

Nephrologie: Hyperphosphatämie – endlich besser im Griff

Carlo Schönholzer

Längst sterben Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung nicht mehr an der Niereninsuffizienz. Die häufigste Todesursache bei Patienten mit chronischer Dialysebehandlung sind kardiale Leiden. Die Mortalität kardiovaskulärer Ursache der Dialysepatienten ist im Vergleich mit der Normalbevölkerung in bestimmten Altersgruppen mehr als hundertfach erhöht (Abb. 1 [1]).

Die traditionellen Atherosklerose-Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie werden bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gehäuft und oft in Kombination angetroffen. Die Prädisposition dieser Patienten für kardiovaskuläre Krankheiten bleibt aber auch nach statistischer Korrektur des gehäuften Vorliegens der Standardrisikofaktoren bestehen.

Neben der Atheromatose der Intima mit starker Sklerose zeigen Niereninsuffizienzpatienten, und zwar nicht nur die Diabetiker unter ihnen, eine ausgeprägte Kalzifikation der Media (Abb. 2 und 3 [2]). Goodman et al. haben schon im Jahr 2000 in ihrem im *N Engl J Med* publizierten Landmark-Artikel beschrieben, dass junge Dialysepatienten ab dem Alter von 20 Jahren in grosser Mehrheit eine stark ausgeprägte Verkalkung der Koronargefässe aufweisen [2]. Es ist inzwischen gezeigt worden, dass Arteriosklerose zu Gefässteifigkeit führt, und dass das Vorliegen einer Mediaverkalkung ein starker unabhängiger prognostischer Marker für eine erhöhte allgemeine Mortalität sowie für eine erhöhte Mor-

talität kardialer Ursache ist. Die Mediaverkalkung wird bei Patienten mit Niereninsuffizienz und bei Dialysepatienten der Störung des Kalzium-Phosphatmetabolismus sowie den hochdosierten kalziumhaltigen Phosphatbindern wie

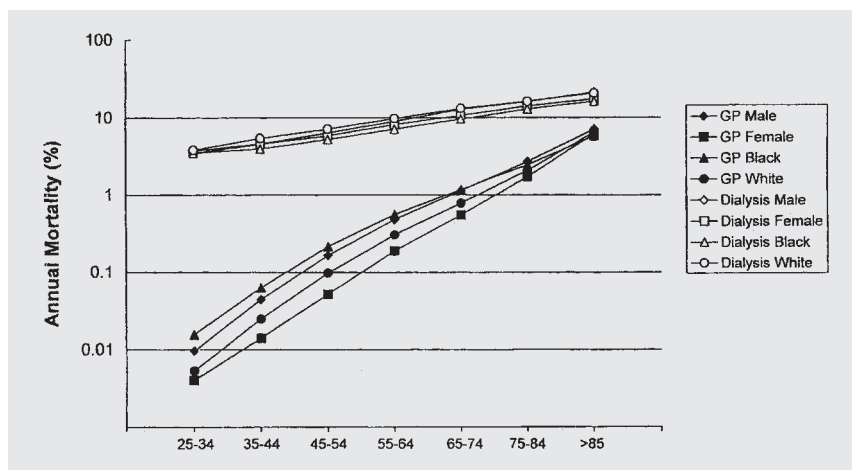


Abbildung 1. Mortalität kardiovaskulärer Ursache in der Allgemeinbevölkerung und bei Dialysepatienten [1].



Abbildung 2. Gefässverkalkungen im Bereiche des Unterarms.



Abbildung 3.
Koronararterienverkalkung.

auch der Verabreichung von hohen Dosen von aktivem Vitamin D₃ zugeschrieben. Indem sich die Nephrologie auf die Behandlung der renalen Osteodystrophie konzentrierte wurde unwesentlich die Weichteil- und somit die Gefässverkalkung beschleunigt.

In mehreren Publikationen ist kürzlich nicht nur die wichtige Rolle der Hyperphosphatämie in der Pathogenese der Gefässsklerose gezeigt worden. Es ist auch in einer grossen epidemiologischen Querschnittsuntersuchung basierend auf dem USRDS und in einer kleineren prospektiven Studie nachgewiesen worden, dass die Hyperphosphatämie per se ein unabhängiger Risikofaktor für die allgemeine und kardiovaskuläre Mortalität ist [3].

