

# Der niereninsuffiziente Osteoporosepatient: Was ist bei der osteoprotektiven Medikation zu beachten?

## Bisphosphonate

Durch den vielfach geführten Nachweis zur Verhinderung osteoporotischer Frakturen, haben die Bisphosphonate (BP) einen festen Stellenwert in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose und der Osteoporose des Mannes, und sie stellen auch bei sekundären Osteopathien, z. B. der steroidinduzierten Osteoporose die Therapie der ersten Wahl dar [16, 17]. In diesen Indikationen wird der Großteil der BP oral appliziert. Seit Kurzem ist für Ibandronat auch die parenterale Gabe zugelassen. Einen Überblick über die Verteilung der BP nach oraler und intravenöser Applikation in die verschiedenen Körperregionen gibt **Abb. 1**.

Da mit zunehmendem Alter Inzidenz und Prävalenz der Osteoporose aber auch der renalen Funktionseinschränkung an-

steigen [4, 10, 11, 13], stellt sich wegen der drohenden Akkumulation der BP die Frage nach der Sicherheit dieser Therapie und nach den erforderlichen und sinnvollen Untersuchungen zu deren Abschätzung.

Auf der Basis von NHANES- („National Health and Nutrition Examination Survey“- 1988–94) Daten wurden Häufigkeit und Ausmaß der Niereninsuffizienz – berechnet nach Cockcroft-Gault – bei Patienten mit Osteoporose und Osteopenie ab einem Alter von 20 Jahren ermittelt. Danach ist für Frauen mit Osteoporose in 85% eine leichte-moderate Niereninsuffizienz (GFR <60 ml/min) und in 24% eine schwere Niereninsuffizienz (GFR <35 ml/min) anzunehmen. Die altersspezifische Prävalenz der schweren Niereninsuffizienz steigt bei Frauen mit Osteoporose ab dem 60. Lebensjahr bis auf 54%, bei Frauen mit Osteopenie auf 37% an [8].

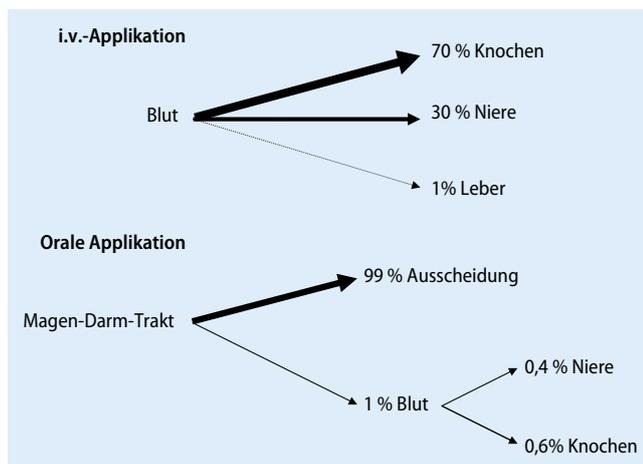
## Das nephrotoxische Potenzial der Bisphosphonate ist substanz- und dosisabhängig.

Wie Untersuchungen von Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie, multiplem Myelom oder ossär metastasierenden soliden Tumoren zeigen, stellt die Bisphosphonat-induzierte Nephrotoxizität vor allem bei Zoledronat in der in diesen Indikationen üblichen Dosierung von 4 mg alle 3–4 Wochen per infusionem ein bekanntes Problem dar. Bestimmungen der Kreatinin-clearance vor jeder Therapie und Dosisreduktionen in Abhängigkeit vom Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung ab einer GFR <60 ml/min werden deshalb empfohlen [15].

Nach der für 2007 zu erwartenden Zulassung von Zoledronat in der Osteoporosetherapie wird die Dosis mit 5 mg/Jahr weit unterhalb der in der Tumorthherapie eingesetzten Dosen liegen.

## Alendronat

Alendronat wird seit vielen Jahren erfolgreich zur Frakturprävention eingesetzt. Die Elimination erfolgt nahezu ausschließlich renal. Tierexperimentell war mit zunehmender Niereninsuffizienz ein Anstieg der Alendronat-Konzentration in Plasma und Knochen nachweisbar [7]. Systematische Untersuchungen zum Einsatz bei Patienten mit fortgeschrittener Nierenfunktionseinschränkung (GFR <35 ml/min) existieren bislang nicht.



