Innovative rheumatologische und osteologische Medikation im Kontext der chronischen Niereninsuffizienz – Was ist möglich?

Innovative Rheumatological and Osteological Medication in the Context of Chronic Kidney Failure: What is Possible?

Autoren

Alexander Pfeil¹, Martin Busch¹, Amelie Lupp², Gabriele Lehmann¹, Peter Oelzner¹, Gunter Wolf¹

Institute

- 1 Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Jena
- 2 Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Jena University Hospital, Jena

Schlüsselwörter

Chronische Niereninsuffizienz, rheumatologische Basismedikation, osteologische Medikation, Indikation, Kontraindikation

Key words

chronic kidney failure, disease modifying antirheumatic drugs, osteological medication, indication, contraindication

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1121-7469>

Akt Rheumatol 2020; 45: 173–179

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. med. habil. Alexander Pfeil

Klinik für Innere Medizin III

Universitätsklinikum Jena

Am Klinikum 1

07747 Jena

Tel : 03641/9324384, Fax : 03641/9324302

alexander.pfeil@med.uni-jena.de

ZUSAMMENFASSUNG

Die chronische Niereninsuffizienz stellt eine häufige Komorbidität bei rheumatischen Erkrankungen dar. Durch die Einführung der biologischen und der targeted synthetischen Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD) konnte eine Verbesserung der Behandlungsoptionen entzündlich-rheumatischer Erkrankungen erreicht werden. Valide Daten zum Einsatz biologischer DMARD in der Behandlung rheumatischer Grunderkrankungen und dem gleichzeitigen Vorhandensein

einer chronischen Niereninsuffizienz sind sehr begrenzt vorhanden. Bezüglich der targeted synthetischen DMARD bestehen Anwendungsbeschränkungen bei Patienten mit einer rheumatischen Erkrankung und einer chronischen Niereninsuffizienz. Des Weiteren stellt die sekundäre Osteoporose eine Hauptkomorbidität bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen dar, welche hauptsächlich durch den Einsatz von Bisphosphonaten therapiert wird. Bei einer eingeschränkten Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min) besteht eine Kontraindikation für den Einsatz von Bisphosphonaten, sodass hier Denosumab als einzige antiresorptive Therapieoption zur Verfügung steht. Neuere Langzeitdaten haben gezeigt, dass nach der Beendigung der Denosumab-Therapie mit einem Anstieg der Frakturnrate zu rechnen ist. Aus diesem Grund kann eine Therapie mit Denosumab nicht ohne ein anschließendes Therapieverfahren beendet werden oder die Denosumab-Therapie muss unbegrenzt fortgesetzt werden.

ABSTRACT

Chronic kidney failure is a common comorbidity in rheumatic diseases. The implementation of biological and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) has improved the treatment options for rheumatic diseases. Valid data for biological DMARDs in the treatment of rheumatic diseases in association with chronic kidney failure are limited. Targeted synthetic DMARDs have some limitations in rheumatic patients with chronic kidney failure. Secondary osteoporosis is one of the main comorbidities in patients with rheumatic diseases, with bisphosphonates being the drugs of choice for treatment. In case of impaired renal function (glomerular filtration rate < 30 ml/min), however, bisphosphonates are contraindicated. In these cases, denosumab should be used as an antiresorptive and biological therapy. New data indicate an increase in fracture rates after completion of denosumab treatment. In these cases, alternative treatments must be initiated or denosumab treatment has to be continued indefinitely.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

CKD	Chronic Kidney Disease
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min
JAK	Janus-Kinase
mg	Milligramm

Einleitung

Durch die Einführung verschiedenster neuer medikamentöser Therapieverfahren konnte in den letzten Jahren eine deutliche Verbesserung der Versorgung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen erzielt werden [1]. Entsprechende medikamentöse Innovationen betreffen v. a. den Bereich der biologischen und targeted synthetischen Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARD). Die chronische Niereninsuffizienz stellt bei Patienten mit einer chronisch-entzündlichen rheumatischen Grunderkrankung eine bekannte Komorbidität dar [2]. Somit ist eine mögliche Niereninsuffizienz vor der Einleitung einer neuen Therapie auszuschließen und es ist eine entsprechende Überwachung der Nierenfunktion notwendig [3]. Ggf. ist eine Anpassung der DMARD-Dosis an die Nierenfunktion während der Therapie durchzuführen.

