



# Das Kalzium-Phosphat-Problem bei chronischer Niereninsuffizienz

## Neue Therapieoptionen in der Schweiz

Andreas Bock<sup>a</sup>, Gérald Keusch<sup>b</sup>, Philippe Kress<sup>c</sup>, Pierre-Yves Martin<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Abteilung für Nephrologie, Kantonsspital Aarau

<sup>b</sup> Abteilung für Nephrologie, Stadtspital Waid, Zürich

<sup>c</sup> Biomedical Research and Communication, Glattbrugg

<sup>d</sup> Département de Néphrologie, Hôpitaux Universitaires de Genève

## Das Kalzium-Phosphat-Problem bei chronischer Niereninsuffizienz

### Quintessenz

● Der sekundäre Hyperparathyreoidismus (SHPT) ist eine frühe Erscheinung im Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz und führt unbehandelt zu schwerwiegenden skelettalen (renale Osteodystrophie) und extra-skelettalen (Verkalkungen von Weichteilen, Gefässen und Herzklappen) Komplikationen.

● Die Serumphosphor- und Serumkalziumkonzentration, das Kalzium-Phosphat-Produkt und – in geringerem Mass – auch der Parathormonspiegel korrelieren eng mit der Morbidität und Mortalität von Dialysepatienten.

● Die Richtlinien der «Kidney Disease Outcomes Quality Initiative» (K/DOQI) der «National Kidney Foundation» für den Knochenstoffwechsel sind die international und in der Schweiz am besten akzeptierte Grundlage für die therapeutische Beeinflussung des Kalzium- und Phosphorstoffwechsels bei Patienten mit Niereninsuffizienz. Vom Erreichen der von der K/DOQI empfohlenen Zielwerte für Kalzium, Phosphat und Parathormon (PTH) darf man sich eine Senkung der Morbidität und Mortalität der niereninsuffizienten Patienten erhoffen.

● Das Erreichen der in der K/DOQI propagierten Zielwerte für alle vier Knochenstoffwechselformparameter ist mit den momentan verfügbaren Mitteln sowohl weltweit als auch in der Schweiz bestenfalls in 15% der Fälle möglich. Oftmals gelingt das Erfüllen eines der Zielwerte nur auf Kosten eines anderen.

● Cinacalcet, das erste Kalzimumimetikum zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei dialysepflichtigen Patienten, ist das heute einzige verfügbare Medikament, das eine klinisch wirksame Reduktion des

zirkulierenden Parathormons bei gleichzeitiger Senkung der Kalzium- und Phosphat Spiegel sowie des Kalzium-Phosphat-Produkts ermöglicht.

## Le problème phosphocalcique de l'insuffisant rénal chronique

### Quintessence

● *L'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) survient précocément dans le cadre du développement d'une insuffisance rénale et entraîne en l'absence de traitement des complications graves, squelettiques (ostéodystrophie rénale) et extra-squelettiques (calcifications des parties molles, vaisseaux et valves cardiaques).*

● *Les taux sériques de calcium, de phosphore, le produit phosphocalcique et – dans une moindre mesure – le taux sérique de parathormone corrélerent étroitement avec la morbidité et la mortalité des patients dialysés.*

● *Les directives K/DOQI de la «National Kidney Foundation» pour le métabolisme osseux sont les directives les plus largement acceptées en Suisse et sur le plan international pour le contrôle du métabolisme phosphocalcique chez les patients insuffisants rénaux chroniques. L'atteinte des valeurs cibles recommandées par la K/DOQI pour la calcémie, la phosphatémie et la parathormonémie permettent d'espérer une diminution de la morbidité et de la mortalité des patients insuffisants rénaux.*

● *Avec les moyens actuellement à disposition, l'atteinte des valeurs cibles K/DOQI pour l'ensemble des quatre paramètres du métabolisme osseux à la fois n'est possible (en Suisse*

*comme sur le plan international) que dans 15% des cas au maximum. Le plus souvent l'atteinte de la valeur cible pour l'un des paramètres se fait aux dépens d'un autre.*

● *Cinacalcet, le premier calcimimétique pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients dialysés, est le seul médicament disponible à ce jour qui permette une diminution cliniquement efficace de la parathormone circulante avec une baisse simultanée de la calcémie, de la phosphatémie et du produit phosphocalcique.*

*Traduction Dr G.-A. Berger*

## The calcium phosphate problem in chronic renal failure

### Summary

● Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is an early occurrence in the course of chronic renal failure which if untreated results in severe complications both skeletal (renal osteodystrophy) and extraskeletal (calcifications in soft tissue, blood vessels and heart valves).

