

**Diplomarbeit**

**Knochengesundheit bei dialysepflichtiger  
Niereninsuffizienz**

eingereicht von

**Christina Müller**

Geburtsdatum.: 03.04.1990

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin**

**klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel**

unter der Anleitung von

**Univ.-Ass.Priv.-Doz.Dr.med.univ. Astrid Fahrleitner-Pammer**

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 30. April 2014*

*Christina Müller*

## **Danksagungen**

Hiermit möchte ich mich bei allen lieben Menschen bedanken, die mich während des  
Medizinstudiums unterstützt haben.

Vielen Dank an Frau Dr. Astrid Fahrleitner-Pammer und Herrn Dr. Peter Krisper für die  
Betreuung dieser Diplomarbeit.

Ein herzliches Dankeschön an meine Familie für die liebevolle und großzügige  
Unterstützung, durch die ihr mir dieses Studium ermöglicht habt.

Und last but not least bedanke ich mich bei allen lieb gewonnenen Freunden, die das  
Studium für mich zu einer unvergesslichen Zeit gemacht haben. Ich werde die vielen  
schönen Erinnerungen immer in Ehren halten.

Vielen Dank!

## **Zusammenfassung**

**Hintergrund:** Die chronische Niereninsuffizienz ist ein weltweites Gesundheitsproblem. Eine häufige Komplikation ist die Störung des Mineral- und Knochenstoffwechsels. Die Folgen sind ein erhöhtes Risiko für Frakturen und kardiovaskuläre Erkrankungen, eine gesteigerte Morbidität und Mortalität und eine Verschlechterung der Lebensqualität. Im Zuge dieser Studie wird der Knochenstoffwechsel von chronischen DialysepatientInnen am LKH-Universitätsklinikum Graz evaluiert. Außerdem soll die Aussagekraft der Knochendichtemessung bei DialysepatientInnen bewertet werden.

**Methoden:** Die Knochendichte wird mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) gemessen. Es werden verschiedene Parameter wie Alter, Geschlecht, Ursache des Nierenversagens, Zeit an der Dialyse und Anzahl der Nierentransplantationen erhoben und die Serumkonzentrationen von Calcium, Phosphat, Parathormon und Vitamin D bestimmt. Es wird erfasst, ob Medikamente wie Calcimimetika, Vitamin-D-Präparate oder Phosphatbinder eingenommen werden. Alle PatientInnen werden bezüglich Frakturen und Knochenschmerzen befragt.

**Ergebnisse:** Die Frakturprävalenz in diesem Patientenkollektiv beträgt 23,5%. Die Frakturinzidenz steht mit niedrigen Knochendichtewerten am ultradistalen Radius und am gesamten Radius im Zusammenhang. Je nach Messpunkt besteht bei 65,2% bis 82,0% der PatientInnen eine Osteopenie oder Osteoporose. Eine reduzierte Knochendichte ist mit der Dialysedauer und einem niedrigen BMI assoziiert. Knochenschmerzen bestehen bei 31,4% der StudienteilnehmerInnen. Sie sind signifikant mit einer verringerten Knochendichte am Radius assoziiert ( $p=0,001$ ), es besteht jedoch kein signifikanter Zusammenhang mit Frakturen.

**Conclusio:** Die Knochendichtemessung am Radius eignet sich zur Bestimmung des Frakturrisikos von DialysepatientInnen. Knochenschmerzen sind mit niedrigen Knochendichtewerten am Radius assoziiert und können somit als frühes Warnzeichen für den Knochenabbau interpretiert werden.

**Stichworte:** chronische Niereninsuffizienz; Frakturprävalenz; Knochendichtemessung; Knochenschmerzen;

## **Abstract**

**Background:** Chronic kidney disease is a worldwide health issue. Very common complications of chronic kidney disease are changes in mineral and bone metabolism leading to fractures, cardiovascular diseases, increased morbidity and mortality and a decreased quality of life. This study aims to evaluate the bone metabolism in dialysis patients at the university hospital Graz. Furthermore the clinical relevance of DXA-scans in these patients will be assessed.

**Methods:** The bone density is measured by a DXA-scan. Several parameters like age, sex, cause of kidney failure, time on dialysis therapy, number of kidney transplantations as well as biochemical markers such as calcium, phosphate, parathormone and vitamin D are collected. It is documented whether the patients are on calcimimetics, vitamin D or phosphate binders. All patients are interviewed regarding musculoskeletal pain and fractures.

**Results:** The prevalence of fractures in this population is 23.5% and associated with low bone density at the ultradistal radius and the total radius. Depending on the skeletal region analysed, 65.2% to 82% of the patients reveal either an osteopenia or an osteoporosis. Reduced bone density is related to the time on dialysis and a low body mass index. 31.4% of the dialysis patients suffer from musculoskeletal pain which is associated with a low bone density at the radius ( $p=0,001$ ) but not with bone fractures.

**Conclusion:** According to our findings DXA-scans of the radius are suitable for predicting fracture risk in dialysis patients. Musculoskeletal pain is associated with low bone density and may be an early predictor for fracture risk.

**Key words:** chronic kidney disease; fractures; bone density; musculoskeletal pain;

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis .....	v
Abkürzungen .....	ix
Abbildungsverzeichnis .....	x
Tabellenverzeichnis .....	xi
1 Einleitung .....	1
1.1 Epidemiologie und Problemstellung.....	1
1.2 Definitionen .....	2
1.2.1 Renale Osteopathie .....	2
1.2.2 Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) .....	2
1.2.3 Chronische Niereninsuffizienz .....	3
1.3 Mineral- und Knochenstoffwechsel.....	3
1.3.1 Knochen.....	3
1.3.2 Calcium.....	4
1.3.3 Phosphat .....	4
1.3.4 Vitamin D .....	4
1.3.5 Parathormon (PTH) .....	5
1.3.6 Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) .....	5
1.4 CKD-MBD Pathogenese.....	5
1.5 CKD-MBD Klinik .....	6
1.6 CKD-MBD Diagnostik .....	7
1.6.1 Biochemische Parameter .....	7
1.6.2 Knochenbiopsie .....	10

1.6.3	Bildgebende Verfahren.....	11
1.7	CKD-MBD Therapie .....	13
1.7.1	Hyperphosphatämie .....	13
1.7.2	Hypercalcämie .....	14
1.7.3	Hypocalcämie .....	14
1.7.4	Hyperparathyreoidismus.....	15
1.7.5	Vitamin-D-Mangel .....	15
2	Material und Methoden .....	16
2.1	Patientenkollektiv .....	16
2.2	Ethikvotum.....	16
2.3	Variablen.....	16
2.3.1	Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI (Body Mass Index) .....	16
2.3.2	Grunderkrankung.....	16
2.3.3	Art der Dialyse .....	16
2.3.4	Dialysedauer .....	17
2.3.5	Nierentransplantationen.....	17
2.3.6	Knochenschmerzen.....	17
2.3.7	Frakturen.....	17
2.3.8	Dual-Röntgen-Absorptiometrie .....	17
2.3.9	Biochemische Parameter .....	18
2.4	Medikamente .....	22
2.4.1	Vitamin D-Substitution .....	22
2.4.2	Calcimimetikum .....	22
2.4.3	Phosphatbinder .....	22
2.5	Statistik .....	22
3	Ergebnisse.....	23

3.1	Patientenkollektiv .....	23
3.2	Grunderkrankungen .....	23
3.3	Frakturen und Knochenschmerzen .....	24
3.4	Liegen die biochemischen Parameter der DialysepatientInnen innerhalb des empfohlenen Bereichs?.....	24
3.4.1	Calcium.....	24
3.4.2	Phosphat .....	24
3.4.3	Parathormon (PTH) .....	25
3.4.4	Alkalische Phosphatase .....	25
3.4.5	Vitamin D .....	25
3.5	Wie viele DialysepatientInnen nehmen Vitamin D-Präparate, ein Calcimimetikum oder Phosphatbinder ein?.....	26
3.6	Ergebnisse der Knochendichtemessung.....	26
3.7	Unterschiede zwischen den Geschlechtern.....	28
3.8	Unterschiede zwischen PatientInnen mit Hämodialyse und mit Peritonealdialyse	29
3.9	Die Rolle des Alters .....	31
3.10	Dialysezeit und Knochendichte.....	32
3.11	Nimmt die Häufigkeit von Frakturen und Knochenschmerzen mit der Dialysedauer zu?.....	34
3.12	BMI und Knochendichte .....	34
3.13	Sind die Knochendichtewerte mit Frakturen oder Knochenschmerzen assoziiert? Gibt es Unterschiede zwischen den Messpunkten? .....	36
3.13.1	Messpunkt LWS .....	36
3.13.2	Messpunkt Femur (Neck) .....	37
3.13.3	Messpunkt Hüfte (Total Hip) .....	37
3.13.4	Messpunkt ultradistaler Radius (Radius_UD).....	37

3.13.5	Messpunkt distales Radiusdrittel (Radius_33%).....	38
3.13.6	Messpunkt gesamter Radius (Radius_ges).....	38
3.14	Korreliert die Knochendichte mit biochemischen Parametern?.....	39
3.14.1	PTH.....	39
3.14.2	Alkalische Phosphatase .....	41
3.14.3	Calcium, Phosphat, Vitamin D .....	43
3.15	Gibt es einen Zusammenhang zwischen biochemischen Parametern und anamnestisch erhobenen Frakturen oder Knochenschmerzen?.....	45
3.16	Ist eine Nierentransplantation ein Risikofaktor für Frakturen und Knochenschmerzen?.....	45
4	Diskussion .....	45
4.1	Patientenkollektiv .....	45
4.2	Grunderkrankungen .....	46
4.3	Biochemische Parameter.....	46
4.4	Medikamente .....	48
4.5	Knochenschmerzen.....	48
4.6	Frakturen.....	49
4.7	Knochendichtemessung mit Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) .....	50
5	Conclusio.....	53
6	Literaturverzeichnis.....	54

## Abkürzungen

abs	absolut, Absolutwert
AP	Alkalische Phosphatase
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23
ges	gesamt
GGT, Gamma-GT	$\gamma$ -Glutamyltransferase
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
PD	Peritonealdialyse
PTH	Parathormon
UD	ultradistal

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 3.1 Patientenübersicht.	23
Abbildung 3.2 Laborwerte im Normbereich.	25

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1.1 Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (13).	3
Tabelle 1.2 DXA Sensitivität Spezifität (48).	12
Tabelle 2.1 DXA-Messwerte.	18
Tabelle 3.1 Grunderkrankungen.	23
Tabelle 3.2 Medikamente.	26
Tabelle 3.3 Knochendichtemessung.	26
Tabelle 3.5 Geschlecht.	28
Tabelle 3.6 Hämodialyse versus Peritonealdialyse.	29
Tabelle 3.7 Alter.	31
Tabelle 3.8 Dialysezeit.	32
Tabelle 3.9 BMI.	34
Tabelle 3.10 Knochendichte LWS.	36
Tabelle 3.11 Knochendichte Neck.	37
Tabelle 3.12 Knochendichte Total Hip.	37
Tabelle 3.13 Knochendichte Radius UD.	38
Tabelle 3.14 Knochendichte Radius 33%.	38
Tabelle 3.15 Knochendichte Radius ges.	38
Tabelle 3.16 Parathormon.	39
Tabelle 3.17 alkalische Phosphatase.	41
Tabelle 3.18 Calcium, Phosphat, Vitamin D.	43
Tabelle 4.1 Referenzwerte (5, 6).	47

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Problemstellung

Die chronische Niereninsuffizienz ist ein weltweites Gesundheitsproblem (1). Schätzungen zufolge gibt es mehr als eine Million Menschen, die eine Nierenersatztherapie benötigen. Die jährlichen Kosten dafür belaufen sich auf über 72 Milliarden US\$ (2). In Europa beträgt die Inzidenz der dialysepflichtigen Niereninsuffizienz 12 pro 100 000 Einwohner, die Prävalenz liegt bei 64 pro 100 000. Die Mortalitätsrate in diesem Patientenkollektiv wird mit 10,4% (3) bis 15,6% (4) angegeben, während sie in der Gesamtbevölkerung laut dem europäischen Gesundheitsbericht 2012 der WHO bei 0,8% liegt (5). In Europa beträgt das mittlere Alter der DialysepatientInnen rund 60 Jahre. 47,1% sind über 65 und 57,6% sind männlichen Geschlechts. Im Durchschnitt verbringen die PatientInnen etwa fünf Jahre an der Hämodialyse (4). Die Transplantationsrate in Deutschland beträgt 4,3 pro 100 Patientenjahre (6).

Eine häufige Komplikation der chronischen Niereninsuffizienz ist die Störung des Mineral- und Knochenstoffwechsels (7). Eine ungarische Studie zeigt, dass etwa 38% der DialysepatientInnen betroffen sind (8). Die Folgen sind ein erhöhtes Risiko für Frakturen und kardiovaskuläre Erkrankungen, eine gesteigerte Morbidität und Mortalität und eine Verschlechterung der Lebensqualität (9,10).

Im Zuge dieser Studie soll der Knochenstoffwechsel von chronischen DialysepatientInnen am LKH-Universitätsklinikum Graz evaluiert werden. Dazu werden Knochendichtemessungen mit Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) durchgeführt und Parameter wie Alter, Geschlecht, Ursache des Nierenversagens, Zeit an der Dialyse und Anzahl der Nierentransplantationen erhoben. Laborparameter wie Calcium, Phosphat, Parathormon und Vitamin D und eine Therapie mit Calcimimetika, Vitamin-D-Präparaten oder Phosphatbindern werden erfasst. Alle PatientInnen werden bezüglich Frakturen und Knochenschmerzen befragt.

Die gesammelten Werte und Informationen werden statistisch ausgewertet. Folgende Fragen sollen durch diese Studie geklärt werden:

- Liegen die biochemischen Parameter der PatientInnen innerhalb des empfohlenen Referenzbereichs?

- Wie viele DialysepatientInnen nehmen Vitamin D-Präparate, Phosphatbinder oder ein Calcimimetikum ein?
- Korrelieren die Knochendichtewerte mit biochemischen Parametern, Frakturen oder Knochenschmerzen? Gibt es Unterschiede zwischen den Messpunkten?
- Nimmt die Häufigkeit von Frakturen und Knochenschmerzen mit der Dialysedauer zu?
- Sind Nierentransplantationen ein Risikofaktor für Frakturen und Knochenschmerzen?
- Gibt es Unterschiede zwischen PatientInnen mit Hämodialyse und mit Peritonealdialyse?
- Inwiefern spielen Alter und Geschlecht eine Rolle?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen biochemischen Parametern und anamnestisch erhobenen Frakturen oder Knochenschmerzen?
- Ist ein DXA-Scan zur Ermittlung des Frakturrisikos bei DialysepatientInnen geeignet?

## **1.2 Definitionen**

### **1.2.1 Renale Osteopathie**

Die Veränderungen im Knochen selbst infolge der chronischen Niereninsuffizienz werden als renale Osteopathie bezeichnet. Dazu gehören die Osteitis cystica, die Osteomalazie, die adynamische Knochenerkrankung und die Mixed-Uremic-Osteodystrophy. Eine Differenzierung der Untergruppen ist nur durch eine Knochenbiopsie sicher möglich (9).

### **1.2.2 Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)**

Der Begriff Chronic Kidney Disease- Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) ist umfassender als jener der renalen Osteopathie und beschreibt ein Syndrom, das eines oder mehrere der folgenden Kriterien beinhaltet:

- Störung des Calcium-, Phosphat-, PTH- und Vitamin-D-Haushalts
- Veränderungen des Knochens bezüglich Umbau, Mineralisation, Volumen, Wachstum und Stärke
- Gefäß- oder andere Weichteilverkalkungen (9)

### 1.2.3 Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz wird definiert als irreversible Einschränkung der glomerulären, tubulären und endokrinen Funktion beider Nieren (11,12). Sie wird je nach Schweregrad in fünf Stadien eingeteilt, die sich im Wesentlichen an der glomerulären Filtrationsrate (GFR) orientieren.

**Tabelle 1.1 Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (13).**

<b>Stadium</b>	<b>GFR ml/min/1,73m<sup>2</sup></b>	<b>Beschreibung</b>
<b>1</b>	$\geq 90$	Strukturelle oder funktionelle Nierenschädigung mit normaler oder erhöhter GFR; eventuell Albuminurie, Proteinurie, Hämaturie
<b>2</b>	60-89	Nierenschädigung mit leichter Verringerung der GFR; eventuell Albuminurie, Proteinurie, Hämaturie
<b>3</b>	30-59	Mäßige Verringerung der GFR
<b>4</b>	15-29	Schwere Verringerung der GFR
<b>5</b>	<15	Nierenversagen

Ursachen für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz sind beispielsweise Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Autoimmunerkrankungen, systemische Infektionen, Infektionen des Harntrakts, Nierensteine, Harnwegsobstruktion, Medikamententoxizität und erblich bedingte Erkrankungen (13).

