

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Girndt

**Der Einfluss von Knochenstoffwechselfparametern auf die Mortalität
und Hospitalisation von Hämodialysepatienten des KfH
Nierenzentrum Halle (Saale)**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg

von Anne Scheer
geboren am 27.01.1982 in Schweinfurt

Betreuer: Dr. med. R. Fiedler

Gutachter: 1. Prof. Dr. M. Girndt
2. Prof. Dr. P. Jehle
3. Prof. Dr. W. Samtleben, München

Meinen Eltern

RERERAT UND BIBLIOGRAPHISCHE DARSTELLUNG

Eine wesentliche Folgeerkrankung der chronischen Niereninsuffizienz ist die Störung des Knochen- und Mineralstoffwechsels, die als renale Osteopathie bezeichnet wird. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass diese Veränderung im Mineralhaushalt eine entscheidende Rolle insbesondere bei der extraossären kardiovaskulären Kalzifizierung spielt. Daher war das Ziel unserer retrospektiven Untersuchung, ob die Serumkonzentrationen der Knochenstoffwechselfparameter Kalzium, Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt, Parathormon, 1,25-(OH)₂-Vitamin D und 25-OH-Vitamin D die Mortalität und Hospitalisation von Dialysepatienten beeinflusst.

Es wurden die Daten von 324 Hämodialysepatienten des KfH Nierenzentrums Halle analysiert, die über einen Zeitraum von 36 Monaten nach Aufnahme ins chronische Dialyseprogramm beobachtet wurden. Bei diesen Patienten erfolgte eine gleichmäßige Gruppierung anhand der errechneten Mittelwerte der oben genannten Parameter. Die prognostische Bedeutung der Parameter auf Mortalität und Hospitalisation wurde mittels Cox-Regression und Mittelwertanalyse getestet.

Dialysepatienten mit niedrigen Kalziumwerten ($p < 0.01$), erheblichen ($> 10\%$) Kalziumschwankungen ($p < 0.01$) oder einem 25-OH-Vitamin D- Defizit ($p < 0.05$) hatten ein erhöhtes Risiko stationär behandelt zu werden und zu versterben. Für Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt, Parathormon und 1,25-(OH)₂-Vitamin D dagegen ergab sich kein signifikanter Einfluss auf das Überleben und die Hospitalisation.

Wir schlussfolgern deshalb, dass schwankende Kalziumkonzentrationen und Vitamin D- Mangel für die Praxis eine weitaus größere Bedeutung für die Mortalität und die Hospitalisierung von Dialysepatienten besitzen als Veränderungen der Serumspiegel von Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt, Parathormon und 1,25-(OH)₂-Vitamin D. Daher sollten insbesondere hohe Dosen kalziumhaltiger Phosphatbinder vermieden und bei laborchemisch bestätigtem 25-OH-Vitamin D- Defizit Cholecalciferol verordnet werden.

Scheer, Anne: Der Einfluss von Knochenstoffwechselfparametern auf die Mortalität und Hospitalisation von Hämodialysepatienten des KfH Nierenzentrum Halle (Saale) Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 51 Seiten, 2010

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Knochenstoffwechsel	2
1.1.1 „Remodelling“	2
1.1.2 Kalzium-Phosphat-Homöostase	3
1.1.3 Parathormon: Synthese und Wirkungsweise	4
1.1.4 Vitamin D: Synthese und Wirkungsweise	5
1.1.5 FGF-23: Synthese und Wirkungsweise	6
1.2 Knochenstoffwechsel bei chronischer Niereninsuffizienz	7
1.2.1 Renale Osteopathie	7
1.2.2 Folgen des gestörten Mineralstoffwechsels	14
1.3 Guidelines	16
1.4 Fragestellung	18
2 Patienten und Methodik.....	19
2.1 Patienten.....	19
2.2 Erhebung der Daten.....	21
2.3 Patientengruppierung.....	22
2.4 Statistische Auswertung.....	25
3 Ergebnisse	26
3.1 Todesursachen und Hospitalisation	26
3.2 Einfluss der erfassten Parameter auf die Mortalität und die Hospitalisation.	26
3.2.1 Kalzium	26
3.2.2 Phosphat	29
3.2.3 Kalzium-Phosphat-Produkt	31
3.2.4 Parathormon	33
3.2.5 1,25-(OH) ₂ -Vitamin D	35
3.2.6 25-OH-Vitamin D	36

4 Diskussion und Schlussfolgerung	39
4.1 Knochenstoffwechselfparameter und deren Einfluss auf die Mortalität	39
4.2 Knochenstoffwechselfparameter und deren Einfluss auf die Hospitalisation..	43
4.3 Schlussfolgerungen	45
5 Zusammenfassung	47
6 Literaturverzeichnis	48
7 Thesen	51
8 Lebenslauf	
9 Selbständigkeitserklärung	
10 Danksagung	

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AP	Alkalische Phosphatase
BAP	Bone Alkaline Phosphatase
BFR	Bone Formation Rate
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
CaSR	Calcium sensing receptor
CRP	C- reaktives Protein
CVD	Cardiovascular disease
D-COR	Dialysis Clinical Outcome Revisited
FGF-23	Fibroblast Growth Factor- 23
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HD	Hämodialyse
HIV	Humanes Immundefizienz- Virus
IGF	Insulin Like Growth Factor
kDa	Kilodalton
KHK	Koronare Herzkrankheit
mRNA	messenger Ribonucleid Acid
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PICP	Prokollagen-Typ I- C-terminales Propeptid
PTH	Parathormon
RANK	Receptor Activator of NF- κ B
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
TRAP	Tartrat-resistente saure Phosphatase
VDR	Vitamin D- Rezeptor

1 EINLEITUNG

Chronische Nierenerkrankungen sind ein weltweites, volksgesundheitliches Problem mit steigender Inzidenz und Prävalenz, erhöhter Mortalitätsrate und hohen Kosten. Die steigenden Inzidenzen und Prävalenzen lassen sich nicht zuletzt auf den gravierenden Anstieg des Diabetes mellitus (insbesondere Typ 2) zurückführen. Die diabetische Nephropathie zeigt beim Typ 2- Diabetiker einen Anteil von 24% und beim Typ I- Diabetiker 4% unter den terminal Niereninsuffizienten [1].

Die Folgen von chronischen Nierenerkrankungen beinhalten nicht allein das Fortschreiten zur Dialysepflicht, sondern ziehen auch Sekundärkomplikationen auf Grund der eingeschränkten Nierenfunktion nach sich. Solche Folgeerkrankungen (renale Osteopathie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Anämie) rücken gerade deshalb immer weiter in den Blickpunkt des Interesses, da die Lebenserwartung terminal niereninsuffizienter Patienten durch diese erheblich limitiert wird [2].

1.1 Knochenstoffwechsel

1.1.1 „Remodelling“

Die Knochenstoffwechselverhältnisse bei chronischen Nierenerkrankungen weichen stark von denen unter normalen Bedingungen ab.

Der gesunde Knochen unterliegt einem ständigen Umbau („Remodelling“). Das Remodelling lässt sich in vier Phasen gliedern: Ruhephase, Formationsphase, Umbauphase und Resorptionsphase. Es handelt sich um einen kontinuierlichen, gekoppelten Prozess, bei dem ein Gleichgewicht zwischen Knochenauf- und abbau besteht. Der Knochenaufbau ist Aufgabe der Osteoblasten, welche zuständig sind für die Produktion der Knochenmatrix, bestehend aus Kollagen und Grundsubstanz. Der Knochenabbau unterliegt den mehrkernigen Osteoklasten, die vor allem an der verkalkten Knochenoberfläche und in den von ihnen durch Resorption erzeugten Lakunen zu finden sind. Im Blut lassen sich Knochenmarker sowohl für den Knochenanbau als auch -abbau bestimmen. Für den Knochenanbau ist bei Dialysepatienten die Bestimmung der Alkalischen Phosphatase (AP) bzw. des ossären Isoenzym, Bone alkaline phosphatase (BAP), am besten geeignet. Auch Osteocalcin und Prokollagen- Typ I- C- terminales Propeptid (PICP) dienen als Formationsindikatoren.

