

Hyperphosphatämie bei chronischen Nierenerkrankungen

In den letzten 40 Jahren hat sich die Hämodialyse zum Standardverfahren der Nierenersatztherapie entwickelt. In Deutschland werden zurzeit etwa 75000 Patienten chronisch hämodialysiert, jährlich kommen etwa 17000 Patienten hinzu. Weniger als 1 Prozent aller Neuerkrankungen waren Kinder und Jugendliche. Am Ende des Jahres 2005 standen nach Angaben der Deutschen Stiftung Organtransplantation (DSO) 8853 Dialysepatienten auf der Warteliste für eine Nierentransplantation. 2730 Patienten wurden erstmalig auf die Transplantationswarteliste gesetzt.

Während Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung früher an der Niereninsuffizienz selbst verstarben, sind heutzutage kardiale Leiden die häufigste Todesursache. So ist die Mortalität Nierenkranker im Vergleich mit der Normalbevölkerung in bestimmten Altersgruppen mehr als hundertfach erhöht.

Durch die Dialyse werden zwar Schlacken aus dem Blut entfernt, allerdings können die normalen Serum-Calzium- und -Phosphat-Spiegel nicht aufrecht gehalten werden. Folgen dieser Verschiebungen sind Knochenveränderungen wie die Osteodystrophia fibrosa generalisata, die adynamie Knochenkrankung und die Osteomalazie, aber auch Knochen- und Gelenkschmerzen, Frakturen sowie Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems. Neben der Atheromatose der Intima entwickelt sich auch eine ausgeprägte Kalzifikation der Media. Eine Studie bei neu erkrankten Dialysepatienten konnte zeigen, dass 60 Prozent schon vor Dialysebeginn eine Verkalkung der Koronarien aufwiesen.

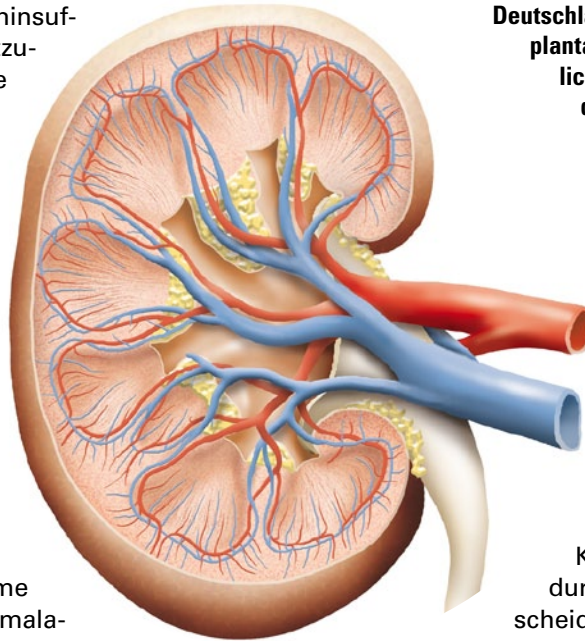


Abb. 1: Die Zahl der Dialysepatienten in Deutschland, die auf eine Nierentransplantation warten, steigt kontinuierlich an. Etwa fünf Jahre beträgt die durchschnittliche Wartezeit auf ein neues Organ.

Kalzium- und Phosphatmanagement

Gesunde Nieren regeln die Phosphat- und Calcium-Konzentration im Serum durch Veränderung der Ausscheidung. Calcium und Phosphat werden aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und gelangen ins Blut. Wichtig für ein stabiles Konzentrationsgleichgewicht sind auch die Knochen, in dem der größte Teil des Calciums und des Phosphats eingelagert ist. Das Calcium- und Phosphat-Gleichgewicht wird zudem durch das D-Hormon aus den Nieren und durch Parathormon (PTH) aus den Nebenschilddrüsen beeinflusst. Bei einer niedrigen Calciumkonzentration erhöht sich die PTH-Konzentration, wodurch die Calciumausscheidung aus der Niere gehemmt und die Calciumfreisetzung aus den Knochen erhöht wird. Natürliche Folge ist ein Anstieg des Serum-Calciumspiegels. Durch eine hohe PTH-Konzentration wird die D-Hormon-Bildung der Niere angeregt, was wiederum die PTH-Konzentration senkt. Das Serum-Phosphat wirkt wie Calcium direkt auf die Nebenschilddrüse. Hohe Phosphatspiegel stimulieren somit das PTH.