## 1.3 Mineral- und Knochenstoffwechsel

### 1.3.1 Knochen

Der Knochen setzt sich aus einer Knochenmatrix und Knochenmineralien zusammen, das sind hauptsächlich Salze von Calcium mit Phosphat, Karbonat und Fluorid. Ein gesunder Knochen befindet sich im ständigen Umbau. Der Knochenaufbau erfolgt durch die Osteoblasten, welche die Knochenmatrix produzieren und ihre Mineralisierung fördern. Die Knochenresorption wird von den Osteoklasten durchgeführt. Der Knochenumbau und

die Mineralisierung werden von Calcium- und Phosphatverfügbarkeit und von Hormonen beeinflusst (14).

### **1.3.2 Calcium**

Das Calcium spielt als intrazellulärer Transmitter eine wichtige Rolle im Zellstoffwechsel sowie bei der Muskelkontraktion, der Hormon- und Transmitterausschüttung und der Regulation von Enzymen und Ionenkanälen. Extrazellulär ist es Teil der Blutgerinnungskaskade, kontrolliert die Durchlässigkeit von Endothelien und Epithelien und stimuliert die gastrale H<sup>+</sup>-Sekretion. Darüber hinaus beeinflusst das Calcium die Zellmigration und -proliferation (14,15).

### **1.3.3 Phosphat**

Phosphat ist in vielen organischen Verbindungen enthalten. Es ist für den Membranaufbau, den zellulären Energiestoffwechsel und die Regulation von Enzymen von Bedeutung und wirkt als intra- und extrazellulärer Puffer. In Verbindung mit Calcium bildet es einen wichtigen Bestandteil des Knochens (14,15).

### **1.3.4 Vitamin D**

Die aktive Form von Vitamin D, das Calcitriol, ist ein Steroidhormon. Die Calcitriolsynthese findet in mehreren Schritten in verschiedenen Organen statt. In der Leber wird Cholesterin durch die Cholesterin-Dehydrogenase zu 7-Dehydro-Cholesterin synthetisiert und gelangt über das Blut in die Haut. Hier entsteht mittels UV-Strahlung über eine Vorstufe das Cholecalciferol, welches auch als Vitamin D<sub>3</sub> bezeichnet wird. Vitamin D<sub>3</sub> kann zum Teil auch über die Nahrung zugeführt werden. Es ist vor allem in Fisch, Milch, Eiern und Pilzen enthalten. Das Cholecalciferol wird in die Leber transportiert und in 25-Hydroxy-Cholecalciferol umgewandelt. In der Niere wird schließlich durch das Enzym C1-Hydroxylase die aktive Form des Vitamin D, das Calcitriol, hergestellt. Das Hormon wird verstärkt synthetisiert, wenn der Calcium- oder Phosphatspiegel im Blut sinkt und der PTH-Spiegel steigt. Calcitriol fördert die enterale Resorption und renale Rückresorption von Calcium und Phosphat. Gleichzeitig stimuliert es die Osteoblasten und die Knochenmineralisierung (14,16-18).

### **1.3.5 Parathormon (PTH)**

Das Parathormon wird in der Nebenschilddrüse gebildet und vermehrt sezerniert, wenn die Calciumkonzentration im Blut absinkt oder die Phosphatkonzentration ansteigt (14,17,19). Es stimuliert die Osteoklasten und bewirkt so die Freisetzung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen. In der Niere wird unter Einfluss von PTH die Rückresorption von Calcium gefördert und die Rückresorption von Phosphat vermindert, sodass sich die Plasmakonzentration von freiem Calcium erhöht (16,17).

### **1.3.6 Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23)**

Der Fibroblast Growth Factor 23 spielt in der Regulation des Phosphat- und Calcitriolspiegels eine wichtige Rolle (20). Seine Bildung wird in Osteoblasten und Osteoklasten durch Calcitriol oder Phosphatüberschuss stimuliert (17,19,21). FGF23 fördert die renale Phosphatausscheidung. Es vermindert die Bildung von Calcitriol in der Niere und senkt somit indirekt die Calciumkonzentration im Serum (17,19,20,22).

## **1.4 CKD-MBD Pathogenese**

Die Veränderungen der kortikalen und trabekulären Mikroarchitektur des Knochens beginnen bereits in frühen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (23,24).

Ab CKD Stadium 3 ist die glomeruläre Filtrationsrate so weit eingeschränkt, dass es zur Phosphatretention kommt. FGF23 und PTH werden freigesetzt, um die Phosphatausscheidung in der Niere zu fördern und die Blutkonzentration im Normbereich zu halten (25,26). Laut einer Studie von Moscovici und Sprague überwiegt in frühen Phasen der chronischen Niereninsuffizienz die Wirkung des FGF23 diejenige des Parathormons. Daraus folgen eine Reduktion der Vitamin D- und Calciumkonzentration und ein suppressiver Effekt auf den Knochenumbau. In späteren Stadien der Niereninsuffizienz überwiegt hingegen die Wirkung des Parathormons, was in einem beschleunigten Knochenumbau bzw. -abbau resultiert (10).

Fällt die glomeruläre Filtrationsrate unter 30ml/min ab, kann die Hyperphosphatämie nicht länger durch eine gesteigerte renale Phosphatausscheidung kompensiert werden (25). Bei Überschreitung des Löslichkeitsprodukts verbindet sich das Calcium mit Phosphat zu einem schwer löslichen Komplex, dem Calciumphosphat, und lagert sich in Haut und Gelenken ab. Es kommt zu Pruritus, Arthritis und in schweren Fällen zur Calciphylaxie

(Gewebeverkalkung mit nachfolgender Entzündungsreaktion und Nekrose (18)). Die Konzentration von freiem Calcium im Blut sinkt. Die Calcitriolbildung wird einerseits durch die Hyperphosphatämie gehemmt, andererseits ist sie durch die Niereninsuffizienz eingeschränkt. Daher kann die Hypocalcämie durch eine vermehrte enterale Aufnahme von Calcium nicht ausgeglichen werden. Um das Serumcalcium im Normbereich zu halten wird Parathormon ausgeschüttet, um Calcium aus dem Knochen zu mobilisieren. Es entsteht ein sekundärer Hyperparathyreoidismus. Wird die Hyperphosphatämie nicht korrigiert und hält die Hypocalcämie länger an, kommt es durch die ständige Überstimulation der PTH-Sekretion zur Hypertrophie der Nebenschilddrüsen (tertiärer Hyperparathyreoidismus) (14,15,17).

## **1.5 CKD-MBD Klinik**

Ein gestörter Mineral- und Knochenstoffwechsel führt zu gesteigerter Morbidität und Mortalität. Die PatientInnen leiden häufig unter Knochenschmerzen, Frakturen, Knochendeformitäten, Myopathien und Muskelschmerzen. Weitere mögliche Symptome sind Gelenkschmerzen und -schwellungen, Fremdkörpergefühl in den Augen und juckende Haut. In schweren Fällen kommt es zur Calciphylaxie mit ischämischen Weichteilnekrosen (7,27,28). Renale Osteopathie und Weichteilverkalkungen finden sich häufiger bei HD-PatientInnen als bei PD-PatientInnen. Insgesamt treten Weichteilverkalkungen in über 50 % der DialysepatientInnen auf (8).

Bei gestörtem Knochenstoffwechsel im Zuge einer CKD-MBD kann es zu einer Verkalkung des Lungengewebes mit nachfolgender Lungenfibrose und zur Verkalkung des Myokards, der Koronargefäße, Herzklappen und anderer Gefäße kommen (7,27). Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist bei chronischer Niereninsuffizienz gegenüber der Gesamtpopulation stark erhöht. Die Prävalenz liegt bei etwa 40%. Das Risiko an einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben ist für DialysepatientInnen 10- bis 20-mal so hoch wie für die allgemeine Bevölkerung. Die Prävalenz von Herzinsuffizienz beträgt in diesem Patientenkollektiv 40% (29).

PatientInnen mit CKD-MBD haben ein erhöhtes Frakturrisiko (10,28). Die jährliche Inzidenz für Frakturen liegt bei 2,6% und für Hüftfrakturen bei 0,89%. Damit ist das Risiko für Knochenbrüche in diesem Kollektiv etwa so groß wie das einer zehn bis zwanzig Jahre älteren nierengesunden Vergleichsgruppe. Ursachen für die erhöhte Inzidenz von Frakturen bei DialysepatientInnen sind eine verringerte Knochendichte oder

Osteoporose, die durch eine Knochendichtemessung festgestellt werden kann, und eine verminderte Knochenqualität, welche durch eine Knochenbiopsie diagnostiziert wird. Risikofaktoren sind Alter, weibliches Geschlecht, Nierentransplantationen, Dauer der Dialysetherapie, Knochenbrüche in der Patientengeschichte und niedriges Serumalbumin. Auch Schmerzmedikamente, Narkotika, Benzodiazepine, Serotonin-Reuptake-Inhibitoren und Steroide erhöhen das Frakturrisiko. Wahrscheinlich spielen Mangelernährung, physische Inaktivität und ein erhöhtes Sturzrisiko aufgrund von Polyneuropathie und Myopathie eine wichtige Rolle. Während die Ein-Jahres-Mortalität nach einer Hüftfraktur in der allgemeinen Bevölkerung bei 20% liegt, beträgt sie in der Dialysepopulation 64%. Um die Morbidität und Mortalität durch Frakturen bei chronischer Niereninsuffizienz zu senken, müssen PatientInnen mit erhöhtem Frakturrisiko frühzeitig identifiziert und entsprechende präventive Maßnahmen ergriffen werden (30-33).

## **1.6 CKD-MBD Diagnostik**

### **1.6.1 Biochemische Parameter**

Gemäß der Guidelines der National Kidney Foundation sollen Serumphosphat, Serumcalcium und intaktes Parathormon ab einer glomerulären Filtrationsrate von  $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  in regelmäßigen Abständen gemessen werden. Außerdem sind diese Werte immer wieder zu erheben, wenn bereits eine Störung des Knochenstoffwechsels bekannt ist bzw. schon eine osteoprotektive Therapie begonnen wurde. Die Frequenz der Messungen muss mit fortschreitender Niereninsuffizienz gesteigert werden. Konkret heißt das, dass Calcium- und Phosphatkonzentrationen im Stadium CKD 3 alle 12 Monate, bei CKD 4 alle 3 Monate und bei CKD 5 jedes Monat bestimmt werden sollen (7).

#### **1.6.1.1 Calcium**

Gemessen werden das ionisierte oder freie Calcium und die Gesamtcalciumkonzentration (9). Der Zielwert für das Gesamtcalcium liegt zwischen 2,10 und 2,37mmol/l, denn bei DialysepatientInnen sollte der Wert eher im unteren Normbereich gehalten werden (7).

Floege et al zeigen, dass PatientInnen mit Serumcalciumwerten von über 2,75mmol/l ein höheres Mortalitätsrisiko haben als jene mit Werten innerhalb des Referenzbereichs (34). Laut einer Meta-Analyse von Palmer et al ist dieser Zusammenhang jedoch nicht zweifelsfrei bewiesen (35).

### **1.6.1.2 Phosphat**

Der Zielwert für die Phosphatkonzentration im Blut liegt zwischen 2,7 und 4,6mg/dl im Stadium 3 und 4 der chronischen Niereninsuffizienz und zwischen 3,5 und 5,5mg/dl im Stadium 5 (7). PatientInnen mit Werten außerhalb des Referenzbereichs haben ein erhöhtes Mortalitätsrisiko gegenüber PatientInnen mit normalem Phosphatspiegel. Eine geringe Phosphatkonzentration steht oft im Zusammenhang mit Mangelernährung, welche für sich schon einen Risikofaktor bezüglich der Mortalität darstellt (34,36). Allerdings wurde in der Studie von Floege et al gezeigt, dass ein niedriger Phosphatspiegel auch unabhängig vom Ernährungszustand das Mortalitätsrisiko erhöht (34). Auch hier ist die aktuelle Datenlage noch nicht konklusiv.

### **1.6.1.3 Parathormon (PTH)**

Die Serum-PTH-Konzentration wird zurzeit als bester Parameter angesehen, um auf die Knochenumbaurate rückschließen zu können. Üblicherweise wird das intakte PTH bestimmt (9). Der Parathormonspiegel soll im Stadium 3 alle 12 Monate und bei CKD 4 und 5 alle 3 Monate erhoben werden (7).

High-Bone-Turnover-Störungen können mithilfe des PTH-Werts mit einer Sensitivität von 93% und einer Spezifität von 77 % diagnostiziert werden. Bei PTH-Werten unter 60pg/ml liegt wahrscheinlich eine Low-Turnover-Störung vor. Die Sensitivität beträgt in diesem Fall 70%, die Spezifität 87% (7).

Der Zielwert für die PTH-Konzentration im Blut liegt im CKD-Stadium 5 gemäß der K/DOQI-Guidelines zwischen 150 und 300pg/ml (7,34). Einige Studien zeigen, dass Werte außerhalb dieses Referenzbereichs mit einem erhöhten relativen Mortalitätsrisiko verbunden sind (34,37). Floege et al haben gezeigt, dass PatientInnen mit einer PTH-Konzentration von über 600pg/ml ein doppelt so hohes Mortalitätsrisiko haben als jene, deren Werte im Referenzbereich liegen. Bei Werten unter 75pg/ml erhöht sich das Risiko um 50% (34). Allerdings hat eine Meta-Analyse von Palmer et al ergeben, dass es zurzeit keine Daten gibt, die einen Zusammenhang zwischen PTH-Konzentration und Mortalität eindeutig belegen (35). Jadoul et al konnten erhöhte PTH-Spiegel als Risikofaktor für Frakturen identifizieren (30). Laut einer Studie von Kiss et al sind die PTH-Werte bei Diabetikern niedriger als bei Nicht-Diabetikern (8). Grund dafür könnte sein, dass hohe Glucosespiegel die PTH-Sekretion in den Nebenschilddrüsen hemmen (38). Unabhängig vom Diabetes ist bei DialysepatientInnen mit steigendem Alter eine Abnahme der PTH-

Konzentration zu beobachten. Damit im Zusammenhang stehen wahrscheinlich eine häufigere Verschreibung von calcium- und aluminiumhaltigen Phosphatbindern und eine höhere Prävalenz von Malnutrition und chronischen Entzündungen in der Gruppe der Über-65-jährigen (8,36).

#### ***1.6.1.4 Alkalische Phosphatase***

Die KDIGO-Guidelines empfehlen die Messung der alkalischen Phosphatase im CKD-Stadium 4 bis 5. Dieser Wert sollte einmal im Jahr bestimmt werden oder öfter, wenn ein erhöhter PTH-Spiegel vorliegt. Alkalische Phosphatasen kommen im Körper in Form von organspezifischen Isoenzymen vor. Die höchsten Konzentrationen findet man in Leber und Knochen, sie sind aber auch in Nieren, Darm, Plazenta und Leukozyten vorhanden. Der Blutspiegel ist bei Lebererkrankungen, verstärktem Knochenumbau, Knochenmetastasen, bei Kindern im Wachstum und nach Frakturen oder Operationen am Skelettsystem erhöht. Die gesamte alkalische Phosphatase und die knochenspezifische alkalische Phosphatase steigen bei Hyperparathyreoidismus, Osteomalazie, Knochenmetastasen und Morbus Paget an. Die Bestimmung der Konzentration des knochenspezifischen Isoenzym ist sehr teuer und aufwändig. Daher wird sie nur durchgeführt, wenn z.B. aufgrund erhöhter Leberenzyme der Verdacht besteht, dass der Anstieg der alkalischen Phosphatase auf eine Lebererkrankung zurück zu führen ist (26,39).

#### ***1.6.1.5 Vitamin D***

Bei CKD 3-5 wird zur Kontrolle des Vitamin D-Spiegels geraten, welcher je nach Ausgangswert in regelmäßigen Abständen bestimmt werden soll. Das 25-Hydroxy-Vitamin D ist durch seine lange Halbwertszeit von etwa drei Wochen zur Messung besonders gut geeignet. Die Werte unterliegen saisonalen Schwankungen, da durch die verstärkte Sonneneinstrahlung im Sommer in der Haut mehr Vitamin-D produziert wird (26).

Die Entscheidung für therapeutische Maßnahmen sollte nicht auf einem einzelnen Laborwert beruhen. Daher ist die Beobachtung aller Parameter über längere Zeit wichtig, um einen Trend zu erkennen und eine entsprechende Therapie einzuleiten. Außerdem ist zu bedenken, dass die jeweilige Messmethode Einfluss auf die Ergebnisse haben kann. Eine mögliche Änderung des Messverfahrens sollte bei der Interpretation der Laborparameter berücksichtigt werden (26).

