

Praktische Aspekte bei Störungen des Mineral- und Knochenmetabolismus und Anämie bei Dialysepatienten

Vol. 19, Nr. 2 • Dezember 2010

Vorwort

Die terminale Niereninsuffizienz ist mit schwerwiegenden Veränderungen des Mineralstoffwechsels assoziiert. Im Labor manifestiert sich die Erkrankung durch Hypokalzämie, Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie, Vitamin-D-Defizit und Hyperparathyroidismus. Ein gestörter Mineralstoffwechsel führt zur metabolischen Knochenerkrankung und trägt zu anderen klinischen Problemen wie Muskel- und Gelenkerkrankung, Anämie, Neuropathie und Impotenz bei. Darüber hinaus tragen Mineral- und Knochenstoffwechselerkrankungen maßgeblich zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei. Einige Autoren sehen einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Mineralstoffwechsel und der Anämie. Auch Hyperparathyroidismus kann zur renalen Anämie beitragen und ist möglicherweise ein Grund für ein gestörtes Erythropoetin (EPO)-Ansprechen bei chronisch niereninsuffizienten Patienten. Mögliche pathologische Zusammenhänge sind eine reduzierte Erythropoese auf Grund des Calcitriolmangels, direkte oder indirekte Auswirkungen von iPTH auf die EPO-Freisetzung und kürzere Lebensdauer der Erythrozyten.

Dieses *Dialysis Update* beinhaltet Publikationen, die sich auf den Mineral- und Knochenstoffwechsel sowie das Thema der EPO-„Response“ bei chronisch niereninsuffizienten Patienten beziehen. Eine Veröffentlichung hebt die Resultate der randomisierten, kontrollierten, multizentrischen CALMAG-Studie hervor. Die Phosphatspiegel bei Dialysepatienten können kosteneffizient

mit Kalziumazetat/Magnesiumkarbonat enthaltenden Phosphatbindern gesenkt werden.

*Das Team von
Medical Affairs & Medical Information
Fresenius Medical Care, Bad Homburg*

1. Evaluierung von Kalziumazetat/Magnesiumkarbonat als Phosphatbinder verglichen mit Sevelamerhydrochlorid bei Hämodialysepatienten: eine kontrollierte, randomisierte Studie (CALMAG-Studie) zur Erfassung von Wirksamkeit und Tolerabilität

de Francisco ALM, Leidig M, Covic AC, Ketteler M, Benedyk-Lorens E, Mircescu GM, Scholz C, Ponce P, Passlick-Deetjen J: Evaluation of calcium acetate/magnesium carbonate as a phosphate binder compared with sevelamer hydrochloride in haemodialysis patients: a controlled randomized study (CALMAG study) assessing efficacy and tolerability; Nephrol Dial Transplant 2010 Jun 7 [Epub ahead of print]

Die Behandlung der Hyperphosphatämie ist ein wesentliches therapeutisches Ziel bei Dialysepatienten, dabei kommen orale Phosphatbinder zur Kontrolle des Phosphors (P)

im Serum zum Einsatz. Ein Phosphatbinder, der die Kombination von Kalzium und Magnesium enthält, bietet einen attraktiven therapeutischen Ansatz an, weil mit ihm die Einnahme von Kalzium reduziert wird im Vergleich mit einem Phosphatbinder, der nur Kalziumsalze enthält. Außerdem sind höhere Magnesiumwerte im Serum bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz mit positiven Effekten assoziiert worden, beispielsweise eine reduzierte kardiovaskuläre Kalzifikation, Abnahme der Hypertension und Verringerung der Mortalität.

