

Journal für  
**Mineralstoffwechsel**

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Renale Knochenerkrankungen**

Mayer G

*Journal für Mineralstoffwechsel &*

*Muskuloskeletale Erkrankungen*

*2008; 15 (1), 26-30*

**Homepage:**

**[www.kup.at/  
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit  
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica  
[www.kup.at/mineralstoffwechsel](http://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

P. b. b. G 2022031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre  
ertragreiche grüne Oase in  
Ihrem Zuhause oder in Ihrer  
Praxis**

**Mehr als nur eine Dekoration:**

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,  
Kräuter und auch Ihr Gemüse  
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller  
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz  
ohne grünen Daumen?

**Dann sind Sie hier richtig**



# Renale Knochenkrankungen

G. Mayer

**Kurzfassung:** Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels sind bei fast allen Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen anzutreffen. Pathogenetisch spielt eine Neigung zur Phosphatretention bei einer Reduktion der glomerulären Filtrationsrate die zentrale Rolle. Neben typischen, aber sehr variablen Veränderungen der Knochenstruktur (renale Osteo-

pathie) besteht auch eine sehr enge Assoziation zwischen diesen Störungen und dem massiv erhöhten kardiovaskulären Risiko der Patienten.

**Abstract: Renal Bone Diseases.** Mineral and bone disorders are universally found in patients with chronic renal diseases. The tendency to phosphate retention

caused by a reduction in glomerular filtration rate is the key event in the pathogenesis. In recent years in addition to the typical, although variable alterations in bone morphology (renal osteodystrophy) a close association has been described between these disorders and the massively increased cardiovascular risk of the patients. **J Miner Stoffwechs 2008; 15 (1): 26–30.**

## ■ Einleitung

Erkrankungen des Knochens, die primär auf Störungen des Phosphathaushaltes und den daraus resultierenden Veränderungen der Kalzium-, Vitamin-D- und Phosphatonin- bzw. Parathormon- (PTH-) Homöostase basieren, sind bei (fast) allen Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen anzutreffen [1–3]. Der Begriff „renale Osteodystrophie“ sollte nur mehr verwendet werden, um klar definierte morphologische, histopathologisch fassbare Veränderungen zu beschreiben (wie z. B. Störungen des Knochenumsatzes, des Mineralisationsgrades oder des Knochenvolumens). Der Ausdruck „Störung des Mineral- und Knochenstoffwechsels bei chronischen Nierenerkrankungen“ ist breiter und umfasst zusätzlich neben Laboranomalien auch jene Veränderungen, die zwar außerhalb des Skelettsystems angetroffen werden, aber dieselbe pathophysiologische Grundlage wie die renale Osteodystrophie haben [4]. Gerade diese haben in den letzten Jahren ganz besondere Beachtung gefunden, da bei Niereninsuffizienz eine sehr starke Assoziation zwischen der Knochenhomöostase, extraossären (und hier vor allem vaskulären) Verkalkungen und dem massiv erhöhten kardiovaskulären Risiko der Patienten beschrieben wurde [5–8].

Primär können bei renaler Osteodystrophie typische Läsionen unterschieden werden:

- Die *Osteitis fibrosa cystica* ist Ausdruck des sekundären oder tertiären Hyperparathyreoidismus (HPTH) und durch einen massiv erhöhten Knochenumsatz gekennzeichnet.
- Die *Osteomalazie* geht mit einem verminderten und verlangsamten Knochenumsatz einher, zusätzlich nimmt das Volumen des nicht mineralisierten Knochens zu. In der Pathogenese spielt die Ablagerung von Aluminium, welches früher vor allem während der Dialyse über das Dialysat, seit der Einführung von Wasseraufbereitungsanlagen aber hauptsächlich über gastrointestinale Phosphatbinder oder Antazida zugeführt wird, eine wichtige Rolle.
- Zumindest bei Dialysepatienten ist derzeit die *adynamische Knochenkrankung* die häufigste Störung, da vor allem Diabetiker und ältere Patienten (also jene Gruppen, die in den letzten Jahren vermehrt in ein Nierenersatztherapieprogramm aufgenommen wurden) dazu neigen. Auch hier ist der Knochenumsatz, allerdings auch die

