful in the treatment of AS. **Methods:** Sixty patients were consecutively assigned in a 1:1 ratio in a 6-month open-label, single-centre study on active AS to receive monthly i.v. neridronate (100 mg) or standard infliximab (5 mg/kg) therapy. **Results:** A significant reduction in the mean BASDAI was observed over 6 months of either neridronate (–1.72) or infliximab (–1.62) administration. The BASFI decreased significantly at 3 and 6 months in the neridronate arm, while in the infliximab group a significant reduction at 3 months but not 6 months was observed. The 10-cm visual analogue scale for axial pain decreased significantly and comparably at 3 and 6 months in both groups. No significant differences between treatment arms for all these changes were observed at both 3 months and the final assessment. The BASMI was not significantly modified in the neridronate or infliximab group. No significant variations of BMD were observed in the infliximab group, while in patients treated with neridronate a significant increase was observed at the lumbar spine. **Conclusion:** High i.v. doses of the amino-bisphosphonate neridronate are as effective as infliximab therapy in reducing disease activity in AS patients, with additional benefits on BMD changes. Further studies to confirm these results over a longer time frame are warranted together with the possibility to explore the long-term efficacy of a combination of lower anti-TNF doses with bisphosphonates.

Kommentar

Dass Bisphosphonate im Rahmen der axialen Spondyloarthropathie (SpA) für die Therapie eine Rolle spielen, ist bereits

bekannt. Dass aber eine ähnliche Reduktion des BASDAI wie unter einer TNF- α -Blocker-Therapie erzielt werden kann, ist sicher positiv zu vermerken, wenngleich eine 6-monatige Verlaufskontrolle für eine praxisrelevante Empfehlung zu kurz ist. Die Kontrolle der Osteoporose gehört sowieso zu den Parametern, die bei SpA-Patienten regelmäßig überwacht werden sollten.

■ Relative Efficacy of Hyaluronic Acid in Comparison with NSAIDs for Knee Osteoarthritis: A systematic Review and Meta-Analysis

Bannuru RR, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2013 [Epub ahead of print].

Abstract

Objective: To assess the relative efficacy of intra-articular hyaluronic acid (IAHA) in comparison with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for knee osteoarthritis (OA). **Methods:** We searched Medline, EMBASE, Google Scholar, ISI Web of Science, and Cochrane Database from inception until February 2013. Randomized controlled trials comparing HA with NSAIDs for knee OA were included if they reported at least one pain outcome. Two reviewers abstracted data and determined quality. Outcomes included pain, function, and stiffness. Random-effects meta-analyses were performed. **Results:** Five trials (712 participants) contributed to the pain analysis. Both groups showed improvement from baseline. The analysis found an effect size (ES) of –0.07 (95%-CI: –0.24 to 0.10) at trial end, favoring neither treatment. There were no statistically significant differences between the groups at 4 and 12 weeks in function [ES = –0.08 (95%-CI: –0.39 to 0.23)] or stiffness [ES = 0.03 (95%-CI: –0.27 to 0.34)] analyses based on two trials. Injection site pain was the most common adverse event reported in the HA group, and gastrointestinal adverse events were more common in the NSAIDs group. **Conclusion:** This meta-analysis suggests that IAHA is not significantly different from continuous oral NSAIDs at 4 and 12 weeks. Our study detected no safety concerns; however, the included trials had only a short follow-up duration. Given the favorable safety profile of IAHA over NSAIDs, this result suggests that IAHA might be a viable alternative to NSAIDs for knee OA, especially for older patients at greater risk for systemic adverse events.

Kommentar

Es vergehen fast keine Monate, wo nicht Daten zu Therapieoptionen für Arthrose(n) publiziert werden. Da es aber viele betrifft (od. betreffen wird), besteht großes Interesse, hier Therapien anzubieten, wo nicht nur finanzielles Interesse dahintersteckt und gegenüber Placebo ein signifikantes Ansprechen gegeben ist. In dieser Metaanalyse konnte für intraartikuläre Hyaluronsäure zumindest ein gleichwertiges Ergebnis gegenüber einer kontinuierlichen NSAR-Therapie gefunden werden. Gerade bei älteren Patienten ist eine „kontinuierliche“ NSAR-Therapie kontraindiziert, insbesondere bei gastrointes-

tinalen oder gar kardiovaskulären Risikofaktoren. Somit kann den Patienten mit einer Kniearthrose eine Therapieoption mittels Hyaluronsäure angeboten werden, wenn diese unter streng aseptischen Bedingungen durchgeführt wird.

Literatur:

1. Moreland LW, O'Dell JR, Paulus HE, et al.; TEAR Investigators. A randomized comparative effectiveness study of oral triple therapy versus etanercept plus methotrexate in early aggressive rheumatoid arthritis: the treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis Trial. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2824–35.

2. van Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek P, et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. *Lancet* 2009; 374: 459–66.

Korrespondenzadresse:

OA Dr. Raimund Lunzer

Interne Abteilung

Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg

A-8020 Graz, Bergstraße 27

E-Mail: raimund.lunzer@bbegg.at

ENBREL® Für eine erfolgreiche RA-Behandlung

WIRKPRINZIP

- der einzige lösliche TNF- α Rezeptor¹

FLEXIBILITÄT

- in 5 verschiedenen Darreichungsformen erhältlich¹
- Kurze Halbwertszeit von ca. 3 Tagen¹

WIRKSAMKEIT

- Stabile Wirkung über mehr als 10 Jahre belegt²
- für Kinder mit JIA ab 2 Jahren zugelassen¹

1. Enbrel® Fachinformation

2. Weinblatt ME et al., Safety and Efficacy of Etanercept beyond 10 Years of Therapy in North American Patients with Early and Long-Standing Rheumatoid Arthritis. *Arth. Care Research* 2011; 63: 373–382.