**Abb. 1** ◀ Pharmakokinetik der Bisphosphonate nach intravenöser und oraler Applikation

Hier steht eine Anzeige.



Z Rheumatol 2006 · 65:378–382 DOI 10.1007/s00393-006-0085-9  
© Springer Medizin Verlag 2006

G. Lehmann · G. Hein · G. Wolf

### Der niereninsuffiziente Osteoporosepatient: Was ist bei der osteoprotektiven Medikation zu beachten?

#### Zusammenfassung

Mit zunehmendem Alter steigen die Inzidenz von Osteoporose und renaler Funktionseinschränkung. Damit ergibt sich die Frage nach der Sicherheit und der Effektivität der für die Langzeittherapie zugelassenen Osteoporosetherapeutika beim niereninsuffizienten Patienten.

Für die Gruppe der oral applizierten Bisphosphonate und für die intravenöse Gabe von Ibandronat in der zur Osteoporosebehandlung zugelassenen Dosis von 3 mg alle 12 Wochen sind der fraktursenkende Effekt und die Sicherheit der Therapie bis zu einer auf eine glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

>30 ml/min eingeschränkten Nierenfunktion gesichert.

Auch die Therapie mit Strontiumranelat, und die osteoanabole Behandlung mit Teriparatid wird bis zu einer GFR-Reduktion >30 ml/min als unbedenklich angegeben.

Der intestinal ausgeschiedene selektive Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM) Raloxifen wird durch eine eingeschränkte Nierenfunktion nicht beeinflusst.

#### Schlüsselwörter

Osteoporose · Nierenfunktionseinschränkung · Bisphosphonate · SERM · Strontiumranelat · Teriparatid

### The osteoporosis patient with renal insufficiency: what has to be taken into account in the selection and administration of antiosteoporosis medication?

#### Abstract

The incidence of osteoporosis and renal insufficiency increases with age, the use of antiosteoporotic drugs approved for long-term administration in patients with inadequate renal function is therefore a cause for concern. In the dose approved for the treatment of osteoporosis oral bisphosphonates and i. v. ibandronate (3 mg every 12 weeks) have a secure antifracture efficacy, and their use is considered safe in patients with glomerular filtration rate (GFR) >30 ml/min.

Treatment with strontium ranelate and the osteoanabolic substance teriparatide is not altered by impaired renal function until GFR falls below 30 ml/min.

Efficiency of the selective estrogen receptor modulator (SERM) raloxifene is not altered by renal function.

#### Keywords

Osteoporosis · Renal insufficiency · Bisphosphonates · SERM · Strontium ranelate · Teriparatide

Somit ist bei fehlenden Daten zur Therapie-sicherheit Alendronat bei diesen Patienten nicht zu empfehlen. Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Niereninsuffizienz (GFR 35–60 ml/min) ist eine Dosisreduktion nicht erforderlich. Dies gilt gleichermaßen für die tägliche und wöchentliche Einnahme und für beide Geschlechter.

#### Risedronat

In einer retrospektiven Analyse von 9 Phase-III-Studien zum Einsatz von Risedronat bei verschiedenen Indikationen, die Patientinnen mit unterschiedlichen Schweregraden der Niereninsuffizienz einschlossen, konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz unerwünschter Ereignisse unabhängig vom Ausmaß der Niereninsuffizienz und vergleichbar zur Inzidenz in den Placebogruppen war. Beurteilt wurden 4500 Patientinnen in den Placebogruppen und 4496 Patientinnen – darunter 301 Patientinnen mit einer GFR <30 ml/min – in den Risedronat-Behandlungsgruppen; die mittlere Behandlungsdauer betrug 2 Jahre.

#### ► Risedronat kann auch bei schwerer Niereninsuffizienz gegeben werden

Die Autoren schließen aus ihren Beobachtungen, dass der Einsatz von Risedronat auch bei schwerer Niereninsuffizienz sicher ist [14].

#### Ibandronat

Ibandronat steht neben der oralen Gabe seit April 2006 auch als intravenöse Bolusinjektion mit 3 mg alle 12 Wochen zur Verfügung.