Osteoidbildung reduziert, wofür aber im Gegensatz zur Osteomalazie hauptsächlich eine zu starke Suppression der Nebenschilddrüsenaktivität durch Vitamin-D-Präparate, kalziumhaltige gastrointestinale Phosphatbinder sowie eine hohe Kalziumkonzentration im Dialysat oder Kalziummimetika verantwortlich sind. Es muss jedoch erwähnt werden, dass auch bei Patienten mit relativ hohen PTH-Werten adynamische Knochenkrankungen beschrieben wurden [9] – ein deutlicher Hinweis dafür, dass Laborparameter leider nicht zur exakten Differenzialdiagnose der verschiedenen Formen der renalen Osteodystrophie geeignet sind.

- Die *β-2-Mikroglobulin-Amyloidose* findet sich fast nur bei Langzeitdialysepatienten. Durch die Ablagerung dieses Proteins entstehen überwiegend Knochenzysten.
- Das klinische Bild ist vor allem deshalb kompliziert, weil bei einem Patienten gleichzeitig auch mehrere Veränderungen angetroffen werden können (*gemischte Osteodystrophie*).

Wie bereits erwähnt, hat während der letzten Jahre die Prävalenz der Osteitis fibrosa cystica weltweit kontinuierlich ab-, jene der adynamischen Knochenkrankung aber zugenommen. Allerdings gibt es deutliche regionale Unterschiede, welche wahrscheinlich auf variable genetische Prädispositionen, aber auch unterschiedliche Therapieschemata zurückzuführen sind. In einer asiatischen Studie fand sich bei 41 % der Patienten in einer Knochenbiopsie eine adynamische Erkrankung [10], eine europäische Untersuchung fand hingegen jeweils 20 % adynamische Erkrankungen und Osteitis fibrosa, aber einen relativ höheren Anteil an Patienten mit gemischter Störung [11].

Symptome wie Knochenbrüche oder Schmerzen treten meist erst bei Patienten an der Dialyse auf [1], die Knochenkrankung selbst beginnt jedoch schon in früheren Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (Abb. 1). Daher ist es notwendig, die Pathogenese der Störungen des Phosphat-, Kalzium-, Vitamin-D- und Phosphatonin- bzw. PTH-Haushaltes bei chronischer Nierenerkrankung zu verstehen.

## ■ Phosphat-, Kalzium-, Vitamin-D- und Phosphatonin- bzw. Parathormonhaushalt bei chronischer Niereninsuffizienz

### Pathophysiologie

Die Tendenz zur Phosphatretention bei einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR) dürfte das zentrale Element

**Korrespondenzadresse:** Univ.-Prof. Dr. Gert Mayer, Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-Mail: gert.mayer@i-med.ac.at

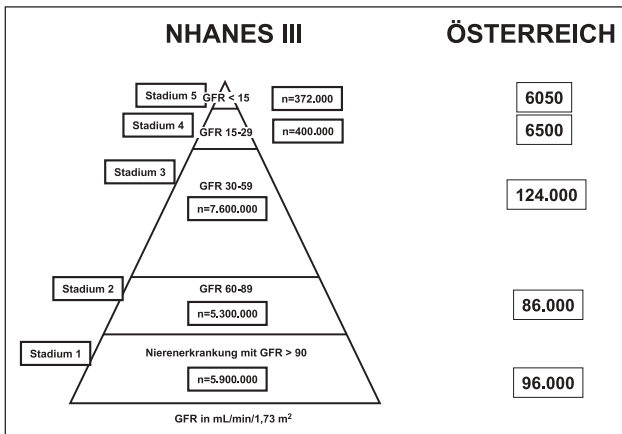


Abbildung 1: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz und Prävalenz 2003 (mod. nach [12, 13]).