Eine Niereninsuffizienz kann als akute und chronische Niereninsuffizienz bei Patienten mit rheumatisch-entzündlichen Erkrankungen auftreten. Die Niereninsuffizienz kann durch die rheumatologische Grunderkrankung und / oder als Nebenwirkungen von rheumatologischen Therapieverfahren ausgelöst werden bzw. als Komorbidität auftreten [3].

Im Rahmen dieses Übersichtsartikels sollen die biologischen und targeted synthetischen Therapieverfahren im Hinblick auf den Einsatz bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz vorgestellt werden (Stadien der chronischen Niereninsuffizienz ► Tab. 1). Des Weiteren sind entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen häufig mit einer sekundären Osteoporose assoziiert [4], sodass in diesen Fällen eine additive osteologische Therapie notwendig

ist. Aus diesem Grund wird eine zusätzliche Darstellung der medikamentösen osteologischen Therapieverfahren in Hinblick auf eine chronische Niereninsuffizienz vorgenommen.

Chronische Niereninsuffizienz und rheumatische Nierenerkrankungen

Eine chronische Niereninsuffizienz kann als Folge einer renalen Manifestation einer entzündlich-rheumatischen Systemerkrankung (insbesondere Kollagenosen oder Vaskulitiden) [2, 3, 5–7] oder als Komorbidität unabhängig von der rheumatischen Grunderkrankung auftreten [3] (► Tab. 2).

Bei einer rheumatoiden Arthritis tritt bei circa 1,1 % der Patienten eine chronische Niereninsuffizienz als Komorbidität auf [8]. Die häufigsten Ursachen für die chronische Niereninsuffizienz bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis sind der Diabetes mellitus Typ 2 (33,5 %) und die arterielle Hypertonie (30,6 %) [8]. Der Gebrauch von Nicht-steroidalen Antirheumatika ist nur in 0,5 % ursächlich für das Vorhandensein einer chronischen Niereninsuffizienz [8], beeinflusst aber deren Verlauf. Bei einer Psoriasis-Arthritis besteht eine chronische Niereninsuffizienz als Komorbidität bei 3,3 % der Patienten [9]. In einer aktuellen Studie von Zhao et al. aus den Vereinigten Staaten von Amerika wird das Vorkommen einer chronischen Niereninsuffizienz bei 3 % der Patienten mit einer radiografischen Spondyloarthritis im Rahmen der Erstdiagnostik beschrieben, wobei für die Patienten mit einer nicht-radiografischen Spondyloarthritis keine chronische Niereninsuffizienz in der Erstdiagnostik nachgewiesen wurde [10].

Antirheumatische Medikation und chronische Niereninsuffizienz

Biologische Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
Hemmung des Interleukin-1-Weges

Anakinra, ein Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist, ist zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Cryopyrin-assoziierten peri-

► Tab. 1 Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz anhand der entsprechend der Glomeruläre Filtrationsrate und Albuminurie basierend auf den Empfehlungen der Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Organisation 2013 (adaptiert an [53]).

Kategorie	Stadium	Glomeruläre Filtrationsrate in ml/min je 1,73 m ²	Beschreibung
	G1	≥ 90	normal oder hoch
	G2	60–89	leicht vermindert
	G3a	45–59	leicht bis moderat vermindert
	G3b	30–44	moderat bis stark vermindert
	G4	15–29	stark vermindert
	G5	< 15	Nierenversagen
		Albumin Excretion Rate mg/d Albumin – Kreatinin Ratio in mg / g	
Albuminurie	A1	< 30	Normoalbuminurie
	A2	30–300	Mikroalbuminurie
	A3	> 300	Makroalbuminurie

odischen Syndrome und des Still-Syndroms zugelassen [11]. Aufgrund der hauptsächlich renalen Elimination von Anakinra ist mit einem Anstieg der Anakinra-Serumkonzentration bei einer eingeschränkten Nierenfunktion zu rechnen [12]. Daher ist Anakinra bei einer reduzierten Nierenfunktion (glomeruläre Filtrationsrate, GFR 30–60 ml/min) mit Vorsicht anzuwenden und bei einer GFR < 30 ml/min oder einer terminalen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz sollte die verordnete Kineret-Dosis jeden zweiten Tag zur Anwendung kommen [11].