Rheuma-Wintersymposium 2014

„Update Rheumatologie“

Seefeld, 23.–26. Jänner 2014

M. Herold

Im Jänner 2014 fand in Seefeld zum 11. Mal das Rheuma-Wintersymposium statt. In bewährter Weise wurde in 6 wissenschaftlichen Sitzungen unter den Arbeitstiteln „Begleitphänomene bei Biologika“, „Update Rituximab (RTX)“, „Unterschiede zwischen Biologika“, „Update Tocilizumab (TCZ)“, „Biologikaregister“ und „BioReg“ versucht, über neue und aktuelle Entwicklungen in der Rheumatologie allgemein und der Rheumatologie in Österreich zu informieren und die Basis für ergänzende Diskussionen zu schaffen.

In der einführenden Sitzung wird über Antikörperbildung unter Biologika diskutiert. **Raimund Lunzer**, Graz, erläutert mögliche Konstrukte von „anti-drug antibodies“ (ADAbs; Antikörper gegen die Wirksubstanz). ADAbs können, müssen jedoch nicht zu einer Inaktivierung der Wirksubstanz und zu einem Wirkverlust führen. Es gibt keine genaue Korrelation zwischen dem Vorhandensein von ADAbs und dem Wirkverlust des Biologikums. Ein Wirkverlust kann multifaktorielle Ursachen haben. Derzeit stehen keine Marker zur Verfügung, welche eine gesicherte Vorhersage erlauben, ob ein Patient im Laufe einer Biologikatherapie ADAbs ausbilden wird. Kommerziell erhältliche Testsysteme zur Bestimmung von ADAbs stehen zwar zur Verfügung, die Sinnhaftigkeit ihres Einsatzes aber ist zu hinterfragen. Der Erfolg einer Biologikatherapie sollte im Hinblick auf das klinische Erscheinungsbild beurteilt werden und nicht auf der Basis von eventuell nachweisbaren Antikörpern.

Manfred Herold, Innsbruck, berichtet über die Entwicklung von antinukleären Antikörpern (ANA) unter Therapie mit TNF-Hemmern. Die Entwicklung von ANAs oder ein kontinuierlicher und deutlicher Anstieg in der ANA-Konzentration könnte Hinweis sein für die Entwicklung eines medikamenteninduzierten Lupus, dessen Symptome sich nach Absetzen des Medikaments wieder zurückbilden. Inzidenz und Anstieg von ANA-Titern unter Anti-TNF-Therapie sind bei Patienten mit verschiedenen Diagnosen vergleichbar, zwischen den verschiedenen TNF-Hemmern scheinen aber Unterschiede in der Häufigkeit der ANA-Bildung vorzuliegen.

Die 2. Sitzung war Rituximab (RTX) gewidmet. **Gert Hofer**, Wien, erläutert im ersten Vortrag den Unterschied zwischen Biologikum und Biosimilar. Die Herstellung eines Biopharmazeutikums ist außerordentlich komplex und Eigentum des Originalherstellers. Ein entscheidender Faktor zur Konsistenz und Qualität ist die sorgfältige Prozesskontrolle. In den regulatorischen Rahmenbedingungen der EMA bezüglich Biosimilar wird eine ähnliche klinische Effizienz und Sicherheit im Vergleich zum Original verlangt, nicht aber ein Patientenbenefit *per se*. Anschließend berichtet **Manfred Herold**, Innsbruck, anstelle des akut erkrankten Hans Peter Brezinsek, über

RTX bei Sklerodermie und anderen Autoimmunerkrankungen. Die gute Wirkung bei systemischer Sklerose wird mit Daten aus der Sklerodermiestudie in Graz belegt. Aus Innsbruck wird über eine Patientin mit jahrelangem Sjögren-Syndrom und schon lange fehlender Tränensekretion berichtet, die nach 4 Jahren Therapie mit RTX wieder zunehmenden Tränen- und Speichelfluss hat [1]. RTX ist inzwischen für die Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis zugelassen, was von **Malgorzata Brunner-Palka**, Innsbruck, berichtet wird. Es werden die beiden für die Zulassung entscheidenden Studien (RAVE und RITUXIMAS) vorgestellt. In der anschließenden Diskussion wird noch über Erfahrungen mit RTX, die unterschiedlichen Dosierungsschemata und die Frage nach Biosimilars gesprochen. In Europa ist aus verschiedenen Gründen (Patentschutz, Produktionsprobleme, EU-Zulassung, andere) ein Biosimilar nicht vor 2015 zu erwarten.

In der 3. Sitzung wird versucht, Unterschiede zwischen den einzelnen Biologika zu finden. **Manfred Herold**, Innsbruck (wieder anstelle des akut erkrankten Hans Peter Brezinsek), bringt gemischte Behandlungsvergleiche zwischen den am häufigsten verwendeten Biologika. An konkreten Beispielen wird darauf hingewiesen, dass ein Ergebnis immer in Relation zur Placebogruppe der Studie gesehen werden sollte. Einzelne Metaanalysen lassen unter bestimmten Bedingungen günstigere Ergebnisse für einen bestimmten Biologika-Typ vermuten. **Jeanette Wolf**, Wien, bringt einen Überblick über die verfügbaren Biologika und die Unterschiede in der Zulassung. **Burkhard Leeb**, Stockerau, schätzt die Verschreibungshäufigkeit einzelner Biologika aus den Aufzeichnungen in BioReg und zeigt, dass das Verteilungsmuster vergleichbar ist mit den Daten aus dem deutschen Register RABBIT. Auch gibt es aus BioReg eine Auswertung zu den häufigsten Nachverordnungen bei einem Wechsel des Biologikums. Zum Abschluss der Sitzung bringt **Bernhard Rintelen**, Stockerau, einen Fallbericht aus Stockerau von einer RA-Patientin mit multiplen, immer wiederkehrenden Rheumaknoten und dem eindrucksvollen Therapieerfolg auf RTX einschließlich Rückbildung und keiner Neubildung von Rheumaknoten [2].