in der Pathogenese der Knochenkrankung sein [3]. Um eine Hyperphosphatämie zu verhindern, werden vermehrt Substanzen produziert, welche die Aktivität des Natrium-Phosphat-Rücktransporters im proximalen Tubulussystem reduzieren; die fraktionelle Phosphatelimination (also jener Anteil des glomerulär filtrierten Phosphats, der ausgeschieden wird) steigt pro Nephron von 10–20 % auf bis zu 80 %. Neben PTH spielen dabei auch andere Faktoren (sogenannte Phosphatonine, wie z. B. der Fibroblast Growth Factor 23) eine wesentliche Rolle, da im Tierexperiment bei Niereninsuffizienz selbst nach vorhergehender totaler Parathyreoidektomie die fraktionelle Phosphatelimination zunimmt [14, 15]. Eine Einschränkung der Phosphatzufuhr in diesem frühen Stadium verhindert nicht nur die Entwicklung des HPTH, sondern normalisiert auch den ebenfalls frühzeitig gestörten Vitamin-D-Haushalt (*vide infra*) [16].

Diese aus der Sicht des Mineralstoffwechsels durchaus sinnvollen frühen Veränderungen treten also auf, lange bevor eine Hyperphosphatämie beobachtet werden kann. Wodurch der Anstieg des PTH bzw. der Phosphatonine jedoch genau vermittelt wird, ist bis heute umstritten. Es wurden mehrere Theorien entwickelt, tatsächlich ist die Pathogenese wahrscheinlich multifaktoriell.

- Lange Zeit war man der Ansicht, dass die Bildung von Kalzium-Phosphat-Komplexen bei Hyperphosphatämie zur Hypokalziämie und damit zur PTH-Sekretion führt. Gegen diese Theorie sprechen nicht nur die zumindest in den frühen Stadien der Erkrankung normalen Serumkonzentrationen von Phosphat und vor allem auch Kalzium, sondern auch und ganz besonders, dass eine erhöhte Kalziumzufuhr die PTH-Werte nicht senkt [17].
- Einige Autoren haben daher postuliert, dass eine Störung des Kalzium-sensing-Rezeptors der Nebenschilddrüse vorliegt [18]. Dieser steuert das umgekehrt proportionale Verhältnis zwischen Serumkalzium- und Serum-PTH-Spiegel. In den frühen Stadien der Niereninsuffizienz dürfte dieser Mechanismus allerdings weniger eine Rolle spielen als später, wenn der länger persistierende HPTH auch zu strukturellen Veränderungen im Nebenschilddrüsengewebe geführt hat. Aus einer initial diffusen entwickelt sich eine noduläre Hyperplasie, letztendlich entstehen autono-

me Adenome (tertiärer HPTH). Tatsächlich nimmt bereits bei nodulärer Hyperplasie die Dichte der Kalzium-sensing-Rezeptoren an der Zelloberfläche ab, wodurch der „set point“ (also jener Serumkalziumwert, bei dem die sekretorische Aktivität der Nebenschilddrüsenzelle unterdrückt wird) zu höheren Werten hin verschoben wird, ohne dass sich notwendigerweise auch die Rezeptorfunktion per se verändert [19–22]. Die Verfügbarkeit von Medikamenten, die in diesen Regelkreis eingreifen (Kalzium-sensing-Rezeptor-Agonisten wie z. B. Cinacalcet), haben unser Verständnis und die Möglichkeit zu intervenieren wesentlich erweitert [23, 24].