● The serum phosphate and calcium concentrations, calcium-phosphate product and – to a lesser extent – the parathyroid hormone level correlate closely with morbidity and mortality in dialysis patients.

● The «Kidney Disease Outcomes Quality Initiative» (K/DOQI) guidelines for bone metabolism of the «National Kidney Foundation» are the internationally and, in Switzerland, most accepted basis for therapeutic action on calcium and phosphate metabolism in renal failure patients. If the K/DOQI recommended goals for calcium, phosphate and parathyroid hormone (PTH) levels can be attained there is

\* CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 987 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch).

\* Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 988 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch).

real hope of lowering morbidity and mortality in renal failure patients.

● Both in Switzerland and worldwide attainment of the K/DOQI goals for all four bone metabolism parameters with the drugs so far available is possible in 15% of cases at best.

Attainment of one goal is often possible only at the expense of another.

● Cinacalcet, the first calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in dialysis patients, is the only currently available drug to allow clinically effec-

tive lowering of circulating parathyroid hormone with simultaneous reduction of calcium and phosphate levels and calcium-phosphate product.

Translation R. Turnill, MA


## Einleitung

Die physiologische Regulierung der Serumkalziumspiegel innerhalb einer sehr engen Bandbreite ist für die Aufrechterhaltung lebenswichtiger Prozesse unentbehrlich. Die Lenkung des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels unterliegt einer entsprechend genauen und komplexen Kontrolle durch das Parathormon (PTH) und das aktivierte Vitamin D (1-25-Dihydroxycholecalciferol). Das durch Aktivierung in der Niere entstandene aktivierte Vitamin D bewirkt eine Zunahme der Kalzium- und Phosphatresorption im Darm und eine Hemmung der Parathormonproduktion. Das in der Nebenschilddrüse synthetisierte Parathormon führt zu einer Zunahme der Kalzium- und Phosphatfreisetzung aus den Knochen und in synergetischer Wirkung über die vermehrte Produktion von aktiviertem Vitamin D eine Steigerung der Kalzium- und Phosphatresorption aus dem Darm. Weiter löst das Parathormon ein Ansteigen der renalen Phosphatausscheidung durch die Abnahme der tubulären Resorption und eine Erhöhung der renalen Kalziumrückresorption aus [1]. Die Ausschüttung des Parathormons wird direkt vom Serumkalzium mittels des 1993 erstmals klonierten kalziumsensitiven Rezeptors gesteuert. Die Entdeckung der Mechanismen, welche die Kalziumsensitivität dieses Rezeptors modulieren, war ausschlaggebend für die Entwicklung von innovativen Molekülen, die diese spezifisch beeinflussen. Bei niereninsuffizienten Patienten wird das Serumkalzium nicht mehr adäquat über die Niere rückresorbiert, und es werden nur ungenügende Mengen an aktiviertem Vitamin D synthetisiert (und entsprechend weniger Kalzium im Darm aufgenommen). Zusätzlich ist die Ausscheidung des Serumphosphats über die kranke Niere defizient. Es kommt zu einer relativen Hypokalzämie und einer Hyperphosphatämie, die durch den einzigen verbleibenden Steuermechanismus, das Parathormon, kompensiert werden müssen: Es entsteht ein niereninsuffizienzbedingter sekundärer Hyperparathyreoidismus. Ein solcher sekundärer Hyperparathyreoidismus (SHPT) ist eine frühe Erscheinung im Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz [2] und zieht bei den meisten Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ohne Behandlung klinisch potentiell schwerwiegende skelettale (renale Osteodystrophie) und extraskelettale (Verkal-

kungen von Weichteilen, Gefässen und Herzklappen) Komplikationen nach sich [1, 3].

Anlässlich der ersten Sitzung des «Swiss Nephrology Advisory Board» am 21. Oktober 2004 wurden die epidemiologischen Gegebenheiten des SHPT in der Schweiz von Prof. Dr. Pierre-Yves Martin aus Genf zusammengefasst und mit den Resultaten aus internationalen klinischen Studien verglichen. Prof. Dr. Andreas Bock aus Aarau untersuchte den derzeitigen Umgang mit Zielwerten in der täglichen nephrologischen Praxis in der Schweiz und setzte seine Ergebnisse in ein Verhältnis zu den neuen Zielwerten der K/DOQI [4]. Letztere hat hinsichtlich der neuen Zielwertbereiche die massgebenden Parameter des Knochenstoffwechsels (Serumparathormon, Serumkalzium, Serumphosphat und das Kalzium-Phosphat-Produkt) definiert, deren Kontrolle es erlauben sollte, die skelettalen und kardiovaskulären Komplikationen des niereninsuffizienzbedingten sekundären Hyperparathyreoidismus zu vermindern. Über die Rolle von Cinacalcet, dem ersten Kalzिमimetikum der Firma Amgen, für das Erreichen dieser Zielwertbereiche berichtete Dr. Keusch aus Zürich, unter anderem anhand seiner eigenen Erfahrungen mit diesem innovativen Medikament.

