

Zusammenhang zwischen Phosphatmanagement und Mortalität

„Dass die erhöhte kardiale Mortalität von Dialysepatienten im Zusammenhang mit der Gefäßkalzifizierung steht, hat die Studie von Blacher et al. (2) schon vor Jahren gezeigt. Das Ergebnis der RIND-Studie zeigt jedoch erstmals den Zusammenhang mit der Phosphatbindertherapie“, so Prof. Jürgen Bommer, Heidelberg. Über die Bedeutung der Studiendaten für die Phosphatbindertherapie der Zukunft spricht er mit Dr. Bettina Albers für die *Dialyse aktuell*.

? Als Standardtherapie zur Phosphatbindung werden in Deutschland kalziumhaltige Phosphatbinder verschrieben. Angesichts der jüngst publizierten Studiendaten von Block et al. (3) stellt

sich die Frage, wie zeitgemäß das noch ist – oder provokant gefragt: Schüttet man mit der kalziumhaltigen Therapie nicht das Kind mit dem Bade aus?

Bommer: Auch wenn der Vergleich sehr



Jürgen Bommer

drastisch ist – er trifft ein Kernproblem. Die Phosphatkontrolle ist eine der wichtigsten Maßnahmen in der Therapie von chronisch nierenkranken Patienten. Es ist hinreichend belegt, dass Phosphatwerte oberhalb des Normbereichs negative Auswirkungen haben. Das Serumphosphat ist somit neben anderen ein gewichtiger Faktor für das Überleben von Dialysepatienten.

Regulieren wir die Phosphatwerte mithilfe kalziumhaltiger Phosphatbinder, greifen wir aber massiv in den Kalziumhaushalt ein und verstärken längerfristig die Probleme des gestörten Mineralhaushaltes bei Dialysepatienten. Denn hohe Kalziumwerte potenzieren das durch abweichende Phosphatwerte ohnehin schon erhöhte Mortalitätsrisiko der Patienten. Das lässt sich beispielsweise allein dadurch illustrieren, dass Japaner bei gleichen Phosphatwerten wie Europäer und US-Amerikaner, aber bei geringeren Kalziumwerten (9,4 statt 9,7 bzw. 9,6 mg/dl) eine höhere Lebenserwartung haben (14). Unsere Patienten sterben an den Folgen der Gefäßkalzifizierung, und da mutet es natürlich seltsam an, dass wir einen Risikofaktor, das erhöhte Serumphosphat, auszuschalten versuchen, indem wir einen weiteren, das Kalzium, zuführen.

? Gibt es „handfeste“ Beweise dafür, dass die Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern die Progredienz der Gefäßkalzifizierung forciert?

Bommer: Dass eine zusätzliche „Kalziumlast“ negative Auswirkungen auf die fortschreitende Kalzifizierung hat, konnten Goodman et al. (9) und später auch Braun et al. (6) in ihren Studien nachweisen. Entsprechendes zeigte die große US/Europa-Studie „Treat-to-Goal“ (TTG) (7), deren Ergebnisse in den Zweijahres-Daten der europäischen Weiterführung (1) von TTG bestätigt wurden. Die Patientengruppe, die mit kalziumfreien Phosphatbindern therapiert wurde, zeigte kein signifikantes Fortschreiten der Gefäßverkalkung – im Gegensatz zu der Gruppe, die kalziumhaltige Phosphatbinder erhielt. Die mit kalziumhaltigen Phosphatbindern behandelten Patienten zeigten eine Zunahme der Verkalkung im Median von über 60% in Koronararterien und Aorta innerhalb von zwei Jahren. Und auch die jüngste Studie zu dieser Fragestellung, die bereits erwähnte RIND-Studie, wies eindeutig eine Abschwächung der Progredienz der Gefäßkalzifizierung unter Sevelamer nach.

? Wie die RIND-Daten aber auch zeigen, spielt die Basiskalzifizierung für das Fortschreiten der Erkrankung eine wichtige Rolle. In der Patientengruppe, die zu Beginn der Dialysepflicht kaum Kalzifizierungen aufwies, schritt die

Erkrankung generell moderat fort. Dort schien die Phosphatbindertherapie nur wenig Einfluss zu nehmen.