Bezüglich Canakinumab als Antikörper gegen Interleukin-1 β wird in der Fachinformation keine Dosisanpassung empfohlen, wobei keine Daten in Bezug auf eine chronische Niereninsuffizienz vorliegen [13].

Tumor-Nekrose-Faktor-alpha – Hemmung

Entsprechend der Fachinformation ist für Etanercept keine Dosisanpassung in Bezug auf eine chronische Niereninsuffizienz vorzunehmen [14]. Für die weiteren Tumor-Nekrose-Faktor-alpha – Antagonisten liegen keine Daten in Bezug auf eine Dosisanpassung bei einer eingeschränkten Nierenfunktion entsprechend den Fachinformationen vor, sodass hier keine entsprechenden Empfehlungen ausgesprochen werden. In Bezug auf die praktische Tätigkeit dürfte dieser Sachverhalt eher eine untergeordnete Rolle spielen.

Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten

Die Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab und Sarilumab wurden bei einer schweren chronischen Niereninsuffizienz im Stadium G4 und G5 nicht untersucht. Somit wird in der Fachinformation keine Dosierungsempfehlung gegeben. Bei einer chronischen Niereninsuffizienz mit einer (Schätzcarence, „estimated“ GFR, eGFR > 30 ml/min/1,73m²) können beide Wirkstoffe ohne eine Dosisanpassung eingesetzt werden [15, 16].

Antikörper gegen Interleukin-12/23, Interleukin-17A, Interleukin 23 und Hemmung der T-Zell-Co-Stimulation

Für die biologischen DMARDs Interleukin-12/23-Antikörper (Ustekinumab) und die Interleukin-17A-Antikörper (Secukinumab und Ixekizumab) liegen keine Untersuchungen zur Anwendung bei einer chronischen Niereninsuffizienz vor und es wird in den Fachinformationen keine Dosisempfehlung bei einer eingeschränkten Nierenfunktion gegeben. Gleiches gilt für den Hemmer der T-Zell-Co-Stimulation (Abatacept). Daten zur Anwendung der neuen Antikörper gegen Interleukin 23 (Guselkumab und Tildrakizumab) bei einer chronischen Niereninsuffizienz liegen aktuell noch nicht vor.

Hemmer des löslichen humanen B-Lymphozyten-Stimulatorproteins BlyS

Daten zum löslichen humanen B-Lymphozyten-Stimulatorproteins BlyS (Belimumab) und dem Einsatz bei Patienten mit einem systemischem Lupus erythematoses und einer chronischen Niereninsuffizienz zeigen keine Notwendigkeit einer Dosisanpassung [17, 18]. In Bezug auf Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz anderer Genese liegen keine Daten zur Anpassung der Dosis an die Nierenfunktion vor [18].

Antikörper gegen CD20-positive B-Zellen

Die Gabe von Rituximab ist auch bei einer Niereninsuffizienz möglich, sodass dieses Therapieverfahren auch bei einer renalen Manifestation einer Granulomatose mit Polyangiitis und einer mikroskopischen Polyangiitis eingesetzt werden kann. In der Behandlung einer rheumatoiden Arthritis ist eine Kombination von Rituximab mit Methotrexat notwendig, sodass bei einer chronischen Niereninsuffizienz mit eGFR < 30 ml/min/1,73m² die Methotrexat-Applikation kontraindiziert ist und Rituximab nicht in-label eingesetzt werden kann.

Targeted synthetische Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

Janus Kinase Inhibition

Als neuere Therapieverfahren zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis und Psoriasis stehen die Inhibitoren der Janus-Kinasen (JAK) Baricitinib und Tofacitinib zur Verfügung. Weiterführend ist Tofacitinib zur Behandlung der Colitis ulcerosa zugelassen. Gegenwärtig werden die JAK-Hemmer bei weiteren Indikationsgebieten wie dem systemischen Lupus erythematoses evaluiert [19]. Im Rahmen der entsprechenden Phase-II- und -III-Studien ergaben sich keine Einschränkungen bezüglich der Anwendung von Tofacitinib als Hemmer der JAK 1–3 bei Patienten im Chronic-Kidney-Disease (CKD)-Stadium 2 und 3. Tofacitinib wird nur zu 30 % renal eliminiert. Aus diesem Grund wurde in einer weiteren Analyse kein signifikanter Einfluss einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium CKD G4 (Schätzcarence, „estimated“ GFR, eGFR 29–15 ml/min/1,73m²) und G5 (eGFR < 15 ml/min/1,73m²) auf die Pharmakokinetik von Tofacitinib gefunden [20], wobei in der Fachinformation eine Reduktion der täglichen Dosis von Tofacitinib auf 5 mg pro Tag (Voraussetzung: wenn bei einer normalen Nierenfunktion und Indikation eine Dosis von 2-mal 5 mg appliziert worden wäre) bzw. 10 mg pro Tag (Applikation von 2-mal 10 mg bei einer normalen Nierenfunktion) bei einer GFR < 30 ml/min empfohlen wird [21].