Die 4. Sitzung beginnt **Karl Fenzl**, Wien, mit einer Übersicht über die vielfältige Wirkung von IL-6 (Titel der Präsentation: „IL-6 auf allen Wegen?“) und Überlegungen bezüglich klinischer Konsequenz einer IL-6-Blockade. Es werden mögliche Wirkmechanismen von IL-6 erläutert, sowohl über den klassischen Signalweg über den auf nur wenigen Zellen (Makrophagen, PMN, T-Zellen, Hepatozyten, Osteoklasten) exprimierten membranständigen Rezeptor als auch über den alternativen Signalweg über den löslichen IL-6-Rezeptor, auf dem auch das ubiquitär vorkommende Glukoprotein gp130 beteiligt ist. **Bernhard Rintelen**, Stockerau, erläutert die Wechselwirkung

gen von IL-6 auf Knochenumbau und Effekte einer IL-6 Blockade auf den Knochen. Unter Tocilizumab wurden bei Patienten mit erosiver rheumatoider Arthritis Heilungstendenzen von Erosionen beobachtet sowie eine Verminderung von Knochenumsatzmarkern und es zeigten sich Hinweise für einen Anstieg der Knochendichte.

Johann Hitzelhammer, Wien, berichtet über Erfahrungen von Tocilizumab bei Morbus Still. Für die Therapie gibt es keine kontrollierten Studien. In mehreren Fallberichten konnte aber eine gute Wirkung von Tocilizumab beobachtet werden. Für die juvenile Form des M. Still gibt es für Tocilizumab die offizielle Zulassung, derzeit aber noch nicht für die adulte Form. Zum Abschluss der Sitzung berichtet **Bernhard Rintelen**, Stockerau, über 2 Fälle mit ähnlicher Ausgangssymptomatik und hohen Entzündungszeichen, aber völlig unterschiedlichem Therapieerfolg auf Tocilizumab.

Die 5. Sitzung war dem Thema Biologikaregister gewidmet und wurde von **Burkhard Leeb**, Stockerau, mit einem Update über das österreichische Register BioReg eingeleitet. Zum Stichtag 31. März 2013 waren bereits nahezu 1200 Patienten (701 Patienten mit RA, 294 Patienten mit SpA und 193 Patienten mit PsA) dokumentiert. Seit Februar 2012 hat sich die Zahl der eingeschlossenen Patienten mehr als verdoppelt.

Die bisher vorliegenden Daten in BioReg sind mit Registerdaten aus anderen Ländern vergleichbar. Überraschend hoch aber und übereinstimmend mit anderen Registern ist in der Behandlung der RA der Anteil an Biologika-Monotherapie mit etwa 30 %. Einen Überblick über andere europäische Biologikaregister bringt **Rudolf Puchner**, Wels. Auszugsweise werden Daten aus dem British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR), dem deutschen Register für rheumatoide Arthritis (RABBIT), dem schwedischen Register (ARTIS), dem Schweizer Register (SCQM) und dem spanischen Register (BIOBADASER) gezeigt. Nationale Register sind für eine landesweite Qualitätskontrolle und Qualitätssicherung unumgänglich. Das österreichische Register BioReg ist in Aufbau und Struktur mit den großen europäischen Re-

gistern vergleichbar. Eine Besonderheit des österreichischen Registers ist die zusätzliche Einbeziehung von Patientendaten in Bezug auf Krankenstand, Arbeitsfähigkeit und Berentung. Ergänzt werden die Informationen über andere Register von **Raimund Lunzer**, Graz, durch weitere aktuelle und praxisrelevante Ergebnisse. Biologika in der Behandlung der RA verlängern das Leben, erhöhen die Lebensqualität, rechtfertigen die Behandlungskosten, führen zu einem Rückgang an Invalidität und zu einer Zunahme der Arbeitsfähigkeit.

In der letzten Sitzung wird noch einmal eingehend darüber diskutiert, was aus den BioReg-Daten ausgewertet werden könnte.

Wie in den vergangenen Jahren zeichnete sich das Wintersymposium wieder durch eine außergewöhnlich aktive Teilnahme aller Tagungsteilnehmer aus mit lebhaften Diskussionen und sachlich relevanten Beiträgen. Als Organisator des Wintersymposiums danke ich allen Teilnehmern (neben den oben erwähnten Referenten in alphabetischer Reihenfolge: Böttcher Elke, Wien; Bröll Johann, Wien; Eberl Gabriele, Baden; Gaugg Markus, Klagenfurt; Gruber Johann, Innsbruck; Halder Wolfgang, Hochzirl; Montag Karin, Innsbruck; Mur Erich, Innsbruck; Österbauer Andrea, Hochzirl; Steining Karin, Wien) für die sachkundige Diskussion und aktive Mitarbeit.

Literatur:

1. Lehner GF, Brunner-Palka M, Rettenbacher T, et al. Maintenance of rituximab treatment in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2014 [Epub ahead of print].

2. Sautner J, Rintelen B, Leeb BF. Rituximab as effective treatment in a case of severe subcutaneous nodulosis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1535-7.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold
Universitätsklinik für Innere Medizin VI
Rheumaambulanz & Rheumalabor
A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35
E-Mail: manfred.herold@i-med.ac.at, manfred.herold@uki.at

1 X TÄGLICH BEI OSTEOPENIE - OSTEOPOROSE

GRÜNE BOX
OP II KASSENFREI

CALCIDURAN®
ALS KAU- UND FILMTABLETTE:
DAS PERFEKTE DUO!

**800 I.E. VIT. D3
500 MG KALKIUM**

ÖGKM OSTEO GUIDE
Die App ist nur für
medizinisches
Personal verfügbar
und passwortgeschützt.
Passwort: „Osteoporose“

Available on the
App Store

Get it on
Google play

Alendris®
ALENDRONAT

**bei postmenopausaler
Osteoporose**

**das preiswerte
Alendronat
in der grünen Box***

MEDA
www.meda.at

Alendris 70mg
ALENDRONAT

Osteo Aktiv
FILMTABLETTE

MP/CD III-2014

Fachkurzinformation siehe Seite 46

MP/AL III-2014

Kongressbericht: Individualisierte Therapie rückt in den Vordergrund

S. Fisch

Rheumatische Erkrankungen können heute so gezielt wie nie zuvor behandelt werden

Gezielte Behandlungsansätze, der Einzug der Gender-Medizin und die aktualisierten EULAR-Guidelines standen im November im Mittelpunkt des Inflammation Summits 2013 in Wien. Die Frage nach der Impfung bei rheumatischen Erkrankungen und ob Sex oder Zeugungsfähigkeit auch ein Thema für den Rheumatologen sind, regte die Teilnehmer zu lebhaften Diskussionen an.

