

Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Hämodialysepatienten mit dem Kalzimetikum Cinacalcet

Das Ausmaß des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) und ein erhöhtes $\text{Ca} \times \text{PO}_4$ -Produkt (CPP) korrelieren bei chronisch Niereninsuffizienten und speziell bei Dialysepatienten mit der Häufigkeit arteriosklerotischer, besonders kardiovaskulärer Komplikationen und der Letalität. Die Ursachen des sHPT bei Niereninsuffizienz sind vielfältig und komplex: die verminderte renale Synthese von 1,25-Vitamin D_3 (Calcitriol) führt zu geringerer intestinaler Kalziumresorption mit der Folge Hypokalziämie. Zusätzlich stimuliert das bei niereninsuffizienten Patienten erhöhte Serum-Phosphat die PTH-Sekretion. Die verminderte intestinale Kalziumresorption und der sHPT sind die Hauptursachen der renalen Osteopathie. Bisher wurde der sHPT in erster Linie mit oralen Gaben von Phosphatbindern und Calcitriol bzw. ähnlich wirkenden Vitamin- D_3 -Metaboliten oder -Analogen behandelt. Diese Therapie muß gut überwacht werden, weil sie eine Reihe von UAW hat (z.B. Hyperkalziämie durch Kalzium-haltige Phosphatbinder und Hyperphosphatämie durch die Vitamin-D-Analogen sowie Erhöhung des Kalzium x Phosphat-Produkts).

Anfang der 90er Jahre wurde in den Nebenschilddrüsen ein die Konzentration des extrazellulären ionisierten Kalziums ständig registrierender Rezeptor (Kalzium-Sensor) entdeckt (1), der die Parathormon(PTH)-Sekretion steuert. Bald darauf wurden Substanzen synthetisiert, die an diesem Kalzium-Sensor angreifen und die durch Kalzium regulierte Sekretion von PTH bremsen (sog. Kalzimetika), d.h., die Zellen der Nebenschilddrüsen werden durch diese Substanzen sensitiver für den inhibitorischen Effekt von Kalzium. Bei Patienten mit primärem HPT können durch orale Gabe des Kalzimetikums Cinacalcet die PTH-Sekretion und das Serum-Kalzium gesenkt werden (2). Auch bei sHPT infolge Niereninsuffizienz sind Kalzimetika wirksam (3): sie senken nicht nur das PTH, sondern auch Phosphat und Kalzium im Serum und damit das Kalzium x Phosphat-Produkt.

Block et al. (4) berichteten kürzlich über zwei große, identische, multizentrische (USA, Europa, Australien) Studien an insgesamt 741 Hämodialyse-Patienten mit unbefriedigend zu behandelndem sHPT, die doppelblind Cinacalcet oder Placebo insgesamt insgesamt 26 Wochen lang erhielten. Die ersten 12 Wochen dienten der Dosisfindung (Steigerung von 30 bis auf 180 mg Cinacalcet oder Placebo einmal täglich), während in den folgenden 14 Wochen die Effizienz der Therapie mit der erreichten Dosis getestet wurde. Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten, die in der 14 Wochen-Periode eine als Therapierfolg geltende Plasmakonzentration des intakten PTH 251 pg/ml erreichten. In der Phase der Dosisfindung (die doppelblind eigentlich nicht möglich ist) wurde die Dosis von Cinacalcet alle 4 Wochen um einen Schritt erhöht, wenn das intakte Plasma-PTH noch > 200 pg/ml und das Serum-Kalzium nicht 7,8 mg/dl war. Die Patienten durften weiter mit Phosphatbindern behandelt werden sowie mit Vitamin-D-Sterolen innerhalb festgesetzter Grenzen.