Diese prospektive, kontrollierte, randomisierte, für den Untersucher verblindete Non-inferiority-Studie untersuchte den Effekt von Kalziumazetat/Magnesiumkarbonat (CaMg, 110 mg elementares Kalzium, 60 mg elementares Magnesium, OsvaRen®) auf die P-Werte im Serum verglichen mit Sevelamerhydrochlorid (-HCl, 800 mg, Renagel®) über einen Zeitraum von 24 Wochen (w) bei 255 Patienten aus 36 Dialysezentren in fünf europäischen Ländern. Die Patienten erhielten entweder eine 4 – 6 Stunden währende HD- oder online-HDF-Behandlung 3x/w für mindestens drei Monate. Nach einer Wash-out/Run-in-Phase von 2 bis 3 w, in welcher alle Phosphatbinder abgesetzt wurden, und alle Patienten für mindestens 2 w auf die Dialysatzusammensetzung der Studie umgesetzt wurden (Kalzium im Dialysat 1,5 oder 1,25 mmol/l, abhängig von der vorangegangenen Verschreibung, und Magnesium im Dialysat 0,5 mmol/l), wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert. Nur die Patienten, die während der Studie mit einem Kalzium von 1,25 mmol/l im Dialysat behandelt wurden, konnten bei Auftreten einer Hypokalziämie auf 1,5 mmol/l umgesetzt werden. Die für die konfirmatorische Analyse entscheidende Population war die per protocol (PP)-Gruppe. 204 Patienten beendeten die Studie PP (CaMg-Gruppe: n = 105; Sevelamer-HCl-Gruppe: n = 99).

Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich demografischen Charakteristika, Laborparametern und klinischen Kovariaten bei Beginn der Studie. Die Compliance mit der Studienmedikation lag nahezu bei im Mittel 100% in beiden Gruppen. Die durchschnittliche tägliche Anzahl der Studientabletten war in w 25 signifikant etwas höher bei der Sevelamer-HCl-Gruppe (CaMg: $7,3 \pm 3,03$ vs. Sevelamer-HCl: $8,1 \pm 2,87$ Tabletten/Tag; $p = 0,0420$). **Abb. 1** zeigt, dass die p-Werte im Serum bei w 25 in beiden Gruppen signifikant niedriger vorlagen. Beide vorgegebenen Zielwerte, nämlich der K/DO-QI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative)-Zielwert $\leq 1,78$ mmol/l und der KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)-Zielwert ≤ 145 mmol/l, wurden signifikant häufiger mit CaMg als mit Sevelamer-HCl erreicht. Auch die Zeit, die zum Erreichen der Zielwerte benötigt wurde, war in der CaMg-Gruppe signifikant kürzer. Ionisiertes Kalzium im Serum war zwischen beiden Gruppen vergleichbar (in der CaMg-Gruppe $1,071 \pm 0,1608$ mmol/l zu Beginn, $1,104 \pm 0,1210$ mmol/l in w 25; in der Sevelamer-HCl-Gruppe $1,076 \pm 0,1306$ beziehungsweise $1,113 \pm 0,1063$ mmol/l). Während sich in der Sevelamer-HCl-Gruppe für das Gesamtkalzium im Serum keine Veränderungen ergaben, kam es in der CaMg-Gruppe zu einem statistisch signifikanten Anstieg (Unterschied zwischen beiden Behandlungen $0,0477$ mmol/l); dieses war jedoch nicht mit einem erhöhtem Risiko einer Hyperkalziämie assoziiert. Ein asymptomatischer, dennoch statistisch signifikanter Anstieg des Serumkalziums wurde bei den mit CaMg behandelten Patienten beobachtet. In w 25 betrug das Serumkalzium $1,297 \pm 0,2547$ mmol/l in der CaMg-Gruppe und $1,039 \pm 0,1851$ mmol/l in der Sevelamer-HCl-Gruppe, $p < 0,0001$.