Zur Erkennung des Knochenabbaus hingegen bedient man sich der Messung der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP) und einiger Abbauprodukte des Knochenkollagens.

Einige andere potentielle Marker, mit denen man Aussagen über den Knochenstoffwechsel treffen kann, sind beispielsweise die von Osteoblasten sezernierten Glycoproteine Osteopontin und Osteonektin. Beide Proteine binden an Hydroxylapatit und stoßen die Mineralisation des Knochens an.

Aus den Osteoklasten stammend und damit dem Knochenabbau dienend, lassen sich die Protease Cathepsin sowie die Nitritoxidase nachweisen [3-4].

Es findet immer nur an den Orten ein Knochenaufbau statt, an denen zuvor eine Knochenresorption stattgefunden hat. Die Balance dieses Vorgangs wird durch mehrere Faktoren beeinflusst. Neben den genetischen Faktoren spielen Alter, Geschlecht, hormonelle Stoffwechsellage und die Elektrolythomöostase eine wesentliche Rolle [4-6].

1.1.2 Kalzium-Phosphat- Homöostase

Hinsichtlich der Elektrolyte spielt insbesondere die Kalziumhomöostase, erzeugt durch ein Zusammenspiel von ionisiertem Kalzium, Phosphat, Parathormon (PTH) und aktivem Vitamin D (Calcitriol), eine entscheidende Rolle in der Regulation des Knochenstoffwechsels.

Die Hauptmenge des Kalziums und ein beträchtlicher Anteil des Phosphats liegen als Hydroxylapatit, der mineralisierten Komponente des Knochens, vor [6].

Phosphat ist zudem in hohen Konzentrationen intrazellulär vorhanden. Innerhalb des Plasmas zirkulieren sowohl Kalzium als auch Phosphat in unterschiedlichen Formen. Ca. 40 % des Plasmakalziums ist an Albumin gebunden, 15 % bildet mit Citrat, Sulfat oder Phosphat lösliche Komplexe und 45 % liegt in ionisierter Form vor. Phosphat hingegen findet sich in Form von Phospholipiden, Phosphatestern und anorganischem Phosphat im Plasma. Der anorganische Teil ist vollständig ionisiert. Obwohl nur ein geringer Teil des Gesamtkörperkalziums und -phosphats im Plasma vorzufinden ist, stehen diese Konzentrationen unter strenger hormoneller Kontrolle. Diese Kontrolle unterliegt vor allem dem Zusammenspiel der Hormone PTH und Calcitriol, welche eine intestinale Absorption, Knochenneubildung und Knochenresorption, renale Reabsorption oder Exkretion veranlassen können. Neben diesen beiden Botenstoffen leisten noch weitere Faktoren, wie z.B. Fibroblast Growth Factor (FGF)-23, Calcitonin, Östrogene, Osteoprotegerin, Insulin-like Growth Factor (IGF)- Bindungsproteine einen Beitrag zur hormonellen Regulation.

Da im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz die Hormone PTH, Vitamin D und FGF-23 die hauptverantwortlichen Stellgrößen für die Entwicklung von Veränderungen im Knochenstoffwechsel sind und zur Initiierung der renalen Osteopathie führen, soll im Folgenden auf diese Mediatoren eingegangen werden. Beim Gesunden führt PTH im Plasma zu einer Kalziumerhöhung und einer Phosphatabnahme, Vitamin D bewirkt gleichzeitig eine Kalzium- und Phosphatresorption, wohingegen FGF-23 die renale Phosphatrückresorption und die Vitamin D- Synthese hemmt [7-10].

1.1.3 PTH: Synthese und Wirkungsweise

Das PTH ist neben dem 1,25-(OH)₂-Vitamin D das wesentliche Hormon, welches die Kalzium- Phosphat- Homöostase steuert. Es wird in den Hauptzellen der Nebenschilddrüse gebildet und als intaktes Hormon pulsatil freigesetzt.

Die Freisetzung unterliegt komplexen Mechanismen. Deren Ziel ist es, die extrazelluläre Kalziumkonzentration in einem engen Rahmen zu halten. Der Hauptfaktor, der für die Regulation des PTH verantwortlich ist, ist die Konzentration des ionisierten Kalziums im Plasma selbst. Über extrem sensitive Kalziumrezeptoren („Calcium-sensing-receptors“), die sich an der Oberfläche der Nebenschilddrüsenzellen befinden, können schon geringste Veränderungen der extrazellulären Kalziumkonzentration wahrgenommen werden. Eine Hypokalzämie führt unverzüglich zu einer verminderten Aktivität dieser Rezeptoren und konsekutiv zu einer vermehrten PTH- Sekretion, das Hormon liegt hier präformiert in zytoplasmatischen Granula vor. Falls eine Hypokalzämie länger (Stunden bis Tage) andauert, führt das zu einer Modulation auf der Ebene des PTH- Gens, indem es zu einer Steigerung der Transkription des pre-pro-PTH- Gens kommt, was wiederum zu einer vermehrten Synthese und Sekretion führt. Im Falle einer verminderten Kalziumkonzentration über Wochen bis Monate reagiert die Nebenschilddrüse mit einer Zellhyperplasie und -proliferation [11].

Studien haben ergeben, dass das Phosphat selbst, unabhängig von Änderungen der Kalziumkonzentration oder vom Vitamin D, die PTH-mRNA- Synthese stimulieren kann. Zusätzlich kann das Phosphat direkt die Zellproliferation in der Nebenschilddrüse verstärken. Hohe Phosphatspiegel erhöhen die PTH- Synthese auf posttranskriptionellem Niveau, indem sie die Stabilisierung der PTH-mRNA verstärken. Niedrige Phosphatspiegel hingegen destabilisieren die mRNA [11-12].

Auch zwischen PTH und dem aktiven Vitamin D bestehen enge Wechselwirkungen. Nebenschilddrüsenzellen besitzen Vitamin D- Rezeptoren, die auf die Transkription des PTH- Gens wirken. Calcitriol unterdrückt die Expression des PTH- Gens und somit die PTH-Synthese, indem es an diesen Rezeptor bindet. Hingegen fördert eine Abnahme des Calcitriols die Synthese von PTH und steigert die Bildung von PTH-mRNA [12]. Auch die Anzahl der Vitamin D- Rezeptoren in der Nebenschilddrüse und die Höhe der aktiven Vitamin D- Konzentration entscheiden, ob es zu einer PTH- Genexpression kommt oder nicht. Falls die Konzentration an 1,25-(OH)₂-Vitamin D gering ist, kommt es folglich zur Abnahme der Rezeptorendichte. Daraus resultiert

eine vermehrte Expression und ein Anstieg der PTH- Konzentration. Die Zellproliferation in der Nebenschilddrüse wird durch aktives Vitamin D verhindert [12]. Die Wirkungen des PTH auf die Kalzium- Phosphat- Homöostase werden über den PTH- Rezeptor, einen G-Protein gekoppelten Rezeptor, der vor allem im Knochen (Osteoblasten) und in der Niere (Tubuluszellen) exprimiert wird, vermittelt. Es kommt zu einer Aktivierung der Adenylatzyklase, was die Bildung von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) nach sich zieht.

Am Knochen, der das größte Kalziumreservoir darstellt, kann PTH Kalzium über eine gesteigerte Knochenresorption, die durch Osteoblasten an Osteoklasten vermittelt wird, freisetzen [13].