Die Anwendung von Baricitinib (Inhibitor von JAK 1 und 2) ist bei einer chronischen Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) aufgrund der überwiegend renalen Elimination kontraindiziert. Bei Patienten mit einer GFR zwischen 30 und 60 ml/min sollte eine Dosisreduktion von Baricitinib auf 2 mg pro Tag vorgenommen werden [22].

Neu steht Upadacitinib als selektiver Hemmer der JAK 1 in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis zur Verfügung [23]. Des Weiteren wird Upadacitinib im Rahmen von Phase III Studien in den Indikationen Psoriasis Arthritis, Colitis ulcerosa, Morbus Chron und der Riesenzellarteriitis getestet [24]. Die weiterführenden Datenanalysen der klinischen Studien (Phase I–III) ergaben keinen klinisch signifikanten Einfluss einer moderat eingeschränkten Nierenfunktion auf die klinische Wirksamkeit von Upadacitinib [25]. In einer kleinen initialen Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten im CKD-Stadium G4 keine Anpassung der Upadacitinib-Dosis notwendig ist [26]. Weitere Studien zur Validierung dieser Ergebnisse sind allerdings notwendig.

Als weiterer selektiver JAK 1 – Hemmer steht Filgotinib in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis Arthritis, der Colitis ulcerosa und des Morbus Chron möglicherweise in Zukunft zur Verfügung [24]. Filgotinib und sein Hauptmetabolit werden zu mehr als 80 % renal eliminiert. In einer experimentellen Studie

► **Tab. 2** Medikamente mit Anwendungsbeschränkung bei einer chronischen Niereninsuffizienz.

Wirkstoff	Glomeruläre Filtrationsrate 30–60 ml / min	Glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml / min
Anakinra	Anwendungseinschränkung	Keine Anwendung
Tofacitinib	–	Generell: Halbierung der Tagesdosis <ul style="list-style-type: none"> ■ 5 mg pro Tag (wenn bei einer normalen Nierenfunktion eine Dosis von 2-mal 5 mg appliziert worden wäre) ■ 10 mg pro Tag (wenn bei einer normalen Nierenfunktion eine Dosis von 2-mal 10 mg appliziert worden wäre)
Baricitinib	Halbierung der Tagesdosis (2 mg pro Tag)	Keine Anwendung
Upadacitinib	–	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anwendung mit Vorsicht bis zu einer GFR > 15 ml/min [54] ■ Keine Daten zur Anwendung bei Patienten im CKD Stadium G5 [54]
Apremilast		Halbierung der Dosis und Titrationsphase

konnte gezeigt werden, dass eine leicht bis moderat eingeschränkte Nierenfunktion (Stadium CKD G2, G3a und G3b) keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Filgotinib aufweist. Bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium CKD G4 (eGFR 29–15 ml/min/1,73m²) kommt es durch die primäre renale Elimination von Filgotinib und sein Hauptmetabolit zu einem Anstieg der Plasmakonzentration [27].

Phosphodiesterase-Hemmer

Apremilast wird als Hemmer der Phosphodiesterase 4 in der Therapie der Psoriasis-Arthritis sowie bei der Psoriasis eingesetzt. 3 % der applizierten Dosis wird renal eliminiert [28]. Bei einer gering oder mild eingeschränkten Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung von Apremilast notwendig. Bei einer Einschränkung der GFR < 30 ml/min wurde ein Anstieg der Apremilast-Metaboliten im Serum im Vergleich zu gesunden Probanden nachgewiesen [28]. Demzufolge wird eine Dosisreduktion auf die Hälfte der täglichen Dosis in der Fachinformation empfohlen und während der Titrationsphase sollte auf die Abenddosen verzichtet werden [29].