- In frühen Stadien der Nierenerkrankung könnte eine erhöhte Phosphatkonzentration in der Tubulusflüssigkeit die 1-Hydroxylierung und damit renale Aktivierung von 25-Hydroxy-Vitamin D hemmen; darüber hinaus sind aber auch andere Urämietoxine, wie z. B. Harnsäure, die Inhibitoren der Umwandlung von Calcidiol in Calcitriol [25, 26]. So normalisierte bei einer allerdings sehr kleinen Gruppe von Dialysepatienten Allopurinol die Vitamin-D-Konzentration im Serum, ohne die Kalzium-, Phosphat- oder PTH-Werte zu verändern [26]. Kurzfristig ist es sinnvoll, bei Phosphatretention die Bildung von aktivem Vitamin D zu unterdrücken, da dieses die gastrointestinale Phosphataufnahme erleichtert. Da gleichzeitig allerdings die Kalziumaufnahme im Gastrointestinaltrakt und die PTH-vermittelte, aber bis zu einem gewissen Ausmaß Vitamin-D-abhängige Kalziumresorption aus dem Knochen nachlassen, entwickelt sich eine Neigung zur Hypokalziämie, der längerfristig nur durch höhere PTH-Werte entgegengewirkt werden kann. Unabhängig davon hat aktives Vitamin D an der Nebenschilddrüse auch eine direkte supprimierende Wirkung. Auch dieser Regelkreis ist allerdings bei chronischer Niereninsuffizienz nicht mehr intakt, da „physiologische“ Vitamin-D-Konzentrationen nicht mehr in der Lage sind, die PTH-Sekretion zu reduzieren, was u. a. auf eine reduzierte Dichte von Vitamin-D-Rezeptoren am Nebenschilddrüsengewebe, und hier wiederum vor allem in Gebieten der nodulären Hyperplasie oder Adenomen, zurückzuführen ist [27, 28]. Zumindest in Tierexperimenten konnte dies aber auch schon bei früher Niereninsuffizienz gezeigt werden [25]. Die niedrigen Calcitriolspiegel dürften per se zum Verlust von Rezeptoren beitragen, da die Gabe von hohen Dosen von aktivem Vitamin D die Rezeptorzahl wieder normalisiert [29], obwohl wahrscheinlich auch andere Urämietoxine die Rezeptorsynthese und die Bindung des Vitamin-D-Vitamin-D-Rezeptorkomplexes an das Vitamin-D-responsive Element im Zellkern reduzieren [30]. Die Serumspiegel von Calcitriol sind bei Patienten im Stadium IV der Nierenerkrankung fast obligat reduziert, niedere Werte wurden aber auch schon bei GFR-Werten unter 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> beschrieben [31–33], wobei auch die Phosphatonine die Vitamin-D-Aktivierung hemmen. Selbst „normale“ Calcitriolwerte in späteren Stadien sind jedoch streng genommen nicht physiologisch, da bei HPTH eigentlich die Calcitriolsynthese gesteigert sein sollte. Trotzdem können hohen Dosen von aktivem Vitamin D die Serum-PTH-Spiegel senken [34]. Diese Maßnahme ist allerdings nur dann sinnvoll, wenn nicht gleichzeitig über die verstärkte Aufnahme aus dem Darm die Phosphatbelas-

derung des Körpers zunimmt, da dies wiederum per se die PTH-Sekretion fördert (*vide infra*). Sicher indiziert ist aber eine ausreichende Zufuhr von Vitamin-D-Vorstufen, da ein Mangel derselben die Calcitriolspiegel weiter senkt. Diese Maßnahme ist auch relativ sicher, da zumindest bei noch ausreichend erhaltener Nierenmasse nur so viel Aktivierung stattfindet wie „(patho)physiologischerweise“ notwendig.

- d) Auch die Phosphatretenion per se reduziert die Dichte der Vitamin-D-Rezeptoren an der Parathyreoidea und/oder fördert so die PTH-Synthese bzw. Sekretion. Bei chronisch niereninsuffizienten Ratten sanken unter einer phosphatreduzierten Diät die PTH-Spiegel von 130 auf 35 pg/ml, das Wachstum der Nebenschilddrüse wurde ohne Änderung der Serumkalzium- oder Calcitriolspiegel ebenfalls reduziert [35]. Möglicherweise nimmt die posttranskriptionelle Stabilität der PTH-mRNA unter Phosphatrektion ab [36]. *Vice versa* wurden bei Dialysepatienten in einer Studie durch Zugabe von Phosphat zum Dialysat die Serumphosphatwerte kurzfristig angehoben, was ohne Veränderung der Serumkalzium- oder Vitamin-D-Spiegel den HPTH verstärkte [37]. In Kultur sezernieren Parathyreoideazellen mehr Hormon, wenn das Medium phosphatreich ist [38].

Da der HPTH die renale Phosphatelimination fördert, ist er primär eigentlich sehr gut geeignet, der Hyperphosphatämie entgegenzuwirken. Spätestens im Stadium IV der Nierenerkrankung wandelt sich aber das Bild, da dann die phosphaturische Wirkung, die erzielt werden kann, voll ausgeschöpft ist. Da PTH aber trotz der zu diesem Zeitpunkt bestehenden Resistenz des Skelettsystems neben Kalzium auch Phosphat aus dem Knochen freisetzt, trägt der HPTH sogar zur Verschlechterung der Serumphosphatwerte bei, womit ein *Circulus vitiosus* geschlossen wird.