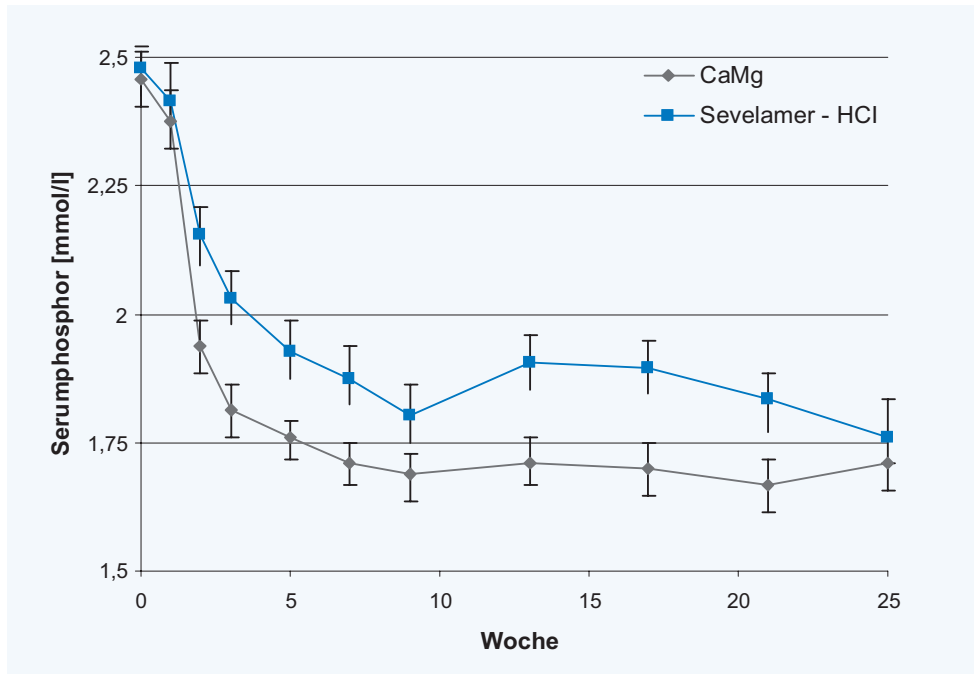


Abb. 1: Verlaufswerte des Serumphosphors in der CaMg-Gruppe (PP, n=105) und in der Sevelamer-HCl-Gruppe (PP, n=99) über die Beobachtungszeit von 24 Wochen

In Bezug auf das Auftreten unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Behandlungen.

Zusammenfassend erwies sich der Kalzium- und Magnesiumsalze enthaltende Phosphatbinder einem Phosphatbinder ohne Kalzium in der 25 Wochen währenden Beobachtungszeit als nicht unterlegen, was die Phosphatkontrolle betrifft. Außerdem zeigte es ein gutes Verträglichkeitsprofil. Daher bietet die Kombination Kalziumazetat /Magnesiumkarbonat bei HD-Patienten die Möglichkeit einer effektiven und kostengünstigen Behandlungsoption für die Hyperphosphatämie.

CL

2. iPTH, Kalzium und Phosphat im Serum und das Mortalitätsrisiko in einer europäischen HD-Population

J Floege, J Kim, E Ireland, C Chazot, T Druke, A de Francisco, F Kronenberg, D Marcelli, J Passlick-Deetjen, G Schernthaner, B Fouqueray, DC Wheeler and on behalf of the ARO Investigators: Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population; *Nephrol Dial Transplant* April 25, 2010 [Epub ahead of print]

Die meisten epidemiologischen klinischen Studien, die den Zusammenhang zwischen den Knochenstoffwechsel (MBD)-Markern und Mortalität bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) untersucht haben,

wurden in den USA durchgeführt. Im Allgemeinen waren in diesen Studien höhere intakte Parathyroidhormonspiegel (iPTH), Kalzium- und/oder Phosphat Spiegel mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. **Floege J et al.** untersuchten diese Fragestellung in der europäischen CKD-Bevölkerung.

Bei 7970 HD-Patienten, die in europäischen Zentren von Fresenius Medical Care im Median über 21 Monate behandelt wurden, wurde der Zusammenhang zwischen den Markern des MBDs [Phosphat (P), iPTH, Kalzium (Ca)] und dem klinischen Outcome untersucht. Baseline- und zeitabhängige Cox-Regression wurden unter Berücksichtigung der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI)-Zielbereiche, die als Referenzwert genommen wurden, durchgeführt. Die Analyse wurde entsprechend den demographischen Daten, der Anamnese, den Dialyseparametern, Inflammations-,

Medikations- und Laborparametern adjustiert.

Von den 7970 Patienten, die für die Analyse selektiert wurden, verstarben 1477 (19%), 399 (5%) wurden erfolgreich transplantiert, 884 (11%) erschienen nicht mehr zur Follow-up-Untersuchung und 5210 (65%) Patienten konnten die Studie beenden.

Das geschätzte Hazard Ratio (HR) der Baseline-Analyse war für die drei untersuchten Parameter U-förmig. Die adjustierte Baseline-Cox-Analyse zeigte, dass Patienten mit einem hohen iPTH-Spiegel (> 600 pg/ml) ein 2-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR: 2,10, 95%CI: 1,62 – 2,73, $p > 0,001$) hatten, während die Patienten mit dem niedrigsten iPTH-Bereich (< 75 pg/ml) überwiegend ein 50% höheres Mortalitätsrisiko (HR: 1,46, 95%CI: 1,17 – 1,83, $p = 0,001$) im Vergleich zu den Patienten im KDOQI-Bereich (150 – 300 pg/ml) hatten.