Guidelines

Basierend auf den neuesten Erkenntnissen und auf den die Behandlung betreffenden Kontroversen sind verschiedene Guidelines für das Management der Störungen des Knochenmetabolismus bei chronischer Niereninsuffizienz erstellt worden. Die neuesten und gewichtigsten sind die von der *National Kidney Foundation* (NKF) im Rahmen der *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) herausgegebenen [4]. Diese Guidelines fordern für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Stadium 5 und für Dialysepatienten einen Serum-Phosphatwert <1,78 mmol/L, einen Serum-Kalziumwert <2,37 mmol/L, ein Kalzium × Phosphatprodukt

<4,4 mmol²/L² und ein intaktes Parathormon (iPTH) von 16,5–33 pmol/L. Die DOPPS-Studie (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) hat gezeigt, dass es sich dabei um sehr strenge Richtlinien handelt und dass in Europa nur in 8% der Patienten alle vier Kriterien erfüllt werden.

Verbesserte Kontrolle der Serumphosphate

Abgesehen vom immer dauernden Insistieren mit phosphatarmer Diät und von quantitativ und qualitativ hoch stehender Dialysebehandlung stehen uns, neben den bisherigen, seit einigen Monaten neu zwei weitere Medikamente zur besseren Beeinflussung des Mineralstoffwechsels zur Verfügung.

Seit dem 1. 9. 2004 ist *Sevelamerhydrochlorid*, ein kalziumfreier Phosphatbinder, in der Schweiz zugelassen. In mehreren Studien ist gezeigt worden, dass mit Sevelamer in Kombination mit einer reduzierten Menge von kalziumhaltigen Phosphatbindern eine gute Kontrolle der Serum-Phosphatkonzentration bei tieferen Serum-Kalziumwerten und ohne aluminiumhaltige Phosphatbinder erreicht werden kann [5]. Bei tieferem Serumkalzium bleibt mehr Spielraum für den Einsatz von aktivem Vitamin D₃ zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus. Nachdem wir schon seit vielen Jahren auf ein klinisch anwendbares Kalziummimetikum gewartet haben, können wir nun seit einigen Monaten in den Dialysestationen der Schweiz die ersten Erfahrungen mit *Cinacalcet* sammeln. Kalziummimetika erhöhen die Sensibilität des kalziumsensitiven Rezeptors für Kalziumionen, steuern die Freisetzung von Parathormon und senken somit den PTH-Spiegel innerhalb weniger Stunden. In zwei identischen randomisierten, doppelblinden und plazebokontrollierten Studien ist eine Senkung von PTH um 43% gegenüber einer Erhöhung um 9% in der Plazebogruppe gezeigt worden. Je nach Ausgangswert ist in 61–69% der behandelten Patienten eine Reduktion des PTH von >30% erreicht worden. Die Serum-Kalziumwerte sind dabei um 6,8%, die Serum-Phosphatwerte um 8,4% und das Kalzium × Phosphatprodukt um 14,6% statistisch signifikant gesenkt worden [6].

Abschliessender Kommentar

Mit den neuen Kalziummimetika (*Cinacalcet*) und mit den kalziumfreien Phosphatbindern haben wir jetzt die Mittel bei sekundärem Hyperparathyreoidismus den «bone turnover» zu regulieren ohne dadurch eine Weichteil- und Gefässverkalkung zu induzieren.

Mit Sevelamer, einem Hydrogel-Polymer, das auch einen gallensäuresequestrierenden Effekt hat, wird gleichzeitig mit der Phosphatbindung

eine Senkung des LDL-Cholesterins von 30% und eine Erhöhung des HDL-Cholesterins von 18% erreicht. Es ist noch zu zeigen, inwieweit die in der *Sevelamer treat to goal study* [5] mit «electron beam»-CT gemessene Verringerung der Koronarsklerose auf die Senkung des Serum-Phosphatwertes oder eben auch auf die deutliche Verbesserung des Cholesterin-Stoffwechsels zurückzuführen ist.

Es darf weiterhin nicht vergessen werden, der Prophylaxe das nötige Gewicht zu geben. Der Kalzium-Phosphatmetabolismus ist schon im Stadium 3 und 4 der chronischen Nierenerkrankung

(GFR <60 ml/min/1,73 m²) zu beurteilen und es ist eine Kontrolle und Behandlung, die sich an die K/DOQI-Guidelines betreffend diese Stadien hält, einzuleiten, am besten unter Beiziehung eines Nephrologen der mit einer Ernährungsberaterin zusammenarbeitet. Es soll aber auch nicht vergessen werden, den traditionellen Risikofaktoren die nötige Beachtung zukommen zu lassen. Im weiteren besteht der Eindruck, dass prophylaktische Therapien mit Aspirin und Beta-Blockern bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu wenig häufig eingesetzt werden.