## Sekundärer Hyperparathyreoidismus in der Schweiz

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus mit seinen Komplikationen wird zunehmend als einer der wichtigsten prädiktiven Faktoren für die Morbidität und die Mortalität von Dialysepatienten wahrgenommen. In grossangelegten internationalen klinischen Multizenterstudien wurden die Parameter des Knochenstoffwechsels (Serumparathormon, Kalzium, Phosphat sowie das Kalzium-Phosphat-Produkt) an einer repräsentativen Auswahl von Dialysepatienten und -zentren untersucht («Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study»; DOPPS I [1996–2001]: 8611 Patienten; DOPPS II [2002–2004]: 6864 Patienten) [5]. Die Parathormonwerte lagen nur gerade bei 21,4 (DOPPS I) bzw. 26,2% (DOPPS II) der Patienten im Zielwertbereich (Tab. 1 ) . Die Zielwerte für Serumphosphat wurden von 40,8 bzw. 44,4%, jene für Serumkalzium von 40,5 bzw. 42,5% der Patienten erfüllt. Das Kalzium-Phosphat-Produkt erfüllte bei 56,6 bzw. 61,4%

der Patienten die angestrebten Werte. Diese Resultate waren bei allen teilnehmenden Staaten (Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, England, Japan, USA) vergleichbar. Drei der vier Zielwerte wurden lediglich von 23 bzw. 28% der Patienten, alle vier sogar nur von 4,6 bzw. 5,5% erreicht [5]. Zusätzlich wurde in diesen Studien bewiesen, dass alle vier untersuchten Faktoren unabhängig voneinander über eine relevante prädiktive Aussagekraft für eine erhöhte Gesamt- und eine kardiovaskuläre Mortalität besitzen. Die erhobenen Daten aus den internationalen Studien können nun als Massstab für vergleichbare Erhebungen aus der Schweiz dienen.

Im März 2001 wurde in der Westschweiz eine Querschnitt-Qualitätssicherungsstudie in 21 Dialysezentren mit insgesamt 617 Patienten (62% Männer, Durchschnittsalter 64 Jahre) durchgeführt. Neun von zehn Institutionen bestimmten monatlich die Kalzium- und Phosphatwerte bei ihren Patienten. Die Parathormonspiegel hingegen wurden nur in 75% der Einrichtungen zweimal jährlich bestimmt. Wird die Qualitätsgrenze für den Knochenstoffwechsel als das Erreichen des Zielwertes für das Kalzium-Phosphat-Produkt von mehr als 80% der Patienten definiert, so gelang dies nur knapp 20% der teilnehmenden Zentren. Dieser Umstand ist insbesondere deshalb bemerkenswert, weil 98% der Patienten mit Phosphatbinder und rund 50% mit zusätzlichem Vitamin D behandelt wurden, was den aktuellen internationalen Gegebenheiten entspricht.

Eine detaillierte Analyse der Resultate aus dem Universitätsspital Genf von 2004 zeigte, dass die Zielwerte für Phosphat bei 57%, jene für Kalzium bei 55%, jene für das Kalzium-Phosphat-Produkt bei 80% und jene für das Parathormon bei 24% der Patienten erreicht wurden. Diese Resultate stehen im Einklang mit den Beobachtungen aus den DOPPS-Studien, können jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Zielwerte der vier Parameter sich nur bei knapp 10% aller behandelten Patienten mit den tatsächlichen Werten deckten.

Bei Dialysepatienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der Schweiz lässt sich das Ausmass der Knochenstoffwechselstörungen mit den Beobachtungen aus anderen Ländern absolut vergleichen. Die Umsetzung der Richtlinien ist sowohl international als auch in der Schweiz an ihre Grenzen gestossen und das Ziel, alle vier Parameter des Knochenstoffwechsels innerhalb der Zielwertbereiche zu bringen und zu halten, ist mit den heutigen Behandlungsoptionen bei den meisten Patienten nicht umsetzbar. Kalzimi-

metika sind die heute einzigen bekannten Medikamente, die eine Reduktion des zirkulierenden Parathormons bei gleichzeitiger Senkung der Kalzium- und Phosphat Spiegel sowie des Kalzium-Phosphat-Produkts ermöglichen und stellen deshalb für das Erreichen der Zielwerte einen langersehnten Fortschritt dar.