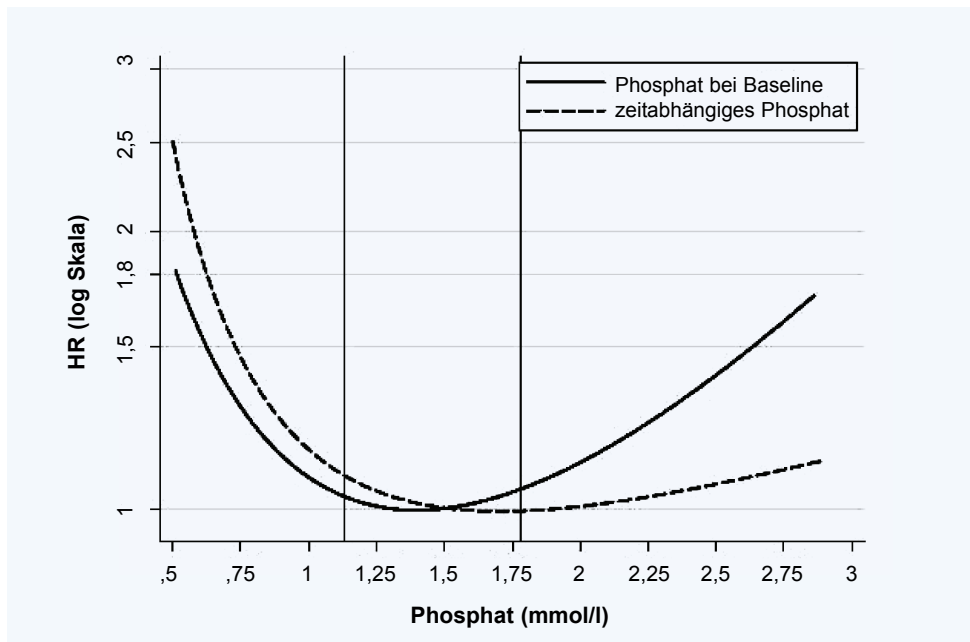


Abb. 2: Relatives Risiko der Gesamtmortalität für Serumphosphat im Vergleich zu Baseline versus zeitabhängige Cox-Regression

In der adjustierten Baseline-Cox-Regression hatten sowohl die Patienten mit einem niedrigen Serum-P als auch die Patienten mit einem hohen Serum-P-Spiegel ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im Vergleich zu denen, die innerhalb der Zielbereiche waren (1,13 – 1,78 mmol/l) (HR: 1,18, 95%CI: 1,01 – 1,37, $p = 0,033$ und HR: 1,32, 95%CI: 1,13 – 1,55, $p = 0,001$), siehe **Abbildung 2**. Der Interaktionstest zwischen der Diabetesanamnese, der Mortalität und dem Serum-P war in der Baseline-Analyse marginal signifikant ($p = 0,044$), jedoch nicht in der zeitabhängigen Analyse ($p = 0,831$).

Unter Berücksichtigung der adjustierten Baseline-Analyse für das Gesamtkalzium im Serum hatten Patienten mit hohen Ca-Spiegeln ($> 2,75$ mmol/l) ein höheres Mortalitätsrisiko als diejenigen, die innerhalb des Zielbereichs lagen (2,10 – 2,37 mmol/l) (HR: 1,70, 95%CI: 1,19 – 2,42, $p = 0,003$).

