

8. Interaktives Nephrologisches Experten-Forum

Calciumgabe: Zweifelhafter Nutzen für die Allgemeinbevölkerung, negative Auswirkungen auf das Überleben chronisch nierenkranker Patienten

5. April 2013 – Ob eine Supplementation von Calcium bei nierengesunden Menschen sinnvoll ist und welche gesundheitlichen Probleme die Gabe dieses Mineralstoffs bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) nach sich ziehen kann, waren zentrale Themen des 8. Interaktiven Nephrologischen Experten-Forums, das Anfang März unterstützt von der Firma Sanofi in Frankfurt am Main stattfand. Dabei wurde deutlich, dass die althergebrachte Meinung, Calcium sei wichtig für die Knochen und könne jedem bedenkenlos verabreicht werden, angesichts neuerer Erkenntnisse dringend revidiert werden muss. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion geht die Calciumgabe sogar mit einer erhöhten Mortalität einher, wie eine neue Studie zeigte¹, weshalb bei diesen Patienten von einer zusätzlichen Gabe, sei es zur Osteoporosebehandlung oder im Rahmen der Phosphatbindertherapie, abgesehen werden sollte.

Mit der seit den 80er Jahren bestehenden öffentlichen Wahrnehmung für das Krankheitsbild der postmenopausalen Osteoporose ist die Calciumsupplementation zu einer gängigen Therapie- und Präventionsmaßnahme in der Allgemeinbevölkerung geworden. Die Annahme, die zusätzliche Gabe von Calcium könne brüchige Knochen stärken oder ihnen zumindest vorbeugen, führt nach dem Motto „viel hilft viel“ zu einer bedenkenlosen Verwendung von Calciumsupplementen.

Osteoporosetherapie: Diätetisch zugeführtes Calcium statt Supplemente

Der Erfolg einer Calciumsupplementation ist laut Prof. Klaus Witte (Leeds/UK) jedoch anzuzweifeln. So ergab eine Studie an über 61.000 Frauen², dass die Calciumzufuhr nicht mit dem Frakturrisiko korreliert ist, weitere Studien zur Calciumgabe in der Allgemeinbevölkerung^{3,4} wiesen lediglich einen marginalen Nutzen der Medikation im Hinblick auf die Frakturraten nach. Stattdessen gaben Daten Anlass zur Besorgnis, die eine höhere kardiovaskuläre Ereignisrate (insbesondere im Hinblick auf Myokardinfarkt und Apoplex) unter Calciumsupplementation aufzeigten⁵. Wie Witte schlussfolgerte, sei die Einnahme von Calcium daher bestenfalls wirkungslos, könne schlimmstenfalls aber den Patienten schaden. Er hob hervor, dass die diätetische Zufuhr von Calcium hingegen nicht mit einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos assoziiert war^{6,7} und riet daher zu einer calciumhaltigeren Ernährung anstelle der Supplementation. Zur Behandlung der Osteoporose bei nierenkranken Menschen müsse diese diätetische Option unbedingt genutzt werden, da die zusätzliche Calciumgabe in dieser Patientengruppe zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko führe.

„Die Evidenz gegen Calcium bei CKD-Patienten ist so hart wie die verkalkten Gefäße der Patienten“

Daten zur Calciumgabe bei CKD-Patienten sind dank zahlreicher Studien, die eine calciumhaltige versus calciumfreie Phosphatbindertherapie verglichen haben, generiert worden. Auch wenn eine große Outcome-Studie, die DCOR-Studie⁸, keinen signifikanten Nutzen der calciumfreien Intervention belegt hatte, ist die Datenlage weitestgehend kohärent und spricht gegen die Beladung der Patienten mit Calcium: Wie die RIND-Studie⁹ zeigte, haben inzidente Dialysepatienten unter Therapie mit dem calciumfreien Phosphatbinder ein signifikant besseres Überleben. Prof. Jan T. Kielstein (Hannover) gab dabei zu bedenken, dass sich der Unterschied im Hinblick auf die Mortalität erst nach 36 Monaten bemerkbar machte, also zu einem Zeitpunkt, zu dem die DCOR-Studie, die keinen signifikanten Vorteil der calciumfreien Behandlung nachweisen konnte, bereits beendet war.