### **1.6.2 Knochenbiopsie**

Die zuverlässigste Methode um die renale Osteopathie zu klassifizieren ist die Beckenkammbiopsie mit Tetracyclin-Labeling und anschließender dynamischer Knochenhistomorphometrie. Eine Knochenbiopsie sollte bei dialysepflichtiger Niereninsuffizienz durchgeführt werden, wenn pathologische Knochenbrüche aufgetreten sind oder eine aluminium-assoziierte Knochenerkrankung vermutet wird. Ein weiterer Grund für eine invasive Diagnostik sind eine unklare Hypercalcämie, eine Hypophosphatämie, ein Anstieg der alkalischen Phosphatase und persistierende, starke Knochenschmerzen. Auch vor einer Therapie mit Bisphosphonaten oder anderen spezifischen osteoprotektiven Substanzen bei CKD-MBD ist eine Biopsie durchzuführen (7,26).

Eine Knochenbiopsie gibt Aufschluss über die Knochenumbaurate oder „Turnover“, die Mineralisierung und das Knochenvolumen (9).

Als Turnover wird die Knochenumbaurate bezeichnet, also die Geschwindigkeit mit der Knochen aufgebaut und wieder abgebaut wird. Einfluss auf diesen Prozess haben Hormone, Zytokine, mechanische Reize und Wachstumsfaktoren, welche die Differenzierung und Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten steuern (9). Die Prävalenz von Low-Turnover-Störungen unter DialysepatientInnen liegt bei 50% (40). Sie kommen vermehrt bei PatientInnen mit Peritonealdialyse und bei Diabetikern vor. Als möglicher Grund für Low-Turnover-Störungen wird unter anderem eine zu aggressive Therapie des Hyperparathyreoidismus diskutiert. Eine hohe Knochenumbaurate findet sich häufig bei PatientInnen an der Hämodialyse (7,17,34,41,42).

Unter Mineralisierung versteht man die Einlagerung von Calciumsalzen in den Knochen. Durch sie wird der Knochen hart und stabil. Störungen können durch Vitamin D- oder Mineralstoffmangel, Azidose und Aluminium-Toxizität verursacht werden (9).

Das Knochenvolumen ist definiert als Knochenmenge pro Volumseinheit Gewebe. Überwiegt die Knochenresorption die Osteoidbildung verringert sich das Knochenvolumen. Einflussfaktoren sind Alter, Geschlecht, Rasse, genetische Faktoren, Ernährung, Hormone, mechanische Reize, toxische Substanzen, Gefäß- und Nervenversorgung, Wachstumsfaktoren und Zytokine (9). Eine Studie von Adragao et al hat gezeigt, dass ein reduziertes Knochenvolumen besonders in der Frühphase der Dialyse

einen Risikofaktor für eine Verkalkung der Koronararterien darstellt. Daher sollte einer renalen Osteopathie bei chronischer Niereninsuffizienz schon früh vorgebeugt werden. Ein vermindertes Knochenvolumen findet sich bei 16% der DialysepatientInnen (40).

#### ***1.6.2.1 Osteitis fibrosa cystica***

Die Osteitis fibrosa cystica ist ein typisches Bild bei einem sekundären Hyperparathyreoidismus. Es liegt eine mäßige bis hohe Knochenumbaurate und eine normale Mineralisierung vor. Das Knochenvolumen ist variabel und abhängig von der Dauer der Erkrankung (9,43).

#### ***1.6.2.2 Osteomalazie***

Die Osteomalazie wird klassifiziert als Low-Turnover-Erkrankung mit gestörter Mineralisierung und niedrigem bis mittlerem Knochenvolumen. Zugrunde liegt ein Vitamin D-Mangel oder eine Aluminiumablagerung im Knochen infolge einer Therapie mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern (9,43,44).

#### ***1.6.2.3 Adynamische Knochenerkrankung***

Die adynamische Knochenerkrankung ist eine Low-Turnover-Störung mit normaler Mineralisierung und verringertem bis normalem Knochenvolumen (9). Sie steht oft im Zusammenhang mit einem relativen Hypoparathyreoidismus infolge einer überschießenden PTH Suppression (8,34). Die Osteozytenzahl ist stark reduziert (19,45).

#### ***1.6.2.4 Mixed-Uremic-Osteodystrophy***

Die Mixed-Uremic-Osteodystrophy weist eine variable Knochenumbaurate, ein normales Knochenvolumen und eine gestörte Mineralisierung auf (9,45).

### **1.6.3 Bildgebende Verfahren**

#### ***1.6.3.1 Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA)***

Die Knochendichtemessung oder Osteodensitometrie wird standardmäßig mit Dual-Röntgen-Absorptiometrie durchgeführt. Eine Routine-DXA-Messung schließt das proximale Femur und die lumbale Wirbelsäule L1 bis L4 ein. Aus dem niedrigsten Wert wird das individuelle Frakturrisiko berechnet. Bei PatientInnen mit Hyperparathyreoidismus wird zusätzlich am Unterarm als Lokalisation mit einem großen

Anteil an kortikalem Knochen gemessen. Grund dafür ist, dass bei Hyperparathyreoidismus in erster Linie kortikaler Knochen abgebaut wird. Liegen eine starke Skoliose, Knochenbrüche oder eine degenerative Erkrankung der Wirbelsäule oder der Hüfte vor, können die Messergebnisse falsch hoch sein. Auch bei Prothesen in der Hüfte oder in der Wirbelsäule müssen andere Messorte gewählt werden wie zum Beispiel der Unterarm, die laterale Wirbelsäule oder ein Ganzkörper-Scan. Bei älteren PatientInnen muss berücksichtigt werden, dass eine Verschmälerung des intervertebralen Raums, Osteophyten, subchondrale Sklerose und eine Osteoarthritis der Facettengelenke zu einer Verfälschung der Werte führen können (26,46,47).

Für die Interpretation der Messergebnisse wird der T-Score und der Z-Score angegeben. Der T-Score ist die Anzahl von Standardabweichungen, die der erhobene Knochendichtewert vom Mittelwert einer jungen, gesunden Referenzpopulation abweicht. Laut WHO-Kriterien ist der T-Score normal, wenn er über -1 liegt. Zwischen -1 und -2,5 handelt es sich um eine Osteopenie. Werte unter -2,5 zeigen eine Osteoporose an. Der Z-Score ist die Anzahl von Standardabweichungen, die der gemessene Knochendichtewert vom Mittelwert der jeweiligen Altersgruppe abweicht (46,47).

Die National Kidney Foundation empfiehlt die Messung der Knochendichte mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) für DialysepatientInnen, wenn Frakturen oder Risikofaktoren für Osteoporose vorliegen (7). Gemäß der KDIGO Guidelines ist eine Knochendichtemessung nicht routinemäßig durchzuführen, da sie bei PatientInnen mit CKD-MBD weder auf das Knochenbruchrisiko noch auf den Typ der renalen Osteopathie schließen lässt (26). Ein Review von West und Jamal zeigt jedoch, dass die durch DXA gemessene Knochendichte auch bei DialysepatientInnen aussagekräftig ist. Besonders zuverlässig scheinen die Messergebnisse am distalen Radius zu sein (48).

Das Review von Nickolas et al (49) gibt Sensitivität und Spezifität von DXA-Messungen bei PatientInnen mit dialysepflichtiger NINS an:

**Tabelle 1.2 DXA Sensitivität Spezifität (48).**

<b>Studie</b>	<b>Messpunkt</b>	<b>Frakturlokalisierung</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>
Jamal et al 2006	Total hip	Jede Lokalisation	26%	78%
Jamal et al 2002	Femoral neck	Jede Lokalisation	26%	78%

Yamaguchi et al 1996	Lumbar spine	Wirbelsäule	70%	70%
		Andere Lokalisation	63%	63%
	Radius ultradistal	Wirbelsäule	69%	69%
	Radius one-third	Andere Lokalisation	82%	82%

### **1.6.3.2 Röntgen**

Im Röntgen können meist erst in fortgeschrittenen Stadien der renalen Osteopathie entsprechende Knochenveränderungen beobachtet werden. So treten bei der Osteitis fibrosa cystica oft subperiostale Erosionen auf, die radiologisch z.B. am Schädel als „Salz und Pfeffer Läsionen“ sichtbar sind. Zysten können überall im Skelett auftreten. Bei Osteomalazie entstehen speziell im medialen Schenkelhals, im Becken, den Schultern und den Rippen Bereiche mit unmineralisiertem Osteoid, die Looser's zones genannt werden (27,43).

Röntgenbilder können hilfreich sein, um Gefäßverkalkungen festzustellen (7,9). Dabei wird eine laterale Röntgenaufnahme des Abdomens bevorzugt. Ein Echokardiogramm kann alternativ zum CT zur Diagnose einer Klappenverkalkung herangezogen werden. Wenn eine Gefäß- oder Klappenverkalkung nachgewiesen wird, muss das kardiovaskuläre Risiko der PatientInnen als sehr hoch eingeschätzt werden (26).

## **1.7 CKD-MBD Therapie**

Bereits in frühen Stadien der Niereninsuffizienz sollte mit der Vorbeugung oder Therapie einer Knochenstoffwechselstörung begonnen werden, um die Lebenserwartung und die Lebensqualität der PatientInnen zu verbessern. Die therapeutischen Maßnahmen haben zum Ziel, die biochemischen und hormonellen Störungen infolge der Niereninsuffizienz zu korrigieren und ihre Folgen somit zu verhindern (26).

### **1.7.1 Hyperphosphatämie**

Bei zu hohen Phosphatwerten oder PTH-Werten soll die Phosphatzufuhr mit der Nahrung je nach Bedarf auf 800 bis 1000mg pro Tag reduziert werden. Phosphathaltige Nahrungsmittel sind in der Regel proteinhaltig wie beispielsweise Fleisch, Bohnen, Milchprodukte und Nüsse, aber auch in Kaffee, Tee, Bier und Schokolade ist Phosphat enthalten (7,18).

Wenn die Phosphatreduktion in der Ernährung nicht ausreicht um die Blutkonzentration von Phosphat und PTH innerhalb der empfohlenen Grenzen zu halten, soll gemäß der K/DOQI Clinical Practice Guidelines ein Phosphatbinder verschrieben werden. Dabei sind calciumhaltige Phosphatbinder oder Sevelamer besonders geeignet für die Primärtherapie. Wird der Zielwert dennoch nicht erreicht, kann eine Kombination dieser Phosphatbinder verabreicht werden. Bei DialysepatientInnen mit Hypercalcämie oder schweren Gefäß- oder Weichteilverkalkungen dürfen keine calciumhaltigen Präparate verwendet werden. Auch bei adynamischer Knochenerkrankung und konstant niedriger PTH-Konzentration wird vom Einsatz calciumhaltiger Phosphatbinder abgeraten (7,26). Die mit dem Medikament zugeführte Menge an Calcium soll 1500mg pro Tag nicht überschreiten. Die Gesamttagesdosis an zugeführtem Calcium darf inklusive der über die Nahrung aufgenommenen Menge 2000mg nicht übersteigen (7).

Beträgt die Phosphatkonzentration im Blut mehr als 7mg/dl können kurzfristig -das heißt für einen Zeitraum von vier Wochen- aluminiumhaltige Phosphatbinder verabreicht werden. Gleichzeitig wird die Dialysefrequenz erhöht (7). Grundsätzlich wird vom längerfristigen Einsatz aluminiumhaltiger Phosphatbinder abgeraten (26), da Aluminium bei Niereninsuffizienz im Körper akkumuliert und toxisch wirkt. Es kann eine Vitamin D-resistente Form der Osteomalazie hervorrufen und darüber hinaus auch eine Enzephalopathie mit resultierender Demenz verursachen (44,50,51).

Im CKD-Stadium 5 ist eine weitere Möglichkeit zur Behandlung einer persistierenden Hyperphosphatämie die verstärkte Phosphatelimination bei der Dialyse (26).

### **1.7.2 Hypercalcämie**

Übersteigt die Calciumkonzentration im Blut 2,54mmol/l müssen calciumhaltige Phosphatbinder reduziert oder durch nicht-calciumhaltige Präparate ersetzt werden. Auch eine Therapie mit aktivem Vitamin D sollte vorübergehend unterbrochen werden. Kann die Hypercalcämie trotz dieser Maßnahmen nicht kontrolliert werden, besteht die Möglichkeit für drei bis vier Wochen bei der Dialyse die Calciumkonzentration im Dialysat auf 1,5 bis 2,0mEq/l zu senken (7,26).

### **1.7.3 Hypocalcämie**

Eine Hypocalcämie muss therapiert werden, wenn es zu Symptomen kommt wie Parästhesien, Bronchospasmus, Laryngospasmus, Tetanie, dem Chvostek-Zeichen oder

dem Trousseau-Zeichen (7). Das Chvostek-Zeichen ist ein einfacher Test zur Feststellung einer mechanischen Übererregbarkeit des Nervus facialis bei Tetanie. Dabei wird die Wange zwischen Mundwinkel und Ohr beklopft und eine folgende motorische Reaktion der Gesichtsmuskeln als positives Zeichen gewertet. Als Trousseau-Zeichen wird die Pfötchenstellung bei Tetanie bezeichnet (18). Auch bei erhöhten PTH-Werten ist eine gleichzeitig auftretende Hypocalcämie therapiebedürftig. Als Therapie können Calciumsalze wie Calciumcarbonat und Vitamin D verabreicht werden (7).

#### **1.7.4 Hyperparathyreoidismus**

Grundsätzlich soll der/die PatientIn bei erhöhter Parathormonkonzentration immer auf Hypocalcämie, Hyperphosphatämie und Vitamin-D-Mangel untersucht werden. Gibt es Auffälligkeiten, wird eine Korrektur der Werte mittels Phosphatrestriktion, Phosphatbindern, Calcium- und Vitamin-D-Substitution angestrebt (26).

DialysepatientInnen mit erhöhten oder steigenden PTH-Werten werden mit Calcitriol, Vitamin-D-Analoga, Calcimimetika oder einer Kombination dieser Präparate behandelt. Bei Hypercalcämie oder Hyperphosphatämie muss die Therapie mit Vitamin-D reduziert oder beendet werden. Bei Hypocalcämie ist die Gabe von Calcimimetika einzuschränken. Wenn der Hyperparathyreoidismus mit Medikamenten nicht beherrscht werden kann, wird gemäß der KDIGO-Guidelines eine Parathyreoidektomie angeraten (26).

#### **1.7.5 Vitamin-D-Mangel**

Ein Vitamin-D-Mangel liegt vor, wenn die Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin-D unter 30ng/ml fällt. In diesem Fall ist im CKD-Stadium 3-4 eine Substitution mit Ergocalciferol angezeigt. Phosphat- und Calciumspiegel müssen während dieser Therapie mindestens alle 3 Monate überprüft werden. Bei einer Hypercalcämie muss die Behandlung abgebrochen werden, bei einer Hyperphosphatämie können Phosphatbinder verabreicht werden. Besteht die Hyperphosphatämie weiterhin, wird die Vitamin-D-Substitution unterbrochen (7).

Sobald der Vitamin-D-Speicher wieder aufgefüllt ist, kann die Therapie mit einem vitamin-D-haltigen Multi-Vitamin-Präparat fortgesetzt werden. Calcium- und Phosphat sollen weiter alle drei Monate, der Vitamin-D-Spiegel jährlich kontrolliert werden. Im CKD-Stadium 5 ist bei PTH-Werten über 300pg/ml eine Therapie mit aktivem Vitamin-D indiziert. Die parenterale Therapie senkt den PTH-Spiegel effektiver als die orale Gabe

von Vitamin-D-Präparaten. Bei erhöhten Calcium- und Phosphatwerten können alternativ Vitamin-D-Analoga wie Paricalcitol oder Doxercalciferol eingesetzt werden. Paricalcitol und Doxercalciferol sind selektive Vitamin-D-Rezeptoragonisten und senken den PTH-Spiegel bei CKD 3 und 4 ohne die Calcium- oder Phosphatkonzentration im Blut wesentlich zu erhöhen. Eine regelmäßige Überprüfung der Calcium- und Phosphatkonzentration ist dennoch wichtig (7,52,53).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenkollektiv**

Die Studie wird mit chronischen DialysepatientInnen am LKH-Universitätsklinikum Graz durchgeführt. Voraussetzungen für die Teilnahme sind die Zustimmung der PatientInnen in Form einer unterschriebenen Einwilligungserklärung und ein ausreichend guter physischer Zustand, um sich bei der Knochendichtemessung flach bzw. den Messungen entsprechend lagern zu können. Ausschlusskriterien sind Schwangerschaft und Minderjährigkeit. Die PatientInnen werden darüber aufgeklärt, dass in der Studie sämtliche Informationen aus Laborbefunden und aus der Krankengeschichte in anonymisierter Form verwendet werden.

### **2.2 Ethikvotum**

Für die Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz vor.

### **2.3 Variablen**

#### **2.3.1 Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI (Body Mass Index)**

Diese Informationen werden aus dem MEDOC-System bezogen bzw. berechnet (BMI).

#### **2.3.2 Grunderkrankung**

Die Grunderkrankung der chronischen Niereninsuffizienz wird der Krankengeschichte im MEDOC-System entnommen.

#### **2.3.3 Art der Dialyse**

Im Dialyse-Manager von iSY-MED ist ersichtlich, ob der/die PatientIn eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse bekommt.