Antirheumatische Medikation in Komedikation mit Methotrexat

In Bezug auf Golimumab, Infliximab, Abatacept und Rituximab ist anzumerken, dass diese Präparate nur in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der rheumatoide Arthritis zugelassen sind. Methotrexat sollte bei einer eGFR < 30 ml/min/1,73m² nicht angewendet werden, da es aufgrund der primären renalen Elimination zur einer toxischen Akkumulation kommen kann [30]. Somit können die oben genannten biologischen DMARD im CKD Stadium G4 und G5 bei einer renalen Methotrexat-Kontraindikation nicht in-label eingesetzt werden. Bei einer eGFR 30–59 ml/min/1,73 m² ist die Methotrexatdosis auf 50 % der anzuwendenden Dosis zu reduzieren und es sollte bei einer eGFR < 40 ml/min/1,73m² nach einer entsprechenden Behandlungsalternative gesucht werden.

Weiterführend ist anzumerken, dass Daten aus kontrollierten klinischen Studien zum Einsatz von biologischen und targeted

synthetischen DMARDS in Bezug auf die verschiedenen Nierenersatzverfahren nicht vorliegen.

Osteologische Komedikation bei rheumatischen Erkrankungen und Niereninsuffizienz

Entzündlich-rheumatische Systemerkrankungen sind häufig durch eine sekundäre Osteoporose gekennzeichnet [31]. Die sekundäre Osteoporose wird durch den chronisch-inflammatorischen Prozess über eine Steigerung der osteoklastären Aktivität, den Einsatz von Glukokortikoiden und die Immobilisation verursacht [4]. Eine sekundäre Osteoporose wird v. a. bei der rheumatoiden Arthritis [32, 33], den Spondyloarthritis [34] und dem systemischen Lupus erythematoses beschrieben [35]. Aus diesem Grund ist nach DVO-Leitlinie von 2017 bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis, Spondyloarthritis oder einem systemischen Lupus erythematoses die Durchführung einer osteologischen Basisdiagnostik indiziert [36] und adaptiert an das Risikoprofil eine antiresorptive Therapie einzuleiten. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass bei Patienten mit einem Glukokortikoideinsatz > 7,5 mg Prednisolon / Tag über mehr als drei Monate und einem T-Score < -1,5 (gemessen mittels einer Knochenmineraldichtemessung durch die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA)) eine antiresorptive Therapie unabhängig von Risikoprofil zu initiieren ist [36].

Antikörper gegen den Receptor-Activator-of-NF-κB-Ligand

Als osteologische antiresorptive Medikamente werden primär Bisphosphonate eingesetzt [36]. Bei einer chronischen Niereninsuffizienz mit einer GFR < 30 ml/min wird der Einsatz von Bisphosphonaten nicht empfohlen, da die entsprechenden Zulassungsstudien nur bei Patienten mit einer GFR > 30 ml/min durchgeführt wurden [37]. Im Gegensatz dazu wurden in der Zulassungsstudie für Denosumab, einem Antikörper gegen den Receptor-Activator-of-NF-κB-Ligand (RANKL), Patienten mit einem CKD-Stadium 4 eingeschlossen. Es konnte gezeigt werden, dass Denosumab bei Patienten im Stadium CKD 4 das Frakturrisiko reduziert, wobei bei dieser Patientengruppe keine zusätzlichen Unverträglichkeiten, die die Si-

cherheit des Medikamentes beeinflussen könnten, beobachtet wurden [37, 38]. Folglich steht als antiresorptive Therapie bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min Denosumab als einzige Therapieoption zur Verfügung.

Neuere Daten zeigen jedoch, dass nach dem Absetzen der Denosumab-Therapie mit einem Anstieg des Frakturrisikos zu rechnen ist [39]. Entsprechend den Empfehlungen der DVO-Leitlinie von 2017 sollte daher nach der Beendigung der Denosumab-Therapie eine weitere antiresorptive Therapie initiiert werden [36, 39].