Um das Ergebnis der RIND-Studie zu überprüfen, wurden weitere Studien initiiert. Eine japanische Forschungsgruppe¹⁰ führte eine nach Propensity-Score gematchte Observationsstudie durch (172 Dialysepatienten erhielten Sevelamer, 300 Dialysepatienten entweder eine calciumhaltige Phosphatbindertherapie oder keine Phosphatbindertherapie), die 2012 veröffentlicht wurde: Sowohl die kardiovaskuläre als auch die Gesamtmortalität waren in der Sevelamer-Gruppe signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus wurde bei den mit Sevelamer behandelten Patienten eine Verbesserung der Dyslipidämie und der arteriellen Gefäßsteifigkeit beobachtet.

Eine Limitation der Studie sei jedoch, dass die Patienten zwar nach Alter, Geschlecht, Diabetesprävalenz und Dialysejahre gematcht wurden, die Medikationen mit Vitamin D und ACE-Hemmer dabei aber außer Acht gelassen worden waren. Doch auch Di Iorio et al.¹ kamen in ihrer randomisierten, prospektiven Multicenter-Studie mit 239 nicht-dialysepflichtigen CKD-Patienten, die Kielstein als eine gute Evidenz bezeichnete, zu dem gleichen Ergebnis: Die Daten zeigen eindrucksvoll, dass die Patienten hinsichtlich des Überlebens von der Therapie mit Sevelamer profitierten, die Gesamtmortalität über 36 Monate (primärer Endpunkt) war in der Sevelamer-Gruppe gegenüber der Calcium-Gruppe signifikant niedriger (12 von 107 vs. 22 von 105, p<0,05). Auch zeigte diese Studie einen Vorteil für Sevelamer in Hinblick auf das ereignisfreie Überleben und ergab einen Trend, für einen späteren Eintritt in die Dialysepflicht.

Zusammenfassend kommen also immer mehr Studien zu der Erkenntnis, dass die Calciumgabe bei CKD-Patienten mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. Kielstein beurteilte daher die Evidenz gegen Calcium bei diesen Patienten als „zwar nicht so hart wie ein Diamant, aber mindestens so hart wie die verkalkten Gefäße der Patienten“.

Calciumbelastung begünstigt die Kalzifizierung bei CKD-Patienten

In der Tat ist die akzellerierte Gefäßverkalkung eines der größten Probleme bei CKD-Patienten. Zusätzlich zum Nahrungscalcium zugeführtes Calcium wird teils nicht in die Knochen eingebaut, sondern lagert sich in Gewebe und Gefäßen ab und katalysiert die Mediasklerose. Dabei verändern sich die glatten Gefäßmuskelnzellen in knochenähnliche Substanz. Chertow et al.¹¹ konnten bereits 2002 zeigen, dass die calciumfreie Therapie mit Sevelamer im Vergleich zur calciumhaltigen Phosphatbindertherapie mit einer signifikant geringeren Gefäßverkalkung einhergeht. Das bestätigte sich auch in der bereits angeführten Studie von Di Iorio et al.¹. Verschiedene experimentelle Arbeiten hatten zuvor Effekte von Sevelamer aufgezeigt, die auf einen Gefäßschutz jenseits der Calciumfreiheit verweisen: Sevelamer erhöht das Fetuin A, einen endogenen „Kalzifizierungsinhibitor“¹², verbessert die Endothelfunktion¹³ und das Inflammationsprofil¹⁴. Wie Prof. Frank Strutz (Wiesbaden) im Rahmen des an die Veranstaltung assoziierten „Meet the expert“-Gesprächs ausführte, stellt die Verkalkung einen gewichtigen Risikofaktor im Hinblick auf die kardiovaskuläre Prognose der Patienten dar, der sogar stärker als die traditionellen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, hohes Cholesterin oder Inflammation einzustufen ist¹⁵.