An der Niere führt das PTH zur Kalziumreabsorption, auf das Phosphat hingegen hat PTH einen gegensätzlichen Effekt. Es senkt die Phosphatkonzentration, indem sowohl im proximalen als auch im distalen Tubulus die Reabsorption verhindert wird. Zugleich stimuliert das PTH die Synthese der 1-alpha-Hydroxylase im proximalen Tubulus und damit die Umwandlung von Calcidiol in das aktive Calcitriol. Außerdem vermindert PTH die Aktivität der 24-Hydroxylase. Dieses Enzym stellt einen Selbstschutz für die Deaktivierung von Calcitriol dar, weil Calcitriol es eigenständig stimuliert [13].

1.1.4 Vitamin D: Synthese und Wirkungsweise

Vitamin D ist ein Steroidhormon, das auf zwei Wegen entstehen kann. Entweder wird es als Vorläuferhormon mit der Nahrung aufgenommen oder endogen in der Haut unter dem Einfluss von UV- Licht aus 7- Dehydrocholesterol nichtenzymatisch synthetisiert. Der endogen hergestellte Teil ist der weitaus größere. Da es sich sowohl bei dem mit der Nahrung aufgenommenen als auch bei dem endogen synthetisierten Vitamin D noch um eine biologisch inaktive Vorstufe handelt, kommt es zu anschließenden Modifikationen. Zunächst wird die Vitamin D- Vorstufe über das entsprechende Bindungsprotein in die Leber transportiert, wo dann das inaktive Vorläuferhormon 25-OH-Vitamin D (Calcidiol) durch die in der Leber stattfindende 25-Hydroxylierung entsteht. Zugleich stellt Calcidiol die Speicherform des Vitamin D dar. Dieses kann bei Bedarf in der Niere mit Hilfe der 1-alpha-Hydroxylase zum 1,25-(OH)₂-Vitamin D (Calcitriol) hydroxyliert werden, welches dann die bioaktiven Wirkungen im Organismus verursacht.

Die Plasmakonzentration von Calcitriol hängt sowohl von der Verfügbarkeit des Calcidiols ab, als auch von der Aktivität des renalen Enzyms. Die 1-alpha-Hydroxylase wird im Wesentlichen durch das PTH und die Konzentrationen von Phosphat und Calcitriol im Plasma reguliert. Erhöhte PTH- Ausschüttung und Hypophosphatämie stimulieren das Enzym und verstärken die Produktion von Calcitriol. Neben dieser Regulation auf enzymatischer Ebene kann die Vitamin D- Wirkung auch noch durch die Anzahl der an der Zelloberfläche befindlichen Vitamin D- Rezeptoren bestimmt werden.

Seine Wirkung zeigt das lipophile Calcitriol über die Bindung an intrazelluläre Rezeptoren in den Zielzellen und die daran anschließende Veränderung der Gentranskription. Es bindet an einen Vitamin D- Rezeptor, der zur Klasse II der Steroidrezeptoren gehört. Die Hauptfunktionen dieses Rezeptors sind die Differenzierung der Enterozyten und die Förderung der intestinalen Kalziumabsorption, die Stimulation der Phosphatabsorption, die Inhibition der PTH- Synthese in der Nebenschilddrüse, die Osteoblastenaktivierung und die Hemmung der PTH- induzierten Osteoklastenaktivierung bzw. Knochenresorption. Somit ist sichergestellt, dass Calcitriol einen entscheidenden Beitrag zur Konstanthaltung der Kalzium- und Phosphatkonzentrationen im Serum leistet, indem es die Mineralisation des neugebildeten Knochens ermöglicht [14-16].

1.1.5 FGF-23: Synthese und Wirkungsweise

FGF-23 ist ein zirkulierendes Peptidhormon, das zur Familie der Wachstumsfaktoren gehört. Der primäre Syntheseort ist der Osteoblast. Zusätzlich wird FGF-23 im Thymus, den Lymphknoten und dem Gehirn exprimiert. Das Gen für FGF-23 ist auf Chromosom 12p kodiert. FGF- 23 besteht aus 251 Aminosäuren. Beim Abbau wird er zwischen Aminosäure 179 und 180 gespalten. Das Molekulargewicht liegt bei 30 kDa. Seine Signaltransduktion vermittelt der Wachstumsfaktor über Thyrosinkinase-Rezeptoren (FGFR) an den jeweiligen Zielzellen. Hauptzielorgan ist die Niere und dort der proximale Tubulus. Einerseits inhibiert FGF-23, ähnlich dem PTH, den Natrium-Phosphat- Kotransporter Typ IIa im proximalen Tubulus und kann somit die Phosphatrückresorption verhindern. Dies äußert sich in einer Phosphaturie. Andererseits verhält sich FGF-23 dem PTH entgegengesetzt, indem er die 1-alpha-Hydroxylase hemmt und so zu sinkenden Vitamin D- Spiegel führt. Der Einfluss des FGF-23 auf den Phosphatstoffwechsel zeigt sich in vielerlei Hinsicht. So entwickeln

sich auf längere Sicht, resultierend aus den oben erwähnten Pathomechanismen, Hypophosphatämie, verminderte Calcitriolsynthese und Hyperparathyreoidismus. Desweiteren hat FGF-23 eine protektive Komponente, indem er, auf bisher noch nicht vollständig geklärte Weise, der Weichteilverkalkung entgegensteuert. Zusammenfassend löst der Wachstumsfaktor sowohl direkt (Hemmung der tubulären Phosphatreabsorption) als auch indirekt (herabgesetzte Calcitriolsynthese) eine phosphatsenkende Wirkung aus. Die Durchschnittskonzentration von zirkulierendem FGF-23 beim Gesunden liegt bei 30 ng/l. Auffällig ist die Veränderung der Konzentration im Rahmen einer chronischen Niereninsuffizienz. Bereits mit Beginn der Insuffizienz finden sich deutliche Konzentrationsanstiege im Serum- teilweise renal retiniert, jedoch auch vermehrt produziert. Der Stimulus für die ansteigenden FGF-23- Konzentrationen im Verlauf der chronischen Niereninsuffizienz ist bis dato noch nicht hinreichend geklärt. Gesichert ist jedoch, dass Anstiege des Serumphosphats eine Triggerfunktion haben. Bis zu einer Clearance von ca. 30 ml/min kann das Serumphosphat mit Hilfe dieser durch FGF-23 hervorgerufenen Gegenregulationsmechanismen im Normbereich gehalten werden. Mit Fortschreiten der Niereninsuffizienz kommt es zur Dekompensation dieser Mechanismen und resultierend zu einer Hyperphosphatämie.

Erwähnenswert ist noch die wechselseitige Beeinflussung von FGF-23 und der Vitamin D- Therapie. So kommt es unter der Gabe von Vitamin D zu deutlichen FGF-23- Anstiegen [4,17-18].

1.2 Knochenstoffwechsel bei chronischer Niereninsuffizienz

1.2.1 Renale Osteopathie

Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels stellen ein bedeutendes Problem bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz dar. Die meisten Knochenstoffwechselerkrankungen lassen sich durch eine Störung der Balance zwischen Knochenformation und -resorption charakterisieren. Infolge der chronischen Niereninsuffizienz stehen als osteokatabole Faktoren der Vitamin D- Mangel, der sekundäre Hyperparathyreoidismus, die Hyperphosphatämie bei gleichzeitiger Hypokalzämie und die metabolische Azidose im Vordergrund.