### Relevanz und Erreichbarkeit der K/DOQI-Richtlinien für den Knochenstoffwechsel bei niereninsuffizienten Patienten in der Schweiz

Die im Jahr 2003 von der amerikanischen «National Kidney Foundation» veröffentlichten K/DOQI-Guidelines für den Knochenstoffwechsel sind die international am besten akzeptierte Grundlage für die therapeutische Beeinflussung des Kalzium-Phosphor-Stoffwechsels bei Patienten mit Niereninsuffizienz [4]. Es ist wichtig, sich die wissenschaftliche Begründung dieser Richtlinien sowie ihre Realisierbarkeit in der nephrologischen Praxis vor Augen zu führen (Tab. 1).

Die definierten Parathormonzielwerte basieren auf sogenannten «intact PTH»-Tests. Trotz ihres Namens und obwohl bei diesen Tests Antikörper gegen beide Enden des PTH-Moleküls verwendet werden, messen sie auch kürzere PTH-Fragmente mit, die inaktiv oder teilweise antagonistisch wirken (z.B. das 7-84-Peptid). Ganz neue Assays, die ausschliesslich das aktive PTH (1-84-iPTH) erfassen, bezeichnet man als «bio-intaktes PTH» oder «whole PTH». Für die Bestimmung des Parathormons mit diesen neuen Assays, müssen die angeführten Zielwerte allerdings halbiert werden (75 bis 150 µg/ml).

Das iPTH korreliert eng mit der Knochenumbaurate: Niedrige Werte weisen auf einen verminderten Knochenumsatz (sog. adynamische Knochenerkrankung) hin, während hohe Werte typisch sind für einen gesteigerten Knochenumbau und -abbau (tunnelierende Fibroosteoklasie). Der empfohlene Zielwertbereich beruht auf dieser medizinischen Evidenz. Aufgrund der erhöhten PTH-Resistenz des Knochens beim Dialysepatienten (CKD Stadium V) entsprechen diese Werte dem Zwei- bis Vierfachen des Normalwertes beim Gesunden.

Im Gegensatz zu anderen Parametern des Kalzium-Phosphor-Stoffwechsels korreliert das Parathormon kaum mit der Mortalität [6]. Erst 2004, ein Jahr nach der Publikation der Guidelines, konnte in einer Datenanalyse von 40 538 Hämodialysepatienten aus den USA dann allerdings doch noch nachgewiesen werden, dass bei deutlich gesteigertem Parathormonspiegel (>900 µg/ml, d.h. beim Zehnfachen des Normalwertes) ein leicht höheres Sterblichkeitsrisiko besteht [7]. Ein derart hoher Parathormon-Wert ist ebenfalls mit einer Häufung von Hospitalisatio-

**Tabelle 1. Zielwerte der K/DOQI für den Knochenstoffwechsel bei chronischer Niereninsuffizienz im Stadium V (GFR <15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder Dialyse).**

iPTH	Phosphat	Kalzium	Kalzium-Phosphat-Produkt
150–300 µg/ml	3,5–5,5 mg/dl	8,4–9,5 mg/dl	<55 mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup>
16,5–33 µmol/L	1,1–1,8 mmol/L	2,1–2,4 mmol/L	<4,5 mmol <sup>2</sup> /L <sup>2</sup>

nen aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse verbunden [7]. Interessanterweise wurde zwischen der Höhe des Parathormons und der Rate frakturbedingter Spitäleinweisungen eine schwach positive lineare Korrelation über den gesamten Wertebereich festgestellt (und nicht etwa eine U-förmige Beziehung), was die Meinung all derjenigen stützt, die der durch ein besonders tiefes Parathormon gekennzeichneten «adynamischen Knochenkrankheit» keinen pathologischen Wert beimessen wollen.

Im Gegensatz zum Parathormon beruhen die Zielwerte für die Phosphat Spiegel auf einem klar erwiesenen Zusammenhang mit der Mortalität. Während ältere Arbeiten eine erhöhte Sterblichkeit erst für einen Phosphatwert von >2,1 mmol/L postulierten [6], zeigt die bereits erwähnte jüngste Analyse [7] einen signifikanten linearen Anstieg bereits bei Werten von 1,6–1,8 mmol/L. Die Hyperphosphatämie ist der aussagekräftigste Prädiktor für Mortalität und Morbidität bei Dialysepatienten [6, 7]. Es sollte darauf hingewiesen werden, dass diese Werte auf Messungen *vor* der Hämodialyse beruhen, also auf dem jeweils höchsten Wert innerhalb eines Dialysezyklus.