Literatur

- 1 Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32 (suppl 3):S112–9.
- 2 Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478–83.
- 3 Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. 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.
- 4 Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (suppl 3):S1–201.
- 5 Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245–52.
- 6 Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516–25.

Korrespondenz:
Dr. med. Carlo Schönholzer
Capo Servizio
Servizio di Nefrologia
Ospedale Regionale di Lugano
(sede Civico)
CH-6900 Lugano
carlo.schoenholzer@eoc.ch

Néphrologie: hyperphosphatémie – enfin sous meilleur contrôle

Carlo Schönholzer

Les patients atteints de néphropathie avancée ne meurent plus d'insuffisance rénale depuis longtemps. La cause de décès la plus fréquente chez les patients en dialyse chronique est cardiaque. Dans certains groupes d'âge, la mortalité de cause cardiovasculaire est de plus de cent fois supérieure chez les patients dialysés que dans la population normale (figure 1 [1]).

Les traditionnels facteurs de risque d'athérosclérose tels qu'hypertension, diabète sucré et hyperlipidémie sont augmentés et souvent combinés chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. La prédisposition de ces patients aux maladies cardiovasculaires persiste pourtant même après correction statistique de l'existence augmentée des facteurs de risque standard.

En plus de l'athéromatose de l'intima, avec importante sclérose, les insuffisants rénaux (et pas seulement parmi eux les diabétiques) montrent une calcification étendue de la media (figure 2 et 3 [2]). Dans leur article publié dans le *N Engl J Med*, Goodman et al. ont déjà décrit en 2000 que les jeunes patients dialysés présentent pour la plupart dès l'âge de 20 ans des calcifications très étendues des vaisseaux coronariens [2]. On a entre-temps montré que l'artériosclérose entraîne une rigidité des vaisseaux et que la présence de calcifications au niveau de la media constitue un marqueur pronostic indépendant puissant d'une mortalité générale ainsi que cardiaque augmentées. Chez les insuffisants rénaux et les patients dialysés, la calcification de la media est imputée aux troubles du métabolisme

phospho-calcique, aux fortes doses de liants du phosphate contenant du calcium, ainsi qu'à l'administration de hautes doses de vitamine active D₃. En se concentrant sur le traitement de l'ostéodystrophie rénale, la néphrologie a donc

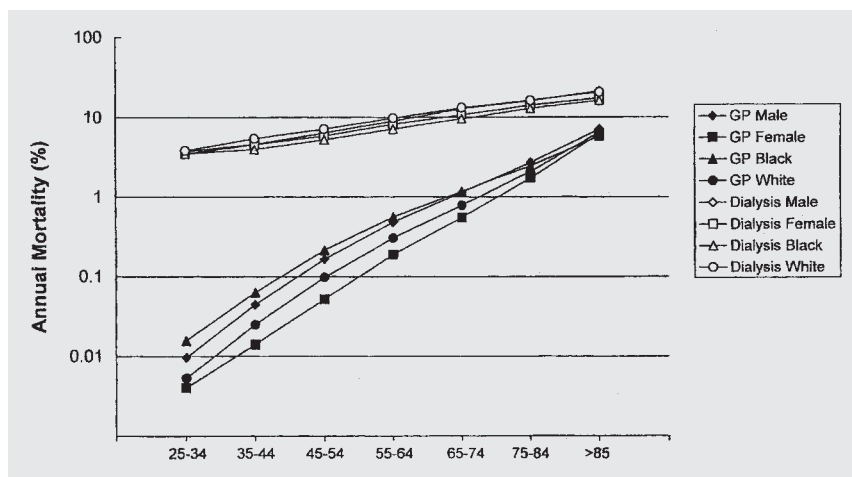


Figure 1. Mortalité cardiovasculaire dans la population générale et chez les patients dialysés [1].



Figure 2. Calcifications vasculaires dans la région de l'avant-bras.



Figure 3.
Calcification des artères coronaires.

inconsciemment accéléré le processus de calcification des tissus mous et des vaisseaux.

Dans plusieurs publications récentes, on n'a pas seulement démontré le rôle important de l'hyperphosphatémie dans la pathogenèse de la sclérose vasculaire. Dans une grande étude épidémiologique transversale et dans une plus petite étude prospective, on a aussi montré que l'hyperphosphatémie représente en soi un facteur de risque indépendant de mortalité générale et cardiovasculaire [3].