#### **2.3.4 Dialysedauer**

Im Dialyse-Manager sind die Daten der ersten Dialyse, einer eventuellen Nierentransplantation sowie der Dialysefortsetzung eingetragen. Mithilfe des Microsoft-Excel-Programms wird aus diesen Informationen die gesamte Dialysedauer in Monaten berechnet.

#### **2.3.5 Nierentransplantationen**

Dem MEDOC-System bzw. dem Dialyse-Manager wird entnommen, ob der/die PatientIn bereits einmal transplantiert worden ist bzw. wie vielen Nierentransplantationen er/sie sich unterzogen hat.

#### **2.3.6 Knochenschmerzen**

Die PatientInnen werden befragt, ob sie zurzeit an Knochenschmerzen leiden. Gewertet werden alle Schmerzen des Bewegungsapparates, die nicht eindeutig einer Ursache (z.B. Arthrose eines Gelenks) zuordenbar sind.

#### **2.3.7 Frakturen**

Es werden anamnestisch alle Frakturen seit dem Bekanntwerden einer Nierenerkrankung erhoben. Die Einteilung erfolgt in drei Gruppen:

- periphere Frakturen
- hüftgelenksnahe Frakturen
- Wirbelkörperfrakturen

Zu den „peripheren Frakturen“ werden alle Frakturen der oberen und unteren Extremität gezählt mit Ausnahme von hüftgelenksnahen Frakturen.

#### **2.3.8 Dual-Röntgen-Absorptiometrie**

Bei allen PatientInnen wird eine Knochendichtemessung durchgeführt. Die Messung erfolgt mit einem Lunar iDexa Gerät. Als Messpunkte werden die Lendenwirbelsäule im Bereich des ersten bis vierten Lendenwirbels, das Femur und der distale Radius- sofern er keinen Dialyseshunt aufweist- gewählt. Folgende Messwerte werden erfasst:

**Tabelle 2.1 DXA-Messwerte.**

<b>LWS L1-L4</b>	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	% Sollwert junge Erwachsene	T-Wert	% Sollwert Altersgruppe	Z-Wert
<b>Schenkelhals</b>	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	% Sollwert junge Erwachsene	T-Wert	% Sollwert Altersgruppe	Z-Wert
<b>Hüfte gesamt</b>	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	% Sollwert junge Erwachsene	T-Wert	% Sollwert Altersgruppe	Z-Wert
<b>Radius ultradistal</b>	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	% Sollwert junge Erwachsene	T-Wert	% Sollwert Altersgruppe	Z-Wert
<b>Radius 33%</b>	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	% Sollwert junge Erwachsene	T-Wert	% Sollwert Altersgruppe	Z-Wert
<b>Radius gesamt</b>	BMD (g/cm <sup>2</sup> )	% Sollwert junge Erwachsene	T-Wert	% Sollwert Altersgruppe	Z-Wert

### **2.3.9 Biochemische Parameter**

Es werden die Laborwerte aus den regelmäßig durchgeführten Routineblutabnahmen verwendet. Zwischen dem Zeitpunkt der Blutabnahme und der Knochendichtemessung dürfen maximal zwei Monate liegen. Die Blutproben werden mit dem VACUETTE®-Blutentnahmesystem der Greiner Bio-One GmbH gewonnen und im Blocklabor 2 bzw. im Endokrinologisch-Nuklearmedizinischen Labor des LKH-Universitätsklinikums Graz ausgewertet. Für Calcium, Phosphat, Vitamin D3, alkalische Phosphatase und GammaGT werden Serum-Röhrchen mit Nativblut verwendet, das Parathormon wird aus EDTA-Plasma bestimmt.

#### ***2.3.9.1 Calcium***

45% des im Blut enthaltenen Calciums sind an Proteine, in erster Linie Albumin gebunden. 10% sind mit anderen Stoffen wie z.B. Phosphat assoziiert. 45% liegen in Form von freien, biologisch aktiven Calciumionen vor. Calcium spielt u.a. eine wichtige Rolle bei der Knochenmineralisierung, Muskelkontraktion und Gerinnung (54).

Zur quantitativen in-vitro-Bestimmung der Calciumkonzentration wird ein Vollautomat (Roche/Hitachi cobas c 501/502 System) verwendet.

Der Test läuft in zwei Schritten ab. Im erstem Schritt komplexieren die Calciumionen im alkalischen Milieu mit 5-Nitro-5'-methyl-BAPTA (NM-BAPTA). Der entstandene Komplex reagiert im zweiten Schritt mit EDTA zu NM-BAPTA und dem Ca-EDTA-Komplex. Die Extinktionsänderung wird photometrisch gemessen und lässt auf den Calciumgehalt der Probe rückschließen, welcher vom Gerät berechnet wird (55).

Der Referenzbereich für DialysepatientInnen liegt zwischen 2,10 und 2,37 mmol/L (7).

### **2.3.9.2 Phosphat**

Die quantitative in-vitro-Bestimmung des Phosphats erfolgt mit einem Roche/Hitachi Gerät.

Bei der Messmethode handelt es sich um eine Endpunkt-Methode mit Probenleerwert. In Schritt Eins wird der Probe ein Leerwert-Reagenz beigemischt und ein Probenleerwert gemessen, um beim eigentlichen Test genauere Ergebnisse zu erhalten. In Schritt Zwei reagiert Phosphat und Ammoniummolybdat in schwefelsaurer Lösung zu Ammoniumphosphomolybdat. Dieser Komplex wird photometrisch gemessen und lässt auf die Phosphatkonzentration der Probe rückrechnen (56).

Der Referenzbereich für DialysepatientInnen liegt zwischen 3,5 und 5,5mg/dl (7).

### **2.3.9.3 Parathormon**

Zur quantitativen in-vitro Bestimmung von intaktem PTH wird ein immunologischer Test mit einem Roche Elecsys 2010 Gerät durchgeführt.

Der 18-minütige Test funktioniert nach dem Sandwich-Prinzip. Ein biotinylierter monoklonaler PTH-spezifischer Antikörper bindet an das N-terminale Fragment des PTH-Moleküls und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler Antikörper reagiert mit dem C-terminalen Fragment des Moleküls. Dann werden Streptavidin beschichtete Mikropartikel beigemischt, an die sich der Sandwich-Komplex bindet. Das Gemisch wird in eine Messzelle gefüllt. Die Mikropartikel werden durch magnetische Wirkung an Elektroden gehaftet und ungebundene Substanzen werden entfernt. Wird eine Spannung angelegt, kommt es zur Chemilumineszenzmission, die mit dem Photomultiplier gemessen werden kann. Mittels einer Kalibrationskurve berechnet das Gerät die in der Probe enthaltene PTH-Konzentration (57).

Der Referenzbereich wird in der Literatur kontroversiell diskutiert und für

DialysepatientInnen zwischen 150 und 300 pg/ml angegeben (7).

Da der PTH-Spiegel großen Schwankungen unterliegt, werden der Mittelwert aus den Werten aller Messungen des letzten Jahres und die Standardabweichung berechnet.

#### **2.3.9.4 Alkalische Phosphatase**

Von der alkalischen Phosphatase existieren verschiedene Isoenzyme, die in Knochen, Leber, Dünndarm und Plazenta produziert werden (39).

Eine physiologische Erhöhung der AP liegt bei Kindern und Jugendlichen vor, da durch das Knochenwachstum die knochenspezifische alkalische Phosphatase vermehrt exprimiert wird. Eine Erhöhung der plazentaspezifischen alkalischen Phosphatase ist im letzten Trimenon einer Schwangerschaft physiologisch (39).

Ursachen für pathologische Werte sind eine verstärkte Osteoblastenaktivität bei Vitamin-D-Mangel-Erkrankungen wie Rachitis und Osteomalazie, bei Frakturen, Hyperparathyreoidismus, Mb. Paget, Knochentumoren oder Knochenmetastasen und bei einer Therapie mit Fluoriden (39).

Auch bei Hepatitis oder Cholestase ist die alkalische Phosphatase erhöht, allerdings in Kombination mit einem Anstieg der GGT (39).

Zur quantitativen Bestimmung der alkalischen Phosphatase in-vitro wird ein Roche/Hitachi Cobas c System verwendet. Die Testmethode basiert auf einem von der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) empfohlenen, standardisierten Verfahren (58).

Es handelt sich um einen Farbstest nach einer standardisierten Methode. Dabei wird p-Nitrophenylphosphat in einer magnesium- und zinkhaltigen Lösung durch die alkalische Phosphatase gespalten. Die Menge des aus dieser Reaktion freigesetzten p-Nitrophenols wird durch die Messung der Extinktionszunahme bestimmt und ist direkt proportional zur alkalischen Phosphatase in der Probe (59).

Die Referenzwerte nach IFCC sind 40-130U/L für Männer und 35-105U/L für Frauen (59).

#### **2.3.9.5 $\gamma$ -Glutamyltransferase (GGT)**

Die  $\gamma$ -Glutamyltransferase findet man in der Leber und in der Niere. Sie spielt wahrscheinlich beim Aminosäuretransport in die Zellen eine Rolle (60).

Die  $\gamma$ -Glutamyltransferase ist der sensitivste Indikator für Erkrankungen der Leber und des Gallengangsystems und dient vor allem zur Verlaufskontrolle. Eine Erhöhung des Wertes findet sich bei alkohol-induzierter Hepatitis und bei intra- oder extrahepatischer Cholestase (39,60).

Dieser Parameter wird im Zuge dieser Studie erhoben, um zwischen einem osteogenen und einem leberbedingten Anstieg der alkalischen Phosphatase zu unterscheiden. Bei erhöhter Osteoblastenaktivität ist die alkalische Phosphatase erhöht, die GGT jedoch nicht (39,60).

Die quantitative In-vitro-Bestimmung der Gamma-Glutamyl-Transferase erfolgt mithilfe eines Roche/Hitachi cobas c Systems. Die Methode folgt den Empfehlungen der International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) (61) und jenen von Gabor Szasz in „A kinetic and photometric method for serum  $\gamma$ -glutamyl-transfrase“ (62).

Es handelt sich um einen enzymatischen Farbttest. Die  $\gamma$ -Glutamylgruppe von L- $\gamma$ -glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilid wird durch die Gamma-Glutamyl-Transferase auf das Glycylglycin übertragen und es entsteht 5-Amino-2-nitrobenzoat, welches photometrisch gemessen werden kann. Die Menge von 5-Amino-2-nitrobenzoat verhält sich proportional zur GGT in der Probe (63).

Die Referenzwerte bzw. IFCC-Konsenswerte sind  $<60\text{U/L}$  für Männer und  $<40\text{U/L}$  für Frauen (63).

#### **2.3.9.6 25-Hydroxy-Vitamin D**

Die quantitative In-vitro-Bestimmung von 25-Hydroxy-Vitamin D erfolgt aus Serum oder Plasma mithilfe eines IDS-iSYS Multi-Discipline Automated Analysers. Der Test nennt sich IDS-iSYS 25OHD. Die Proben werden vorbehandelt und mit einem Testpuffer neutralisiert. Ein mit Acridinium markierter spezifischer Anti-25OHD-Antikörper wird beigemischt. Es folgen ein Inkubationsschritt und die Zugabe von an 25OHD gebundenen Magnetpartikeln. Nach dem nächsten Inkubationsschritt werden die Partikel mit einem Magneten fixiert und nicht gebundene Stoffe werden abgewaschen. Nach dem Zusatz von Triggerreagenzien wird die freigesetzte Chemilumineszenz gemessen und die dazu proportionale Vitamin-D-Konzentration der Probe berechnet (64).

Ein Vitamin D-Mangel liegt bei Werten unter  $30\text{ng/ml}$  vor (7).

## **2.4 Medikamente**

Den Arztbriefen im MEDOCS wird entnommen, ob die Patienten eine Vitamin D-Substitution, ein Calcimimetikum oder Phosphatbinder erhalten.

### **2.4.1 Vitamin D-Substitution**

Bezüglich der Vitamin D-Substitution werden zwei Gruppen unterschieden:

- aktives Vitamin D oder Vitamin D-Rezeptoragonisten
- Vitamin D3

### **2.4.2 Calcimimetikum**

Als Calcimimetikum wird Cinacalcet eingesetzt. Der Handelsname in Europa lautet Mimpara®.

### **2.4.3 Phosphatbinder**

Die Phosphatbinder werden in 4 Gruppen unterteilt:

- Calciumhaltige Phosphatbinder
- Aluminiumhaltige Phosphatbinder
- Lanthanumhaltige Phosphatbinder
- Selevamer

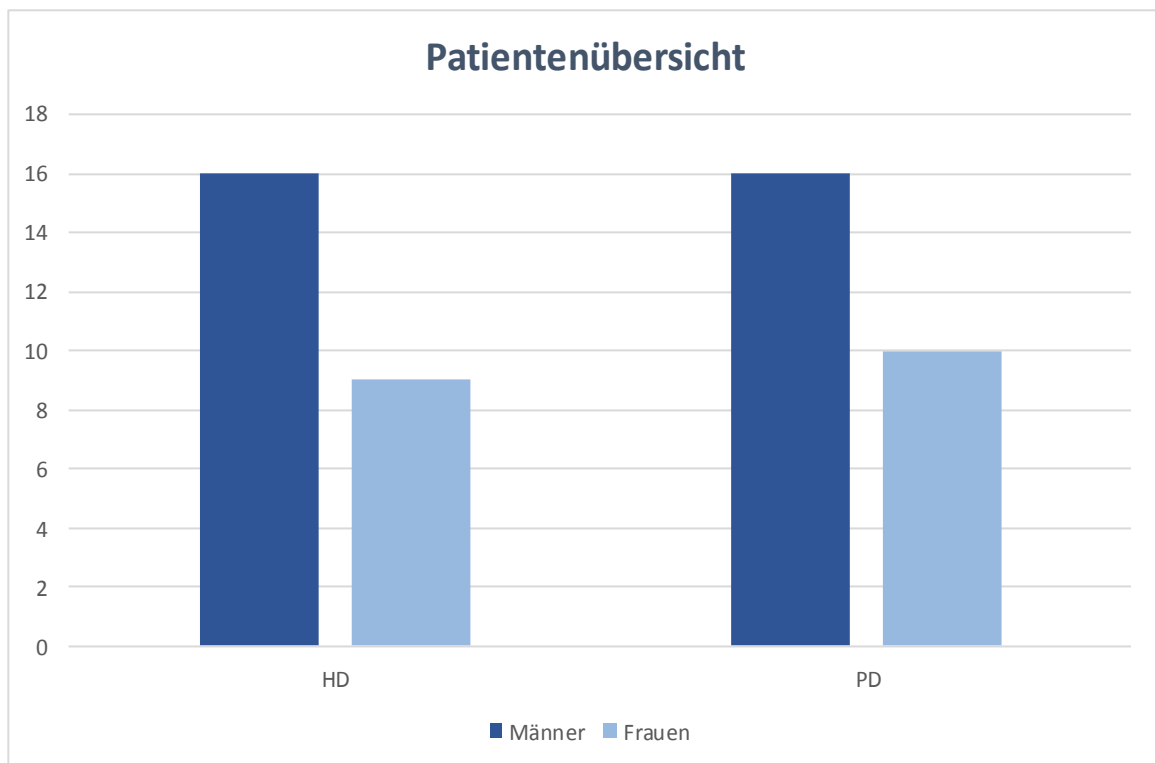
## **2.5 Statistik**

Bei der aktuellen Studie handelt es sich um eine Querschnittsuntersuchung. Zur statistischen Auswertung wird die Statistiksoftware IBM SPSS Statistics 21 und das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2013 verwendet. Alle Daten werden anonymisiert in eine Excel-Tabelle eingetragen und in das SPSS-Programm eingelesen. Deskriptive Statistik wird angewendet, um die Daten zu beschreiben. Außerdem wird geprüft, ob zwischen den Variablen eine Assoziation bzw. Korrelation besteht. Zur Überprüfung der Hypothesen dienen der McNemar-Test, der T-Test und der Mann-Whitney-U-Test. Als signifikant gilt ein Ergebnis von  $p = <0,05$ .

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt nehmen 51 Personen an der Studie teil, 32 Männer und 19 Frauen. 25 PatientInnen haben eine Peritonealdialyse, 26 eine Hämodialyse.



Die PatientInnen sind im Mittel  $58 \pm 15$  Jahre alt.

Die mittlere Dialysedauer beträgt  $52 \pm 45$  Monate.

Der durchschnittliche BMI liegt bei  $27 \pm 6$ .

Rund ein Fünftel wurde bereits einmal nierentransplantiert. Kein/e PatientIn hatte in der Vergangenheit mehr als eine Nierentransplantation.

#### 3.2 Grunderkrankungen

Tabelle 3.1 Grunderkrankungen.

Grunderkrankung	Patientenanzahl	Prozent
Diabetische Nephropathie	12	23,5
Glomerulonephritis	12	23,5
Vaskuläre Nephropathie	8	15,7

Interstitielle Nephritis	2	3,9
Postrenale Ursache	3	5,9
Amyloidose	3	5,9
Fokal segmentale Glomerulosklerose	2	3,9
Tumornephrektomie	2	3,9
Atypisches HUS	1	2,0
Pyelonephritis	1	2,0
Ursache unbekannt	8	15,6

Eine Kombination aus diabetischer und vaskulärer Nephropathie liegt bei 3 PatientInnen vor.