Die empfohlenen Zielwerte für die Kalziumspiegel beruhen 2003 weniger auf harter Evidenz als auf der Meinung von Experten. Die kürzlich publizierte Studie von Block et al. [7] weist nun aber zum ersten Mal nach, dass das für Albumin korrigierte Kalzium über den gesamten Wertebereich linear mit der Mortalität korreliert (so dass also ein tiefes Serumkalzium sogar noch günstiger ist als ein «normales» von 2,1 bis 2,4 mmol/L).

Die Zielwerte des Kalzium-Phosphat-Produkts beruhen auf schon länger bekannten Untersuchungsergebnissen, die klar zeigen, dass eine Zunahme des Kalzium-Phosphat-Produkts mit einer höheren Mortalität und einem grösseren Risiko für Gewebeverkalkungen assoziiert ist [6]. In diesem Fall kumulieren sich logischerweise die deletären Auswirkungen der Hyperphosphatämie und der Hyperkalzämie [7].

Dass die Einhaltung der heute von der K/DOQI empfohlenen Zielwerte für Kalzium, Phosphor und PTH auch tatsächlich die hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten von Dialysepatienten vermindert, ist strenggenommen nicht durch prospektive Studien belegt. Vieles spricht aber für diese Annahme, so dass alles unternommen werden sollte, um die von der K/DOQI gegebenen Zielwerte einzuhalten oder gar zu unterbieten. Allerdings stellt sich die Frage nach der Erreichbarkeit dieser Zielwerte im klinischen Alltag. Die K/DOQI-Experten empfehlen den Einsatz von Phosphatbindern, wenn die Phosphatwerte durch Diätmassnahmen allein nicht kontrolliert werden können, und postulieren (ohne grosse Evidenz), dass eine tägliche Zufuhr von 2000 mg elementaren Kalziums (wovon 1500 mg aus den Phosphatbindern) nicht überschritten werden sollte.

Eine (übliche, eher knapp bemessene) tägliche Einnahme von 1000 mg Phosphat über die Nahrung bei drei Dialysen pro Woche führt gemäss der in Tabelle 2 [↔](#) veranschaulichten Überschlagsrechnung zu einer täglichen «Plusbilanz» von 257 mg Phosphat.

Eine Phosphat-Nullbilanz lässt sich somit nur realisieren, wenn täglich 257 mg Phosphat durch Phosphatbinder enteral gebunden und nicht resorbiert werden. Berücksichtigt man dabei das mittlere Bindungsvermögen der Phosphatbinder und ihren Kalziumgehalt, so ist eine «K/DOQI-konforme» Phosphat-Nullbilanz nur knapp durch die tägliche Verabreichung von 12 Tabletten Kalziumazetat zu erreichen, nicht jedoch durch Kalziumkarbonat oder Aluminiumhydroxid. Tabelle 3 [↔](#) gibt einen Überblick über die quantitativen Relationen der Phosphatbindung durch elementares Kalzium.

Als mögliche Alternativen zu elementarem Kalzium bieten sich die folgenden an:

- Bessere Phosphatelimination durch die Dialyse: Mit neueren grossflächigen Dialysatoren und dem Verfahren der Hämodiafiltration kann die Phosphatelimination während einer vierstündigen Dialysesession um bis zu

**Tabelle 2. Phosphathaushalt des Körpers.**

Phosphatzufuhr über die Ernährung	1000 mg/d	7000 mg/Woche
Aufnahme in die Blutbahn	60%	4200 mg/Woche
Ausscheidung über die Dialyse	800 mg pro Session	2400 mg/Woche
Restmenge an überschüssigem Phosphat		1800 mg/Woche
		= 257 mg/d

**Tabelle 3. Verhältnis von Phosphatbindung und Kalziumzufuhr bei üblichen Phosphatbindern.**

	Anteil an elementarem Kalzium	1500 mg Kalzium entsprechen	Menge an gebundenem Phosphat
Kalziumazetat	25%	6000 mg = 3mal 4 Cps	270 mg
Kalziumkarbonat	40%	3750 mg = 3mal 2 Cps	146 mg
Aluminiumhydroxid	–	3mal 2 Cps (15 mg PO <sub>4</sub> pro 400 mg)	68 mg

50% erhöht werden. Die Phosphatmenge, die durch Phosphatbinder abgeführt werden muss, kann auf diese Weise um 65 bis 75% reduziert werden. Daraus resultiert eine wesentlich geringere Kalziumbelastung für den Körper, was für den Patienten eine bedeutende Entlastung bei der Pilleneinnahme mit sich bringt.