Guidelines

Sur la base des nouvelles connaissances et des controverses au sujet du traitement, on a élaboré diverses lignes directrices sur le management des troubles du métabolisme osseux dans l'insuffisance rénale chronique. Les plus récentes et les plus importantes sont celles de la *National Kidney Foundation (NKF)*, émises dans le cadre de la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* [4]. Pour les patients présentant une néphropathie chronique au stade 5 et les patients dialysés, ces guidelines recommandent une valeur du phosphate sérique $<1,78$ mmol/l, une calcémie $<2,37$ mmol/l, un produit calcium \times phosphate $<4,4$ mmol²/l² et une parathormone intacte (iPTH) de 16,5–33 pmol/l. L'étude DOPPS (*Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study*) a montré qu'il s'agit là de lignes directrices très sévères et qu'en Europe, ces critères ne sont remplis que chez 8% des patients seulement.

Amélioration du contrôle des phosphates sériques

Indépendamment de la nécessité de continuer à insister sur une diète pauvre en phosphates et d'appliquer un traitement de dialyse en quantité suffisante et de haute qualité, nous possédons depuis quelques mois de deux nouveaux médicaments qui permettent de mieux influencer le métabolisme minéral.

Depuis le 1^{er} septembre 2004, le *chlorhydrate de sevelamer*, un chélateur du phosphate sans calcium, a été admis en Suisse. Dans plusieurs études, on a montré qu'avec le Sevelamer, en combinaison avec une quantité réduite d'autres chélateurs du phosphate contenant du calcium, il était possible d'obtenir un bon contrôle de la concentration sérique de phosphate, en maintenant des valeurs de calcium sérique plus basses sans chélateur de phosphate contenant de l'aluminium [5]. Avec un calcium sérique plus bas, on dispose, dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire, de plus de marge pour l'utilisation de vitamine D₃ active.

Après avoir attendu de longues années l'avènement d'un calcimimétique utilisable en clinique, nous disposons depuis quelques mois, dans les centres de dialyse suisses, des premières expériences avec le *cinacalcet*. Les calcimimétiques augmentent la sensibilité aux ions calciques du récepteur sensible au calcium, commandent la libération de parathormone et abaissent ainsi le taux de PTH en quelques heures. Dans deux études identiques randomisées, en double aveugle et contrôlées versus placebo, on a mis en évidence un abaissement de la parathormone de 43% avec calcimimétique, versus 9% d'augmentation dans le groupe placebo. Selon la valeur de départ, on a atteint chez 61–69% des patients une réduction de PTH de $>30\%$. Les valeurs du calcium sérique ont statistiquement significativement chuté de 6,8%, celles de la phosphatémie de 8,4% et celles du produit calcium \times phosphate de 14,6% [6].

Commentaire et conclusion

Avec les nouveaux calcimimétiques (Cinacalcet) et les chélateurs du phosphate sans calcium, nous avons maintenant les moyens, dans l'hyperparathyroïdisme secondaire, de réguler le «bone turnover» sans induire de calcification des tissus mous et des vaisseaux.

Avec le Sevelamer, un hydrogel polymérisé qui possède également un effet de séquestration des acides biliaires, on atteint en même temps une chélation du phosphate, un abaissement du cholestérol LDL de 30% et une élévation du cholestérol HDL de 18%. Reste à démontrer dans quelle mesure la diminution de la sclérose coronarienne mesurée par «electron beam»-CT dans la *Sevela-*

mer treat to goal study [5] est due à la réduction des phosphates sériques plutôt qu'à la nette amélioration du métabolisme du cholestérol.

Mais cela ne doit pas faire oublier l'importance de la prophylaxie. Le métabolisme phosphocalcique doit déjà être évalué au stades 3 et 4 de la maladie rénale chronique (filtration glomérulaire <60 ml/min/1,73 m²) et il faut introduire un contrôle et un traitement tenant compte des guidelines K/DOQI concernant ces stades, le

mieux en faisant appel à un néphrologue qui collabore avec une diététicienne. Mais il ne faut pas non plus oublier d'accorder l'attention nécessaire aux facteurs de risque traditionnels. De plus, on a l'impression que les traitements prophylactiques avec l'aspirine et les bêtabloquants sont trop peu souvent utilisés chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique.

Traduction Dr B. Croisier

Références

- 1 Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32 (suppl 3):S112-9.
- 2 Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342:1478-83.
- 3 Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. 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.
- 4 Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42 (suppl 3):S1-201.
- 5 Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62:245-52.
- 6 Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-25.

Correspondance:

Dr Carlo Schönholzer
Capo Servizio
Servizio di Nefrologia
Ospedale Regionale di Lugano
(sede Civico)
CH-6900 Lugano
carlo.schoenholzer@eoc.ch