■ Die neuen EULAR-Guidelines

Mit den 2013 aktualisierten EULAR-Guidelines setzte sich **Priv.-Doz. Dr. Daniel Aletaha** von der Klinischen Abteilung für Rheumatologie an der MedUni Wien auseinander. Die Aktualisierung war notwendig geworden, weil in den vergangenen Jahren eine Vielzahl an neuen Daten zum Einsatz der Biologika, vor allem der Wirkmechanismen abseits der TNF- α -Blocker, gewonnen werden konnte. Zu den wichtigsten Prinzipien, wie sie sich in der Präambel der Guidelines finden, gehört die gemeinsame Entscheidung von Arzt und Patient, in welcher Weise die bestmögliche Therapie angewendet werden soll. „Sobald die Diagnose gesichert ist, muss mit der Therapie begonnen werden“, erläuterte Daniel Aletaha in seinem Vortrag. Das ultimative Ziel der Therapie muss dabei die Remission oder die „low disease activity“ (LDA) sein [1, 2]. „Dabei kann das Erreichen der LDA ausreichen, wenn die Symptome unter Kontrolle sind, keine weiteren Verschlechterungen auftreten und keine langfristigen Schäden zu befürchten sind“, fasst Aletaha die wichtigsten Punkte zusammen. Methotrexat (MTX) stellt nach wie vor den wichtigsten Bestandteil der Erstlinientherapie dar. „Kann MTX nicht gegeben werden, stehen Sulfasalazin oder Leflunomid zur Verfügung“, so Aletaha. Auch DMARD-Kombinationen sind möglich. Neu ist, dass alle biologischen Wirkmechanismen nach Versagen einer DMARD-Therapie gleichermaßen zur Anwendung kommen können. Aufgenommen wurde auch Tocilizumab, die Zulassung des oralen Januskinasemmers wurde in Europa allerdings nicht erteilt [2].

■ TNF-Blocker bei juveniler Arthritis (JIA)

Mit dem Einsatz von TNF-Blockern bei verschiedenen Formen der juvenilen Arthritis befasste sich **Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Emminger** von der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, MedUni Wien. „Wir können die unterschiedlichen Formen der juvenilen Arthritis heute wesentlich besser behandeln als noch vor einigen Jahren. Das verdanken wir nicht nur dem MTX, sondern auch den Biologika, insbesondere Etanercept, das seit 2000 zur Behandlung der JIA zugelassen ist; dazu existieren auch die meisten Daten“, resümierte Emminger.

Im Kindesalter dominiert die Rheumafaktor- (RF-) negative oder die oligoartikulär-persistierende Arthritis [3]. Zur Behandlung kommen MTX und Biologika infrage. Reicht die Gabe von MTX allein nicht aus, sollte relativ rasch mit einer Biologikatherapie begonnen werden. Es konnte gezeigt werden, dass eine LDA oder Remission eher erreicht wird, wenn ein Biologikum früher als 2 Jahre nach Beginn der Erkrankung zur Therapie hinzugefügt wird, als bei späterer Zugabe [4]. Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Emminger konnte in bisher noch nicht publizierten Auswertungen zur JIA-Behandlung in Österreich zeigen, dass eine Remission oder LDA unter Etanercept im Mittel nach 5 Monaten erreicht wird. Bei knapp 40 % der Patienten hält die Remission an. Die Verträglichkeit ist gut. Bis dato wurde auch nach 8 Jahren Behandlungsdauer weder eine erhöhte Anzahl von Infektionen noch von Malignomen oder Lymphomen beobachtet [5].

■ Antinukleäre Antikörper unter Anti-TNF-Therapie

Zum Thema der Entwicklung von antinukleären Antikörpern (ANA) unter Biologikatherapie sprach **Univ.-Prof. Dr. Manfred Herold**, IV. Universitätsklinik für Innere Medizin, MedUni Innsbruck, im Rahmen des Inflammation Summits. Rund 30 % aller Patienten unter Biologikatherapie entwickeln ANA. Dies stellt allerdings keine Kontraindikation für eine Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit TNF- α -Blockern dar. „ANA bilden sich meist nach etwa 3–8 Monaten Behandlung – dies hat keine Konsequenzen auf den weiteren Behandlungsverlauf“, berichtete Herold [6]. In einer bisher nicht publizierten Studie der MedUni Innsbruck konnte die Forschungsgruppe von Prof. Herold beobachten, dass sich unter Etanercept – im Gegensatz zu bisher publizierten Daten – im Vergleich zu den monoklonalen TNF- α -Antikörpern – weniger ANA entwickeln.

Die bisherige Datenlage zu diesem Thema weist große Unterschiede hinsichtlich der ANA-Raten auf. Je nach zugrunde liegender Erkrankung, Medikation und dem individuellen ANA-Level vor Behandlungsstart variieren die Raten von unter 10 bis über 80 % [6–9]. Einig ist man sich hingegen, dass die Entwicklung von ANA keine Kontraindikation für eine Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit TNF- α -Blockern darstellt und nicht mit Wirkverlust oder Nebenwirkungen in Zusammenhang steht.

■ Ultraschall bei Psoriasis-Arthritis

„Zunehmend wird der Ultraschall (US) nicht nur als diagnostisches Tool, sondern auch zum Therapiemonitoring bei Psoriasis-Arthritis eingesetzt“, erläuterte in seinem Vortrag **Dr. Rusmir Husic** von der Universitätsklinik für Innere Medizin,

MedUni Graz. Den Grundstein dieser Entwicklung bildet die Vergleichbarkeit von US-Befunden mit bisher validierten klinischen und bildgebenden Methoden.