*Zusammengefasst lässt sich aus den Ergebnissen der Studie für die drei MBD-Marker (Ca, P und iPTH) folgern, dass das niedrigste Mortalitätsrisiko bei den Patienten war, deren MBD-Marker innerhalb des KDOQI-Zielbereichs waren. Die Ergebnisse sind ebenfalls mit den kürzlich erschienenen *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*-Empfehlungen für CKD-MBD-Zielparameter konsistent, obwohl einige Patienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben könnten im Vergleich zu jenen im KDOQI-Zielbereich.*

Br

3. Eisen, Inflammation, Dialyseeffektivität, Ernährungszustand und Hyperparathyroidismus beeinflussen das Ansprechen auf Erythropoietin

AE Gaweda, LJ Goldsmith, ME Brier, GR Aronoff: Iron, inflammation, dialysis adequacy, nutritional status, and hyperparathyroidism modify erythropoietic response; Clin J Am Soc Nephrol 5, 576 – 581, 2010

Bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wird die Hämoglobin (Hb)-Variabilität oft als ein Risikofaktor für die erhöhte Mortalität beschrieben. **Gaweda AE et al.** untersuchten in ihrer Studie die Auswirkungen von verschiedenen Faktoren, die die Hb-Sensitivität gegenüber Erythropoese stimulierenden Agenzien beeinflussen wie Eisenspeicher, Inflammation, Dialyseeffektivität, Ernährungszustand und Hyperparathyroidismus.

Sie führten zwischen Januar 1996 und Dezember 2001 eine retrospektive, beobachtende Kohortenstudie bei 209 Patienten durch, die sich im Rahmen des Kidney Disease Programm der Universität von Louisville einer HD unterzogen. Alle Patienten wurden drei Mal wöchentlich dialysiert und erhielten intravenös Epoetin alfa (EPO). Prä-Dialyse-Hb, Transferrinsättigung, Serumalbumin und die Dialyseeffektivität (Kt/V) wurden monatlich beobachtet, während das prädialytische Serumferritin (Ferr) und intaktes Parathyroidhormon (iPTH) jedes Quartal über einen Zeitraum von 13 bis 69 Monaten analysiert wurde. Die Studie analysierte den dynamischen Zusammenhang zwischen Hb und EPO unter Berücksichtigung der nichtlinearen Effektmodifikation von Ferr, Transferrinsättigung, Kt/V, Albumin und individuellem iPTH.

Die maximale EPO-„response“ konnte mit folgenden Faktoren assoziiert werden:

- einem Ferr zwischen 350 und 500 ng/ml, siehe **Abbildung 3**. Ein Ferr-Wert unter 350 ng/ml war mit einer drastischen Abnahme des EPO-Ansprechens verbunden, wohingegen ein Ferr-Wert über 500 ng/ml mit einem graduell abnehmenden EPO-Ansprechen assoziiert war
- einer Transferrinsättigung größer als 30%. Transferrinspiegel von 20% und 10% waren mit einem abnehmenden Erythropoese-Ansprechen von ungefähr 8% bzw. 75% assoziiert
- einem Kt/V von 1,4 oder größer. Kt/V Werte von 1,2 und 1,0 waren mit einer ungefähren 10%- bzw. 85%-igen Abnahme des EPO-Ansprechens assoziiert
- einem höheren Albumin-Wert als 3,8 g/dl. Albuminspiegel von 3,4 und 3,0 g/dl

- waren mit einer Abnahme des EPO-Ansprechens von 10% bzw. 70% assoziiert
- einem iPTH-Spiegel zwischen 0 und 100 pg/ml. iPTH-Spiegel von 300, 600 und 900 pg/ml waren mit ungefähr 90%, 79%, und 67% der maximalen EPO-„response“ assoziiert.

Die Autoren erwähnen, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt, und einige bedeutende Parameter nicht gesammelt bzw. nicht gemessen wurden.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Serumferritin, Transferrinsättigung, Kt/V, Serumalbumin und intaktes Parathyroidhormon Marker einer nicht-linearen Effektmodifikation des Erythropoetin-Ansprechens bei HD-Patienten darstellen.