Möglicherweise tragen aber auch andere Faktoren, wie die metabolische Azidose [18, 39], Störungen im Vitamin-K-Haushalt [40], eine Strontiumakkumulation [41] und/oder ein Mangel an „bone morphogenic protein“ 7 [42], zur Pathogenese der renalen Osteodystrophie bei.

### Diagnostik und Therapie

In den letzten Jahren wurde den Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels bei chronischen Nierenerkrankungen vor allem bei Patienten im Stadium V der Nierenerkrankung große Beachtung geschenkt, weil in epidemiologischen Studien eine starke Assoziation zwischen (vor allem) der Hyperphosphatämie und der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität beschrieben wurde. Auch wenn derzeit noch unklar ist, ob dies auch für Patienten mit früheren Stadien der Niereninsuffizienz gilt, ist die Bedeutung für die Genese der Knochenkrankung unbestritten. Bei insgesamt eher dürftiger Datenlage hat die Amerikanische Gesellschaft für Nephrologie in ihren Richtlinien bei Patienten ab einer GFR unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eine regelmäßige Kontrolle der Serum-PTH-, Kalzium- und Phosphatwerte empfohlen [2]. Die Frequenz sollte an das Stadium der Erkrankung angepasst werden (einmal jährlich im Stadium III, alle 3 Monate im Stadium IV und monatlich im Stadium V). Diese Empfehlung nimmt darauf Rücksicht, dass

üblicherweise spätestens ab Stadium III der Erkrankung die intakten PTH-Werte im Serum über den Normalbereich hinaus ansteigen. Die Serumphosphatwerte im Stadium III und IV sollen zwischen 0,87 und 1,48 mmol/l liegen. Bei Patienten mit Phosphatwerten über 1,48 mmol/l oder Parathormonspiegeln über dem entsprechenden Zielbereich (Stadium III: Intakt-PTH 35–70, Stadium IV: 70–110, Stadium 5: 150–300 pmol/l) ist eine Reduktion der Phosphatzufuhr und evt. auch eine Therapie mit gastrointestinalen Phosphatbindern indiziert. Sollten dafür kalziumhaltige Präparate verwendet werden, muss die Dosis so gewählt werden, dass keine Hyperkalzämie entsteht. Die Tatsache, dass bei Niereninsuffizienz höhere PTH-Werte als in der Normalbevölkerung angestrebt werden, wird mit der Resistenz des Skelettsystems gegenüber PTH begründet. Im Stadium III und IV einer Nierenerkrankung sollten auch die 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegel gemessen werden. Wenn diese unter 30 ng/ml sinken, wird unter Kontrolle der Kalzium- und Phosphatwerte eine Substitution empfohlen (Zielwerte für Kalzium < 2,54 und Phosphat < 1,49 mmol/l). Calcitriol ist die Therapie der Wahl für Patienten mit HPTH, aber normalen Calcidiol-, Phosphat- und Kalziumserumwerten. Kontrollen der Elektrolytkonzentrationen sollten dann alle 4 Wochen über 3 Monate, jene der PTH-Werte alle 3 Monate über ein halbes Jahr durchgeführt werden.

### ■ Pathologie und Diagnostik der renalen Osteodystrophie

Der Goldstandard in der Differenzialdiagnostik der renalen Osteodystrophie ist nach wie vor die Biopsie [43], da sowohl serologische Marker wie auch bildgebende Verfahren keine ausreichende Sensitivität und/oder Spezifität aufweisen. Die routinemäßige Aufarbeitung der Biopsie beinhaltet eine Trichrom- und/oder Villanuovafärbung, um das Osteoid und den verkalkten Knochen darzustellen. Vor einer Biopsie sollte im Abstand von 21 Tagen jeweils für 3 Tage ein Tetrazyklin verabreicht werden, um die Mineralisation entsprechend quantifizieren zu können; Aluminiumablagerungen erscheinen nach Aurintrikarboxylsäurefärbung als rotes Band. Der normale Knochen besteht zu weniger als 25 % aus Osteoid, welches zu ca. 40 % von reifen Osteoblasten umgeben ist. Zeichen der Knochenresorption finden sich bei weniger als 7 % der Oberfläche und weniger als 2 % sind von Osteoklasten bedeckt.