Bei einer beginnenden Niereninsuffizienz ist es jedoch noch möglich, dass sowohl die Phosphat- als auch die Kalziumkonzentration im Serum konstant bleiben, indem einerseits der eben beschriebene Wirkmechanismus des FGF-23 zum Tragen kommt und die Nebenschilddrüse andererseits durch eine erhöhte Sekretion von PTH entgegensteuert, die zu einer erhöhten Phosphatausscheidung und Kalziumrückresorption aus dem Primärharn führt. Bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion und einem Abnehmen der glomerulären Filtrationsrate < 30 ml/min können diese kompensatorischen Mechanismen allerdings nicht mehr standhalten und es kommt zur Hyperphosphatämie [4,6,19]. Durch die oben erwähnten Einflüsse des erhöhten Phosphats auf der Genebene des PTH wird das Fortschreiten des Hyperparathyreodismus zusätzlich aggraviert. Der resultierende Anstieg des Kalzium-Phosphat-Produkts unterstützt die Hypokalzämie, da dem Blut weiteres Kalzium durch Bildung von Kalzium-Phosphat-Komplexen entzogen wird [19]. Diese Veränderungen tragen als Hauptfaktoren zur Entstehung der renalen Osteopathie bei. Unter diesem Begriff werden sämtliche mit der chronischen Niereninsuffizienz assoziierten Skelettsymptome und Störungen des Mineralstoffwechsels zusammengefasst. Es handelt sich um eine multifaktorielle Störung des Remodellings [5].

Histologisch lässt sich die renale Osteopathie nach Hruska in 5 verschiedene Formen gliedern: Osteitis fibrosa, Osteomalazie, gemischte Knochenstörung („mixed bone disease“), milde Knochenstörung („mild bone disease“) und adynamie Knochenkrankung.

Bis heute ist die Knochenbiopsie Goldstandard in der Diagnostik der renalen Osteopathie. Biochemische Laboruntersuchungen und andere nichtinvasive Verfahren müssen stets mit dieser Methode in Vergleich gesetzt werden. Nachteile der Knochenbiopsie sind das invasive Vorgehen, das die Zustimmung des Patienten erfordert sowie die Beschränkung auf den Beckenkamm und die Kosten bei der Durchführung der Biopsie mittels der neuerdings empfohlenen Knochenfräse [20].

Beim renalen Hyperparathyreoidismus ist neben der Knochenbiopsie am besten die Bestimmung des intakten PTH geeignet, um dessen Schwere bei Dialysepatienten beurteilen zu können. Da das Knochengewebe sehr unterschiedlich auf PTH reagiert, empfiehlt es sich zusätzlich einen Osteoblastenmarker zu bestimmen. Besonderes Augenmerk gilt hierbei der Bestimmung der alkalischen Phosphatase

bzw. deren knochenspezifischer Isoform (BAP). In Einzelfällen kann auch die Bestimmung eines Osteoklastenmarkers zum Tragen kommen (z.B. TRAP), um eine Differenzierung des Knochenstoffwechsels zu ermöglichen [21].

Osteitis fibrosa

Die Osteitis fibrosa, welche als die klassische Form der renalen Osteopathie gilt, ist die Folge eines stets konstant ausgeprägten sekundären Hyperparathyreoidismus (PTH- Spiegel > 5fach erhöht). In den Entwicklungsländern ist ihre Prävalenz immer noch am höchsten von allen Formen der renalen Osteopathie, wohingegen in den westlichen Industrieländern das Vorkommen durch die meist überdurchschnittlich hohe Supplementation von aktiven Vitamin D- Metaboliten und kalziumhaltigen Phosphatbindern stetig abgenommen hat [12,14,22].

Die kontinuierlich hohen PTH- Spiegel fördern die Markfibrose durch die aktivierende Wirkung auf die Fibroblastogenese. Außerdem findet ein gesteigertes Remodelling primär durch eine vermehrte Resorption statt, welche durch die PTH- induzierte Zunahme der Zellzahl der Osteoklasten und deren Aktivität zustande kommt. Der nachfolgend resultierende Knochenaufbau beruht auf einer gesteigerten Aktivität der Osteoblasten, die allerdings durch den Kalzium- und Vitamin D- Mangel wenig mineralisiertes Osteoid und damit einen unreifen, nicht- lamellären Knochen produzieren [5,20,23]. Konsekutiv entsteht ein Knochen, welcher wesentlich poröser und weniger belastungsfähig ist als ein reifer, lamellärer Knochen. Somit wird das Auftreten von Mikrofrakturen begünstigt. Der Focus dieses abnormalen Remodellings liegt meist an den kortikalen Osteonen der langen Röhrenknochen.

Klinisch zeigen sich im Anfangsstadium kaum Auffälligkeiten. Erst nach Fortschreiten der Erkrankung finden sich Symptome infolge der massiven ossären Umbauprozesse, welche sich vor allem in Knochenschmerzen und Spontanfrakturen äußern [5,14].

Milde Knochenerkrankung

Die ersten Veränderungen in der Frühphase der Osteitis fibrosa werden unter dem Begriff „milde Knochenerkrankung“ zusammengefasst und zeigen sich in einer erhöhten Knochenformationsrate (BFR) und einer Dickenzunahme des Osteoids.

Osteomalazie

Die Prävalenz dieser speziellen Form der renalen Osteopathie hat in den letzten Jahren in den westlichen Ländern abgenommen [24], bleibt jedoch dennoch im Blickpunkt des Interesses. Die Häufigkeit (isolierter) osteomalazischer Veränderungen im Knochen bei terminal Niereninsuffizienten liegt bei ca. 5% [24]. Charakterisiert ist die Osteomalazie durch einen Mineralisationsdefekt und den gravierenden Anstieg der Osteoiddicke (nicht-mineralisierte Knochenmatrix) infolge eines erheblichen Vitamin D- Mangels. Inwieweit der Grad des Cholecalciferolmangels in der Niereninsuffizienz die Entstehung einer osteomalazischen Komponente beeinflusst, bleibt unklar [5,24,25].

Das klinische Bild der Osteomalazie zeigt sich in Knochenverformungen, diffusen Knochenschmerzen, Anfälligkeit für Frakturen, Muskelschwäche und Gangstörungen. Diese Form der renalen Osteodystrophie zeigt sich refraktär in der Behandlung mit Vitamin D- Steroiden [23].

Gemischte Knochenerkrankung

Bei dieser Form liegen gleichzeitig sowohl eine Osteitis fibrosa als auch eine Osteomalazie vor [23].

Adyname Knochenerkrankung

Die adyname Knochenerkrankung ist das Gegenstück der Osteitis fibrosa. Der Prozentsatz der nierenkranken Patienten, die an dieser Erkrankung leiden, hat in den letzten Jahren zugenommen. Am häufigsten findet sich diese Form der renalen Osteopathie bei terminal niereninsuffizienten Patienten, die keinen sekundären Hyperparathyreoidismus vorweisen ($PTH < 100 \text{ pg/ml}$). Der exakte Pathomechanismus ist nicht geklärt. Während früher die Aluminiumüberladung (Dialysat, aluminiumhaltige Phosphatbinder) für die Entstehung einer adynamen Knochenerkrankung verantwortlich war, werden heute folgende Faktoren diskutiert: „Übertherapie“ mit Kalzium und / oder Vitamin D, Zustand nach Parathyreoidektomie, fortgeschrittenes Alter, Diabetes mellitus, Glucocorticoidtherapie, Peritonealdialyse, prolongierte Hypophosphatämie [23].

Im Vordergrund stehen hier die niedrige Knochenformationsrate („low turnover“) sowie die reduzierte Zellzahl an Osteoblasten und eine normale oder reduzierte Anzahl von Osteoklasten im Knochen. Im Gegensatz zur Osteomalazie verläuft die

Mineralisation jedoch relativ normal, so dass es keinesfalls zu einer Zunahme der Osteoiddicke kommt [5,23]. Klinisch charakterisiert sind die Patienten durch eine Hyperkalzämie und abnehmende Spiegel an PTH und der alkalischen Phosphatase [26]. Als weitere klinische Merkmale finden sich Knochenschmerzen und eine erhöhte Frakturrate. Die Mortalitätsrate dieser Form der renalen Osteopathie ist führend.