### **3.3 Frakturen und Knochenschmerzen**

23,5% der PatientInnen haben seit dem Bekanntwerden der Nierenerkrankung eine Fraktur erlitten. 25% davon hatten eine hüftgelenksnahe Fraktur, 83% hatten andere periphere Knochenbrüche wie z.B. Radius- oder Schlüsselbeinfrakturen. Eine Wirbelkörperfraktur war nur bei einer Person zu erheben.

16 Personen leiden an muskuloskelettalen Schmerzen. 6 davon hatten bereits eine Fraktur.

Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen Knochenschmerzen und Frakturen ( $p=0,45$ ).

### **3.4 Liegen die biochemischen Parameter der DialysepatientInnen innerhalb des empfohlenen Bereichs?**

#### **3.4.1 Calcium**

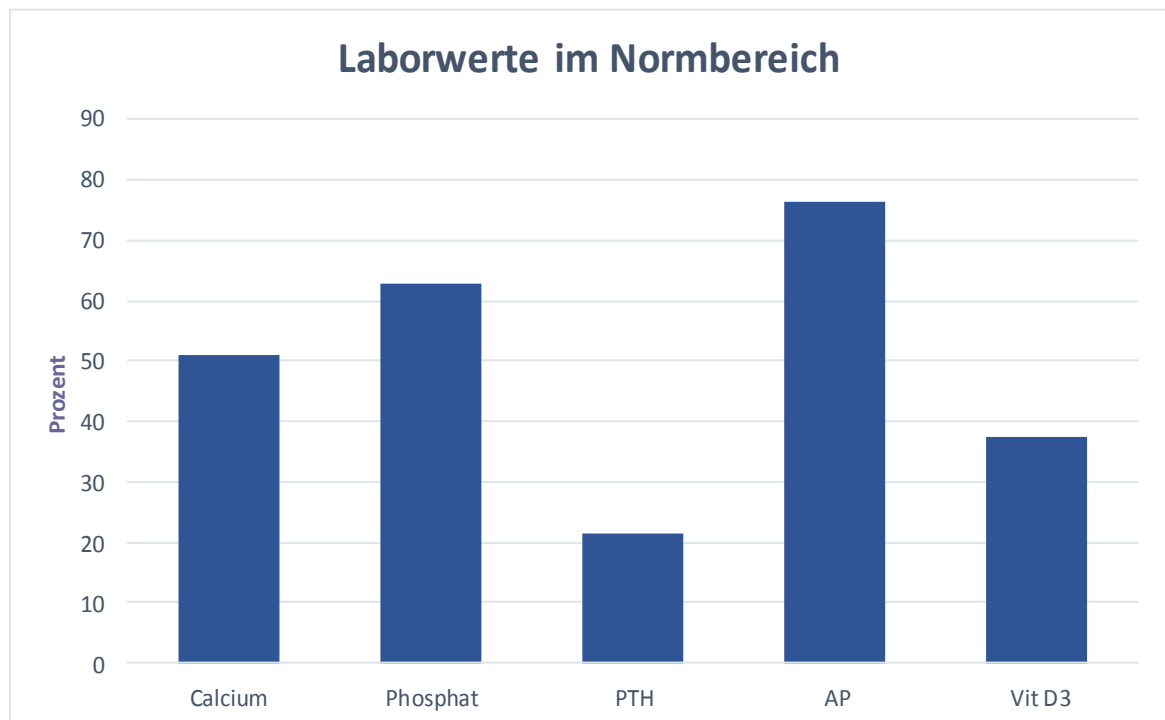
Das Gesamtcalcium ist bei 21,6% erhöht, bei 27,5% erniedrigt. Folglich hat nur etwa die Hälfte des Patientenkollektivs einen normalen Serumcalciumgehalt (2,10-2,37mmol/l).

#### **3.4.2 Phosphat**

Bezüglich Phosphatkonzentration liegen 62,8% innerhalb des empfohlenen Bereichs von 3,5 bis 5,5mg/dl. Ein Drittel der PatientInnen weist einen erhöhten Phosphatspiegel auf.

### 3.4.3 Parathormon (PTH)

Die K/DOQI-Guidelines empfehlen für DialysepatientInnen einen PTH-Wert zwischen 150 und 300pg/ml (7). 21,6% der PatientInnen liegen innerhalb dieses Referenzbereichs. 72,5% haben einen erhöhten PTH-Spiegel. Die Mittelwerte des Serum-PTH-Spiegels in diesem Patientenkollektiv bezogen auf ein Jahr variieren zwischen 113 und 1022pg/ml mit einer Standardabweichung von 10 bis 434. Im Mittel beträgt die Parathormonkonzentration 424pg/ml (Median 404) mit einer Standardabweichung von 195.



### 3.4.4 Alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase erreicht bei 6 Männern und 6 Frauen einen Wert von über 130 bzw. 105 U/l. Eine gleichzeitige Erhöhung der GammaGT besteht bei 4 Patienten und 2 PatientInnen.

### 3.4.5 Vitamin D

Ein Vitamin D-Mangel, definiert als Vitamin D-Konzentration unter 30ng/ml, liegt in 62,7% der Fälle vor.

### 3.5 Wie viele DialysepatientInnen nehmen Vitamin D-Präparate, ein Calcimimetikum oder Phosphatbinder ein?

Tabelle 3.2 Medikamente.

Medikament	Patientenanzahl	Prozent
Calcitriol/ Vitamin D Rezeptoragonist	19	37,3
Vitamin D3	23	45,1
Mimpara	16	31,4
Calciumhaltiger Phosphatbinder	29	56,9
Aluminiumhaltiger Phosphatbinder	0	0
Lanthanumhaltiger Phosphatbinder	5	9,8
Selevamer	35	63,6

20 PatientInnen erhalten eine Kombination bestehend aus einem calciumhaltigen Phosphatbinder und Selevamer.

### 3.6 Ergebnisse der Knochendichtemessung

Tabelle 3.3 Knochendichtemessung.

	DXA LWS absolut	DXA LWS T	DXA LWS %T	DXA LWS Z	DXA LWS %Z
<b>Mittelwert</b>	,978	-1,94	80,5	-1,43	84,1
<b>N</b>	23	23	23	23	23
<b>SD</b>	,24	1,89	18,76	1,30	14,05
	Neck absolut	Neck T	Neck %T	Neck Z	Neck %Z
<b>Mittelwert</b>	,785	-2,00	75,6	-1,18	83,8
<b>N</b>	50	50	50	50	50
<b>SD</b>	,16	1,21	14,81	1,00	13,48

	<b>Total Hip Absolut</b>	<b>Total Hip T</b>	<b>Total Hip %T</b>	<b>Total Hip Z</b>	<b>Total Hip %Z</b>
<b>Mittelwert</b>	,798	-2,04	75,7	-1,36	82,2
<b>N</b>	38	38	38	38	38
<b>SD</b>	,16	1,27	15,15	1,07	13,70
	<b>Radius UD absolut</b>	<b>Radius UD T</b>	<b>Radius UD %T</b>	<b>Radius UD Z</b>	<b>Radius UD %Z</b>
<b>Mittelwert</b>	,378	-2,52	75,6	-1,82	81,5
<b>N</b>	50	50	50	50	50
<b>SD</b>	,10	2,02	19,52	2,06	21,18
	<b>Radius 33% absolut</b>	<b>Radius 33% T</b>	<b>Radius 33% %T</b>	<b>Radius 33% Z</b>	<b>Radius 33% %Z</b>
<b>Mittelwert</b>	,776	-1,85	81,5	-1,18	87,3
<b>N</b>	46	46	46	46	46
<b>SD</b>	,15	1,42	14,21	1,30	13,78
	<b>Radius ges. absolut</b>	<b>Radius ges. T</b>	<b>Radius ges. %T</b>	<b>Radius ges. Z</b>	<b>Radius ges. %Z</b>
<b>Mittelwert</b>	,578	-2,26	79,6	-1,56	85,2
<b>N</b>	50	50	50	50	50
<b>SD</b>	,12	1,74	15,64	1,70	16,25

Die Werte am Messpunkt „LWS“ konnten aufgrund starker Abnützungerscheinungen und/oder einer Fehlstellung der Wirbelsäule nur in 45% der Fälle ausgewertet werden. Der Messwert an der Hüfte (Total Hip) konnte bei 75% der PatientInnen verwendet werden.

Je nach Messort leiden 65,2% bis 82% der PatientInnen an einer Osteopenie bzw. Osteoporose.

Tabelle 3.4 Osteopenie, Osteoporose.

	Osteopenie (-1,0 bis -2,5)	Osteoporose ( $\leq -2,5$ )
<b>LWS</b>	17,4%	47,8%
<b>Neck</b>	42%	40%
<b>Total Hip</b>	44,8%	36,8%
<b>Radius UD</b>	18%	54%
<b>Radius 33%</b>	26,1%	39,1%
<b>Radius gesamt</b>	16%	54%

### 3.7 Unterschiede zwischen den Geschlechtern

Tabelle 3.5 Geschlecht.

<b>Allgemeine Parameter</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
Mittleres Alter	56,8 ± 14	60 ± 17
Mittlerer BMI	26 ± 5,6	28,5 ± 6,7
Mittlere Dialysedauer in Monaten	55 ± 44	49 ± 47
Nierentransplantation	18,8%	21,1%
<b>Knochenschmerzen/ Frakturen</b>		
<b>Knochenschmerzen</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
Knochenschmerzen	31,3%	31,6%
Frakturen	25%	21,1%
Periphere Fraktur	25%	10,5%
Hüftgelenksnahe Fraktur	3,1%	10,5%
Wirbelkörperfraktur	3,1%	0
<b>Biochemische Parameter</b>		
<b>PTH im Normbereich</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
PTH im Normbereich	21,9%	21,1%
AP im Normbereich	78,2%	68,4%
Calcium gesamt im Normalbereich	37,5%	73,6%
Phosphat im Normalbereich	59,3%	68,4%
Vitamin D < 30ng/dl	56,3%	73,7%

<b>Medikament</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
Calcitriol/ Vitamin D Rezeptoragonist	28,1%	52,6%
Vitamin D3	46,9%	42,1%
Mimpara	31,3%	31,6%
Therapie mit Phosphatbinder(n)	90%	89%
Calciumhaltiger Phosphatbinder	56,3%	57,9%
Aluminiumhaltiger Phosphatbinder	0	0
Lanthanumhaltiger Phosphatbinder	12,5%	5,3%
Selevamer	71,9%	63,2%
<b>DXA Z-Wert</b>	<b>Männer</b>	<b>Frauen</b>
LWS	-1,3 ± 1,5	-1,7 ± 0,8
Neck	-1,2 ± 1,1	-1,1 ± 0,8
Total Hip	-1,5 ± 1,2	-1,1 ± 0,9
Radius UD	-2,0 ± 2,1	-1,6 ± 2,0
Radius 33%	-1,2 ± 1,3	-1,2 ± 1,3
Radius gesamt	-1,6 ± 1,7	-1,5 ± 1,7

Die Absolutwerte der Knochendichte am Radius sind bei Frauen signifikant niedriger als bei Männern (p=0,001). Bezüglich der Frakturprävalenz besteht kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den Geschlechtern.

### **3.8 Unterschiede zwischen PatientInnen mit Hämodialyse und mit Peritonealdialyse**

**Tabelle 3.6 Hämodialyse versus Peritonealdialyse.**

<b>Allgemeine Parameter</b>	<b>HD</b>	<b>PD</b>
Mittleres Alter	57,8 ± 14,2	58,1 ± 16,2
Mittlerer BMI	26,8 ± 7,2	27 ± 4,8
Mittlere Dialysedauer in Monaten	66 ± 48,1	40 ± 38,7
Nierentransplantation	7	3

<b>Knochenschmerzen/ Frakturen</b>	<b>HD</b>	<b>PD</b>
Knochenschmerzen	11	5
Frakturen	9	3
Periphere Fraktur	7	3
Hüftgelenksnahe Fraktur	2	1
Wirbelkörperfraktur	1	0
<b>Biochemische Parameter</b>		
PTH im Normbereich	8%	34,6%
AP im Normbereich	72%	80,8%
Calcium gesamt im Normalbereich	44%	57,7%
Phosphat im Normalbereich	60%	65,4%
Vitamin D < 30ng/dl	40%	84,6%
<b>Medikament</b>		
Calcitriol/ Vitamin D Rezeptoragonist	6	13
Vitamin D3	8	15
Mimpara	10	6
Therapie mit Phosphatbinder(n)	21	25
Calciumhaltiger Phosphatbinder	13	16
Aluminiumhaltiger Phosphatbinder	0	0
Lanthanumhaltiger Phosphatbinder	4	1
Selevamer	16	19
<b>DXA Z-Wert</b>		
LWS	-2,1 ± 0,9	-0,8 ± 1,3
Neck	-1,4 ± 0,8	-1,0 ± 1,1
Total Hip	-1,6 ± 1,0	-1,1 ± 1,1
Radius UD	-2,3 ± 2,2	-1,3 ± 1,8
Radius 33%	-1,5 ± 1,4	-0,9 ± 1,2

Radius gesamt	-2,0 ± 1,8	-1,1 ± 1,5
---------------	------------	------------

44% der HämodialysepatientInnen leiden an Knochenschmerzen und 36% haben eine Fraktur erlitten seit die Diagnose einer Nierenerkrankung gestellt worden ist. Von den PeritonealdialysepatientInnen geben nur 19% muskuloskelettale Schmerzen an. Sie sind deutlich kürzer an der Dialyse als HämodialysepatientInnen (p=0,028) und weisen eine höhere Knochendichte im LWS-Bereich (p=0,007) sowie eine geringere Frakturinzidenz (p=0,04) auf.

### 3.9 Die Rolle des Alters

Tabelle 3.7 Alter.

	Alter	N	Mittelwert	Standardabweichung
<b>PTH_mean (pg/ml)</b>	>= 65	17	355,5	143,7
	< 65	34	457,9	209,6
<b>AP (U/l)</b>	>= 65	17	92,7	28,1
	< 65	34	103,4	43,8
<b>Ca_gesamt (mmol/l)</b>	>= 65	17	2,3	,3
	< 65	34	2,2	,2
<b>PO4 (mg/dl)</b>	>= 65	17	4,8	1,5
	< 65	34	5,3	1,2
<b>VitD3 (ng/ml)</b>	>= 65	17	29,8	13,3
	< 65	34	25,9	13,8
<b>DXA_LWS_abs</b>	>= 65	6	,895	,35
	< 65	17	1,008	,19
<b>Neck_abs</b>	>= 65	16	,722	,16
	< 65	34	,814	,15
<b>Total_Hip_abs</b>	>= 65	13	,755	,18
	< 65	25	,820	,15
<b>Radius_UD_abs</b>	>= 65	17	,371	,11
	< 65	33	,382	,10

<b>Radius_33%_abs</b>	>= 65	15	,718	,16
	< 65	31	,805	,14
<b>Radius_ges_abs</b>	>= 65	17	,552	,12
	< 65	33	,591	,12

In diesem Patientenkollektiv kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und Knochenschmerzen oder Frakturen beobachtet werden.

Eine relevante negative Assoziation zwischen dem Alter und den Absolutwerten der Knochendichtemessung zeigt sich nur am Oberschenkelhals (Neck) (p=0,01).

### 3.10 Dialysezeit und Knochendichte

Die Auswertung ergibt eine signifikante Korrelation der Dialysezeit mit der Knochendichte an sämtlichen Messpunkten.

**Tabelle 3.8 Dialysezeit.**

		<b>Dialysezeit M</b>
<b>DXA_LWS_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,488
	Signifikanz (2-seitig)	,018
	N	23
<b>DXA_LWS_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,506
	Signifikanz (2-seitig)	,014
	N	23
<b>DXA_LWS_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,493
	Signifikanz (2-seitig)	,017
	N	23
<b>Neck_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,360
	Signifikanz (2-seitig)	,010
	N	50
<b>Neck_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,384
	Signifikanz (2-seitig)	,006
	N	50

<b>Neck_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,271
	Signifikanz (2-seitig)	,057
	N	50
<b>Total_Hip_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,495
	Signifikanz (2-seitig)	,002
	N	38
<b>Total_Hip_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,502
	Signifikanz (2-seitig)	,001
	N	38
<b>Total_Hip_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,336
	Signifikanz (2-seitig)	,039
	N	38
<b>Radius_UD_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,338
	Signifikanz (2-seitig)	,016
	N	50
<b>Radius_UD_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,368
	Signifikanz (2-seitig)	,008
	N	50
<b>Radius_UD_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,307
	Signifikanz (2-seitig)	,030
	N	50
<b>Radius_33%_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,213
	Signifikanz (2-seitig)	,156
	N	46
<b>Radius_33%_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,267
	Signifikanz (2-seitig)	,073
	N	46
<b>Radius_33%_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,175
	Signifikanz (2-seitig)	,245
	N	46

<b>Radius_ges_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,323
	Signifikanz (2-seitig)	,022
	N	50
<b>Radius_ges_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,370
	Signifikanz (2-seitig)	,008
	N	50
<b>Radius_ges_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,315
	Signifikanz (2-seitig)	,026
	N	50

### 3.11 Nimmt die Häufigkeit von Frakturen und Knochenschmerzen mit der Dialysedauer zu?

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Dialysedauer und Knochenschmerzen ( $p=0,007$ ), jedoch keine Assoziation zwischen Dialysedauer und Frakturen ( $p=0,64$ ).