Abb. 2: Eine Dialyse beeinflusst den Alltag von Betroffenen maßgeblich. Neben dem hohen Zeitaufwand, den Patienten in Kauf nehmen müssen – meist sind drei Behandlungen pro Woche für jeweils vier bis fünf Stunden die Regel – kann es langfristig zu Spätfolgen wie Knochen- und Gelenkschäden und Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems kommen.

Hyperphosphatämie

Erhöhte Phosphat-Konzentrationen sind bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sehr häufig zu finden. Die Hyperphosphatämie gilt zudem als einer der wichtigsten Faktoren bei der Pathogenese des sekundären Hyperparathyreoidismus (HPT) und damit der renalen „high turnover“ Osteopathie. Durch die noch funktionierenden Nephrone kommt es zu einer gesteigerten Phosphatexkretion, woraus sich der sekundäre Hyperparathyreoidismus entwickelt. Daher ist eine Senkung der Phosphatkonzentration im Serum wichtig, um den sekundären HPT zu behandeln.

Durch die aus der schlechten Nierenfunktion resultierende dauerhafte Stimulierung der PTH-Sekretion entwickeln sich eine Hyperphosphatämie, eine verminderte Calcitriolbildung und eine Hypocalcämie. Je länger die dauerhafte Stimulierung anhält, umso weniger spricht die Nebenschilddrüse auf die negative Rückkopplung durch Calcium und Calcitriol an. Es kommt zum sekundären HPT. Aufgrund der kontinuierlichen Stimulation hyperplasieren die Nebenschilddrüsen, was letztendlich zu einem therapierefrakären sekundären HPT führen kann. Je früher entsprechende Maßnahmen ergriffen werden, umso eher kann die Schwere der Erkrankung verhindert und das therapeutische Ergebnis verbessert werden. Unter Umständen müssen die Nebenschilddrüsen operativ entfernt werden.

Frühere Studien zeigten, dass ein Abfall des Serumcalcitriols als Auslöser der vermehrten PTH-Sekretion anzusehen ist. Heutzutage sprechen neuere Studienergebnisse für einen weiteren Mechanismus: Phosphat stimuliert direkt, also unabhängig von Serumcalciumspiegel oder Calcitriol die PTH-Synthese und -Sekretion. Der Phosphat-Überschuss kann zu Verkalkungen und einer chronischen PTH-Stimulation führen. Maßnahmen wie Dialyse oder Diät sind nicht ausreichend, die Phosphatkonzentration in den Normalbereich zu senken. Deshalb sind fast alle Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz auf Phosphatbinder angewiesen.