In einer Studie der Grazer Universitätsklinik für Innere Medizin wurde nun die Korrelation zwischen US und verschiedenen Instrumenten zur Erfassung der Krankheitsaktivität an 70 Patienten mit Psoriasis-Arthritis verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass Tendosynovitis, Enthesitis und Persynovitis mit klinischen Scores nur unzureichend erfasst werden können. Die Patienten in Remission oder mit „minimal disease activity“ (MDA) zeigten trotzdem eine sonographisch verifizierte Aktivität. Weitere Studien sollen eine einfache und sinnvolle Umsetzung der Ultraschall-Untersuchung im Therapieverlauf für die Praxis erforschen [10].

■ Ankylosierende Spondylitis und Morbus Still

Wenn bei ankylosierender Spondylitis das Ansprechen einer Behandlung mit mindestens 2 nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) über eine Dauer von 4 Wochen unzureichend ist, sollten nach den geltenden Richtlinien TNF- α -Inhibitoren verordnet werden. In ihrem Vortrag stellte **OÄ Dr. Valerie Nell-Duxneuner** eine Studie vor, die die Versorgungslage österreichischer Patienten mit ankylosierender Spondylitis auf Basis von Daten der Krankenversicherungsanstalten aus dem Jahr 2007 untersucht hat [11]. Gescreent wurden 5,4 Millionen Österreicher. In die Auswertung kamen jene Patienten mit der Diagnose einer ankylosierenden Spondylitis, die einen oder mehrere TNF- α -Blockern erhalten haben. „Es wurden 694 Patienten detektiert“, erläuterte Nell-Duxneuner. „Bei einer Prävalenz von 0,1 % entspricht dies einer Versorgung von etwa jedem 8. Patienten mit einem TNF- α -Blocker.“ Es zeigte sich weiters, dass das „drug survival“ über 2 Jahre für Etanercept mit 0,83 die höchste Rate aufwies. Insgesamt wurde von Etanercept innerhalb des ersten Jahres am wenigsten oft auf einen anderen TNF- α -Blocker umgestellt [11].

Einen interessanten Fall zur Diskussion um rechtzeitige und entsprechende Therapie stellte **Prim. Priv.-Doz. Dr. Burkhard Leeb**, Leiter des Rheumazentrums am Krankenhaus Stockerau, vor. „Morbus Still ist eine seltene, aber durchaus vorhandene Differenzialdiagnose bei Polyarthritiden des Erwachsenen“, erläuterte der Rheumaexperte.

■ Rheuma trifft Knochen

Die enge Vergesellschaftung von Osteoporose und Rheuma zeigten **OÄ Dr. Maya Thun** vom Wiener Wilhelminenspital und **Priv.-Doz. Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer** von der Universitätsklinik für Innere Medizin, MedUni Graz, in ihren Vorträgen eindrucksvoll. So gilt die rheumatoide Arthritis als expliziter Risikofaktor für Osteoporose. „Verursacht wird dies durch die Aktivierung von Immunzellen und die Freisetzung von Interleukinen – hier vor allem TNF- α –, die zur Aktivierung der Osteoklasten und zur Ausschaltung der Osteoblasten führt“, so Thun. In Zukunft könnte die Kombinationsbehandlung mit TNF- α -Inhibitoren plus Anti-Scleros-

tin-Antikörpern eine vielversprechende Therapieoption sein. Erste Tierversuchsstudien zeigen, dass sich unter dieser Behandlung die trabekuläre Knochendichte eindeutig erhöht, die Knorpeldicke verbessert wird und sich Knochenerosionen vermindern [12]. „Allerdings“, so Fahrleitner-Pammer in ihrem Vortrag, „ermöglicht der Blick auf die Knochendichteveränderung nicht, alle Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko zu identifizieren.“ FRAX stellt gerade für Rheumatologen ein geeignetes Tool zur Identifizierung dieser Patienten dar.

■ Die Gretchenfrage: Impfen bei rheumatischen Erkrankungen?

Die Frage nach Impfungen vor einer TNF-Blocker-Therapie beschäftigt Ärzte ebenso wie Patienten. **Univ.-Prof. Dr. Marcus Köller** vom SMZ Sophienspital in Wien versuchte, darauf Antworten zu geben. So zeigt etwa die Datenlage zur Influenza-Impfung unter TNF- α -Inhibitor-Behandlung, dass bei dieser Patientengruppe durch die Biologikatherapie das Immunsystem in Mitleidenschaft gezogen ist. Beispielsweise ist die Zahl der aktivierten B-Zellen, die die Immunantwort auf die Impfung generieren, etwas vermindert. Auch die Serokonversion bei Patienten unter Biologikatherapie ist geringer als in der gesunden Vergleichsgruppe [13, 14]. Dennoch sprach sich Köller für eine Influenza-Impfung von Patienten mit immunsuppressiver Therapie aus. „Die Komplikationen, die im Falle einer akuten Influenza auftreten können, sind schwerwiegend“, so Köller [15]. „Immunsuppressiva können auch die Wirksamkeit der Pneumokokkenimpfung auf unterschiedliche Weise beeinflussen“, zitierte Prof. Köller eine Studie an 149 RA-Patienten. In dieser Studie zeigten TNF- α -Blocker keine Auswirkung auf die Immunantwort der 2 untersuchten Serotypen. Wurden die TNF- α -Blocker allerdings gemeinsam mit Methotrexat verabreicht oder erhielten die Patienten MTX alleine, zeigte sich eine solche Beeinträchtigung [16]. Eine befriedigende Erklärung für dieses Faktum existiert bislang nicht.