Therapie

Die therapeutischen Möglichkeiten der renalen Osteopathie haben in den letzten Jahren einen bedeutenden Fortschritt erzielt. Es lässt sich allerdings kein „Therapie-Grundrezept“ für alle genannten Formen erstellen. Vielmehr muss bei den einzelnen Formen stark in der Therapie unterschieden werden.

Ziel aller Therapieverfahren ist es, sowohl die Entstehung einer renalen Osteopathie als auch eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen zu verhindern, um insbesondere ebenso die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu senken.

Hierzu bedarf es einer strengen Kontrolle der Serumkalzium- und Serumphosphatkonzentration. Gegenwärtig existieren folgende therapeutischen Möglichkeiten: Kalzिमimetika, Vitamin D- Analoga, kalziumhaltige und kalziumfreie Phosphatbinder, diätetische Phosphatrestriktion und die Parathyreoidektomie als Ultima ratio. Azidoseausgleich und die Veränderung des Dialysatkalziums können die Therapieoptionen unterstützen.

Entscheidend ist bei allen Therapieformen der frühe Beginn. Neue Studien zeigen, dass man beispielsweise durch rechtzeitige ($GFR < 50 \text{ ml/min}$) Gabe von Vitamin D-Vorstufen (Cholecalciferol) die Entstehung eines sekundären Hyperparathyreoidismus verhindern kann [27]. Ein normaler Kalziumspiegel ist dabei anzusteuern, um einer übermäßigen Sekretion von PTH vorzubeugen bzw. diese zu unterdrücken [5,28]. Allerdings ist bei der Therapie des Hyperparathyreoidismus mit Vitamin D- Präparaten darauf zu achten, dass das Serumphosphat in seinen Grenzen gehalten wird. Sowohl ein erhöhtes Kalzium als auch ein erhöhtes Phosphat würden zum Anstieg des Kalzium-Phosphat-Produkts führen und damit die Entstehung von extraossären Verkalkungen in Weichteilen und Gefäßen begünstigen. Da es bei Dialysepatienten nicht selten unter der Therapie von Vitamin D zu Hyperkalzämien, welche limitierend für die Vitamin D- Therapie sind, und

Hyperphosphatämien kommt, wurden "nicht-hyperkalzämisch" wirkende Vitamin D-Analoga (z.B. Paricalcitol, Doxercalciferol und Maxacalcitol) entwickelt.

Diese Analoga zeigen eine ähnliche Aktivität hinsichtlich der Suppression der Nebenschilddrüse, indem sie die PTH- Sekretion verhindern. Sie besitzen aber ein wesentlich geringeres Potential, eine Hyperkalzämie auszulösen. Somit wird die Toxizität durch intestinale Absorption von Kalzium und Phosphat, welche unter natürlichen Vitamin D- Gaben entstehen würde, verhindert. Abgesehen von der sich entwickelnden Hyperkalzämie gibt es unter den Dialysepatienten auch solche, die einfach nicht auf eine Calcitrioltherapie ansprechen [22].

Die Selektivität der genannten Vitamin D- Analoga beruht auf den unterschiedlichsten Mechanismen. So reguliert beispielsweise das Analogon Paricalcitol (19-nor-1,25-(OH)₂-Vitamin D₂) den intestinalen Vitamin D- Rezeptor (VDR) nach unten, möglicherweise durch Unterdrückung der endogenen Synthese von Cholecalciferol. Weitere Analoga, z.B. Maxacalcitol (22-oxa-Calcitriol), nehmen Einfluss auf die Affinität des Vitamin D- Bindungsproteins oder des VDR [28,24,42].

Zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus finden sich neben der Vitamin D- Therapie weitere Optionen.

In der letzten Zeit sind insbesondere die Kalzिमimetika (z.B. Cinacalcet) in den Blickpunkt des Interesses gekommen. Bei dieser Stoffklasse handelt es sich um synthetische, organische Verbindungen, die die Signaltransduktion des kalziumsensitiven Rezeptors (CaSR) modifizieren. Der CaSR ist ein G- Proteingekoppelter Rezeptor, dessen Signaltransduktion in erster Linie durch extrazelluläre Kalziumionen moduliert wird. Kalzिमimetika bewirken eine allosterische Transformation dieser Rezeptoren und verstärken die Sensitivität dieser gegenüber extrazellulären Kalziumionen. Unter einer Kalzिमimetika- Therapie wird daher bei gleicher Kalziumkonzentration die PTH- Sekretion und -Synthese stärker gehemmt als bei einer Behandlung ohne Kalzिमimetika. Der Kalzium- Sollwert wird somit nach unten korrigiert. Experimentelle Tierstudien belegen, dass diese Stoffklasse in der Lage ist, eine Hyperplasie und Proliferation von Nebenschilddrüsenzellen zu verhindern oder gar reversibel zu machen [19]. Vor allem Patienten mit ausgeprägtem sekundärem Hyperparathyreoidismus und gesteigerter Neigung zu Hyperphosphatämie und / oder Hyperkalzämie profitieren von dieser neuen Therapieoption [19]. An Nebenwirkungen können Übelkeit und Erbrechen (~ 20 %) sowie eine Hypokalzämie (~ 5 %) in Abhängigkeit von der gegebenen Dosis

auftreten, im Allgemeinen ist das Präparat aber gut verträglich. Kalziummimetika sind ebenso wie aktives Vitamin D in der Therapie der adynamen Knochenerkrankung nicht erlaubt [19].

Eine weitere Möglichkeit, die Hyperphosphatämie zu senken, ist die regelmäßige Einnahme von Phosphatbindern. Allerdings müssen hierbei mitunter die Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel in Betracht gezogen werden. Nicht selten führen insbesondere kalziumhaltige Phosphatbinder, z.B. Kalziumacetat oder Kalziumkarbonat, in hoher Dosierung zu einer Hyperkalzämie und damit verbundenen extraossären Verkalkungen. Da es sich bei den genannten vor allem um Weichteil- und Gefäßverkalkungen handelt, steigt das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Das Risiko ist vor allem bei Patienten mit adynamer Knochenerkrankung erhöht, da hier der Knochen gar keine oder nur eine sehr geringe Fähigkeit besitzt, als Kalziumpuffer zu dienen [6,19,28].

Seit Jahren ist bekannt, dass Aluminium, das im Dialysat (vor dem Einsatz der reversen Osmose zur Wasseraufbereitung), in aluminium- enthaltenden Phosphatbindern und in Antazida vorkommt, den Knochen durch Hypoparathyreoidismus und Osteomalazie (Einbau von Aluminium in die Mineralisationsfront) schädigt. Eine Kurzzeittherapie mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern sollte nur noch im Falle eines stark erhöhten Phosphatspiegel nach den K/DOQI- Richtlinien erfolgen. Alternative Optionen sind einerseits kalzium- und magnesiumhaltige Phosphatbinder, die auch die Phosphatkonzentration senken können sowie andererseits die kalziumfreien Phosphatbinder Sevelamer und Lanthankarbonat [19].