- Weitere Reduktion der Phosphataufnahme über die Ernährung auf 800 mg/d: Eine solche Massnahme ist nur bei gleichzeitiger Verminderung der Proteinzufuhr möglich. Letztere ist jedoch ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität; eine markant tiefere Einnahme von Proteinen würde also den potentiellen Nutzen zunichte machen. Ausserdem wird eine solche Diät von den Patienten nur sehr widerwillig akzeptiert und entsprechend schlecht befolgt [2]. Bei sehr schwergewichtigen Patienten stellt bereits die Beschränkung auf 1000 mg Phosphat pro Tag eine kritische Grenze für die Eiweisszufuhr dar.
- Der neuartige Phosphatbinder Sevelamer, der weder Kalzium noch Aluminium enthält, ist für die adäquate Kontrolle der Phosphatspiegel bei gewissen Patienten von Interesse. Die in klinischen Studien erreichte Senkung der Phosphatspiegel und des Kalzium-Phosphat-Produkts liegt jedoch unterhalb der Werte, die mit Kalziumazetat erreicht werden können.

Mit den bisherigen therapeutischen Möglichkeiten lässt sich also eine Kontrolle der für den Knochenstoffwechsel wichtigen Parameter meist nur unvollständig umsetzen. Die bei 86 Dialysepatienten im Kantonsspital Aarau erreichten Resultate im Vergleich zu den K/DOQI-Richtwerten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Das Erreichen der K/DOQI-Ziele für alle vier Knochenstoffwechselfparameter ist mit den momentan verfügbaren Mitteln auch weltweit bestenfalls in 15% der Fälle möglich. Oftmals gelingt die Einhaltung des einen Zielwertes nur auf Kosten eines anderen.

Die Einführung der Kalzिमimetika bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist daher ein lange erwartetes zusätzliches Therapieprinzip, das ein Erfüllen der K/DOQI-Zielwerte für den Knochenstoffwechsel mit Sicherheit erleichtern

wird und hoffentlich dazu beiträgt, die hohe Morbidität und Mortalität dieser Patientengruppe zu senken.

### Erste Erfahrungen mit dem Kalzिमimetikum Cinacalcet bei Patienten mit SHPT in der Schweiz

Das Erreichen der von der K/DOQI empfohlenen Zielwerte für die Parameter des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels und des Parathormons bedeutet für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eine Reduktion der mit diesen Störungen einhergehenden Morbiditäts- und Mortalitätsraten. Die therapeutische Herausforderung besteht darin, *alle* Werte möglichst gleichzeitig auf die angestrebten Werte zu senken und konstant zu halten, was anhand der bis heute zur Verfügung stehenden Möglichkeiten bei höchstens 15% der Patienten möglich ist, insbesondere deshalb, weil sich die verschiedenen therapeutischen Ansätze gegenseitig neutralisieren können:

- Eine phosphatarmer Diät kann die Serumphosphatwerte senken. Sie begünstigt jedoch, falls sie vom Patienten überhaupt befolgt wird, gleichzeitig das Auftreten von Proteinmangelerscheinungen [3].
- Serumphosphatspiegel können durch die Dialysebehandlung herabgesetzt werden. Dialysepatienten sollten jedoch eine proteinreiche Diät zu sich nehmen. Dies kann allerdings zu einer positiven Phosphatbilanz [3] führen.
- Kalziumhaltige Phosphatbinder reduzieren das Serumphosphat und das PTH. Ihr Kalziumanteil wird jedoch im Darm teilweise resorbiert und kann dadurch eine Hyperkalzämie verursachen, insbesondere dann, wenn diese Substanzen zusammen mit aktivem Vitamin D verabreicht werden [3].

Calcitriol bewirkt eine signifikante Abnahme der Serumparathormonspiegel, gleichzeitig nimmt jedoch die Kalzium- und Phosphatresorption im Darm zu, was eine mögliche Verstärkung der Hyperphosphatämie sowie eine Erhöhung des Risikos für eine Hyperkalzämie bedeutet. Zusätzlich kann Calcitriol zu einer Übersuppression der PTH-Sekretion führen und dadurch eine adynamische renale Osteodystrophie verursachen [3]. Bei Patienten mit fortgeschrittenem therapiereisistentem SHPT wird eine Parathyreoidektomie notwendig [3].