Bei der Osteitis fibrosa ist sowohl die Zahl der Osteoblasten als auch jene der Osteoklasten erhöht, das Osteoid scheint vermehrt und es finden sich viele Resorptionslakunen. Die Mineralisation ist verstärkt, aber qualitativ normal.

Bei der Osteomalazie ist das Osteoidvolumen erhöht, die Osteoblasten- und Osteoklastenzahl reduziert, die Tetrazyklinmarkierung zeigt eine insuffiziente Mineralisation.

Auch bei der adynamischen Erkrankung findet sich eine Reduktion der Knochenformation und der -resorption, im Gegensatz zur Osteomalazie ist das Osteoid jedoch eher vermindert.

Das lichtmikroskopische Bild der gemischten Osteodystrophie ist jenem der Osteitis fibrosa nicht unähnlich, allerdings ist das Osteoidvolumen stärker vermehrt. Der wesentliche Un-

terschied ist der hier ebenfalls anzutreffende Defekt der Mineralisation.

Derzeit wird versucht, durch eine neue Klassifizierung die Einteilung der renalen Osteodystrophie etwas verständlicher zu machen. Das sogenannte TMV-System [4] basiert auf der Quantifizierung von 3 Komponenten:

- T wie „turnover“: Dieser wird als nieder, normal oder hoch beschrieben.
- M wie „mineralization“: Diese wird als normal oder abnormal eingeschätzt.
- V wie „volume“: Auch hier erfolgt die Einteilung in nieder, normal oder hoch.

Nach wie vor ist es jedoch notwendig, für eine exakte Diagnose eine Biopsie durchzuführen. Viele der in der Normalbevölkerung sehr aussagekräftigen Marker des Knochenstoffwechsels werden renal eliminiert und sind daher bei Niereninsuffizienz unbrauchbar. Selbst die Messung von Parathormon wurde in den letzten Jahren kritisiert, da die unterschiedlichen angebotenen Assays sehr variabel verschiedene Abbaufragmente mitefassen und so um bis zu 100 % unterschiedliche Werte liefern [44, 45]. Da klinische Leitlinien jedoch je nach Stadium der Niereninsuffizienz teilweise relativ eng begrenzte Zielwerte fordern, ist dieser Umstand ein schwerwiegendes Problem. Man sollte derzeit vor allem darauf achten, dass der jeweils verwendete Assay Werte liefert, die jenen der sogenannten „first generation“, auf denen die Leitlinien basieren, nahekommen. Die Wertigkeit neuer Tests, die aktive und inaktive, teilweise sogar wahrscheinlich inhibitorische PTH-Fragmente getrennt erfassen, ist derzeit noch unklar [46]. Unabhängig davon ist jedoch die Korrelation zwischen den PTH-Serumwerten und der Knochenhistologie sehr schwach. Wohl werden sehr hohe Spiegel (über 450 pg/ml) eher bei Osteitis fibrosa oder gemischter Osteodystrophie gefunden, mäßig erhöhte Werte (und diese finden sich bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten) lassen jedoch keinerlei Rückschluss zu [47, 48]. Werte unter 100 pg/ml deuten auf eine adynamische Erkrankung hin, das Frakturrisiko nimmt aber bereits bei Werten unter 200 pg/ml zu [49]. Neben der PTH-Bestimmung besitzt auch die Messung der alkalischen Phosphatase (und hier wenn möglich der knochenspezifischen Subform) noch eine gewisse Bedeutung [50].

Bildgebende Verfahren können Hinweise für das Vorliegen eines HPTH liefern (z. B. subperiostale Resorptionen), Looser'sche Umbauzonen sind ein Hinweis für eine schwere Osteomalazie. Ob die Messung der Knochendichte bei niereninsuffizienten Patienten überhaupt eine zusätzliche Information liefert, ist hingegen völlig unklar. Am besten korreliert noch die Dichte am distalen Radius mit dem Frakturrisiko [51–53].