### 3.12 BMI und Knochendichte

Tabelle 3.9 BMI.

		<b>BMI</b>
<b>DXA_LWS_abs</b>	Korrelation nach Pearson	,566
	Signifikanz (2-seitig)	,005
	N	23
<b>DXA_LWS_T</b>	Korrelation nach Pearson	,582
	Signifikanz (2-seitig)	,004
	N	23
<b>DXA_LWS_Z</b>	Korrelation nach Pearson	,578
	Signifikanz (2-seitig)	,004
	N	23

<b>Neck_abs</b>	Korrelation nach Pearson	,294
	Signifikanz (2-seitig)	,038
	N	50
<b>Neck_T</b>	Korrelation nach Pearson	,354
	Signifikanz (2-seitig)	,012
	N	50
<b>Neck_Z</b>	Korrelation nach Pearson	,219
	Signifikanz (2-seitig)	,127
	N	50
<b>Total_Hip_abs</b>	Korrelation nach Pearson	,409
	Signifikanz (2-seitig)	,011
	N	38
<b>Total_Hip_T</b>	Korrelation nach Pearson	,471
	Signifikanz (2-seitig)	,003
	N	38
<b>Total_Hip_Z</b>	Korrelation nach Pearson	,287
	Signifikanz (2-seitig)	,081
	N	38
<b>Radius_UD_abs</b>	Korrelation nach Pearson	,370
	Signifikanz (2-seitig)	,008
	N	50
<b>Radius_UD_T</b>	Korrelation nach Pearson	,443
	Signifikanz (2-seitig)	,001
	N	50
<b>Radius_UD_Z</b>	Korrelation nach Pearson	,492
	Signifikanz (2-seitig)	,000
	N	50
<b>Radius_33%_abs</b>	Korrelation nach Pearson	,322
	Signifikanz (2-seitig)	,029
	N	46

<b>Radius_33%_T</b>	Korrelation nach Pearson	,439
	Signifikanz (2-seitig)	,002
	N	46
<b>Radius_33%_Z</b>	Korrelation nach Pearson	,550
	Signifikanz (2-seitig)	,000
	N	46
<b>Radius_ges_abs</b>	Korrelation nach Pearson	,354
	Signifikanz (2-seitig)	,012
	N	50
<b>Radius_ges_T</b>	Korrelation nach Pearson	,447
	Signifikanz (2-seitig)	,001
	N	50
<b>Radius_ges_Z</b>	Korrelation nach Pearson	,528
	Signifikanz (2-seitig)	,000
	N	50

Die Knochendichte und der Body-Mass-Index korrelieren miteinander. Es gibt aber keine signifikante Assoziation zwischen dem BMI und Knochenschmerzen oder Frakturen.

### **3.13 Sind die Knochendichtewerte mit Frakturen oder Knochenschmerzen assoziiert? Gibt es Unterschiede zwischen den Messpunkten?**

#### **3.13.1 Messpunkt LWS**

Es kann keine signifikante Assoziation der DXA-Werte an der LWS mit Knochenschmerzen oder Frakturen festgestellt werden.

**Tabelle 3.10 Knochendichte LWS.**

Mann-Whitney-U-Test	<b>BMD absolut</b>	<b>T-Score</b>	<b>Z-Score</b>
<b>Knochenschmerzen</b>	p= 0,2	p= 0,25	p= 0,22
<b>Frakturen</b>	p= 0,51	p= 0,51	p= 0,41
<b>Periphere Fraktur</b>	p= 0,9	p= 0,83	p= 0,83

<b>Hüftgelenksnahe Fraktur</b>	p= 0,09	p= 0,09	p= 0,35
<b>Wirbelkörperfraktur</b>	p= 0,7	p= 0,61	p= 0,17

### 3.13.2 Messpunkt Femur (Neck)

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen hüftgelenksnahen Frakturen und dem absoluten Knochendichtewert (p=0,03) und T-Score am Femur (p= 0,02).

**Tabelle 3.11 Knochendichte Neck.**

Mann-Whitney-U-Test	<b>BMD absolut</b>	<b>T-Score</b>	<b>Z-Score</b>
<b>Knochenschmerzen</b>	p= 0,37	p= 0,27	p= 0,2
<b>Frakturen</b>	p= 0,77	p= 0,53	p= 0,12
<b>Periphere Fraktur</b>	p= 0,9	p= 0,84	p= 0,22
<b>Hüftgelenksnahe Fraktur</b>	p= 0,03	p= 0,02	p= 0,08
<b>Wirbelkörperfraktur</b>	p= 0,92	p= 0,76	p= 0,6

### 3.13.3 Messpunkt Hüfte (Total Hip)

Die Knochendichtewerte an der Hüfte zeigen einen signifikanten Zusammenhang mit hüftgelenksnahen Frakturen.

**Tabelle 3.12 Knochendichte Total Hip.**

Mann-Whitney-U-Test	<b>BMD absolut</b>	<b>T-Score</b>	<b>Z-Score</b>
<b>Knochenschmerzen</b>	p= 0,23	p= 0,19	p= 0,09
<b>Frakturen</b>	p= 0,76	p= 0,66	p= 0,26
<b>Periphere Fraktur</b>	p= 0,85	p= 0,99	p= 0,49
<b>Hüftgelenksnahe Fraktur</b>	p= 0,046	p= 0,06	p= 0,09
<b>Wirbelkörperfraktur</b>	p= 0,74	p= 0,63	p= 0,53

### 3.13.4 Messpunkt ultradistaler Radius (Radius UD)

Es besteht eine signifikante Assoziation der Knochendichte gemessen am ultradistalen Radius mit Knochenschmerzen und Frakturen.

**Tabelle 3.13 Knochendichte Radius UD.**

Mann-Whitney-U-Test	BMD absolut	T-Score	Z-Score
<b>Knochenschmerzen</b>	p= 0,001	p= 0,001	p= 0,000
<b>Frakturen</b>	p= 0,009	p= 0,005	p= 0,006
<b>Periphere Fraktur</b>	p= 0,02	p= 0,01	p= 0,002
<b>Hüftgelenksnahe Fraktur</b>	p= 0,12	p= 0,12	p= 0,48
<b>Wirbelkörperfraktur</b>	p= 0,72	p= 0,60	p= 0,52

### 3.13.5 Messpunkt distales Radiusdrittel (Radius 33%)

Die Knochendichte am distalen Drittel des Radius ist signifikant mit Knochenschmerzen assoziiert, jedoch nicht mit Frakturen.

**Tabelle 3.14 Knochendichte Radius 33%.**

Mann-Whitney-U-Test	BMD absolut	T-Score	Z-Score
<b>Knochenschmerzen</b>	p= 0,046	p= 0,03	p= 0,01
<b>Frakturen</b>	p= 0,45	p= 0,31	p= 0,13
<b>Periphere Fraktur</b>	p= 0,72	p= 0,41	p= 0,08
<b>Hüftgelenksnahe Fraktur</b>	p= 0,34	p= 0,47	p= 0,87
<b>Wirbelkörperfraktur</b>	p= 0,91	p= 1,0	p= 0,70

### 3.13.6 Messpunkt gesamter Radius (Radius ges)

Es gibt eine signifikante Assoziation der Knochendichte, gemessen am gesamten Radius, mit Knochenschmerzen und Frakturen. T-Score und Z-Score zeigen einen signifikanten Zusammenhang mit Knochenschmerzen und Frakturen.

**Tabelle 3.15 Knochendichte Radius ges.**

Mann-Whitney-U-Test	BMD absolut	T-Score	Z-Score
<b>Knochenschmerzen</b>	p= 0,004	p= 0,001	p= 0,000
<b>Frakturen</b>	p= 0,04	p= 0,02	p= 0,01
<b>Periphere Fraktur</b>	p= 0,08	p= 0,03	p= 0,005
<b>Hüftgelenksnahe Fraktur</b>	p= 0,20	p= 0,20	p= 0,82
<b>Wirbelkörperfraktur</b>	p= 0,96	p= 0,88	p= 0,60

### 3.14 Korreliert die Knochendichte mit biochemischen Parametern?

#### 3.14.1 PTH

Der PTH-Wert weist eine signifikante Korrelation mit dem Z-Score am ultradistalen Radius, distalen Radiusdrittel und am gesamten Radius auf.

**Tabelle 3.16 Parathormon.**

		<b>PTH</b>
<b>DXA_LWS_abs</b>	Korrelation nach Pearson	,143
	Signifikanz (2-seitig)	,514
	N	23
<b>DXA_LWS_T</b>	Korrelation nach Pearson	,129
	Signifikanz (2-seitig)	,558
	N	23
<b>DXA_LWS_Z</b>	Korrelation nach Pearson	,054
	Signifikanz (2-seitig)	,806
	N	23
<b>Neck_abs</b>	Korrelation nach Pearson	,023
	Signifikanz (2-seitig)	,875
	N	50
<b>Neck_T</b>	Korrelation nach Pearson	,024
	Signifikanz (2-seitig)	,870
	N	50
<b>Neck_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,085
	Signifikanz (2-seitig)	,559
	N	50
<b>Total_Hip_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,035
	Signifikanz (2-seitig)	,836
	N	38
<b>Total_Hip_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,029
	Signifikanz (2-seitig)	,864
	N	38

<b>Total_Hip_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,050
	Signifikanz (2-seitig)	,764
	N	38
<b>Radius_UD_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,178
	Signifikanz (2-seitig)	,217
	N	50
<b>Radius_UD_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,213
	Signifikanz (2-seitig)	,137
	N	50
<b>Radius_UD_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,300
	Signifikanz (2-seitig)	,035
	N	50
<b>Radius_33%_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,130
	Signifikanz (2-seitig)	,390
	N	46
<b>Radius_33%_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,171
	Signifikanz (2-seitig)	,256
	N	46
<b>Radius_33%_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,293
	Signifikanz (2-seitig)	,048
	N	46
<b>Radius_ges_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,183
	Signifikanz (2-seitig)	,203
	N	50
<b>Radius_ges_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,231
	Signifikanz (2-seitig)	,107
	N	50
<b>Radius_ges_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,342
	Signifikanz (2-seitig)	,015
	N	50

### 3.14.2 Alkalische Phosphatase

Zur Überprüfung der Zusammenhänge werden PatientInnen mit erhöhtem GGT-Wert ausgeschlossen. Es zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen alkalischer Phosphatase und der Knochendichte am Oberschenkelhals, am ultradistalen Radius, am distalen Radiusdrittel und am gesamten Radius.

**Tabelle 3.17 alkalische Phosphatase.**

		<b>AP (U/l)</b>
<b>DXA_LWS_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,353
	Signifikanz (2-seitig)	,164
	N	17
<b>DXA_LWS_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,348
	Signifikanz (2-seitig)	,171
	N	17
<b>DXA_LWS_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,284
	Signifikanz (2-seitig)	,269
	N	17
<b>Neck_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,401
	Signifikanz (2-seitig)	,013
	N	38
<b>Neck_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,392
	Signifikanz (2-seitig)	,015
	N	38
<b>Neck_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,370
	Signifikanz (2-seitig)	,022
	N	38
<b>Total_Hip_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,335
	Signifikanz (2-seitig)	,088
	N	27

<b>Total_Hip_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,342
	Signifikanz (2-seitig)	,081
	N	27
<b>Total_Hip_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,299
	Signifikanz (2-seitig)	,129
	N	27
<b>Radius_UD_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,381
	Signifikanz (2-seitig)	,020
	N	37
<b>Radius_UD_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,405
	Signifikanz (2-seitig)	,013
	N	37
<b>Radius_UD_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,370
	Signifikanz (2-seitig)	,024
	N	37
<b>Radius_33%_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,433
	Signifikanz (2-seitig)	,009
	N	35
<b>Radius_33%_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,478
	Signifikanz (2-seitig)	,004
	N	35
<b>Radius_33%_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,463
	Signifikanz (2-seitig)	,005
	N	35
<b>Radius_ges_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,426
	Signifikanz (2-seitig)	,009
	N	37
<b>Radius_ges_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,470
	Signifikanz (2-seitig)	,003
	N	37

<b>Radius_ges_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,457
	Signifikanz (2-seitig)	,004
	N	37

### 3.14.3 Calcium, Phosphat, Vitamin D

Die übrigen Laborparameter -Gesamtcalcium, Phosphat und Vitamin D- weisen keinen signifikanten Zusammenhang mit den Ergebnissen der Knochendichtemessung auf.

**Tabelle 3.18 Calcium, Phosphat, Vitamin D.**

		<b>Ca_gesamt</b>	<b>Ca_frei</b>	<b>PO4</b>	<b>VitD3</b>
<b>LWS_abs</b>	Korrelation nach Pearson	,125	,192	-,014	-,302
	Signifikanz (2-seitig)	,570	,380	,951	,161
	N	23	23	23	23
<b>LWS_T</b>	Korrelation nach Pearson	,155	,218	-,030	-,322
	Signifikanz (2-seitig)	,480	,319	,891	,134
	N	23	23	23	23
<b>LWS_Z</b>	Korrelation nach Pearson	,228	,238	-,044	-,405
	Signifikanz (2-seitig)	,296	,274	,842	,056
	N	23	23	23	23
<b>Neck_abs</b>	Korrelation nach Pearson	,050	,098	,190	,127
	Signifikanz (2-seitig)	,729	,497	,186	,378
	N	50	50	50	50
<b>Neck_T</b>	Korrelation nach Pearson	,085	,114	,207	,080
	Signifikanz (2-seitig)	,555	,431	,149	,578
	N	50	50	50	50
<b>Neck_Z</b>	Korrelation nach Pearson	,181	,244	,165	,121
	Signifikanz (2-seitig)	,209	,088	,251	,402
	N	50	50	50	50
<b>Total_Hip_abs</b>	Korrelation nach Pearson	,115	,119	-,035	-,069
	Signifikanz (2-seitig)	,493	,477	,833	,681
	N	38	38	38	38

<b>Total_Hip_T</b>	Korrelation nach Pearson	,144	,142	,012	-,097
	Signifikanz (2-seitig)	,389	,396	,944	,563
	N	38	38	38	38
<b>Total_Hip_Z</b>	Korrelation nach Pearson	,245	,266	,016	-,060
	Signifikanz (2-seitig)	,138	,107	,923	,719
	N	38	38	38	38
<b>Radius_UD_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,134	-,042	-,072	-,062
	Signifikanz (2-seitig)	,354	,772	,617	,669
	N	50	50	50	50
<b>Radius_UD_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,107	-,016	-,079	-,102
	Signifikanz (2-seitig)	,458	,911	,585	,479
	N	50	50	50	50
<b>Radius_UD_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,050	,060	-,065	-,096
	Signifikanz (2-seitig)	,731	,681	,652	,509
	N	50	50	50	50
<b>Radius_33%_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,105	-,038	,148	,061
	Signifikanz (2-seitig)	,487	,804	,325	,686
	N	46	46	46	46
<b>Radius_33%_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,069	-,013	,129	,001
	Signifikanz (2-seitig)	,650	,934	,393	,994
	N	46	46	46	46
<b>Radius_33%_Z</b>	Korrelation nach Pearson	,024	,110	,078	-,036
	Signifikanz (2-seitig)	,874	,466	,607	,814
	N	46	46	46	46
<b>Radius_ges_abs</b>	Korrelation nach Pearson	-,108	-,034	,039	-,004
	Signifikanz (2-seitig)	,454	,815	,789	,976
	N	50	50	50	50
<b>Radius_ges_T</b>	Korrelation nach Pearson	-,084	-,012	,040	-,043
	Signifikanz (2-seitig)	,562	,933	,781	,769
	N	50	50	50	50

<b>Radius_ges_Z</b>	Korrelation nach Pearson	-,015	,083	,054	-,041
	Signifikanz (2-seitig)	,915	,567	,709	,777
	N	50	50	50	50

### **3.15 Gibt es einen Zusammenhang zwischen biochemischen Parametern und anamnestisch erhobenen Frakturen oder Knochenschmerzen?**

Es besteht eine signifikante Assoziation von Knochenschmerzen mit der alkalischen Phosphatase ( $p=0,009$ ).

Ein Zusammenhang zwischen Frakturen und biochemischen Parametern kann nicht festgestellt werden.