Beim Einsatz von Denosumab bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz jenseits Chronic kidney disease – mineral bone disorder (CKD-MBD) Stadium 4 und unter Nierenersatztherapie ist zu beachten, dass der Knochenumbau gesteigert oder vermindert sein kann [40]. Im Falle einer low turnover Ausgangssituation kann es zu einer Aggravation kommen und damit sowohl des Frakturrisiko als auch das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen ansteigen. Beim Einsatz in einer high turnover Situation ist unsere derzeitige Kenntnis über die Dauer der Therapie mit der Gefahr der Entwicklung eines low turnovers in der Langzeitanwendung einerseits und der Gefahr einer Steigerung des Knochenmassenverlustes nach dem Abschluss der Therapie andererseits sehr begrenzt [41, 42]. Zudem wurde die Induktion einer schweren Hypocalcämie nach der Denosumab Applikation bei einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium CKD G4 und G5 wiederholt beschrieben [43, 44].

Parathormon-Analoga

Neben den antiresorptiven Therapien steht als osteoanaboles Therapieverfahren das biotechnologisch hergestellte Parathormon-Fragment Teriparatid (PTH 1–34) zur Verfügung. Teriparatid wurde bei Patienten im CKD Stadium G2 (eGFR 89–60 ml/min/1,73 m²) und G3 (eGFR 59–30 ml/min/1,73 m²) eingesetzt [45]. Studien zum Einsatz von Teriparatid in höheren CKD-Stadien liegen nicht vor [46]. Als neue osteoanabol wirksame Substanz wurde von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) 2017 Abaloparatid, ein selektiver Aktivator des Parathormon-Rezeptors Typ 1, zugelassen. Vonseiten der Europäischen Arzneimittelagentur erfolgte keine Zulassung von Abaloparatid aufgrund von kardialen Nebenwirkungen (erhöhte Herzfrequenz und Anstieg der Palpitation) sowie einer nicht deutlichen Überlegenheit in der Verhinderung von nicht-vertebralen Frakturen [47]. Abaloparatid, zeigt ebenfalls im CKD Stadium G2 und G3 keine Unterschiede in der Wirkung und im Sicherheitsprofil im Vergleich zu Patienten ohne Einschränkung der Nierenfunktion [48]. Daten zur Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit für Abaloparatid bei einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium CKD 4 und 5 liegen nicht vor. Aufgrund der in höheren CKD-Stadien (beginnend im Stadium G3, eGFR 59–30 ml/min/m²) erhöhten und mit fallender GFR weiter ansteigenden Prävalenz und Inzidenz des sekundären Hyperparathyreoidismus und somit erhöhter endogener Parathormonausschüttung dürfte sich das Therapieprinzip bei dieser Patientengruppe schon allein aus pathophysiologischen Gründen als nicht zweckmäßig erweisen.

Antikörper gegen Sclerostin

Als ganz neue Substanz wurde Romosozumab zur Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deut-

lich erhöhtem Frakturrisiko in Europa zugelassen. Romosozumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen Sclerostin. Sclerostin wird von Osteozyten sezerniert und inhibiert das Wnt-Signalweg, was zu einer Abnahme der Osteoblastenproliferation und Osteoblastenfunktion in Assoziation zu einer reduzierten Knochenformation führt [49]. Die Neutralisation von Sclerostin durch Romosozumab ist mit einem Anstieg der Knochenformation und Knochenmineraldichte verbunden [50, 51]. Entsprechend der amerikanischen Fachinformation ist bei einer eingeschränkten chronischen Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung von Romosozumab notwendig. Es wird darauf hingewiesen, dass bei einer chronischen Niereninsuffizienz im Stadium G4 und G5 sowie bei einer Dialyse ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hypokalzämie besteht. Aus diesem Grund sollte Kalzium und der Vitamin D3-Spiegel überwacht werden und ggf. eine Substitution mit Kalzium bzw. Vitamin D3 durchgeführt werden [52].