Bei Sevelamer handelt es sich um ein nichtresorbierbares, kationenfreies Hydrogel, das Phosphat bindet. Gleichzeitig kann es Gallensäuren binden und hat einen senkenden Effekt sowohl auf das Lipoprotein LDL als auch auf die Harnsäurekonzentration. Wegen der CARE- Studie (Calcium Acetate Renal Evaluation, 2004) bleibt jedoch das Kalziumacetat in vielerlei Hinsicht dem Sevelamer überlegen und bleibt bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, bei denen keine Hyperkalzämie vorliegt, das Mittel der Wahl [6,19,28,30]. Neuere Daten für Sevelamer lassen aber vermuten, dass kardiovaskuläre Verkalkungen [31] und möglicherweise auch die kardiovaskuläre Mortalität reduziert werden. In der D- COR Studie, einer Drei-Jahres-Studie, in die mehr als 2.100 Patienten einbezogen waren, verglich man den Unterschied in Sterberate und Krankheitsstand bei Patienten, die

Sevelamerhydrochlorid erhielten, mit denen, die kalziumhaltige Phosphatbinder einnahmen. Die Studie zeigte, dass sich die eindrucksvollsten Behandlungserfolge mit Sevelamerhydrochlorid in zwei Patientengruppen eingestellt haben: Einerseits bei Patienten, die zwei Jahre oder länger behandelt wurden, und andererseits bei Patienten, die 65 Jahre und älter waren. In diesen beiden Gruppen weist D-COR als erste groß angelegte, prospektive und randomisierte klinische Studie bei Verabreichung von Sevelamerhydrochlorid einen Mortalitäts- oder Morbiditätsvorteil für Patienten unter Hämodialyse nach [32].

Neben Sevelamer gehört auch Lanthankarbonat zu den aluminium- und kalziumfreien Phosphatbindern. Das seltene Erden- Element Lanthan besitzt als dreiwertiges Kation sowohl im sauren als auch im basischen pH- Bereich eine hohe Affinität zu Phosphat und minimiert damit erfolgreich die intestinale Phosphatresorption. Da die Ausscheidung des bioverfügbaren und resorbierten Lanthans biliär erfolgt, ist diese auch bei dialysepflichtigen Niereninsuffizienten gewährleistet [33,34].

Trotz unterschiedlicher Therapiekombinationen lässt sich der Hyperparathyreoidismus bei einigen Patienten auf Grund der sich entwickelnden Resistenz der Nebenschilddrüse auf die Therapeutika nicht in den Griff bekommen. So ist dann bei diesen Patienten mit tertiärem (= autonom sekundärem) Hyperparathyreoidismus die Parathyreoidektomie nicht zu vermeiden [35].

1.2.2 Folgen des gestörten Mineralstoffwechsels

Die Folgen des veränderten Knochenstoffwechsels sind vielfältig, wobei besonderes Augenmerk auf die kardiovaskulären Folgen und das damit ansteigende kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko bei chronisch niereninsuffizienten Patienten gelegt werden soll.

So sind die kardiovaskulären Erkrankungen als Morbiditäts- und Mortalitätsgrund bei terminaler Niereninsuffizienz an erster Stelle zu nennen. Es besteht eine enge Korrelation zwischen der Mortalität und dem erhöhtem Phosphatspiegel sowie dem damit erhöhten Kalzium-Phosphat-Produkt. Der genaue Pathomechanismus ist allerdings noch unklar. Mehr als die Hälfte aller Todesfälle dieser Patientengruppe beruhen auf kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) [36,37]. Unter dem Begriff „CVD“ lassen sich ganz unterschiedliche Ereignisse und Prozesse zusammenfassen. So zählen Erkrankungen der Koronararterien, resultierend in Myokardinfarkt und Angina

pectoris- Beschwerden, Herzinsuffizienz, cerebrovaskuläre Erkrankungen und die periphere arterielle Verschlusskrankheit zu diesem Spektrum. Vor allem Veränderungen, die auf den veränderten Mineralstoffwechsel zurückzuführen sind, sollen hier von besonderem Interesse sein. So ist bewiesen, dass ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt die extraossären Verkalkungen (vor allem in Gefäßen und Weichteilgewebe) fördert. Die Ablagerung von Kalziumphosphat in Form von Bioapatiten ist ein Hauptmerkmal der Gefäßverkalkung und findet sich in Blutgefäßen, Myokard und Herzklappen [36,38]. Gefäßverkalkungen, speziell die der arteriellen Gefäße, sind schon seit vielen Jahren als gewöhnliche Komplikationen der chronischen Niereninsuffizienz bekannt. Feststeht, dass es zwei unterschiedliche Formen der Arterienverkalkung gibt. Die eine Form betrifft die Tunica intima der Gefäße, die andere die Tunica media, wobei letztere die vorherrschende Form sowohl bei chronischer Niereninsuffizienz als auch bei Diabetes mellitus ist.

Eine Verkalkung der Tunica intima entsteht, wenn es in dieser Gefäßwandschicht u. a. durch Ablagerungen von Fetten, Mineralien und Thrombozyten zu einer Plaquebildung (Atherosklerose) kommt. Dieser Prozess nimmt mit dem Lebensalter zu, wird daher in der Allgemeinbevölkerung häufig gefunden und ist für deren kardiovaskulären Erkrankungen verantwortlich.

Die Verkalkung der medialen Gefäßwand, auch Arteriosklerose Typ Mönckeberg genannt, ist durch eine diffuse Mineralablagerung in dieser Schicht, welche sehr reich an elastischen Fasern ist, charakterisiert und findet sich vermehrt bei Stoffwechselerkrankungen wie dem metabolischen Syndrom, Diabetes mellitus und der chronischen Niereninsuffizienz. Diese diffuse Verkalkung hat starken Einfluss auf die Morbidität und Mortalität, da sie die Versteifung der Gefäße fördert und die Gefäßcompliance reduziert. Infolge dessen kommt es zu einer Abnahme der Gefäßkapazität, resultierend im Anstieg des systolischen Blutdrucks und einer Zunahme der Pulswellengeschwindigkeit. All diese hämodynamischen Veränderungen ziehen Konsequenzen nach sich, welche sich in einer Linksherzhypertrophie und einem Anstieg des diastolischen Blutdruckwertes widerspiegeln und bei Dialysepatienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind [38,39].

Neben diesen kardiovaskulären Ereignissen spielen auch weitere Folgen des veränderten Knochenstoffwechsels eine Rolle. Als eine sehr seltene und fast ausschließlich bei dialysepflichtigen Patienten vorkommende Erkrankung ist die

Kalziphylaxie zu nennen, deren Häufigkeit in den letzten Jahren zugenommen hat [40]. Es kommt hierbei zu mikrovaskulären Kalzifizierungen und endovaskulären Fibrosen, die zu Gewebsnekrosen führen und lebensbedrohlich sein können. Gekennzeichnet ist sie durch schmerzhafte, juckende Hautläsionen, subkutane Knoten, Hautnekrosen und Ulzerationen. Dieses Krankheitsbild bringt insbesondere durch lokale und systemische Infektionen eine beträchtliche Morbidität und Mortalität mit sich. Die Pathogenese und die Risikofaktoren sind noch nicht hinreichend geklärt. Gemutmaßt wird, dass erhöhte PTH- und Phosphatlevels sowie ein Anstieg des Kalzium-Phosphat-Produkts mit der Kalziphylaxieentstehung in Verbindung gebracht werden können. Als weitere mögliche Risikofaktoren kommen weibliches Geschlecht, eine Malnutrition (erniedrigtes Serumalbumin), ein Defizit an Verkalkungsinhibitoren (Fetuin A- Mangel) sowie erhöhte CRP- Spiegel im Sinne einer chronischen Mikroinflammation in Betracht. Oftmals ist bei diesen Patienten die Parathyreoidektomie die Ultima ratio, um das Überleben der Patienten zu verbessern [40,41].