Br

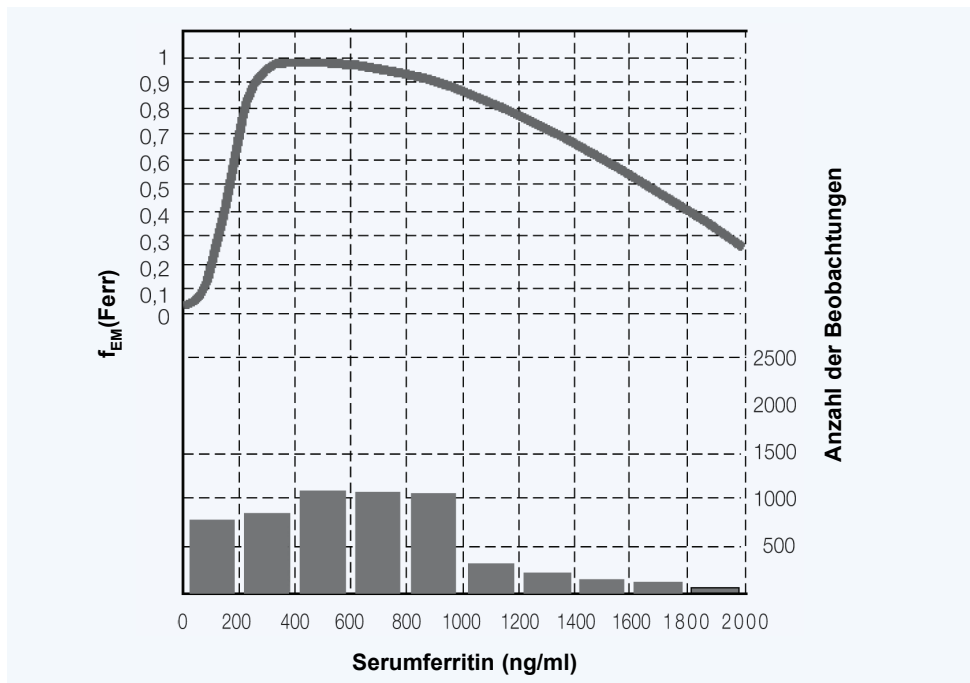


Abb. 3: Plot der mittleren Effektmodifikation durch Serumferritin (oben, linke y-Achse) und Histogramm der Datenverteilung (unten, rechte y-Achse). Maximale Hb-Auswirkung zwischen 350 und 500 ng/ml

4. Einfluss der Veränderungen von Hämoglobin und Erythropoietindosis auf die Mortalität: Sekundäranalyse der Ergebnisse einer randomisierten Studie zur Anämiebehandlung

Lau JH, Gangji AS, Rabbat CG, Brimble KS: Impact of haemoglobin and erythropoietin dose changes on mortality: a secondary analysis of results from a randomized anaemia management trial; Nephrol Dial Transplant June 8 2010 [Epub ahead of print]

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien publiziert, die auf die negative Assoziation zwischen der Variabilität der Hämoglobin (Hb)-Werte und wichtigen klinischen Outcomeparametern, einschließlich Mortalität, hingewiesen haben. Dabei kommen einige potentielle Faktoren in Frage, die zur Hb-Variabilität beitragen können, nämlich medikamentöse, demographische oder klinische Faktoren, aber auch der Verschreibungsmodus, der z.B. zu abrupten, unphysiologisch hohen Spiegelanstiegen von Erythropoese-stimulierenden Mitteln (ESA) führen kann, und nicht zuletzt die Regelung der Erstattungskosten. **Lau JH et al.** bewerteten die Relation der Hb-Variabilität, der Dosierungsparameter von ESA, und der Verwendung einer intravenösen Eisensatztherapie mit der Mortalität bei HD-Patienten.

Diese Studie basiert auf einer bereits veröffentlichten, randomisierten, kontrollierten Studie zur Bewertung des Nutzens eines Behandlungsprotokolls für die Anämie zur Erreichung der Hb-Zielwerte (110 - 125 g/l). HD-Patienten, die mindestens 20 Wochen in der Originalstudie erreichten und bei Studienende lebten (154 Patienten), wurden in

der jetzigen Analyse untersucht. Dabei wurden die Daten, die während oder am Ende der Originalstudie gesammelt wurden, als Baseline-Daten verwendet. Somit wurden die Patienten ab Beendigung der Originalstudie (Juli 2002) bis Juni 2008 untersucht. Das mittlere Alter der 154 HD-Patienten betrug $65,7 \pm 14,3$ Jahre. 59,1% von ihnen waren männliche Patienten, und sie wurden bereits durchschnittlich $2,51 \pm 2,52$ Jahre mit HD behandelt. Die Patienten erhielten pro Woche eine mittlere ESA-Dosis von $11\,357 \pm 9305$ Einheiten. Wenn eine Dosisänderung notwendig war, wurde die bisherige ESA-Gabe um durchschnittlich 4000 Einheiten (Median, Interquartilbereich: 2000 - 7525) modifiziert. Intravenöses Eisen wurde bei 72,9% der Patienten verschrieben, dabei lag die durchschnittliche Dosis bei $37,5 \pm 21,8$ mg pro Woche. Der gemittelte Hb-Wert der letzten sechs Werte lag bei $117 \pm 8,6$ g/l.