Bis zur Einführung von Kalzिमimetika stellte die Kontrolle des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels und des Parathormons für den Arzt und für seine Patienten eine ständige heikle Gratwanderung zwischen dem gewünschten Erreichen der Zielwerte und dem Auftreten iatrogenen Komplikationen wie einer Hyperkalzämie oder einer

Tabelle 4. Messergebnisse von 86 Dialysepatienten im Vergleich zu den K/DOQI-Richtwerten.

Parameter	DW <sup>++</sup> ± SA (08/04)	ZW <sup>++</sup> erreicht 02/04	ZW erreicht 08/04
iPTH	165 ± 123	27%	28%
Phosphat	1,61 ± 0,45	63%	57%
Kalzium	2,43 ± 0,19	62%	74%
Ca-PO <sub>4</sub> -Prod.	3,9 ± 1,1	72%	70%
alle 4		12%	16%

+ Durchschnittswert

++ Zielwert

Hyperphosphatämie dar. Die Verfügbarkeit von Cinacalcet in der Schweiz, des ersten klinisch erfolgreichen Kalzimetikums zur Behandlung des SHPT bei dialysepflichtigen Patienten, ermöglicht nun erstmals eine wirksame Reduktion des zirkulierenden Parathormons bei gleichzeitiger Senkung der Kalzium- und Phosphat Spiegel sowie des Kalzium-Phosphat-Produkts (Abb. 1 [8]).

Cinacalcet erhöht die Sensitivität der auf der Oberfläche der Hauptzellen der Nebenschilddrüse vorhandenen Rezeptoren, die zu den Schlüsselregulatoren für die Parathormonsekretion gehören, für extrazelluläres Kalzium. Die Ergebnisse der ersten klinischen Endpunktstudie wurden im April 2004 im «New England Journal of Medicine» publiziert [8]. In dieser randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Untersuchung wurden insgesamt 741 Dialysepatienten (PTH >300 µg/ml unter Standardtherapie) während 26 Wochen entweder mit Cinacalcet (n = 371) oder Plazebo (n = 370) behandelt, um das Wirksamkeits-, Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von Cinacalcet zu ermitteln. Gemäss dem Behandlungsprotokoll titrierte man nach einer Initialdosis von 30 mg im Abstand von jeweils drei Wochen auf 60, 90, 120 und 180 mg auf, solange die Serumparat-

hormonwerte über 200 µg/ml (21,2 µmol/L) und die Serumkalziumwerte über 7,8 mg/dl (1,95 mmol/L) blieben. Die Ergebnisse wurden mit denjenigen einer Kontrollgruppe unter Standardtherapie verglichen. Fast allen beteiligten Patienten war zuvor ein Phosphatbinder, zwei Drittel von ihnen aktives Vitamin D verabreicht worden. Nach dem heutigen Stand der Erkenntnisse stellt dieses Vorgehen die bestmögliche Behandlung dar (Tab. 5 [8]).

Cinacalcet erlaubte eine stabile und anhaltende Korrektur des sekundären Hyperparathyreoidismus innerhalb des K/DOQI-Zielwertbereichs bei gleichzeitiger Kontrolle der Kalzium-, Phosphat- und Kalzium-Phosphat-Produkt-Werte. Die einzigen unerwünschten Wirkungen, die häufiger als unter Plazebo auftraten, waren Übelkeit und Erbrechen. Diese äusserten sich in der Regel jedoch in milder, vorübergehender Form und blieben auf Einzelepisoden beschränkt. Insbesondere klinisch symptomatische Hypokalzämien traten mit Cinacalcet nicht häufiger auf als unter Plazebo.

Die ersten Erfahrungen mit Cinacalcet in der Schweiz haben die in klinischen Studien beobachteten Resultate in der täglichen nephrologischen Praxis vollumfänglich bestätigt. Sieben Patienten der nephrologischen Abteilung des Stadtsitals Waid in Zürich mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren wurde über einen Zeitraum von bis zu drei Monaten Cinacalcet verabreicht. Alle Patienten waren mit Phosphatbindern und Vitamin D vorbehandelt worden. Die durchschnittlichen (± SD) Ausgangswerte waren: iPTH 600 ± 317 µg/ml, Kalzium 2,5 ± 0,15 mmol/L, Phosphat 2,0 ± 0,4 mmol/L, Kalzium-Phosphat-Produkt 5,2 ± 1,3 mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup>. Bei allen Patienten wurde eine signifikante Reduktion des Parathormons um durchschnittlich 70% beobachtet. Diese Senkung war bereits bei der ersten Kontrollmessung nach einem Monat erfolgt und blieb während der Beobachtungsdauer von drei Monaten stabil. Die Kalzium- und Phosphat Spiegel wurden um 6% gesenkt, das Kalzium-Phosphat-Produkt um 19%. Bei den meisten Patienten genügte zur Erreichung der Zielwerte eine tägliche Dosis von 30 mg. Zwei Patienten berichteten über vorübergehende Nausea bei Therapiebeginn.