Schlussfolgerung

Die chronische Niereninsuffizienz stellt eine mögliche Komorbidität einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung dar. Bei einer chronischen Niereninsuffizienz besteht eine Anwendungsbeschränkung für target synthetische DMARD (Tofacitinib, Baricitinib und Apremilast). Von den biologischen DMARD sollte entsprechend der Studienlage der Interleukin-1-Rezeptorantagonist Anakinra bei einer eingeschränkten Nierenfunktion nicht eingesetzt werden. Aufgrund der häufigen Entstehung einer sekundären Osteoporose bei Patienten mit einer entzündlich-rheumatischen Grunderkrankung, ist hier eine medikamentöse Intervention notwendig. Allerdings können Bisphosphonate aufgrund fehlender Daten bei einer chronischen Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min) nicht verwendet werden. Als einzige antiresorptive Therapieoption steht in dieser Situation Denosumab zur Verfügung.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Sarzi-Puttini P, Ceribelli A, Marotto D et al. Systemic rheumatic diseases: From biological agents to small molecules. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 583–592. doi: 10.1016/j.autrev.2018.12.009
- [2] Saccon F, Gatto M, Larosa M et al. Diagnostic and prognostic role of renal histopathology in rheumatic diseases. *Reumatismo* 2018; 70: 165–177. doi: 10.4081/reumatismo.2018.1064
- [3] Anders HJ, Vielhauer V. Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 222. doi: 10.1186/ar3256
- [4] Lange U, Teichmann J, Schett G et al. Osteoimmunologie: Wie die Entzündung den Knochenstoffwechsel beeinflusst. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 1845–1849. doi: 10.1055/s-0033-1349486
- [5] Walker UA, Tyndall A, Cziráj L et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: A report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754–763

- [6] Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 797–808. doi: 10.1002/acr.21664
- [7] François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 82–93. doi: 10.1038/nrneph.2015.174
- [8] Paudyal S, Yang FM, Rice C et al. End-stage renal disease in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 46: 418–422. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.07.016
- [9] Sinnathurai P, Buchbinder R, Hill C et al. Comorbidity in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Intern Med J* 2018; 48: 1360–1368. doi: 10.1111/imj.12082
- [10] Zhao SS, Radner H, Siebert S et al. Comorbidity burden in axial spondyloarthritis: a cluster analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 1746–1754. doi: 10.1093/rheumatology/kez119
- [11] <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022032>, letzter Zugriff 01.10.2019
- [12] Meibohm B, Zhou H. Characterizing the impact of renal impairment on the clinical pharmacology of biologics. *J Clin Pharmacol* 2012; 52 (1 Suppl): 54–62. doi: 10.1177/0091270011413894
- [13] <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021500>, letzter Zugriff 12.12.2019
- [14] <https://www.fachinfo.de/suche/fi/011927>, letzter Zugriff 12.12.2019
- [15] <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021587>, letzter Zugriff 12.12.2019
- [16] <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021999>, letzter Zugriff 12.12.2019
- [17] Furie R, Stohl W, Ginzler EM et al. Biologic activity and safety of belimumab, a neutralizing anti-B lymphocyte stimulator (BlyS) monoclonal antibody: A phase I trial in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R109. doi: 10.1186/ar2506
- [18] <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021834>, letzter Zugriff 12.12.2019
- [19] Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2018; 392: 222–231. doi:10.1016/S0140-6736(18)31363-1
- [20] Krishnaswami S, Chow V, Boy M et al. Pharmacokinetics of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in patients with impaired renal function and end-stage renal disease. *J Clin Pharmacol* 2014; 54: 46–52. doi: 10.1002/jcph.178
- [21] <https://www.fachinfo.de/suche/fi/016033>, letzter Zugriff 01.10.2019
- [22] <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021493>, letzter Zugriff 01.10.2019
- [23] Fleischmann R, Pangan AL, Song IH et al. Upadacitinib Versus Placebo or Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate: Results of a Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2019; Epub ahead of print. doi: 10.1002/art.41032
- [24] Biggioggero M, Becciolini A, Crotti C et al. Upadacitinib and filgotinib: the role of JAK1 selective inhibition in the treatment of rheumatoid arthritis. *Drugs Context* 2019; 8: 212595. doi: 10.7573/dic.212595
- [25] Klünder B, Mittapalli RK, Mohamed MF et al. Population Pharmacokinetics of Upadacitinib Using the Immediate-Release and Extended-Release Formulations in Healthy Subjects and Subjects with Rheumatoid Arthritis: Analyses of Phase I-III Clinical Trials. *Clin Pharmacokinet* 2019; 58: 1045–1058. doi: 10.1007/s40262-019-00739-3