Für Ibandronat wurde in einer klinischen Phase-III-Studie bei Patienten mit ossär metastasiertem Mammakarzinom belegt, dass bei einer Dosis von 6 mg Ibandronat, infundiert über 1–2 h alle 3–4 Wochen über einen Therapiezeitraum von 2 Jahren, keine Einschränkung der Nierenfunktion auftritt [10]. Patienten mit einer infolge eines urologischen Tumorleidens bereits zu Beginn der Ibandronat-Therapie nachweisbaren Nierenfunktionseinschränkung entwickelten unter 6 mg Ibandronat, infundiert über

1 h an 3 aufeinanderfolgenden Tagen, keine Progredienz der Nierenfunktionseinschränkung im Vergleich zur Ausgangssituation [5].

## Pamidronat

Die Substanz ist nicht zur Osteoporosetherapie zugelassen, wird aber häufig bei Patienten mit ossären Metastasen zur Schmerztherapie und zur Behandlung von Hyperkalzämien eingesetzt. Die Dosisabhängigkeit des nephrotoxischen Effektes wurde in mehreren Kasuistiken dargestellt. Das histologische Schädigungsmuster im Nierenbiopat entsprach einer fokalen segmentalen Glomerulosklerose [3, 12, 19].

## Raloxifen

Der selektive Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM) Raloxifen bewirkt am Knochen über eine Reaktivierung der Östrogen-Rezeptor-Aktivität eine Hemmung der Osteoklastogenese und -aktivität.

Nach der Bindung an Glucuronsäure wird Raloxifen im Wesentlichen über den Stuhl ausgeschieden, nur 6% werden renal eliminiert. Somit sind Studien zur Beurteilung der „renalen Sicherheit“ nicht gefordert. In einer prospektiven Studie an 50 Frauen unter Hämodialysetherapie konnte gezeigt werden, dass Raloxifen bei einer Einnahmedauer von 12 Monaten im Vergleich zu Placebo zu einer Zunahme der Knochenmineraldichte und zu einer Abnahme des LDL-Cholesterols führt [6]. Langzeiteffekte wurden bisher nicht untersucht.

## Strontiumranelat

Strontiumranelat agiert auf zellulärer Ebene über einen Osteoklasten-hemmenden und die Osteoblasten-stimulierenden Effekt.

Im Rahmen von präklinischen Untersuchungen, deren Daten nicht in veröffentlichter Form zugänglich sind (Mitteilung der MedWiss-Abteilung der Firma Servier), wurde der Einfluss von Strontiumranelat auf die Niere an Ratten getestet. Dabei konnte ein Einfluss auf die GFR ausgeschlossen werden.

Strontiumranelat wird renal und fäkal eliminiert, die renale Clearance beträgt

etwa 7 ml/min [17] und nimmt bei einer eingeschränkten Nierenfunktion von 30–70 ml/min um etwa 30% ab.

In den klinischen Phase-III-Studien mit 8000 Patientinnen lag die GFR im Mittel bei 50 ml/min, 6% wiesen eine GFR <30 ml/min auf. In der Fachinformation von September 2004 wird wegen mangelnder Erfahrung empfohlen, Strontiumranelat bei Patientinnen mit einer GFR <30 ml/min nicht einzusetzen, für höhere GFR wird die Substanz ohne Dosisanpassung als sicher eingeschätzt. Veröffentlichungen mit detaillierten Daten zu den einzelnen GFR-Bereichen liegen nicht vor.

## Teriparatid

Teriparatid – humanes rekombinantes Parathormon (PTH; Aminosäuresequenz 1–34) – ist zurzeit die einzige osteologische Therapie mit osteoanabolem Wirkprinzip. Für die Substanz liegen Daten von nur 11 Patienten mit einer Kreatininclearance zwischen 73 und 30 ml/min nach einmaliger Injektion vor. Im Vergleich zu gesunden Probanden wurden keine pharmakokinetischen Unterschiede gefunden [20].

In der Fachinformation (Stand Juni 2003) wird die schwere Niereninsuffizienz als Kontraindikation aufgeführt und bei mittelschwerer Niereninsuffizienz (ohne Quantifizierung) Vorsicht empfohlen.