Grundsätzlich sollte bei allen Patienten vor Beginn einer Biologikatherapie der Impfstatus erhoben werden. Bei unregelmäßigen oder langen Impfintervallen oder bei Erstimpfung im Alter sollte der Impferfolg mittels Bestimmung des Antikörpertiters bei Hepatitis B, Tetanus, FSME, Tollwut und Diphtherie überprüft werden. Für alle anderen impfpräventablen Erkrankungen ist die Erhebung des Antikörperstatus nur in Ausnahmefällen sinnvoll [17]. Trotzdem führt das Thema nach wie vor immer wieder zu Diskussionen und wird auch weiterhin im Fokus des Therapiemanagements stehen.

■ Sex und rheumatologische Erkrankungen

Dieses eher selten diskutierte, dennoch für die betroffenen Patienten sehr wichtige Thema stellte **Univ.-Prof. Dr. Michaela Bayerle-Eder** vom AKH Wien vor: Zwar gaben in einer Umfrage 90 % der befragten Rheumatologen an, dass das Thema Sexualität wichtig sei, allerdings sprechen 71 % der Befragten das Thema nie oder nur selten tatsächlich an [18].

Für eine wirkungsvolle und offene Kommunikation zwischen Arzt und Patient schlägt Bayerle-Eder das PLISSIT-Modell

vor [19]. Das Modell wurde vom amerikanischen Psychologen Jack Annon entwickelt und umfasst 4 Säulen: Erlaubnis (Permission), begrenzte Information (Limited Information), detaillierte Vorschläge (Specific Suggestions), intensive Therapie (Intensive Therapy). „Fragen Sie Ihre Patienten, ob es ihnen mit ihrer Sexualität gut geht“, forderte Bayerle-Eder. „Sie signalisieren damit Ihr Interesse auch an diesem Aspekt des Lebens Ihrer Patienten.“ Studien zufolge leiden zwischen 70 und 94 % aller Frauen mit rheumatoider Arthritis unter Beeinträchtigungen der Sexualfunktion [20]. Liegt zudem eine Depression vor, muss beachtet werden, dass fast alle Antidepressiva Lustlosigkeit verursachen. Auch Männer mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis sind häufig von Sexualstörungen betroffen. In einer Umfrage konnte gezeigt werden, dass etwa 48 % der männlichen RA-Patienten und sogar 81 % der Sklerodermie-Patienten unter erektilen Dysfunktionen leiden [21].

■ Gendering in der Rheumatologie

Gender-Medizin spielt auch in Diagnose und Behandlung von Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises eine zunehmend wichtigere Rolle. An rheumatoider Arthritis erkranken mehr Frauen. „Interessant ist, dass die Schmerzwahrnehmung bei Frauen anders ist als bei Männern“, erläuterte **OÄ Dr. Theresa Kapral**, Leiterin der Rheumaambulanz am SMZ Sophienspital in Wien. Als weiteres Beispiel für die Wichtigkeit des „Gender-Blicks“ auf die Patienten beschrieb Kapral die ankylosierende Spondylitis und plädierte für eine höhere Aufmerksamkeit gegenüber der Genderproblematik gerade in der Rheumatologie: „Diese Erkrankung wird allgemein eher Männern zugeordnet, dabei erkranken Frauen und Männer im Verhältnis 1:2.“ Der Geschlechtsunterschied ist also wesentlich kleiner als bislang angenommen.

■ Fazit

Die Veranstaltung hat einmal mehr gezeigt, wie umfassend der Themenkreis der rheumatischen Erkrankungen ist und dass auch über den Tellerrand geschaut werden muss, um allen Patienten eine bestmögliche Betreuung zukommen zu lassen. In der heutigen Praxis trifft der moderne Rheumatologe seine Entscheidungen im Sinne eines ganzheitlichen Patientenmanagements mit seinen Patienten gemeinsam und genau das zeichnet ihn aus.

Text: Sabine Fisch

Literatur:

- Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, et al.; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 823–7.
- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2013 [Epub ahead of print].
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al.; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004; 31: 390–2.
- Horneff G, Foeldvari I, Minden K, et al. Zehn Jahre Erfahrung im deutschen JIA-Etanercept Register. *arthritis + rheuma* 2011; 31: 334–42.
- Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al.; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 1496–504.
- Benucci M, Saviola G, Meacci F, et al. No correlations between the development of specific IgA and IgM antibodies against anti-TNF blocking agents, disease activity and adverse side reactions in patients with rheumatoid arthritis. *Open Rheumatol J* 2013; 7: 75–80.
- Kiss LS, Lovasz BD, Golovics PA, et al. Levels of anti-double-stranded DNA but not antinuclear antibodies are associated with treatment efficacy and adverse outcomes in Crohn's disease patients treated with anti-TNF α . *J Gastrointest Liver Dis* 2013; 22: 135–40.
- Beigel F, Schnitzler F, Paul Laubender R, et al. Formation of antinuclear and double-strand DNA antibodies and frequency of lupus-like syndrome in anti-TNF- α antibody-treated patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 91–8.
- Caramaschi P, Bambara LM, Pieropan S, et al. Anti-TNF α blockers, autoantibodies and autoimmune diseases. *Joint Bone Spine* 2009; 76: 333–42.
- Husic R, Gretler J, Felber A, et al. Disparity between ultrasound and clinical findings in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013 [Epub ahead of print].
- Nell-Duxneuner V, Schroeder Y, Reichardt B, et al. The use of TNF-inhibitors in ankylosing spondylitis in Austria from 2007 to 2009 – a retrospective analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50: 867–72.
- Chen XX, Baum W, Dwyer D, et al. Sclerostin inhibition reverses systemic, periarticular and local bone loss in arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1732–6.
- França IL, Ribeiro AC, Aikawa NE, et al. TNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 2091–8.
- Kobie JJ, Zheng B, Bryk P, et al. Decreased influenza-specific B cell responses in rheumatoid arthritis patients treated with anti-tumor necrosis factor. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R209.
- Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, et al. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13: 158.
- Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, et al. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 106–11.
- Thalhammer F, Wenisch C, Burgmann H, et al. Impfen im Alter. *ÖÄZ* 2008; (Suppl. November).
- Helland Y, Garratt A, Kjekshus I, et al. Current practice and barriers to the management of sexual issues in rheumatology: results of a survey of health professionals. *Scand J Rheumatol* 2013; 42: 20–6.
- McInnes RA. Chronic illness and sexuality. *Med J Aust* 2003; 179: 263–6.
- Aras H, Aras B, Icgasioglu A, et al. Sexual dysfunction in women with rheumatoid arthritis. *Med Glas (Zenica)* 2013; 10: 327–31.
- Hong P, Pope JE, Ouimet JM, et al. Erectile dysfunction associated with scleroderma: a case-control study of men with scleroderma and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 508–13.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria GmbH
A-1210 Wien, Floridsdorfer Hauptstraße 1
E-Mail: inflammatory.austria@pfizer.com
Internet: www.pfizer.at