Kontrollvariablen	Therapie	PO <sub>4</sub>	Ca	Ca-PO <sub>4</sub> -Prod:	iPTH
Serum-iPTH	Vitamin D	↑	↑	↑	↓
Serumkalzium	kalziumhaltige Phosphatbinder	↓	↑	↘	↘
Serumphosphat	nichtkalziumhaltige Phosphatbinder	↓	→	↓	→
iPTH, Kalzium und Phosphat	Kalzimetikum	↓	↓	↓	↓
		-8,4% p <0,001	-6,8% p <0,001	-14,6% p <0,001	-43% p <0,001

**Abbildung 1.**

Die bis anhin gegebenen Möglichkeiten erlaubten keine Kontrolle aller Variablen des SHPT, ohne den Patienten einem erhöhten Risiko durch die Zunahme von Kalzium, Phosphat und des Kalzium-Phosphat-Produkts auszusetzen.

(Abbildung adaptiert nach Moe / Druke [3] und Block et al. [8]).

**Tabelle 5. Ergebnisse der ersten klinischen Endpunktstudie mit Cinacalcet (adaptiert nach Block et al. [8]).**

Endpunkte	CINACALCET (n = 371)	Plazebo (n = 370)	P-Wert
Erreichen des PTH-Zielwertes von <250 µg/ml (primärer Endpunkt)	43%	5%	<0,001
durchschnittlicher PTH-Wert um mindestens 30% gesenkt	64%	11%	<0,001
Veränderung des Serum-PTH	- 43%	+ 9%	<0,001
Veränderung des Serumkalziums	- 6,8%	+ 0,4%	<0,001
Veränderung des Serumphosphats	- 8,4%	+ 0,2%	<0,001
Veränderung des Kalzium-Phosphat-Produkts	- 14,6%	+ 0,5%	<0,001

In einem kleinen Schweizer Patientenkollektiv waren somit die aus grossangelegten klinischen Studien bekannten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile von Cinacalcet reproduzierbar.

### Konklusionen

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus ist zusammen mit den Phosphat- und Kalziumspiegeln sowie dem Kalzium-Phosphat-Produkt für Dialysepatienten ein wichtiger Prädiktor für skelettale und extraskelettale Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz und ein kausaler Faktor für eine erhöhte Mortalität. Die bisherigen therapeutischen Ansätze erlaubten die Kontrolle

des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels und des Parathormons bestenfalls bei 15% der Patienten. Mit Cinacalcet, dem ersten Kalziummimetikum zur Behandlung des SHPT bei dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, steht den Nephrologen und den Dialysepatienten in der Schweiz erstmals eine spezifische und wirksame Behandlungsmöglichkeit des SHPT zur Verfügung, die alle von der K/DOQI definierten Parameter in Richtung der jeweiligen Zielwertbereiche zu beeinflussen vermag.

Dieser wissenschaftliche Beitrag wurde durch einen Educational Grant der Firma Amgen Schweiz unterstützt.

### Literatur

- 1 Trombetti A, Stoermann-Chopard, C. Ferrari S, Saudan P, Chevalley T, Binet I, et al. Prävention von Knochenkomplikationen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (1. Teil). Schweiz Med Forum 2003;3:260–6.
- 2 Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. Am J Kidney Dis 1997;29:496–502.
- 3 Moe SM, Drueke TB. Management of secondary hyperparathyroidism: the importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product. Am J Nephrol 2003;23:369–79.
- 4 Eknoyan G, Levin A, Levin NW (National Kidney Foundation). K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 42(4 Suppl 3):S1–201.
- 5 Young EW, Akiba T, Albert JM, McCarthy JT, Kerr PG, Mendelssohn DC, et al. Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2004;44(5 Suppl 3):S34–8.
- 6 Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. Am J Kidney Dis 1998;31:607–17.
- 7 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;15: 2208–18.
- 8 Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. N Engl J Med 2004;350:1516–25.

Korrespondenz:  
 Prof. Dr. med. Andreas Bock  
 Abteilung für Nephrologie  
 Kantonsspital  
 Tellstrasse  
 CH-5001 Aarau  
 Tel. 062 838 43 05  
[andreas.bock@ksa.ch](mailto:andreas.bock@ksa.ch)