1.3 Guidelines

Die Hinweise aus der Literatur verdichten sich, dass die oben erwähnten Folgen des veränderten Knochenstoffwechsels wesentlich zur Komorbidität bei chronischer Niereninsuffizienz beitragen. Die wissenschaftlichen Fortschritte sowohl hinsichtlich der Pathogenese, als auch der Therapie bringen die Nachfrage für evidenzbasierte Guidelines, welche Leitlinien zu Diagnostik und Therapie der renalen Osteopathie speziell für die chronische Nierenerkrankung enthalten sollen, hervor. So erstellte die National Kidney Foundation (NKF) in Zusammenarbeit mit der Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) 16 evidenzbasierte Leitlinien zu dieser Thematik. Diese Guidelines stellen Empfehlungen zu folgenden Inhalten dar: Zeitliche Abstände von Bestimmungen der einzelnen für den Knochenstoffwechsel entscheidenden Parameter und deren Ziel- und Grenzwerte (Tab. 1), Untersuchungsmethoden und Auswertung der Befunde zu der mit der chronischen Nierenerkrankung assoziierten renalen Osteopathie sowie deren Untergruppen, Therapieoptionen der renalen Osteopathie und Präventionen des Fortschreitens des Vitamin D- Mangels. Ebenso finden sich Empfehlungen zur Parathyreoidektomie und

zur Erkennung und Behandlung einer metabolischen Azidose im Rahmen dieses Erkrankungsbildes [30,42].

Tabelle 1: Parameter und deren Zielwerte

Parameter	Zielwerte
Parathormon (PTH)	150 - 300 pg/ml [16,5 - 33,0 pmol/l]
Kalzium-Phosphat-Produkt (Ca x P)	< 55 mg ² /dl ² [< 4,51 mmol ² /l ²]
Phosphat	3,5 - 5,5 mg/dl [1,10 - 1,78 mmol/l]
'korrigiertes' Kalzium	8,4 - 9,5 mg/dl [2,10 - 2,37 mmol/l]

Allerdings wurden diese Leitlinien kürzlich durch die internationale Arbeitsgruppe KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) modifiziert. Die wohl wesentlichste Veränderung im Vergleich zu vorhergehenden Leitlinien ist die Beachtung von „Trends und Extremen“ anstelle von eng definierten Zielwerten. Nicht nur ein einzelner Messwert, sondern die Entwicklung eines Trends über mehrere Messungen hinweg ist ausschlaggebend für eine Therapieentscheidung. Während KDOQI für das PTH einen engen Zielkorridor von 150-300 pg/ml für das CKD-Stadium 5 angibt, sind die Angaben zur PTH-Korrektur in den KDIGO-Leitlinien sehr viel offener. So wird für Dialysepatienten ein Bereich zwischen dem zwei- und neunfachen des oberen Normalbereichs des jeweiligen Assays empfohlen, wobei die Beobachtung von Trends (sowohl ansteigende als auch abfallende Werte) aussagekräftiger sei als ein Einzelwert. Gegebenenfalls wird schon eine Therapie begonnen, obwohl die Werte noch im Zielbereich liegen [43].

1.4 Fragestellung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, folgende Fragen zu beantworten:

- Welchen Einfluss haben die Knochenstoffwechselfparameter Kalzium, Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt, Parathormon, 1,25-(OH)₂-Vitamin D und 25-OH-Vitamin D auf die Mortalität von Hämodialysepatienten?
- Welchen Einfluss haben die Knochenstoffwechselfparameter Kalzium, Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt, Parathormon, 1,25-(OH)₂-Vitamin D und 25-OH-Vitamin D auf die Hospitalisation von Hämodialysepatienten?
- Haben schwankende Kalziumwerte (Kalzium- Cycling) eine größere Aussagekraft hinsichtlich der Mortalität als stabile Kalziumwerte?

2 PATIENTEN UND METHODIK

2.1 Patienten

Es wurden die Daten von 393 ambulanten Hämodialysepatienten der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II und des Kuratoriums für Dialyse und Nierentransplantation Halle (KfH) retrospektiv erhoben. In die Studie wurden Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz aufgenommen, die sich im Zeitraum von Januar 1990 bis September 2007 einer ambulanten Hämodialyse unterzogen. Die Patienten wurden jeweils ab dem Zeitpunkt der ersten Dialyse über 36 Monate analysiert. Die durchschnittliche Beobachtungszeit lag bei 791 ± 369 Tagen. Voraussetzung zur Studienteilnahme war eine dokumentierte Dialysezeit von mindestens drei Monaten. 63 Patienten konnten dieses Kriterium nicht erfüllen, weshalb letztendlich nur 324 Studienteilnehmer zu verzeichnen waren.

Im erfassten Patientenkollektiv sind 169 männliche und 155 weibliche Patienten enthalten. Das durchschnittliche Alter des gesamten Patientenkollektivs bei Dialysebeginn betrug 61 ± 15 Jahre. Während der Beobachtung kam es zu 159 Todesfällen (Durchschnittliches Alter der Überlebenden: 56 ± 16 Jahre; der Verstorbenen: 66 ± 12 Jahre, $p < 0.001$).

Neben den Grunddiagnosen der chronischen Niereninsuffizienz wurden auch einige ausgewählte Begleiterkrankungen der Patienten erfasst. Als Grunddiagnosen der terminalen Niereninsuffizienz fanden sich in folgender Verteilung: Diabetes mellitus (diab. NP; 38%), vaskuläre Nephropathie (vaskuläre NP; 15,1%), chronische Glomerulonephritis (chron. GN; 14,5%), chronische Pyelonephritis (chron. PN; 12,6%), Zystennieren (4,6%) und sonstige Ursachen (10,8%). Bei einem kleinen Teil des Patientenkollektivs war die Grunddiagnose unklar (4,3%). (Abb. 2)

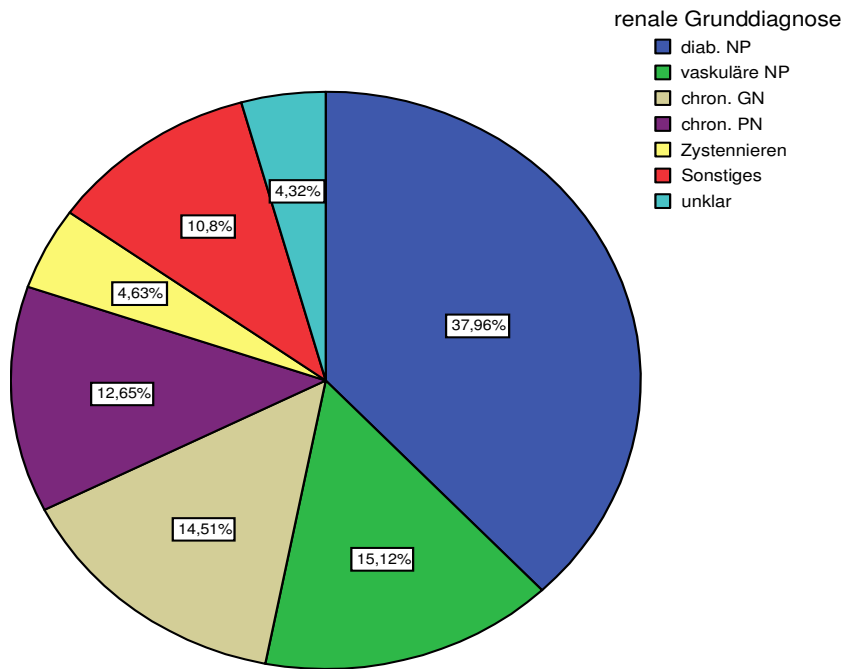


Abb. 1: Renale Grunddiagnose der terminalen Niereninsuffizienz

Folgende Begleiterkrankungen wurden aus den Krankenakten der Patienten entnommen und dokumentiert: Arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit (KHK), peripher-arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Apoplex, Diabetes mellitus, Parathyreoidektomie und chronische Infektionen (Hepatitis B/C sowie HIV).

Am häufigsten fand sich die arterielle Hypertonie, woran 228 (68,2%) der 324 Patienten erkrankt waren, gefolgt vom Diabetes mellitus mit insgesamt 153 (45,8%) Patienten. Hierbei hatten 142 (42,5 %) der 324 Patienten einen Typ 2- und 11 (3,3%) Patienten einen Typ 1- Diabetes. Ebenso häufig wie den Diabetes konnte man mit 153 (45,8%) Patienten die KHK verzeichnen. Bei 75 (22,5%) Patienten fand sich eine pAVK als Begleiterkrankung und 34 (10,2%) Patienten hatten einen Apoplex in der Vorgeschichte. Insgesamt 58 (17,4%) der 324 Patienten litten an chronischen Infektionen, wobei es sich in 36 (10,6%) Fällen um eine Hepatitis B-, in 18 (5,4%) um eine Hepatitis C- und in 4 (1,2%) Fällen um eine HIV- Infektion handelte.