### **3.16 Ist eine Nierentransplantation ein Risikofaktor für Frakturen und Knochenschmerzen?**

Nierentransplantationen sind weder mit Frakturen ( $p=0,8$ ) noch mit Knochenschmerzen ( $p=0,24$ ) assoziiert.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Patientenkollektiv**

In diese Studie werden 51 DialysepatientInnen des LKH-Universitätsklinikums Graz eingeschlossen.

Die DialysepatientInnen sind im Mittel  $58 \pm 15$  Jahre alt und somit im europäischen Vergleich relativ jung. Derzeit beträgt das durchschnittliche Alter von DialysepatientInnen in Europa  $64,8 \pm 14,2$  Jahre (1). Die mittlere Dialysedauer in diesem Kollektiv liegt bei  $52 \pm 45$  Monaten, der durchschnittliche BMI bei  $27 \pm 6$ , was beides etwa dem europäischen Durchschnitt entspricht (1). Rund 20% der PatientInnen sind bereits einmal nierentransplantiert worden.

Personen mit eingeschränkter Mobilität wurden aus der Studie ausgeschlossen, da sich die StudienteilnehmerInnen bei der Untersuchung den Messungen entsprechend lagern mussten. Dadurch ist es möglich, dass einige PatientInnen mit schwerwiegenden Knochenproblemen nicht erfasst worden sind.

## 4.2 Grunderkrankungen

Die häufigsten renalen Grunderkrankungen in diesem Patientenkollektiv sind diabetische Nephropathie (23,5%), Glomerulonephritis (23,5%) und vaskuläre Nephropathie (15,7%). Dieses Ergebnis bestätigt weitgehend die Aussagen einiger großer europäischer Studien:

Fernandez-Martin et al haben eine Studie mit 4500 HämodialysepatientInnen in Europa durchgeführt. Eine diabetische Nephropathie ist laut dieser Untersuchung bei 20,4%, eine Hypertonie bei 19,3%, eine Glomerulonephritis bei 17,8% und eine interstitielle oder obstruktive Nephropathie bei 12,8% der PatientInnen der Grund für die terminale Niereninsuffizienz (65).

Eine Studie von Kiss et al schließt 5008 DialysepatientInnen in Ungarn ein. 11,4% bekommen eine Peritonealdialyse, 88,6% eine Hämodialyse. Für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz ist bei 22,9% der PatientInnen eine hypertensive Nephrosklerose, bei 22,1% eine diabetische Nephropathie und bei 16,2% eine Glomerulonephritis verantwortlich (8).

Die Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) zeigt, dass in Deutschland Diabetes mellitus in 30% der Fälle die Ursache für eine chronische Niereninsuffizienz ist. Weitere renale Grunderkrankungen sind Glomerulonephritis (25%), Hypertonie (13%) und interstitielle Nephritis (11%). Kongenitale Zystennieren und Neoplasien machen jeweils 5% der Grunderkrankungen aus (6).

Laut einer Studie von Jürgen Bommer (Universität Heidelberg) sind die häufigsten Ursachen für CKD in Deutschland Diabetes mellitus mit 36,2%, Glomerulonephritis mit 15,2%, vaskuläre Nephropathie mit 14,4% und zystische Nierenerkrankung mit 5,5%. Autoimmunerkrankungen, obstruktive Nephropathie und Analgetikanephropathie sind gemeinsam in 4,9% der Fälle der Grund für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz (66).

## 4.3 Biochemische Parameter

Der Serumcalciumgehalt liegt bei 50,9% der DialysepatientInnen im empfohlenen Bereich (2,10-2,37mmol/l). Der Zielbereich von Phosphat (3,5-5,5mg/dl) wird von 62,8% erreicht. Der PTH-Spiegel ist bei 21,6% der PatientInnen normal (150-300pg/ml). Die alkalische Phosphatase liegt nach Ausschluss jener Fälle mit gleichzeitiger GGT-Erhöhung bei 12% im Normbereich (<105 bzw. 130 U/l).

Ähnliche Ergebnisse liefern Fernandez-Martin et al. Bezüglich des Calciumwerts liegen in dieser Studie 57,8% der HämodialysepatientInnen im Zielbereich (2,10-2,37), 12,7% darunter und 29,5% darüber. Bei 51,5% der StudienteilnehmerInnen liegt die Phosphatkonzentration zwischen 3,5 und 5,5mg/dl, bei 7,2% darunter und bei 41,4% darüber. Der PTH-Wert ist bei 29,1% der PatientInnen normal (150-300pg/ml), bei 36,5% verringert und bei 34,4% erhöht (65). Auffällig ist, dass mit 5,9% der PatientInnen ein Hypoparathyreoidismus im aktuell untersuchten Kollektiv deutlich seltener vorkommt, obwohl der Prozentsatz der Cinacalcetverschreibung im Vergleich zu anderen europäischen Studien hoch ist (67).

Kiss et al zeigen, dass der Calciumwert bei 64,5% der DialysepatientInnen im Referenzbereich liegt (2,1-2,4mmol/l). 50,9% haben einen normalen Phosphatspiegel (1,2-1,8mmol/l) und bei 48,6% liegt der PTH-Wert im Normbereich (120-540 pg/ml). Somit erreichen in dieser Studie mehr als doppelt so viele PatientInnen den Zielbereich für Parathormon als im Patientenkollektiv am LKH-Universitätsklinikum Graz.

Die Ergebnisse verschiedener Studien sind aufgrund unterschiedlicher Referenzbereiche oft schwer zu vergleichen. Die meisten Studien beziehen sich auf die KDIGO-Guidelines oder die K/DOQI-Guidelines.

**Tabelle 4.1 Referenzwerte (5, 6).**

	<b>K/DOQI</b>	<b>KDIGO</b>
<b>PTH</b>	150-300 pg/ml	2x oberer Grenzwert - 9x oberer Grenzwert
<b>Calcium</b>	2,10-2,37 mmol/l	2,1-2,6 mmol/l
<b>Phosphat</b>	3,5-5,5 mg/dl	2,5-4,5 mg/dl

Der aktuellen Studie zufolge haben 62,7% der StudienteilnehmerInnen einen Vitamin D-Mangel. Da der Vitamin D-Spiegel saisonalen Schwankungen unterliegt, ist anzumerken, dass die Messungen im Winter durchgeführt wurden. Laut KDIGO haben im Schnitt 20-50% der Gesamtbevölkerung zu niedrige Vitamin D-Werte (26). Die Definition eines Vitamin D-Mangels in der Literatur ist nicht einheitlich, wobei die meisten Studien die Schwelle für einen Vitamin D-Mangel bei Konzentrationen zwischen 20 und 32ng/ml ansetzen. Bei Werten unter 10ng/ml liegt definitionsgemäß ein schwerer Mangel vor (26). Eine Studie von Chapuy et al zeigt, dass bei einer Vitamin-D-Konzentration unter 30ng/ml der PTH-Spiegel steigt (68). Die National Kidney Foundation empfiehlt bei Werten unter 30ng/ml eine Vitamin D-Substitution (7).

PD-PatientInnen liegen bezüglich aller erhobenen Laborparameter, insbesondere in Bezug auf Parathormon und Vitamin D, häufiger innerhalb des Referenzbereichs als HD-PatientInnen. Sie haben weniger Frakturen und Knochenschmerzen, erhalten häufiger Vitamin D-Präparate und die Dialysezeit ist im Durchschnitt kürzer.

#### **4.4 Medikamente**

68,6% der StudienteilnehmerInnen am LKH-Universitätsklinikum Graz erhalten eine Vitamin D-Substitution. 37,3% davon bekommen Calcitriol oder einen Vitamin D-Rezeptoragonisten, 45,1% Vitamin D3. Ein Calcimimetikum wird in 31,4% der Fälle verschrieben. 56,9% der DialysepatientInnen nehmen einen calciumhaltigen Phosphatbinder, 9,8% einen lanthanumhaltigen Phosphatbinder und 63,6% Selevamer ein. Aluminiumhaltige Präparate werden bei niemandem eingesetzt. 20 PatientInnen werden mit einer Kombination bestehend aus einem calciumhaltigen Phosphatbinder und Selevamer therapiert.

Laut einer Studie von Fernandez-Martin et al erhalten 48% der HämodialysepatientInnen in Europa eine Substitutionstherapie mit aktivem Vitamin D. 14,2% werden mit Vitamin D3 substituiert und 86,4% nehmen Phosphatbinder ein (65).

Kiss et al zeigen, dass 5,2% der DialysepatientInnen ein Calcimimetikum einnehmen. 40,2% erhalten einen calcium-haltigen Phosphatbinder, 18,9% einen nicht calciumhaltigen Phosphatbinder. 3,3% werden mit Vitamin D3 therapiert und 40,4% mit aktivem Vitamin D (8).

Im Vergleich zu diesen europäischen Studien werden am LKH-Universitätsklinikum Graz bei DialysepatientInnen deutlich öfter Vitamin-D3-Präparate und Calcimimetika eingesetzt. Auch verglichen mit den Ergebnissen der DOPP-Study liegt dieses Zentrum bezüglich der Verschreibung von Cinacalcet im europäischen Spitzenfeld (67).

#### **4.5 Knochenschmerzen**

31,4% der PatientInnen berichten zurzeit über Knochenschmerzen. Ein Zusammenhang zwischen Knochenschmerzen und Knochenbrüchen kann nicht festgestellt werden, allerdings besteht eine Assoziation mit der Dialysedauer und der alkalischen Phosphatase. Muskuloskelettale Schmerzen sind negativ mit der Knochendichte am Radius assoziiert und können somit als erste Warnzeichen des Knochenabbaus interpretiert werden, welche

auftreten bevor sich das erhöhte Frakturrisiko klinisch manifestiert. Meines Wissens nach gibt es bisher keine andere Studie, die diesen Zusammenhang untersucht hat.

Davison führte eine Studie mit 205 kanadischen DialysepatientInnen durch. Laut dieser Studie leiden 50% der PatientInnen unter Schmerzen, 74,8% davon erhalten keine ausreichende Schmerztherapie. Wie auch in der aktuellen Studie ist eine positive Assoziation zwischen Schmerzen und Dialysedauer gegeben (69).

Weisbord et al zeigen in einer Studie mit 162 DialysepatientInnen, dass über 50% an Knochen- und Gelenkschmerzen leiden. Weitere häufige Symptome sind trockene Haut, Juckreiz und Erschöpfungszustände (70).

Die geringere Prävalenz von muskuloskelettalen Schmerzen im Patientenkollektiv am LKH-Universitätsklinikum Graz kann dadurch erklärt werden, dass immobile PatientInnen in diesem Zentrum nicht in die Analyse aufgenommen wurden. Dennoch ist fast ein Drittel der StudienteilnehmerInnen davon betroffen, weshalb eine genaue Evaluierung des Schmerzmanagements angebracht wäre.

## **4.6 Frakturen**

DialysepatientInnen haben gegenüber der Gesamtbevölkerung ein erhöhtes Frakturrisiko. Die Prävalenz für Frakturen in diesem Patientenkollektiv wird in der Literatur zwischen 10 und 40% angegeben. Eine wichtige Rolle in diesem Zusammenhang spielen Knochendichte, Knochenqualität und Sturzrisiko. Zu den Risikofaktoren für Knochenbrüche zählen hohes Alter, weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus, eine Therapie mit Glukokortikoiden und eine lange Dialysedauer. Frakturen sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (26).

Unter den DialysepatientInnen am LKH-Universitätsklinikum Graz beträgt die Prävalenz von Frakturen 23,5%, wobei ein Viertel der Betroffenen hüftgelenksnahe Frakturen und 83% andere periphere Frakturen erlitten haben. Lediglich bei einem Patienten war eine Wirbelkörperfraktur zu erheben.

Wirbelfrakturen sind oft asymptomatisch oder symptomarm (26). Da im Zuge dieser Studie nicht nach Wirbelfrakturen gescreent worden ist (z.B. durch ein Wirbelsäulenröntgen), ist es wahrscheinlich, dass einige Fälle nicht erfasst worden sind. Es ist allerdings bekannt, dass die häufigsten Frakturen bei Nierenkranken im peripheren Skelett auftreten (71).

Den aktuellen Daten zufolge besteht keine signifikante Assoziation zwischen Frakturen und Alter, Geschlecht oder Dialysedauer. Frakturen sind weder mit der Serumkonzentration von Phosphat, Calcium und alkalischer Phosphatase noch mit dem Vitamin D- oder Parathormonspiegel assoziiert. Dies steht im klaren Widerspruch zur Literatur. Eine mögliche Erklärung für die deutliche Abweichung der Ergebnisse, könnte die Patientenselektion liefern (nur ambulante Patienten mit zumindest teilweise erhaltener Mobilität).

Der Einfluss von PTH auf das Frakturrisiko wird in der Literatur kontroversiell diskutiert. Die Studienergebnisse sind oft schwer miteinander vergleichbar, unter anderem da unterschiedliche Assays zur PTH-Bestimmung verwendet werden (26).

Jadoul et al identifizieren höheres Alter, weibliches Geschlecht, Nierentransplantationen und einen niedrigen BMI als Risikofaktoren für Knochenbrüche. Die Frakturinzidenz ist positiv mit der Dialysezeit assoziiert. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen hüftnahen Frakturen und PTH-Konzentration kann erst ab Werten von über 900pg/ml nachgewiesen werden (30).

Laut einer Studie von Coco et al ist bei DialysepatientInnen mit niedrigen PTH-Werten das Frakturrisiko erhöht (32).

Block et al finden eine direkte Assoziation von Frakturen mit Phosphat, PTH und Dialysedauer (72).

Danese et al (73) zeigen, dass hüftnahe Frakturen und Wirbelfrakturen sowohl mit sehr niedrigen als auch mit sehr hohen Parathormonkonzentrationen assoziiert sein können. Das geringste Frakturrisiko wurde bei PTH-Werten um 300pg/ml beobachtet. Zwischen Calcium- und Phosphatspiegel und Frakturen findet diese Studie analog zu den aktuellen Ergebnissen keinen Zusammenhang (10,73).

#### **4.7 Knochendichtemessung mit Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA)**

Laut KDIGO ist bei DialysepatientInnen die Knochendichte an Hüfte und Radius deutlich geringer verglichen mit der Gesamtbevölkerung (26).

Der aktuellen Studie zufolge ist die Knochendichte bei DialysepatientInnen je nach Messpunkt in 65,2% bis 82% der Fälle reduziert, wobei bei 55% der StudienteilnehmerInnen die LWS als Messort aufgrund von degenerativen Veränderungen

und paravertebralen Verkalkungen nicht verwertbar war. Eine ähnlich hohe Prävalenz von Osteopenie bzw. Osteoporose zeigt die Studie von Negri et al. An der LWS weisen 58,4%, am Femurhals 78,4% der PatientInnen eine verringerte Knochendichte auf (74). Ersoy et al finden bei 55% der DialysepatientInnen eine Osteopenie oder Osteoporose (75).

Die aktuelle Untersuchung zeigt, dass die Frakturinzidenz mit niedrigen Knochendichtewerten am ultradistalen Radius und am gesamten Radius im Zusammenhang steht. Hüftgelenksnahe Frakturen sind mit dem Absolutwert und dem T-Score am Femurhals und dem Absolutwert an der gesamten Hüfte assoziiert. Eine reduzierte Knochendichte hängt mit der Dialysedauer und einem niedrigen BMI zusammen. Es zeigt sich eine negative Korrelation der PTH-Konzentration mit dem Z-Score am Radius. Die Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase korreliert mit niedrigen Knochendichtewerten am Femurhals und an allen drei Messpunkten am Radius. Der Serumgehalt an Calcium, Phosphat und Vitamin D ist nicht mit der Knochendichte assoziiert.

Eine Studie von Fontaine et al hat ergeben, dass HämodialysepatientInnen mit Frakturen einen signifikant reduzierten Z-Score an der LWS, dem Schenkelhals und dem mittleren und distalen Drittel des Radius aufweisen. Analog zu den aktuellen Daten besteht in diesem Kollektiv eine negative Korrelation zwischen Dialysedauer und der Knochendichte, während kein Einfluss von Geschlecht und Alter beschrieben wird (76).

Ersoy et al zeigen in einer Studie mit 292 PeritonealdialysepatientInnen ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern bezüglich des Frakturrisikos. Knochendichte und PTH-Werte korrelieren nicht miteinander und es kann keine signifikante Assoziation zwischen verringerter Knochendichte und Frakturen nachgewiesen werden- was aber zu den aktuellen Ergebnissen im Widerspruch steht (75).

Negri et al haben im Zuge einer Studie Knochendichtemessungen an PatientInnen mit Peritonealdialyse durchgeführt. Es besteht im Gegensatz zu unseren Beobachtungen kein signifikanter Unterschied in der Knochendichte zwischen PatientInnen mit und ohne Fraktur. Die Gesamtkörpermessung weist laut Negri et al eine negative Korrelation mit der Parathormonkonzentration auf, die Knochendichte an anderen Messpunkten jedoch nicht. Die Laborparameter alkalische Phosphatase, Gesamtcalcium und Phosphat zeigen keinen signifikanten Zusammenhang mit den DXA-Messergebnissen (74), während in der

aktuellen Untersuchung sehr wohl eine Assoziation zwischen alkalischer Phosphatase und der Knochendichte am Femurhals und am Radius festgestellt werden konnte.