Eine PTH-Erhöhung im Rahmen eines sekundären Hyperparathyreoidismus als Folge eines Vitamin-D-Mangels bei chronischer Niereninsuffizienz stellt eine Kontraindikation für den Einsatz von Teriparatid dar und ist somit vor Therapieeinleitung auszuschließen.

## Fazit für die Praxis

**Nach den vorliegenden Daten ist der Einsatz der verschiedenen Substanzklassen in den für die Osteoporose zugelassenen Dosierungen bei einer milden-moderaten Niereninsuffizienz – entsprechend einer GFR-Einschränkung zwischen 90 und 30 ml/min – unbedenklich. Der mit fortschreitender Niereninsuffizienz auftretende 1 $\alpha$ -Hydroxylasemangel führt zu einer Verminderung des Spiegels an aktivem D-Hormon. Die Substitution von D-Hormon ist bei diesen Patienten auch**

**zur Progressionshemmung der renalen Osteopathie zu bedenken. Für Osteoporosepatienten ist eine Behandlung mit aktivem D-Hormon nicht zugelassen. Die Bestimmung des Ausmaßes der Niereninsuffizienz sollte nicht nur anhand des Serumkreatininwertes sondern auf der Basis der die Nierenfunktion besser beschreibenden GFR-Einschränkung erfolgen. Dazu werden bei Verwendung der MDRD- („Modification of Diet in Renal Disease-“) Formel neben dem Serumkreatinin auch Alter und Geschlecht berücksichtigt [9]. Ein GFR-Kalkulator ist im Internet unter [http://www.kidney.org/kls/professionals/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/kls/professionals/gfr_calculator.cfm) verfügbar.**

## Korrespondierender Autor

### Dr. G. Lehmann

Funktionsbereich Rheumatologie/Osteologie, Klinik Innere Medizin III der Friedrich Schiller Universität  
Erlanger Allee 101, 07740 Jena  
Gabriele.Lehmann@med.uni-jena.de

**Interessenkonflikt.** Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

## Literatur

1. Bartl R, Treschkow E v, Bartl C (2006) Bisphosphonate In: Bartl R, Treschkow E v, Bartl C (Hrsg) Bisphosphonat-Manual – Wirkungen, Indikationen, Strategien. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 41–93
2. Body JJ, Diel IJ, Lichinitser MR et al. (2004) Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 14: 1399–1405
3. Desikan R, Veksler Y, Raza S (2002) Nephrotic proteinuria associated with high dose pamidronate in multiple myeloma. *Br J Haematol* 111: 496–499
4. Ensrud KE, Palermo L, Black DM et al. (1995) Hip and calcaneal bone loss increase with advancing age: longitudinal results from the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 10: 1778–1787
5. Heidenreich A, Ohlmann C, Bergner R (2005) Renal safety of loading dose ibandronate in urologic patients with compensated renal insufficiency. *Cancer Treat Rev* 31 (Suppl 1): 50
6. Hernandez E, Valera R, Alonzo E et al. (2003) Effects of raloxifene on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 63: 2269–2274
7. Jeal W, Barradell L B, McTavish D (1997) Alendronate a review of its pharmacological and therapeutic efficacy in postmenopausal osteoporosis. *Drugs* 53: 415–434

8. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr et al. (2003) Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int* 14: 570–576
9. Lhotta K, Mayer G, Kronenberg F (2006) Nutzen und Problematik der MDRD-Formel. *Dialyse aktuell* 10: 17–22
10. Lindemann RD (1993) Assessment of renal funktion in the old. Special considerations. *Clin Lab Med* 13: 269–277
11. Lindemann RD, Tobin J, Shock NW (1985) Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 33: 278–285
12. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL (2001) Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 12: 1164–1172
13. Melton LJ III (1995) How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 10: 175–177
14. Miller P, Roux C, Boonen S et al. (2005) Safety and efficacy of Risedronat in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 20: 2105–2115
15. Moos R v (2005) Bisphosphonate treatment recommendations for oncologists. *Oncologist* 10 (Suppl 1): 19–24
16. National Osteoporosis Foundation Medications to prevent and treat osteoporosis. Available at <http://www.nof.org/patientinfo/medications.htm>. Accessed April 16, 2005
17. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy (2001) Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 285: 785–795
18. Reginster JY, Deroisy R, Jupsin I (2003) Strontium-ranelate a new paradigm in the treatment of osteoporosis. *Drugs Today* 39: 89–101
19. Sauter M, Jülg B, Porubsky S et al. (2006) Nephrotic-range proteinuria following Pamidronate therapy in a patient with metastatic breast cancer: mitochondrial toxicity as a pathogenetic concept? *Am J Kidney Dis* 47: 1075–1080
20. US Prescribing Information Forteo. Available at: <http://www.forteo.com>