Die Ausgangswerte von intaktem PTH, Kalzium, Phosphat und Kalzium x Phosphat-Produkt sind in Tab. 1 wiedergegeben. Die Werte waren in beiden Gruppen zu Beginn gleich. Wie dargestellt, fielen in der 14-Wochen-Periode PTH, Kalzium, Phosphat und das Kalzium x Phosphat-Produkt unter Cinacalcet im Vergleich mit Plazebo ab (jeweils $p = 0,001$), PTH deutlich um 38%. Die Knochen-spezifische Phosphatase als Marker des Knochenstoffwechsels fiel unter Verum von 23,3 auf 15,6 ng/ml, unter Plazebo von 24,2 auf 22,6 ng/ml (Gruppen-Differenz: $p 0,001$). In der Verum-Gruppe erreichten 35% der Patienten den primären Endpunkt (Senkung des intakten PTH auf 250 pg/ml), unter Plazebo 5%. Die Darstellung der Ergebnisse ist etwas verwirrend, da sowohl Gesamt-PTH als auch (bei den Patienten aus den USA) intaktes PTH gemessen wurde und nicht immer klar erkennbar ist, welcher Parameter gemeint ist. Angeblich unterschieden sich die durchschnittlichen Dosen der verwendeten Phosphatbinder und Vitamin-D-Sterole nicht signifikant in den beiden Gruppen, so daß die Veränderungen dem Cinacalcet zugeschrieben werden müssen. Als wichtigste UAW traten unter Cinacalcet signifikant häufiger als unter Plazebo Übelkeit und Erbrechen auf. Bei 5% unter Verum und bei 1% unter Plazebo traten Hypokalziämien auf, die mit Kalzium-haltigen Phosphatbindern und/oder erhöhten Dosen von Vitamin-D-Sterolen behandelt wurden.

Fazit: Die Ergebnisse sprechen dafür, daß Kalziummimetika grundsätzlich für die Behandlung des sHPT bei Dialysepatienten und deren Folgen geeignet sind, doch fehlen bisher Studien mit harten klinischen Endpunkten wie Knochenhistologie, Knochenmasse, Weichteilverkalkungen, kardiovaskuläre Komplikationen, „Lebensqualität“ und Letalität. Auch der Preis dieser neuen Medikamente wird darüber entscheiden, ob sie in die Behandlung der ohnehin schon sehr teuren Nierenersatztherapie in größerem Umfang Eingang finden werden (5). Cinacalcet wird in diesem Jahr unter dem Handelsnamen Mimpara[®] erhältlich sein.

Literatur

1. Brown, E.M., et al.: Nature [1993, 366, 575](#).
2. Shoback, D.M., et al.: J. Clin. Endocrinol. [2003, 88, 5644](#).
3. Goodman, W.G., et al.: J. Am. Soc. Nephrol [2002, 13, 1017](#).
4. Block, G.A.: N. Engl. J. Med. [2004, 350, 1516](#).
5. Curhan, G.: N. Engl. J. Med. [2004, 350, 1565](#) (Kommentar zu Lit. 4).

Tabelle 1
Wirkungen von Cinacalcet (180 mg/d p.o.) auf verschiedene Parameter des Kalzium- und Knochenstoffwechsels bei Dialysepatienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus

Parameter	Cinacalcet (n = 371)	Plazebo (n = 370)	p-Wert
Intaktes Parathormon (pg/ml)			
Beginn	326 ± 14	337 ± 16	0,60
Woche 13-26	200 ± 15	396 ± 18	< 0,001
Änderung in %	- 38 ± 3	23 ± 4	< 0,001
Serum-Kalzium (mg/dl)			
Beginn	9,9 ± 0,0	9,9 ± 0,0	0,68
Woche 13-26	9,2 ± 0,0	9,9 ± 0,0	< 0,001
Änderung in %	- 6,8 ± 0,4	0,4 ± 0,3	< 0,001
Serum-Phosphat (mg/dl)			
Beginn	6,2 ± 0,1	6,2 ± 0,1	0,76
Woche 13-26	5,6 ± 0,1	6,0 ± 0,1	< 0,001
Änderung in %	- 8,4 ± 1,3	0,2 ± 1,3	< 0,001
Kalzium x Phosphat-Produkt (mg²/dl²)			
Beginn	62 ± 0,8	61 ± 0,8	0,49
Woche 13-26	51 ± 0,8	60 ± 0,8	< 0,001
Änderung in %	-14,6 ± 1,3	0,5 ± 1,3	< 0,001
Knochen-spezifische alkalische Phosphatase (ng/ml)			
Beginn	23,3	24,2	0,94
Woche 26	15,6	22,6	< 0,001
Änderung in %	- 35,1	- 4,0	< 0,001