Bommer: In der Tat war in dieser Gruppe der Unterschied nur gering. Patienten mit geringer Verkalkung zu Beginn der Studie wiesen nur eine geringe Progredienz der Verkalkung im Laufe der Studie auf. Schon im Verlauf der TTG-Studie war aufgefallen, dass nur bei zwei bis drei der 200 Patienten Verkalkungen neu aufgetreten waren. Doch umgekehrt war – auch in der RIND-Studie – die Progredienz der Verkalkung umso stärker, je höher die primären Basiskalzifizierungsscores waren.

Doch je höher der Basiskalzifizierungsscore war, desto eklatanter wurde die Differenz zwischen den beiden Therapieoptionen. Der Studiengruppe um Block zufolge, war die mediane Gefäßkalzifizierung in dem mit Kalzium behandelten Studienarm um den Faktor elf höher als in der mit Sevelamer behandelten Gruppe – ein gewaltiger Unterschied!

Und dass die Kalzifizierung anfangs nur sehr langsam voranschreitet, aber das Fortschreiten mit zunehmendem Kalzifizierungsscore immer schneller vorstatten geht, zeigt doch lediglich, dass wir es hier mit einer lawinenhaften Entwicklung zu tun haben. Die Kalzifizierung entfaltet sich nicht linear, sondern scheinbar exponentiell. Solange die Lawine noch ein Schneeball ist, kommt daher – im metaphorischen Sinne – der Benefit von Sevelamer möglicherweise nicht oder wenig zum Tragen, später wird er aber zunehmend sichtbar. Unser Ziel muss es sein, möglichst viele Patienten in diesem Stadium zu halten und der Kalzifizierung von Anfang an Einhalt zu gebieten. Welche Phosphatbindertherapie dafür probat ist, liegt auf der Hand.

? Wie realistisch ist es, die Patienten auf einem geringen Kalzifizierungsniveau zu halten? Schließlich ist der Großteil der Neu-Dialysepatienten schon älter..

Bommer: In der Tat hat die RIND-Studie auch gezeigt, dass ein Großteil der Patienten schon deutliche Verkalkungen zu Beginn der Dialysebehandlungen aufweist. Wie auch Frau Dr. Marie-Luise Groß aus Heidelberg in einem Poster zum ASN 2005 (10) gezeigt hat, ist bei Patienten zu Beginn der Dialysebehand-

lung viel häufiger eine Mediasklerose zu finden als bei nierengesunden Patienten. Bedenkt man, dass die Progression der Verkalkungen umso ausgeprägter ist, umso stärker schon primäre Verkalkungen bestehen, dann setzt die Korrektur der Phosphatwerte im Allgemeinen zu spät an – die häufig jahrelang erhöhten Serumphosphatspiegel haben bereits den Prozess der Mediasklerose akzeleriert. Die RIND-Studie weist entsprechend darauf hin: Je weiter die Kalzifizierungen fortgeschritten ist, desto höher ist das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, die häufig zum Tode führen.

? Der Zusammenhang von Mediasklerose, Mortalität und Phosphatbindertherapie wurde erstmalig in der RIND-Studie nachgewiesen. Wie sieht die Therapie der Zukunft aus?

Bommer: Im Vergleich zu Sevelamer können die kalziumhaltigen Phosphatbinder die Progredienz der Mediasklerose nicht eindämmen, sondern eher wohl verstärken. Dass die erhöhte kardiale Mortalität von Dialysepatienten im Zusammenhang mit der Gefäßkalzifizierung steht, hat die Studie von Blacher et al. (2) schon vor Jahren gezeigt. Das Ergebnis der RIND-Studie zeigt jedoch erstmals den Zusammenhang zwischen Mortalität und progredienter Gefäßverkalkung mit der Phosphatbindertherapie. Natürlich sind weitere, größere Erhebungen erforderlich, nichtsdestotrotz müssen wir die derzeitige Standardtherapie neu überdenken.

! Vielen Dank für das Interview, Herr Prof. Bommer.

Dieser Text entstand mit freundlicher Unterstützung der Genzyme GmbH, Neu-Isenburg