In der Studie von Dolgos et al werden bei 133 PatientInnen DXA-Scans kurz nach der Nierentransplantation durchgeführt. Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer verringerten Knochendichte und Alter, weiblichem Geschlecht, niedrigem BMI, physischer Inaktivität, PTH-Konzentration, Dialysedauer und Nierentransplantationen (77). Dieses Ergebnis kann durch die Studie am LKH-Universitätsklinikum Graz für BMI, Parathormon und Dialysedauer bestätigt werden.

Der Nutzen einer DXA-Messung zur Abschätzung des Frakturrisikos bei DialysepatientInnen ist nach wie vor umstritten.

Eine Schwäche der Knochendichtemessung mittels DXA-Scan besteht darin, dass es sich um eine zweidimensionale Projektion einer dreidimensionalen Struktur handelt und daher keine Aussage über die Mikroarchitektur des Knochens getroffen werden kann (48).

Die Festigkeit des Knochens ist durch zwei Hauptfaktoren bedingt: Knochendichte und Knochenqualität. Die Knochenqualität wird durch die Remodelingrate sowie durch Knochenstruktur, -architektur und -mineralisierung beeinflusst (78). Durch eine DXA-Messung kann zwar die Knochendichte, jedoch nicht die Qualität des Knochens bestimmt werden. Daher eignet sich dieses Verfahren laut Gal-Moscovici et al nur eingeschränkt zur Abschätzung des Frakturrisikos (10). Da trotz normaler oder sogar hoher Knochendichte eine schlechte Knochenqualität vorliegen kann, gilt die Knochenbiopsie als Goldstandard zur Erfassung einer renalen Osteopathie (26).

Mithilfe einer Knochenbiopsie können -im Gegensatz zur Knochendichtemessung- die verschiedenen Formen der renalen Osteopathie unterschieden werden. Eine genaue Diagnose ist für eine potentielle osteoprotektive Therapie essentiell (10). Die KDIGO Guidelines raten zu einer Knochenbiopsie, wenn bei DialysepatientInnen Frakturen, unklare Knochenstoffwechselfparameter oder persistierende Knochenschmerzen vorliegen (26). Limitierend ist die Tatsache, dass es sich dabei um ein teures, invasives Verfahren handelt und gut ausgebildete Experten benötigt werden, um die Biopsie durchzuführen und zu interpretieren (48).

West und Jamal (48) kommen in ihrem Review zu dem Schluss, dass DialysepatientInnen mit Frakturen eine niedrigere Knochendichte haben verglichen mit PatientInnen ohne Knochenbrüche. Besonders zuverlässig scheinen Messpunkte mit einem hohen Anteil an

kortikalem Knochen zu sein wie z.B. am Unterarm (10,48)- was auch in der aktuellen Studie deutlich wird.

Ein DXA-Scan kann nicht zwischen kortikalem und trabekulärem Knochen unterscheiden. Je nach Skelettabschnitt ist das Verhältnis von Spongiosa zu Corticalis unterschiedlich. Während der Radius fast ausschließlich aus kortikalem Knochen besteht, beträgt der trabekuläre Anteil am Wirbelkörper 42% und am proximalen Femur 25%. Bei chronischer Niereninsuffizienz und persistierend hohen PTH-Werten nimmt die Spongiosa an Masse zu, während die Corticalis abgebaut wird. Das dürfte der Grund sein, warum die Messwerte am Radius bei DialysepatientInnen am ehesten eine Abschätzung des Frakturrisikos zulassen (26).

## **5 Conclusio**

In dieser Studie mit 51 DialysepatientInnen am LKH-Universitätsklinikum Graz wird eine Frakturprävalenz von 23,5% beobachtet. Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen Frakturen und Alter, Geschlecht oder Dialysedauer. Frakturen sind weder mit der Serumkonzentration von Phosphat, Calcium und der alkalischen Phosphatase noch mit dem Vitamin D- oder Parathormonspiegel assoziiert. Dies steht im klaren Widerspruch zur Literatur. Eine mögliche Erklärung dafür könnte die Patientenselektion liefern.

Die Frakturinzidenz steht mit niedrigen Knochendichtewerten am ultradistalen Radius und am gesamten Radius im Zusammenhang. Die aktuelle Studie bestätigt somit, dass Knochendichtemessungen am Radius zur Bestimmung des Frakturrisikos der DialysepatientInnen hilfreich sind. Die Knochendichte am Femurhals ist für das Frakturrisiko im hüftnahen Bereich relevant.

Eine reduzierte Knochendichte ist mit der Dialysedauer und einem niedrigen BMI assoziiert. Es zeigt sich eine negative Korrelation der PTH-Konzentration mit dem Z-Score am Radius. Die Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase korreliert mit niedrigen Knochendichtewerten am Femurhals und an allen drei Messpunkten am Radius.

Knochenschmerzen bestehen bei 31,4% der StudienteilnehmerInnen. Sie sind signifikant mit einer verringerten Knochendichte am Radius assoziiert ( $p=0,001$ ). Muskuloskelettale Schmerzen können somit als frühe Warnzeichen des Knochenabbaus interpretiert werden, welche auftreten bevor sich das erhöhte Frakturrisiko klinisch manifestiert.

## 6 Literaturverzeichnis

- (1) Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004 Oct;66(4):1310-1314.
- (2) Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002 Jan;13 Suppl 1:S37-40.
- (3) Berthoux F, Jones E, Gellert R, Mendel S, Saker L, Briggs D. Epidemiological data of treated end-stage renal failure in the European Union (EU) during the year 1995: report of the European Renal Association Registry and the National Registries. *Nephrol Dial Transplant* 1999 Oct;14(10):2332-2342.
- (4) Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG, Wolfe RA, Akiba T, Andreucci VE, et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003 Dec;14(12):3270-3277.
- (5) The European health report 2012: charting the way to well-being.
- (6) Rayner HC, Pisoni RL, Bommer J, Canaud B, Hecking E, Locatelli F, et al. Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2004 Jan;19(1):108-120.
- (7) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
- (8) Kiss I, Kiss Z, Ambrus C, Szabo A, Szegedi J, Balla J, et al. Age-dependent parathormone levels and different CKD-MBD treatment practices of dialysis patients in Hungary--results from a nationwide clinical audit. *BMC Nephrol* 2013 Jul 18;14:155-2369-14-155.
- (9) Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006 Jun;69(11):1945-1953.
- (10) Gal-Moscovici A, Sprague SM. Osteoporosis and chronic kidney disease. *Semin Dial* 2007 Sep-Oct;20(5):423-430.
- (11) Herold G. chronische Niereninsuffizienz und Urämie. In: Gerd Herold, editor. *Innere Medizin Köln*: Gerd Herold; 2011. p. 617-625.
- (12) Classen M, Diehl V., Kochsiek K., Hallek M., Böhm M., Schmiegel W. chronische Niereninsuffizienz. In: Böhm M., Hallek M., Schmiegel W., editors. *Innere Medizin*. 6.Auflage ed. München: Urban & Fischer in Elsevier; 2009. p. 1277-1277.

- (13) Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005 Jun;67(6):2089-2100.
- (14) Schmidt RF, Lang F. Kalzium- und Phosphathaushalt. In: Schmidt RF, Lang F, editors. *Physiologie des Menschen*. 30.Auflage ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. p. 740-752.
- (15) Silbernagl S, Lang F. Niere, Salz-Wasser-Haushalt. *Taschenatlas Pathophysiologie*. 3.Auflage ed. Stuttgart: Thieme Verlag; 2009. p. 100-145.
- (16) Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. Hormone. *Biochemie des Menschen*. 3.Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. p. 392-393.
- (17) Lewis R. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease: new insights into mechanism and management. *Ann Clin Biochem* 2012 Sep;49(Pt 5):432-440.
- (18) Pschyrembel W editor. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch*. 257.Auflage ed. Berlin: de Gruyter; 1994.
- (19) Tejwani V, Qian Q. Calcium regulation and bone mineral metabolism in elderly patients with chronic kidney disease. *Nutrients* 2013 May 29;5(6):1913-1936.
- (20) Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004 Mar;19(3):429-435.
- (21) Ferrari SL, Bonjour JP, Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 Mar;90(3):1519-1524.
- (22) Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita T, Fukumoto S, Hosoya T, Gejyo F, et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004 Aug;44(2):250-256.
- (23) Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, Brown CB, Juttmann JR, Jordans JG, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995 Feb 11;310(6976):358-363.
- (24) Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007 Jan;71(1):31-38.
- (25) Ritz E, Gross ML. Hyperphosphatemia in renal failure. *Blood Purif* 2005;23(1):6-9.

- (26) 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 Aug;(113):S1-130. doi(113):S1-130.
- (27) Adams JE. Renal bone disease: radiological investigation. *Kidney Int Suppl* 1999 Dec;73:S38-41.
- (28) Herold G. renale Osteopathie. In: Herold G, editor. *Innere Medizin Köln*: Gerd Herold; 2011. p. 626-629.
- (29) Foley RN. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease. *J Ren Care* 2010 May;36 Suppl 1:4-8.
- (30) Jadoul M, Albert JM, Akiba T, Akizawa T, Arab L, Bragg-Gresham JL, et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006 Oct;70(7):1358-1366.
- (31) West SL, Lok CE, Jamal SA. Fracture Risk Assessment in Chronic Kidney Disease, Prospective Testing Under Real World Environments (FRACTURE): a prospective study. *BMC Nephrol* 2010 Aug 20;11:17-2369-11-17.
- (32) Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000 Dec;36(6):1115-1121.
- (33) Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int* 2008 Sep;74(6):721-731.
- (34) Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Jun;26(6):1948-1955.
- (35) Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011 Mar 16;305(11):1119-1127.
- (36) Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC, Gutierrez A, Heimbürger O, Lindholm B, et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002 Jan;13 Suppl 1:S28-36.
- (37) Naves-Diaz M, Passlick-Deetjen J, Guinsburg A, Marelli C, Fernandez-Martin JL, Rodriguez-Puyol D, et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Jun;26(6):1938-1947.
- (38) Sugimoto T, Ritter C, Morrissey J, Hayes C, Slatopolsky E. Effects of high concentrations of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Int* 1990 Jun;37(6):1522-1527.

- (39) Herold G. Leber. In: Herold G, editor. Innere Medizin Köln: Gerd Herold; 2011. p. 503-505.
- (40) Adragao T, Herberth J, Monier-Faugere MC, Branscum AJ, Ferreira A, Frazao JM, et al. Low bone volume--a risk factor for coronary calcifications in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Feb;4(2):450-455.
- (41) Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure--an evolving disorder. *Kidney Int* 1993 Feb;43(2):436-442.
- (42) Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Segre G, Manuel A, Saiphoo C, et al. Renal osteodystrophy in diabetic patients. *Kidney Int* 1993 Jul;44(1):159-164.
- (43) Bellorin-Font E, Ambrosoni P, Carlini RG, Carvalho AB, Correa-Rotter R, Cueto-Manzano A, et al. Clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation and treatment of mineral and bone disorders in chronic kidney disease (CKD-MBD) in adults. *Nefrologia* 2013;33 Suppl 1:1-28.
- (44) Cournot-Witmer G, Zingraff J, Plachot JJ, Escaig F, Lefevre R, Boumati P, et al. Aluminum localization in bone from hemodialyzed patients: relationship to matrix mineralization. *Kidney Int* 1981 Sep;20(3):375-378.
- (45) Gal-Moscovici A, Sprague SM. Role of bone biopsy in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Nov;3 Suppl 3:S170-4.
- (46) Greten H, Rinninger F, Greten T. Metabolische Osteopathien. In: Greten H, Rinninger F, Greten T, editors. Innere Medizin. 13.Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2010. p. 548-564.
- (47) Lenchik L, Rochmis P, Sartoris DJ. Optimized interpretation and reporting of dual X-ray absorptiometry (DXA) scans. *AJR Am J Roentgenol* 1998 Dec;171(6):1509-1520.
- (48) West SL, Jamal SA. Determination of bone architecture and strength in men and women with stage 5 chronic kidney disease. *Semin Dial* 2012 Jul;25(4):397-402.
- (49) Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int* 2008 Sep;74(6):721-731.
- (50) Alfrey AC, Hegg A, Craswell P. Metabolism and toxicity of aluminum in renal failure. *Am J Clin Nutr* 1980 Jul;33(7):1509-1516.
- (51) Platts MM, Goode GC, Hislop JS. Composition of the domestic water supply and the incidence of fractures and encephalopathy in patients on home dialysis. *Br Med J* 1977 Sep 10;2(6088):657-660.
- (52) Coburn JW, Maung HM, Elangovan L, Germain MJ, Lindberg JS, Sprague SM, et al. Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary

hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis* 2004 May;43(5):877-890.

(53) Coyne D, Acharya M, Qiu P, Abboud H, Battle D, Rosansky S, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis* 2006 Feb;47(2):263-276.

(54) Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. Der Calcium- und Phosphathaushalt. In: Horn F, editor. *Biochemie des Menschen*. 3.Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. p. 389-390.

(55) Roche Diagnostics GmbH. Gebrauchsanweisung cobas c Systeme CA2. 2012-08.

(56) Roche Diagnostics GmbH. Gebrauchsanweisung Roche/Hitachi Geräte PHOS (anorganischer Phosphor). 2005-09.

(57) Roche Diagnostics GmbH. Gebrauchsanweisung Elecsys und cobas e Geräte PTH (Parathormon). 2011-03.

(58) Schumann G, Klauke R, Canalias F, Bossert-Reuther S, Franck PF, Gella FJ, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. Part 9: reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alkaline phosphatase International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Scientific Division, Committee on Reference Systems of Enzymes (C-RSE) (1). *Clin Chem Lab Med* 2011 Sep;49(9):1439-1446.

(59) Roche Diagnostics GmbH. Gebrauchsanweisung cobas c Systeme ALP2 (Alkaline Phosphatase). 2012-09.

(60) Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. Leberfunktionsprüfungen. In: Horn F, editor. *Biochemie des Menschen*. 3.Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. p. 556-558.

(61) Schumann G, Bonora R, Ceriotti F, Ferard G, Ferrero CA, Franck PF, et al. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 6. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of gamma-glutamyltransferase. *Clin Chem Lab Med* 2002 Jul;40(7):734-738.

(62) Szasz G. A kinetic photometric method for serum gamma-glutamyl transpeptidase. *Clin Chem* 1969 Feb;15(2):124-136.

(63) Roche Diagnostics GmbH. Gebrauchsanweisung cobas c Systeme GGT-2. 2013-04.

(64) Immunodiagnostic Systems GmbH (IDS GmbH). Gebrauchsanweisung IDS-iSYS 25-Hydroxy-Vitamin D. 2011-01.

- (65) Fernandez-Martin JL, Carrero JJ, Benedik M, Bos WJ, Covic A, Ferreira A, et al. COSMOS: the dialysis scenario of CKD-MBD in Europe. *Nephrol Dial Transplant* 2013 Jul;28(7):1922-1935.
- (66) Bommer J. Prevalence and socio-economic aspects of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 11:8-12.
- (67) Port FK, Wolfe RA, Held PJ, Young EW. Random sample (DOPPS) versus census-based (registry) approaches to kidney disease research. *Blood Purif* 2003;21(1):85-88.
- (68) Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int* 1997;7(5):439-443.
- (69) Davison SN. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity, and management. *Am J Kidney Dis* 2003 Dec;42(6):1239-1247.
- (70) Weisbord SD, Fried LF, Arnold RM, Fine MJ, Levenson DJ, Peterson RA, et al. Prevalence, severity, and importance of physical and emotional symptoms in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005 Aug;16(8):2487-2494.
- (71) Dukas L, Schacht E, Stahelin HB. In elderly men and women treated for osteoporosis a low creatinine clearance of <65 ml/min is a risk factor for falls and fractures. *Osteoporos Int* 2005 Dec;16(12):1683-1690.
- (72) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004 Aug;15(8):2208-2218.
- (73) Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006 Jan;47(1):149-156.
- (74) Negri AL, Barone R, Quiroga MA, Bravo M, Marino A, Fradinger E, et al. Bone mineral density: serum markers of bone turnover and their relationships in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2004 Mar-Apr;24(2):163-168.
- (75) Ersoy FF, Passadakis SP, Tam P, Memmos ED, Katopodis PK, Ozener C, et al. Bone mineral density and its correlation with clinical and laboratory factors in chronic peritoneal dialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2006;24(1):79-86.
- (76) Fontaine MA, Albert A, Dubois B, Saint-Remy A, Rorive G. Fracture and bone mineral density in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000 Sep;54(3):218-226.
- (77) Dolgos S, Hartmann A, Bonsnes S, Ueland T, Isaksen GA, Godang K, et al. Determinants of bone mass in end-stage renal failure patients at the time of kidney transplantation. *Clin Transplant* 2008 Jul-Aug;22(4):462-468.

(78) Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. *J Bone Miner Metab* 2008;26(1):1-8.