Aus diesen Überlegungen heraus wird derzeit empfohlen, eine Biopsie zumindest dann durchzuführen, wenn eine der folgenden klinischen Konstellationen vorliegt:

- Patient mit Symptomen, bei denen aufgrund niedriger PTH-Werte (unter 100 pg/ml) eine adynamische Knochenkrankung vermutet wird
- Verdacht auf das Vorliegen einer Aluminiumosteopathie und die geplante Durchführung einer Deferoxamintherapie oder Parathyreoidektomie

- Symptomatische Patienten oder Patienten mit unklarer Hyperkalzämie oder massiv erhöhter alkalischer Phosphatase mit PTH-Werten zwischen 100 und 450 pg/ml
- Patienten mit Frakturen bei minimalem oder fehlendem Trauma
- Patienten mit rasch progredienter extraossärer (z. B. vaskulärer) Verkalkung
- Therapie mit Bisphosphonaten

#### Literatur:

1. Hruska KA, Teitelbaum SL. Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 166–74.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl 3): S1–201.
3. Martin KJ, Gonzalez EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 875–85.
4. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945–53.
5. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga L, Jaar BG, Fink NE, Coresh J, Klag MJ, Powe NR. Changes in serum calcium, phosphate, and PTH and the risk of death in incident dialysis patients: a longitudinal study. *Kidney Int* 2006; 70: 351–7.
6. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, Sherrard DJ, Andress DL. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520–8.
7. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Block GA, Muntner P. Pulse wave velocity is inversely related to vertebral bone density in hemodialysis patients. *Hypertension* 2007; 49: 1278–84.
8. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. 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.
9. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, Chon Y, Gales B, Segre GV, Salusky IB. Development of adynamic bone disease in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 1994; 46: 1160–6.
10. Changsirikulchai S, Domrongkitchai P, Sirikulchayanonta V, Ongphiphadhanakul B, Kunkitti N, Stitchantrakul W, Radienahamed P. Renal osteodystrophy in Ramathibodi Hospital: histomorphometry and clinical correlation. *J Med Assoc Thai* 2000; 83: 1223–32.
11. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, Hutchinson A, Freemont TJ, Sulkova S, Swanepoel C, Pejanovic S, Djukanovic L, Balducci A, Coen G, Sulowicz W, Ferreira A, Torres A, Curcic S, Popovic M, Dimkovic N, De Broe ME. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003; 85: S73–8.
12. St Peter WL, Schoolwerth AC, McGowan T, McClellan WM. Chronic kidney disease: issues and establishing programs and clinics for improved patient outcomes. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 903–24.
13. www.nephro.at
14. Rubinger D, Wald H, Popovtzer MM. 25-hydroxycholecalciferol and 1,25-dihydroxycholecalciferol enhances phosphaturia in rats with reduced renal mass. *Mineral Electrolyte Metabol* 1990; 16: 348–54.
15. Bielez B. Emerging role of phosphatonin in mineral homeostasis and its derangements. *Europ J Clin Invest* 2006; 36 (Suppl 2): 34–42.
16. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC Jr. Effect of dietary phosphate on circulating concentrations on 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest* 1984; 73: 1580–9.
17. Llach F, Massry SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 601–6.
18. Silver J, Levi R. Cellular and molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 2005; 63: 119–26.
19. Indridason OS, Heath H III, Khosla S, Yohay DA, Quarles LD. Non-suppressible parathyroid hormone secretion is related to gland size in uremic secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1996; 50: 1663–71.
20. Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, Drüeke TB. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997; 51: 328–36.
21. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, Chihara K, Kobayashi A, Kitazawa S, Maeda S, Kitazawa R. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000; 58: 1980–6.
22. Canadillas S, Canalejo A, Santamaria R, Rodríguez ME, Estepa JC, Martín-Malo A, Bravo J, Ramos B, Aguilera-Tejero E, Rodríguez M, Almadén Y. Calcium-sensing receptor expression and parathyroid hormone secretion in hyperplastic parathyroid glands from humans. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2190–7.
23. Strippoli GF, Tong A, Palmer SC, Elder G, Craig JC. Calcimimetics for secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD006254.
24. Shahapuni I, Monge M, Oprisiu R, Mazouz H, Westeel PF, Morinière P, Massy S, Choukroun G, Fournier A. Drug insight: renal indications of calcimimetics. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 316–25.
25. Hsu CH, Patel SR, Young EW, Vanholder R. The biological action of calcitriol in renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 605–12.
26. Vanholder R, Patel S, Hsu CH. Effect of uric acid on plasma levels of 1,25(OH)2D in renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1035–8.