Pharma-News

Neuer Wirkansatz: UC-II (natives Kollagen) bei entzündlichen Gelenkserkrankungen

Schmerz- und Entzündungshemmung durch orale Toleranz

Erstmalig gibt es in Österreich mit Mobiflex®, einem diätetischen Lebensmittel, einen komplett neuen Wirkansatz bei entzündlichen Gelenkserkrankungen.

Mobiflex® enthält UC-II, ein natürliches Kollagenkonzentrat mit 25 % nativem Typ-II-Kollagen. UC-II hemmt die Freisetzung knorpelzerstörender Kollagenase durch Deaktivierung kollagenspezifischer T-Zellen. Nach dem Prinzip der oralen Toleranz [1] wird durch die Gabe von UC-II das darmassoziierte Lymphgewebe an das körpereigene Kollagen gewöhnt und dadurch die fehlerhafte Immunreaktion im Gelenk zurückgeschraubt. Da UC-II nicht in den Blutkreislauf gelangt, treten keine Nebeneffekte und allergischen Reaktionen auf [2].

Entscheidend für die Auslösung der oralen Toleranz ist der Erhalt der speziellen Dreifachhelixstruktur von Kollagen

Dies gewährleistet das patentierte, nicht-enzymatische Herstellungsverfahren von UC-II in Mobiflex® aus Hühnerknor-

peln. Der Strukturerhalt ist wichtig für die Epitoperkennung in den Peyerschen Platten und den entsprechenden modulierenden Effekt auf das Immunsystem. Dieser Effekt ist nicht für denaturiertes/herkömmliches Kollagen bekannt.

Mobiflex® wurde bei Patienten mit Gonarthrose untersucht. Die Vergleichsgruppe erhielt Glukosamin/Chondroitinsulfat [3]. Im Vergleich zum Ausgangswert verringerte UC-II signifikant

- Gelenkschmerzen und Gelenkschmerzen (WOMAC-Index) um 33 %,
- Schmerz (VAS-Score) um 40 % und
- Schmerz während Alltagsaktivitäten (Lequesne-Index) um 20 %.

Mobiflex® ist zur diätetischen Behandlung von entzündlichen Gelenkserkrankungen unter ärztlicher Aufsicht einsetzbar:

- Vermindert Schmerzen und Schwellungen klinisch nachweisbar schon nach 30 Tagen [3]
- Erhöht die Mobilität und Flexibilität der Gelenke [3]
- Nur eine kleine Filmtablette täglich
- Keine Nebeneffekte und allergischen Reaktionen bekannt [2]



Mobiflex®-Filmtabletten sind zu 30 Stück (Monatspackung) oder 60 Stück exklusiv in öffentlichen Apotheken erhältlich.

Literatur:

1. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory disease: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res* 2002; 22: 101–10.
2. Burdock Group. Dossier in support of the Generally Recognized As Safe (GRAS) status of UC-II® as a food ingredient. Internal data, 2009.
3. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci* 2009; 6: 312–21.

Weitere Informationen:

STADA Arzneimittel GmbH
Dr. med. Gabriele Hartl
1190 Wien, Muthgasse 36
Tel.: 01/367 85 850
E-Mail: hartl@stada.at

Entgeltliche Einschaltung

Impressum

Offizielles Organ der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels

Herausgeber:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch,
Krankenhaus der Barmherzigen
Schwestern, II. Med. Abteilung,
A-1060 Wien, Stumpergasse 13,
Tel. 01/59988-2104, Fax 01/59988-4041
E-Mail: Heinrich.Resch@bhs.at

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10
Internet: www.kup.at/mineralstoffwechsel

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Creativstudio Fohler
A-2380 Perchtoldsdorf.

Druck: Demczuk Fairdrucker Ges.m.b.H.,
A-3002 Purkersdorf, Wintergasse 52.

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf
P.b.b. 02Z031108M

Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4x im Jahr.

Abonnement: bei 4 Ausgaben im Jahr
Euro 36,- inkl. Porto + MwSt.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magne-tonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benützt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur Leichter Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 39:

Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen, Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche enthält 10 mg/25 mg Etanercept, eine Fertigspritze enthält 25 mg/50 mg Etanercept, ein Fertigpen enthält 50 mg Etanercept. Liste der sonstigen Bestandteile: *Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung & Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* Pulver: Mannitol (E421), Sucrose und Trometamol. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. *Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen:* Sucrose, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** *Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen:* Rheumatoide Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), Morbus Bechterew (Spondylitis ankylosans), Plaque-Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. *Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:* juvenile idiopathische Arthritis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. (Detaillierte Angaben hierzu sind der Fachinformation zu entnehmen). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Sepsis oder Risiko einer Sepsis. Eine Behandlung mit Enbrel sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha- (TNF- α -) Inhibitoren. **ATC-Code:** L04AB01. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Stand der Information: Oktober 2013

Fachkurzinformation zum Inserat auf Seite 41:

Calciduran Vit. D3 500 mg/800 I.E. – Kautabletten/Calciduran Vit. D3 500 mg/800 I.E. – Filmtabletten: Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Film- bzw. Kautablette enthält Calciumcarbonat entsprechend 500 mg Calcium und 800 I.E. (20 Mikrogramm) Colecalciferol (Vitamin D3). **Sonstige Bestandteile: Kautablette:** 200 mg Glukose, 1,8 mg Saccharose. **Filmtablette:** 1,8 mg Saccharose. Liste der sonstigen Bestandteile: Kautablette: sprühgetrocknete Glukose, Magnesiumstearat, Natriumcitrat, Xylitol, All-rac- α -Tocopherol, Gummi arabicum, Natriumdodecylsulfat, mittelkettige Triglyceride, Stärkenatriumoctenylsuccinat(E1450), Silicumdioxid, kristallines Natriumascorbat. Filmtablette: Tablettenkern: Maltodextrin, Croscarmellose-Natrium, hochdisperses wasserfreies Silicumdioxid, Magnesiumstearat. Colecalciferol-Konzentrat: All-rac- α -Tocopherol, mittelkettige Triglyceride, Stärkenatriumoctenylsuccinat(E1450), Silicumdioxid, Natriumascorbat. Film: Hypromellose, Macrogol, Paraffin. **Anwendungsgebiete:** Vorbeugung und Behandlung von Vitamin-D- und Calcium-Mangelzuständen bei älteren Menschen. Ergänzende Vitamin-D- und Calcium-Behandlung bei Osteoporosepatienten, für die ein Risiko von Vitamin-D- und Calcium-Mangelzuständen besteht. **Gegenanzeigen:** Krankheitszustände, die Hypercalcämie oder Hypercalciurie zur Folge haben. Nephrolithiasis, Nephrocalcinose, Hypervitaminose D, schwere Nierenfunktionsstörungen, Überempfindlichkeit gegen Calciumcarbonat oder Colecalciferol, Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Meda Pharma GmbH, 1110 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Alendris 70 mg einmal wöchentlich Filmtabletten. Zusammensetzung (Arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge):** Jede Filmtablette enthält 91,35 mg Natriumalendronat-Trihydrat entsprechend 70 mg Alendronsäure. Als Hilfsstoffe Mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Hochdisperses Silicumdioxid wasserfrei, Natriumstearylummarat, Opadry 20A28569 (Hydroxypropylmethylcellulose 2910 und Talkum). **Anwendungsgebiete:** Zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose. Alendris reduziert das Risiko für Wirbel- und Hüftfrakturen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Alendronat oder einen der sonstigen Bestandteile. Erkrankungen des Ösophagus und andere Faktoren, die eine Entleerung der Speiseröhre verzögern, wie Strikturen oder Achalasie. Unvermögen, 30 Minuten lang zu stehen oder aufrecht zu sitzen. Hypokalzämie. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Bisphosphonate, zur Behandlung von Knochenerkrankungen. **ATC-Code:** M05B A04. **Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmens:** Meda Pharma GmbH, Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Angaben über Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkung mit anderen Mitteln, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekte entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

Fachkurzinformation zum Inserat auf der 4. Umschlagseite:

MabThera® 100 mg (10 mg/ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung/MabThera® 500 mg (10 mg/ml) Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jeder Milliliter enthält 10 mg Rituximab. Jede Durchstechflasche zum einmaligen Gebrauch enthält 100 mg/500 mg Rituximab. Rituximab ist ein gentechnisch hergestellter monoklonaler chimärer Antikörper (Maus/Mensch), ein glykosyliertes Immunglobulin. Seine konstanten Bereiche bestehen aus humanem IgG₁, die variablen Bereiche aus murinen leichten und schweren Kettensequenzen. Der Antikörper wird in einer Zellkultur aus Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt und durch Affinitäts- und Ionenaustauscher-Chromatographie gereinigt, einschließlich spezifischer Schritte zur Virusinaktivierung und -entfernung. **Anwendungsgebiete:** MabThera wird bei Erwachsenen für die folgenden Anwendungsgebiete angewendet: Non-Hodgkin-Lymphom (NHL): MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt. Eine MabThera Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben. MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben. MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffus großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP- (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon) Chemotherapie angezeigt. Chronische lymphatische Leukämie (CLL): MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nicht vorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor- (TNF) Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Es konnte gezeigt werden, dass MabThera in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren Gelenkschädigung vermindert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert. Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis: MabThera in Kombination mit Glucocorticoiden wird angewendet zur Induktion einer Remission bei erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA). **Gegenanzeigen:** Gegenanzeigen beim Non-Hodgkin-Lymphom und bei der chronischen lymphatischen Leukämie: – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Maus-Proteine. – Aktive, schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr. **Gegenanzeigen bei rheumatoider Arthritis, Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopischer Polyangiitis:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen Maus-Proteine. – Aktive, schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). – Patienten mit stark geschwächter Immunabwehr. – Schwere Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse IV) oder schwere, unkontrollierte Herzerkrankungen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Stand der Information: November 2013

UPDATE REFRESHER KONGRESS 2014

ALLGEMEINMEDIZIN	UPDATE REFRESHER	07. – 10. Mai 2014
INNERE MEDIZIN	UPDATE REFRESHER	06. – 10. Mai 2014
DIABETES	UPDATE REFRESHER	06. – 07. Mai 2014
RHEUMATOLOGIE	UPDATE REFRESHER	08. – 09. Mai 2014
EKG KURS	UPDATE REFRESHER	10. Mai 2014

Veranstaltungsort

Aula der Wissenschaften Wien

Information / Anmeldung

Tel.: 02252 263 263 10

Fax: 02252 263 263 40

info@fomf.at | www.fomf.at



FORUM
FÜR MEDIZINISCHE
FORTBILDUNG



POSITIVE
RESULTS

POSITIVE
RESULTS

Elisabeth N TNF-IR

RF +



and/or

Anti-CCP +



MabThera® - Die erste Wahl
für seropositive PatientInnen
nach dem ersten TNF Inhibitor

MABTHERA®
RITUXIMAB
B CELL THERAPY. SEROPOSITIVE RESULTS.