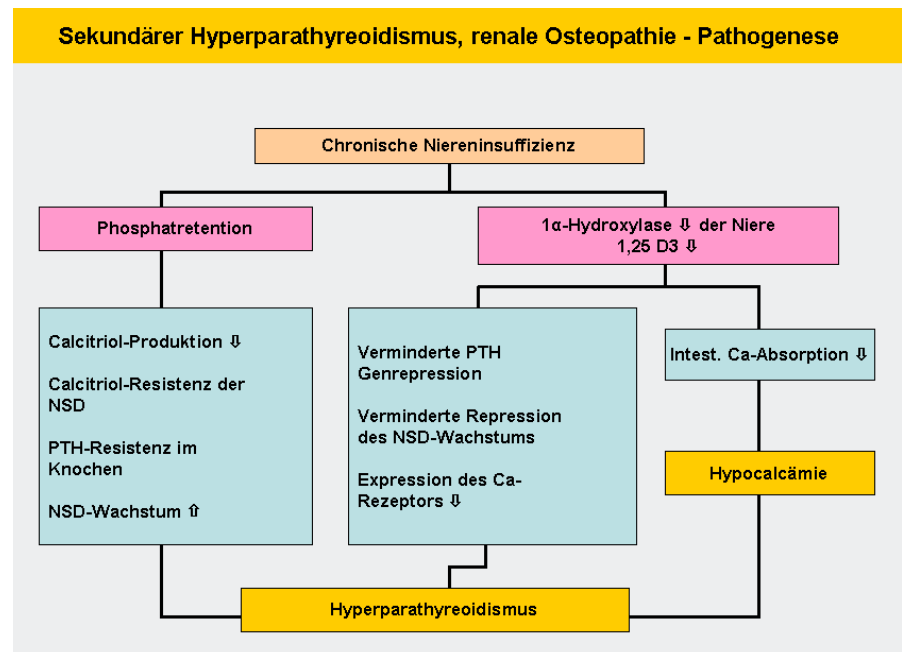


Abb. 3

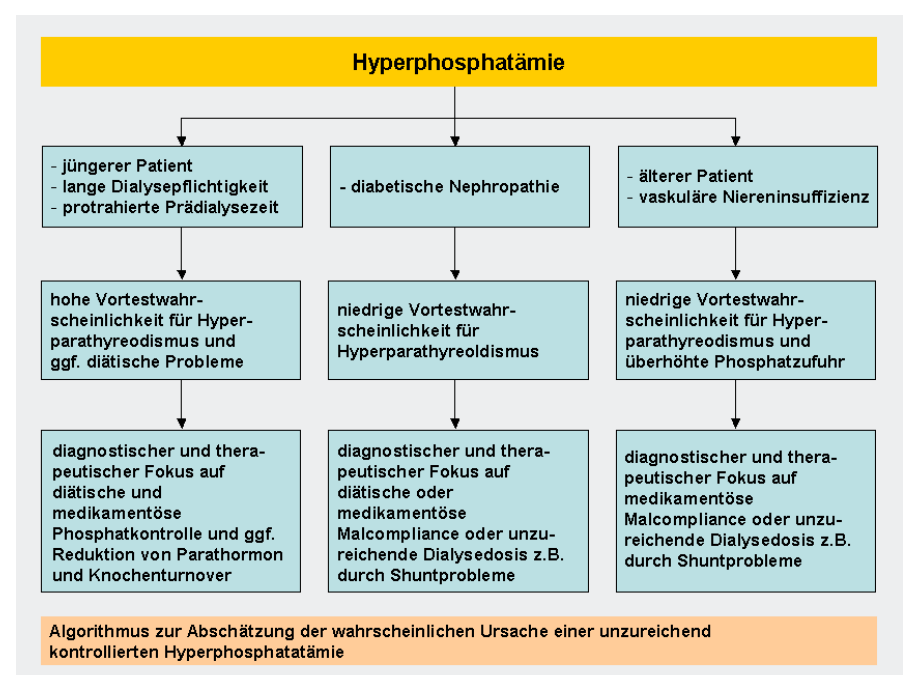


Abb. 4

Guidelines

Neueste Erkenntnisse wurden in die unterschiedlichen Guidelines für das Behandlungsmanagement der terminalen Niereninsuffizienz eingearbeitet. Die wichtigsten wurden von der National Kidney Foundation (NKF) im Rahmen der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) herausgegeben. Diese Guidelines fordern für Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Stadium 5 (GFR < 15 ml/min.) und für Dialysepatienten einen Serum-Phosphatwert < 1,78 mmol/L, einen Serum-Kalziumwert < 2,37 mmol/L, ein Kalzium x Phosphatprodukt < 4,4 mmol²/L² und ein intaktes Parathormon (iPTH) von 16,5 – 33 pmol/L. Wegen der erhöhten PTH-Resistenz des Knochens beim Dialysepatienten sind die Zielwerte zwei bis vierfach so hoch wie beim Nierengesunden. Das iPTH korreliert eng mit der Knochenumbaurate; niedrige Werte weisen auf einen verminderten Knochenumsatz hin, hohe Werte stehen für einen gesteigerten Knochenum- und -abbau.

Epidemiologische Studien zeigten, dass ein Kalzium-Phosphat-Produkt von > 5,8 mmol²/L² mit einer Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Erkrankungen von 34 Prozent einhergeht. Eine Phosphatämie > 2,09 mmol/L ist mit einer signifikanten Erhöhung der Mortalität assoziiert. Blutphosphat-Spiegel > 2 mmol/L stellen für den Patienten ein Risiko dar, welches behandelt werden muss. Ebenso sind bei einem Kalzium-Phosphat-Produkt > 5,8 mmol²/L² dringliche Maßnahmen erforderlich, da hierbei eine höhere Mortalität und ein größeres Risiko für Gewebeverkalkungen besteht. Im Jahr 2004 konnte in einer Datenanalyse von 40538 Hämodialysepatienten aus den USA nachgewiesen werden, dass ein Parathormonspiegel um mehr als das Zehnfache des Normalwertes ein leicht erhöhtes Sterblichkeitsrisiko aufweist.