## Zuverlässige Gesundheitsinformationen per Mausclick

### Europäische Kommission startet neues Gesundheitsportal

Im Jahre 2005 suchten mindestens ein Drittel der erwachsenen EU-Bürger, d.h. 130 Millionen, im Web nach Informationen zu Gesundheitsfragen. Aber das ist nicht immer einfach. Die Suchenden werden mit Tausenden von – oft komplexen – Sites konfrontiert, es lässt sich jedoch nur schwer feststellen, welche davon zuverlässig oder aktuell sind. Um die EU-Bürgern bei der Beantwortung ihrer gesundheitsbezogenen Fragen zu unterstützen, hat die Kommission das „EU-Gesundheitsportal“ lanciert.

Das EU-Gesundheitsportal ist ein Zugang zu einfachen und soliden Informationen zu 47 Themen, Gesundheit von Kleinkindern, Bioterrorismus, ansteckende Krankheiten, Krankenversicherung etc. Es richtet sich gleichermaßen an Bürger, Patienten, Fachleute des Gesundheitswesens und Wissenschaftler. Die Internet-Benutzer werden über 40 000 Links zu vertrauenswürdigen Quellen verfügen. Die Übersetzung des Portals in alle 20 offiziellen EU-Sprachen bedeutet, dass es weltweit bis zu 1,5 Milliarden Personen verwenden können, um sich bei Entscheidungen in Gesundheitsfragen helfen zu lassen.

Eines der Hauptziele des Portals ist es, Personen zu helfen, die Verantwortung für ihre eigene Gesundheit übernehmen und diese verbessern möchten. Es liefert Informationen zu einer Vielzahl von Gesundheitsfragen. Die 47 Themen verteilen sich auf sechs thematische Gebiete:

- „Meine Gesundheit“ – z. B. Gesundheit von Frauen, Menschen mit Behinderungen, Babys und Kinder (Ernährungsratschläge, Tipps zur Sicherheit von Spielzeug usw.)
- „Mein Lebensstil“ – z. B. Ernährung, Drogen, Tabak, Sport und Freizeit, Reise-ratschläge (EU-weite Notfallrufnummer, Vorgehen bei Krankheit in einem anderen Mitgliedstaat usw.)
- „Meine Umgebung“ – z. B. Sicherheit und Gesundheit im Haushalt, Straßenverkehrssicherheit, Verbraucherrechte
- „Gesundheitliche Probleme“ – z. B. Krebs, geistige Gesundheit, Herzgefäßkrankungen (Ratschläge zu Ernährung und Lebensstil usw.)

- „Pflege“ – z. B. Langzeitpflege, Versicherung, Mobilität, Arzneimittel
- „Gesundheit in der EU“ – z. B. Forschung, Indikatoren, Statistiken.

Das Portal soll auch ein wichtiges Instrument für Wissenschaftler, Entscheidungsträger und Fachkräfte der Gesundheitsberufe sein. Zusätzlich zu Informationen der Kommission und ihrer Agenturen, etwa jenen, die in den Bereichen übertragbare Krankheiten, Drogenbekämpfung, Arzneimittel und Sicherheit und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz arbeiten, bietet ein die Mitgliedstaaten betreffender Abschnitt leichten Zugriff auf Informationen über die Gesundheitspolitik und gesundheitsbezogene Maßnahmen aller EU-Regierungen.

Das Portal entspricht auch den Zielen des Aktionsplans e-Europe – Bürgern einfache, klare und wissenschaftlich solide Informationen online zur Verfügung zu stellen.

Weitere Informationen erhalten Sie unter <http://health.europa.eu>