Zum Risikoassessment führen daher viele Zentren bereits standardmäßig eine Abdomen-Seitaufnahme bei Neudialysepatienten durch, um den Kalzifizierungsgrad der Aorta zu bestimmen. Wie Strutz ausführte, kommt neben der durch die Kalzifizierung erhöhten Morbidität und Mortalität bei chronisch nierenkranken Patienten noch ein ganz anderer Aspekt zum Tragen: Wenn Kalzifikationen im Beckenbereich stark ausgeprägt sind, kann das die „Transplantabilität“ der Patienten gefährden. Strutz berichtete von zwei Fällen aus seiner Praxis, bei denen die Chirurgen das Transplantat nicht an die stark verkalkten Gefäße anschließen konnten, eine Nierentransplantation also nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. „Wir müssen daher frühzeitig auf den Erhalt der Gefäßgesundheit bei unseren Patienten achten, denn ansonsten verspielen wir auch die Chance, sie einer besseren Therapie zuzuführen. Die Transplantation geht schließlich mit einem deutlich besseren Outcome einher als die Dialysebehandlung“.

Calciumfreie Phosphatkontrolle zur Gesunderhaltung der Gefäße

Neben Calcium gilt auch Phosphat als Risikofaktor für die Gefäßverkalkung. Die Hyperphosphatämie ist ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität assoziiert¹⁶, weshalb sich die Phosphatkontrolle als eine wichtige Säule in der Therapie von CKD-Patienten etabliert hat. Prof. Jürgen Floege (Aachen) kommentierte in diesem Zusammenhang eine neue Studie von Block et al.¹⁷, die nun aber zu einem scheinbar widersprüchlichen Ergebnis kam: Die Autoren schlussfolgerten, dass die Phosphatbindertherapie bei Prädialyse-Patienten die Gefäßverkalkung vorantreiben könnte.

Wie Floege erklärte, ist das Kernproblem dieser Erhebung jedoch, dass alle Phosphatbinder zusammen ausgewertet wurden, also nicht zwischen calciumfreien und calciumhaltigen Phosphatbindern differenziert wurde. Hingegen zeigen die im Supplement publizierte Daten der Studie, dass nur die mit calciumhaltigen Phosphatbindern behandelte Gruppe eine Verkalkungsprogression aufwies und das Gesamtergebnis ins Negative gezogen hat. Unter Sevelamer wurde hingegen kein signifikanter Verkalkungsprogress beobachtet. „Was die Studie meines Erachtens zeigt, ist nicht, dass die Phosphatbindertherapie per se die Gefäßverkalkung vorantreibt, sondern lediglich die Therapie mit calciumhaltigen Phosphatbindern“. Zur Gefäßprotektion scheint daher unverändert eine frühzeitige und calciumfreie Phosphatkontrolle sinnvoll.

Literatur

1. Di Iorio B, Bellasi A, Russo D et al. Clin JASN 2012; 7: 487-493
2. Waresjö E, Byberg L, Melhus H et al. BMJ 2011; 342: 1473-1482
3. Tang BM, Eslick GD, Nowson C et al. Lancet. 2007; 370(9588): 657-66
4. Reid IR, Ames R, Mason B et al. Arch Intern Med. 2008; 168(20): 2276-82
5. Bolland MJ, Grey A, Avenell A et al. BMJ 2011; 342: d2040.
6. Van der Vijver LP, van der Waal MA, Weterings KG et al. Int J Epidemiol 1992; 21(1): 36-39
7. Reid IR, Horne A, Mason B et al. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(7): 3824-9
8. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL et al. Kidney Int 2007; 72 (9):1130-1137
9. Block GA, Raggi P, Bellasi A et al. Kidney Int 2007; 71 (5): 438-441
10. Iimori S, Mori Y, Akita W et al. Clin Exp Nephrol 2012; 16 (6): 930-7
11. Chertow GM, Burke SK, Raggi P et al. Kidney Int 2002; 62 (1): 245-252
12. Caglar K, Yilmaz MI, Saglam M et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3(1): 61-8
13. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M et al. Am J Kidney Dis 2012; 59(2):177-85
14. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6 (9): 2272-9
15. Graham G, Blaha MJ, Budoff MJ et al. Atherosclerosis 2012; 225(2): 432-7
16. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW et al. AJKD 1998; 31: 607-17
17. Block GA, Wheeler DC, Persky MS et al. J Am Soc Nephrol 2012; 23(8):1407-15

Quelle: „8. Interaktives Nephrologisches Experten-Forum und Meet the Expert: „Neues aus der Nephrologie – kurz und bündig“. –, Frankfurt, 2. März 2013.