Therapie

Diätetische Maßnahmen

Möglichst schon zu Beginn der Behandlung und um einer Phosphat-Retention zuvorzukommen, ist die Phosphatzufuhr bei einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min. einzuschränken, auch wenn der Serumphosphat-Spiegel noch im Normbereich liegt. Bei einer adäquaten diätetischen Eiweißzufuhr sind 800 bis 1000 mg Phosphat pro Tag als Obergrenze anzusehen. Hiervon werden ca. 50 – 70 Prozent enteral resorbiert. Jedoch wird diese Empfehlung von den Betroffenen nur begrenzt befolgt, da es unter diesen Bedingungen schwierig ist, ein einigermaßen schmackhaftes Essen zuzubereiten. Zusätzlich wird dadurch eine genügende Protein- und Kalorienversorgung erschwert.



Abb. 5: Es muss nicht immer nur Salat sein. Einige wertvolle proteinhaltige Nahrungsmittel wie verschiedene Fleisch- und Käsesorten, z.B. Harzer Käse, haben einen günstigen Phosphor-Eiweißquotienten von kleiner 10 und sind für Dialysepatienten besonders geeignet. Doch 800 bis 1000 mg Phosphat pro Tag sind die Obergrenze.

Phosphatbindung

Phosphat-Chelat-Bildner, Magnesium- und Calciumsalze Magnesiumcarbonat und Chelat-Bildner in Form von Zitrat-Salzen sollten heutzutage zur Phosphatbindung nicht mehr eingesetzt werden. Bei Magnesiumcarbonat ist das Risiko einer Hypermagnesiämie erhöht, bei den Chelat-Bidnern in Form von Zitrat-Salzen besteht die Gefahr einer erhöhten Aluminium-Resorption bei Kombination mit Aluminiumsalzen. Die erste Wahl sind im Allgemeinen calciumhaltige Phosphatbinder wie beispielsweise Calciumcarbonat oder -acetat. Die Wirksamkeit von Calciumcarbonat hängt von einer hinreichenden Magensäuresekretion ab, die im fortgeschrittenen Alter, bei chronischer Niereninsuffizienz sowie unter säurehemmender Medikation abnimmt. Die Wirksamkeit von Calciumacetat hingegen ist unabhängig von der Magensäuresekretion, weswegen bei gleichzeitig eingenommenem Antacidum eher Calciumacetat einzusetzen ist.

Bei einer mäßigen Hyperphosphatämie (< 2 mmol/l) sind 2-3mal täglich 500 mg Calciumcarbonat oder -acetat vor den Mahlzeiten einzunehmen. Liegen die Phosphatwerte darüber, beginnt man mit 2-3mal 1 g. Die Tagesdosis kann bis zu 15 g täglich betragen.

Der Calciumanteil der calciumhaltigen Phosphatbinder wird jedoch im Darm teilweise resorbiert und kann dadurch bei bis zu etwa 40 Prozent der Behandelten eine Hypercalzämie verursachen, insbesondere wenn diese Substanzen zusammen mit D-Hormon (Alfacalcidol oder Calcitriol) verabreicht werden.

Aluminiumhaltige Phosphatbinder

Diese gehören zu den wirksamsten Substanzen, um durch die Nahrung zugeführtes Phosphat dem Stoffwechsel zu entziehen. Sie besitzen eine sehr hohe Phosphat-Bindungsaffinität. Höhere Aluminium-Konzentrationen können zu Osteopathie (Osteomalazie), Anämie und zentralnervösen Störungen führen. Deswegen wird heutzutage weitestgehend auf aluminiumhaltige Phosphatbinder verzichtet. Eine Ausnahme bildet Aluminiumhydroxid-Gel. Der Unterschied zu anderen (Aluminium)-Präparaten dieser Substanzklasse: Aluminiumhydroxid-Gel ist im Gastrointestinaltrakt sehr schwer löslich, was eine extrem geringe Freisetzung von Aluminiumionen zur Folge hat. Bei einem pH-Wert, wie er im Magen herrscht (pH=3), setzen 600 mg Aluminiumhydroxid-Gel maximal 0,25 mg Aluminiumionen frei. Im oberen Gastrointestinaltrakt wird dann das aus der Nahrung freigesetzte anorganische Phosphat physikalisch-adsorptiv gebunden. Aufgrund der sehr geringen Aluminiumfreisetzung ist der Einsatz zeitlich unbegrenzt.