Raschere Erhöhungen des Hb-Wertes und der ESA-Dosis (siehe **Abb. 4**) waren in der multivariaten Analyse unabhängig mit Mortalität assoziiert. Für jede Erhöhung der ESA-Dosis um 1000 Einheiten betrug die adjustierte HR 1,12 (1,01 - 1,24), $p = 0,027$. Die Autoren merken an, dass starke Erhöhungen der ESA-Dosis negative Folgen haben können, entweder durch rasche Erhöhungen des Hb-Wertes, welche zu Thrombose führen können, oder durch pleiotrope Effekte des Erythropoietins, einschließlich seiner Wirkung auf die Gefäße durch Stickoxidhemmung, erhöhten oxidativen Stress und verbesserte Funktion der Thrombozyten. Zu den Faktoren, die mit einer raschen Erhöhung des Hb-Wertes assoziiert waren, gehörten die Häufigkeit und Menge der ESA-Dosisanpassung, der Baseline-Hb-Wert, Gewicht des Patienten und das Vorhandensein eines HD-Katheters. Ein schnelleres Absinken des Hb-Wertes und eine raschere Reduzierung der ESA-Dosis wurden nicht mit Mortalität in Verbindung gebracht.

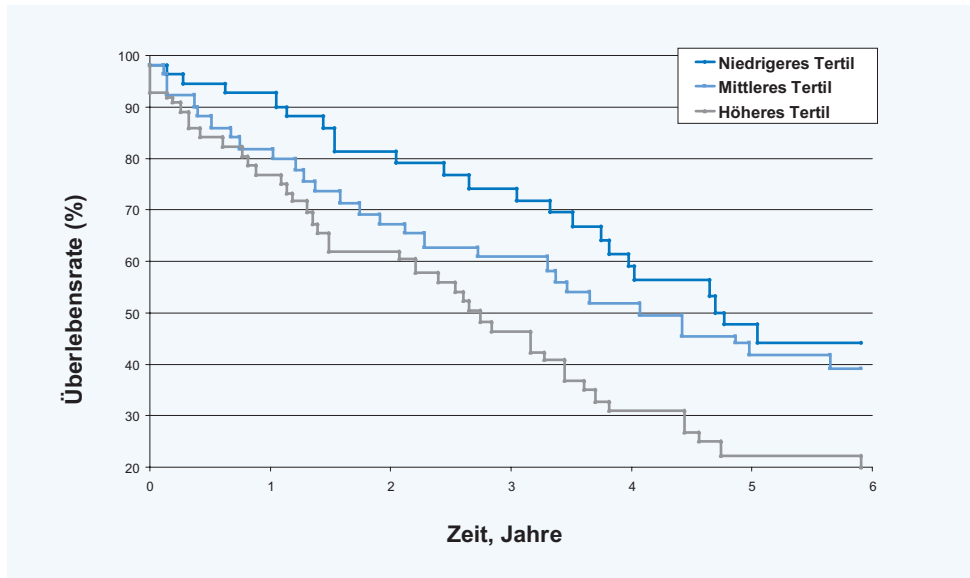


Abb. 4: Kaplan-Meier-Überlebenskurven auf Tertilen der durchschnittlichen Mengen der ESA-Dosiserhöhungen basierend. (Log-rank-Statistik für linearen Trend: Chi square 9,73; $p = 0,0018$)

Ein wesentlicher Nachteil der Studie war ihr retrospektives Design. Wenngleich zahlreiche Variablen, die das Outcome beeinflussen können, in die Analyse aufgenommen wurden, mögen andere potentielle Einflussfaktoren nicht in dieser Studie berücksichtigt worden sein.

Das Fazit dieser Studie: Ein schnellerer Hb-Anstieg und die Menge der ESA-Dosiserhöhung stellen unabhängige Risikofaktoren für die Mortalität der HD-Patienten dar. Einige dieser Faktoren der Anämiebehandlung sind modifizierbar, z.B. sollten ESA-Responder kleinere Dosiserhöhungen erhalten.

CL