27. Drüeke TB. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1995; 48: 259–72.
28. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92: 1436–43.
29. Denda M, Finch J, Brown AJ, Nishii Y, Kubodera N, Slatopolsky E. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and 22-oxacalcitriol prevent the decrease in vitamin D receptor content in the parathyroid glands of uremic rats. *Kidney Int* 1996; 50: 34–9.
30. Patel SR, Ke HQ, Vanholder R, Koenig RJ, Hsu CH. Inhibition of calcitriol receptor binding to vitamin D response elements by uremic toxins. *J Clin Invest* 1995; 96: 50–9.
31. Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE, Padalino PK, Cushner HM, Copley JB. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int* 1992; 41: 161–5.
32. Wilson L, Felsenfeld A, Drezner M, Llach F. Altered divalent ion metabolism in early renal failure: Role of 1,25(OH)<sub>2</sub>D. *Kidney Int* 1985; 27: 565–73.
33. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31–8.
34. Slatopolsky E, Weerts C, Thielan J, Horst R, Harter H, Martin KJ. Marked suppression of secondary hyperparathyroidism by intravenous administration of 1,25-dihydroxycholecalciferol in uremic patients. *J Clin Invest* 1984; 74: 2136–43.
35. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, MacDonald PN, Brown AJ. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest* 1996; 97: 2534–40.
36. Naveh-Many T, Rahamimov R, Liuni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphorus, and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96: 1786–93.
37. Fine A, Cox D, Fontaine B. Elevation of serum phosphate levels affects parathyroid hormone levels in only 50 % of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1947–53.
38. Almaden Y, Hernandez A, Torregrosa V, Canalejo A, Sabate L, Fernandez Cruz L, Campistol JM, Torres A, Rodriguez M. High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1845–52.
39. Bushinsky DA. The contribution of acidosis to renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1995; 47: 1816–32.
40. Knapen MH, Hamulyak K, Vermeer C. The effect of vitamin K supplementation on circulating osteocalcin (bone Gla protein) and urinary calcium excretion. *Ann Intern Med* 1989; 111: 1001–5.
41. Cohen-Solal M. Strontium overload and toxicity: impact on renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 2): 30–4.
42. Gonzalez EA, Lund RJ, Martin KJ, McCartney JE, Mehrdad Tondravi M, Kuber Sampath T, Hruska KA. Treatment of a murine model of high-turnover renal osteodystrophy by exogenous BMP-7. *Kidney Int* 2002; 61: 1322–31.
43. Gal-Moscovici A, Popovtzer MM. New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol* 2005; 63: 284–9.
44. Torres PU. The need for reliable serum parathyroid hormone measurements. *Kidney Int* 2006; 70: 240–3.
45. Cantor T, Yang Z, Caraiani N, Ilamathi E. Lack of comparability of intact parathyroid hormone measurements among commercial assays for end-stage renal disease patients: implication for treatment decisions. *Clin Chem* 2006; 52: 1771–6.
46. Fehr T, Garzoni D, Staub T, Binet I, Wüthrich RP. Measurement of PTH fragments for assessment of renal bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29: 175–81.
47. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, Coen GM, Fukagawa M, Langman C, Malluche H, McCarthy JT, Massry SG, Mehls O, Salusky IB, Silver JM, Smogorzewski MT, Slatopolsky EM, McCann L. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 558–65.
48. Quarles LD, Lobaugh B, Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid-mediated osseous abnormalities in uremia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 145–50.
49. 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.
50. Sprague SM. The role of the bone biopsy in the diagnosis of renal osteodystrophy [editorial]. *Semin Dial* 2000; 13: 152–5.
51. Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, Shiomi T, Nakai M, Hattori S. 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.
52. Urena P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, de Vernejoul MC. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2325–31.
53. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 674–81.

# Mitteilungen aus der Redaktion

## Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

## Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)