Sevelamerhydrochlorid

Hierbei handelt es sich um den ersten und einzigen Calcium- und aluminiumfreien Phosphatbinder, der keine überschüssige Calciumzufuhr zur Folge hat und kein Aluminium enthält. Es wird unresorbiert über den Stuhl ausgeschieden. Seine Phosphatbindungskapazität ist vergleichbar mit der von calciumhaltigen Phosphatbindern. Kontraindikationen sind unter anderem eine Hypophosphatämie und ein Darmverschluss. Vorsicht beim Einsatz von Sevelamer ist geboten bei Dysphagie, Schluckstörungen, schweren gastrointestinalen Motilitätsstörungen, Zustand und nach größeren gastrointestinalen Operationen. Bei bestehender Neigung zu Obstipation und zu Ileuszuständen in der Vorgeschichte müssen gegebenenfalls Laxanzien gegeben werden.

Da Sevelamer weder Calcium noch alkalisierende Supplementation enthält, sollten Serumcalcium, Bicarbonat und Chlorid überwacht werden. Sevelamer dient der Prävention und nicht der Behandlung des sekundären HPT. Über eine Normophosphatämie werden erst die Voraussetzungen geschaffen, den sekundären HPT anzugehen.

Lanthancarbonat

Seit Dezember 2006 steht dieses neue phosphatbindende Mittel zur Verfügung. In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Lanthancarbonat dieselbe Affinität zu Phosphat wie Aluminiumsalze besitzt, eine Toxizität ist bisher nicht beobachtet worden. Das im Magen freigesetzte Lanthankation besitzt eine hohe Affinität zum aufgenommenen Phosphat. Es bildet sich das unlösliche Lanthanphosphat, das über den Stuhl ausgeschieden wird. Dadurch wird die Phosphatresorption aus dem Magen-Darm-Trakt deutlich verringert. Mehrere randomisierte kontrollierte Studien mit rund 6000 Patienten zeigten, dass bei durchschnittlich 2250 mg Lanthancarbonat täglich die gewünschten Zielwerte erreicht werden, bei im Vergleich zu aluminium- und calciumhaltigen Phosphatbindern sogar besserer Verträglichkeit (4). Am häufigsten traten gastrointestinale Nebenwirkungen auf, die sich durch gleichzeitige Einnahme einer Mahlzeit auf ein Minimum reduzieren und auch mit der Zeit nachließen. Weitere häufige Nebenwirkung ist eine Hypocalzämie; Hypercalzämien wurden nicht beobachtet.

Literatur

1. Schweiz Med Forum Nr. 11 12. März 2003
2. Schweiz Med Forum 2004;4:1296-1298
3. Schweiz Med Forum 2005;5:976-982
4. Pharm.Ztg. 152.Jahrgang 4.Januar 2007
5. Dialyse aktuell 2007;11 (1)
6. BDI-Rundschreiben 11-2001

Bildquellen

- Titel © Peter Hermes Furian - fotolia.com
 Abb. 1 © Peter Hermes Furian - fotolia.com
 Abb. 2 © Tyler Olson - fotolia.com
 Abb. 5 © Thomas Francois - fotolia.com

QR-Code zu den Prüfungsfragen



Bitte scannen Sie den Code mit einem QR-Reader auf Ihrem Mobilgerät.
Einen geeigneten QR-Reader finden Sie z. B. unter www.barcoo.com

Hyperphosphatämie bei chronischen Nierenerkrankungen

Zertifiziert durch

Landesärztekammer Hessen

Redaktionelle Leitung

Kerstin Depmer
Cramer PR im Gesundheitswesen
und Consultant GmbH
Rathausplatz 12 - 14
65760 Eschborn
redaktion@arztcme.de

Realisierung und Technik

health&media GmbH
Dolivostraße 9
64293 Darmstadt
www.arztcme.de

Details zum Sponsoring der arztCME-Fortbildungen finden Sie unter www.arztcme.de/impressum.