- [26] Mohamed MF, Trueman S, Feng T et al. Characterization of the Effect of Renal Impairment on Upadacitinib Pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* 2019; 59: 856–862. doi: 10.1002/jcph.1375
- [27] Namour F, Fagard L, Van der Aa A et al. Influence of age and renal impairment on the steady state pharmacokinetics of filgotinib, a selective JAK1 inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 2779–2789. doi: 10.1111/bcp.13726
- [28] Liu Y, Zhou S, Assaf M et al. Impact of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Apremilast and Metabolite M12. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2016; 5: 469–479. doi: 10.1002/cpdd.256
- [29] <https://www.fachinfo.de/suche/fi/015208>, letzter Zugriff 01.10.2019
- [30] Pannu AK. Methotrexate overdose in clinical practice. *Curr Drug Metab* 2019; 20: 714–719. doi: 10.2174/1389200220666190806140844
- [31] Dischereit G, Lange U. Rheuma und Knochenstoffwechsel. *Der Orthopäde* 2019. doi: 10.1007/s00132-019-03809-3
- [32] Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 522–530
- [33] Pfeil A, Haugeberg G, Hansch A et al. Value of digital X-ray radiogrammetry in the assessment of inflammatory bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 666–674. doi: 10.1002/acr.20423
- [34] van der Weijden MAC, van der Horst-Bruinsma IE, van Denderen JC et al. High frequency of vertebral fractures in early spondylarthropathies. *Osteoporos Int* 2012; 23: 1683–1690. doi.org/10.1007/s00198-011-1766-z
- [35] Edens C, Robinson AB. Systemic lupus erythematosus, bone health, and osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015; 22: 422–431. doi: 10.1097/MED.0000000000000197
- [36] DVO-Leitlinie Osteoporose 2017, http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2017, letzter Zugriff 01.10.2019
- [37] Schipper LG, Fleuren HW, van den Bergh JP et al. Treatment of osteoporosis in renal insufficiency. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 1341–1345. doi: 10.1007/s10067-015-2883-4
- [38] Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1829–1835. doi: 10.1002/jbmr.403
- [39] Cummings SR, Ferrari S, Eastell R et al. Vertebral Fractures After Discontinuation of Denosumab: A Post Hoc Analysis of the Randomized Placebo-Controlled FREEDOM Trial and Its Extension. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 190–198. doi: 10.1002/jbmr.3337
- [40] Khairallah P, Nickolas TL. Updates in CKD-Associated Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2018; 16: 712–723. doi: 10.1007/s11914-018-0491-3
- [41] Chen CL, Chen NC, Hsu CY et al. An open-label, prospective pilot clinical study of denosumab for severe hyperparathyroidism in patients with low bone mass undergoing dialysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2426–2432. doi: 10.1210/jc.2014-1154
- [42] Chen CL, Chen NC, Liang HL et al. Effects of Denosumab and Calcitriol on Severe Secondary Hyperparathyroidism in Dialysis Patients With Low Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2784–2792. doi: 10.1210/jc.2015-1259
- [43] Dave V, Chiang CY, Booth J et al. Hypocalcemia post denosumab in patients with chronic kidney disease stage 4–5. *Am J Nephrol* 2015; 41: 129–1237. doi: 10.1159/000380960
- [44] Thongprayoon C, Acharya P, Acharya C et al. Hypocalcemia and bone mineral density changes following denosumab treatment in end-stage renal disease patients: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2018; 29: 1737–1745. doi: 10.1007/s00198-018-4533-6
- [45] Miller PD, Schwartz EN, Chen P et al. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* 2007; 18: 59–68
- [46] Wilson LM, Rebholz CM, Jirru E et al. Benefits and Harms of Osteoporosis Medications in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017; 166: 649–658. doi: 10.7326/M16-2752

- [47] https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/questions-answers-refusal-marketing-authorisation-eladynos-abaloparatide_en.pdf, letzter Zugriff 12.12.2019
- [48] Bilezikian JP, Hattersley G, Mitlak BH et al. Abaloparatide in patients with mild or moderate renal impairment: results from the ACTIVE phase 3 trial. *Curr Med Res Opin.* 2019; Epub ahead of print. doi: 10.1080/03007995.2019.1656955.
- [49] Padhi D, Jang G, Stouch B et al. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 19–26. doi: 10.1002/jbmr.173
- [50] McClung MR, Grauer A, Boonen S et al. Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2014; 370: 412–420. doi: 10.1056/NEJMoa1305224
- [51] Saag KG, Petersen J, Brandi ML et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1417–1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322
- [52] https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/evenity/evenity_pi_hcp_english.ashx, letzter Zugriff 14.12.2019
- [53] Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2013; 158: 825–830. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
- [54] <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022727>, letzter Zugriff 28.02.2020