Einer Parathyreoidektomie mussten sich 6 (1,8%) Patienten unterziehen (Tab. 2).

Tabelle 2: Begleiterkrankungen

Begleiterkrankungen	Anzahl der Patienten	Verteilung in %
Arterielle Hypertonie	228	68,2
Diabetes mellitus gesamt	153	45,8
Typ 1 vs. Typ 2	11 vs. 142	3,3 vs. 42,5
KHK	153	45,8
pAVK	75	22,5
Apoplex	34	10,2
Hepatitis B	36	10,6
Hepatitis C	18	5,4
HIV	4	1,2
Parathyreoidektomie	6	1,8

2.2 Erhebung der Daten

Die Daten wurden retrospektiv anhand der Krankenakten der Patienten erfasst. Neben allgemeinen Angaben zum Studienteilnehmer wie Name, Vorname, Geburtsdatum, Ursache der chronischen Niereninsuffizienz und ausgewählten Begleiterkrankungen wurden der erste Tag an der Dialyse und eine mögliche stattgefundene Transplantation dokumentiert. Außerdem wurde erfasst, wann und woran die Dialysepatienten verstarben und wie viele Hospitalisationstage die einzelnen Probanden innerhalb des Beobachtungszeitraumes hatten.

In monatlichen Abständen wurden die Konzentrationen von Kalzium und Phosphat, im vierteljährlichen Abstand die von intaktem PTH und halbjährlich die Konzentrationen von 1,25-(OH)₂-Vitamin D und 25-OH-Vitamin D aufgezeichnet.

Tabelle 3: Normwerte der untersuchten Parameter

Parameter	Normwert in SI-Einheiten (konventionell)
Kalzium	2,1 - 2,55 mmol/l (8,4 - 11,4 mg/dl)
Phosphat	0,77 - 1,55 mmol/l (2,4 - 4,8 mg/dl)
Kalzium-Phosphat-Produkt	< 4,5 mmol ² /l ² (< 55 mg ² /dl ²)
Parathormon	1,2 - 6 pmol/l (11 - 55 pg/ml)
1,25-(OH) ₂ -Vitamin D	20 - 67 ng/l (20 - 67 pg/ml)
25-OH-Vitamin D	25 - 137 nmol/l (12 - 54 ng/ml)

2.3 Patientengruppierung

Die Patienten wurden gemäß der einzelnen Parameter in entsprechende Gruppen eingeteilt (siehe unten). Die Eingruppierung erfolgte anhand der individuellen Mittelwertbildung (MW) des jeweiligen Parameters aus den Laborwerten des Beobachtungszeitraumes. Die Gruppenbildung orientierte sich an den NKF- K/DOQI-Guidelines und wurde durch das verwendete Statistikprogramm SPSS durchgeführt. Für das Kalzium (nicht-albuminkorrigiert, da das in der Praxis nicht üblich ist) wurden zwei verschiedene Gruppeneinteilungen vorgenommen, wobei durch die erste Gruppierung (Tab. 4) Terzile gebildet und in der zweiten Gruppierung (Tab. 5) Patienten untersucht wurden, bei denen eine intraindividuelle Schwankung der Kalziumwerte um mehr als 10% nach oben oder unten (Kalzium- Cycling) innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 36 Monaten (durchschnittliche Beobachtungszeit 791 ± 369 Tage) auftrat, wobei mindestens 3 Kalziumwerte dokumentiert waren. Es wurde daher kein Patient ausgeschlossen, ergo wurden alle 324 Patienten berücksichtigt.

Tabelle 4: Kalziumgruppen ($p < 0.001$ für MW)

Gruppe 1 (108 Patienten)	< 2,25 mmol/l (MW 2,15 \pm 0,77 mmol/l)
Gruppe 2 (110 Patienten)	2,25 - 2,37 mmol/l (MW 2,31 \pm 0,37 mmol/l)
Gruppe 3 (106 Patienten)	> 2,37 mmol/l (MW 2,46 \pm 0,81 mmol/l)

Tabelle 5: Kalzium- Cycling- Gruppen ($p < 0.001$ für Cycling, $p = n.s.$ für MW)

Gruppe A (29 Patienten)	> 10% Cycling (MW 2,29 \pm 0,18 mmol/l)
Gruppe B (295 Patienten)	< 10% Cycling (MW 2,30 \pm 0,14 mmol/l)

Bei der Bildung der Phosphatgruppen (Tab. 6) wurde das Gesamtkollektiv ebenfalls in Terzile geteilt. Insgesamt wurden die Phosphatwerte von 324 Patienten über 791 ± 369 Tage gemittelt.

Tabelle 6: Phosphatgruppen ($p < 0.001$ für MW)

Gruppe 1 (108 Patienten)	< 1,59 mmol/l (MW $1,41 \pm 0,14$ mmol/l)
Gruppe 2 (112 Patienten)	1,59 - 1,93 mmol/l (MW $1,76 \pm 0,10$ mmol/l)
Gruppe 3 (104 Patienten)	> 1,93 mmol/l (MW $2,24 \pm 0,24$ mmol/l)

Das gleiche Procedere wurde bei der Bildung der Kalzium-Phosphat-Produkt-Gruppen (Tab. 7) durchgeführt. Insgesamt wurden die Kalzium-Phosphat-Produkt-Werte von 324 Patienten über 791 ± 369 Tage gemittelt.

Tabelle 7: Kalzium- Phosphat- Produkt- Gruppen ($p < 0.001$ für MW)

Gruppe 1 (110 Patienten)	< $3,67 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ (MW $3,17 \pm 0,77 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$)
Gruppe 2 (107 Patienten)	$3,67 - 4,49 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ (MW $4,07 \pm 0,24 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$)
Gruppe 3 (107 Patienten)	> $4,49 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ (MW $5,25 \pm 0,59 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$)

Für die Erstellung der Parathormongruppen (Tab. 8) wurden Quartile und nicht Terzile berücksichtigt, um Patienten mit stark erniedrigten von Patienten mit stark erhöhten PTH- Werten getrennt vergleichen zu können. Insgesamt wurden die Parathormonwerte von 323 Patienten über 793 ± 368 Tage gemittelt.

Tabelle 8: Parathormongruppen ($p < 0.001$ für MW)

Gruppe 1 (81 Patienten)	< 7,3 pmol/l (MW 4,5 ± 1,9 pmol/l)
Gruppe 2 (81 Patienten)	7,3 - 11,3 pmol/l (MW 9,5 ± 1,2 pmol/l)
Gruppe 3 (81 Patienten)	11,4 - 20,7 pmol/l (MW 14,9 ± 2,7 pmol/l)
Gruppe 4 (80 Patienten)	> 20,7 pmol/l (MW 42,3 ± 25,7 pmol/l)

Hinsichtlich des 1,25-(OH)₂-Vitamin D- Spiegels erfolgte eine Gruppierung (Tab. 9) mittels Terzilen. Insgesamt wurden die 1,25-(OH)₂-Vitamin D- Werte von 317 Patienten über 805 ± 361 Tage gemittelt.

Tabelle 9: 1,25-(OH)₂-Vitamin D- Gruppen ($p < 0.001$ für MW)

Gruppe 1 (107 Patienten)	< 7,8 ng/l (MW 4,9 ± 1,8 ng/l)
Gruppe 2 (107 Patienten)	7,8 - 17,0 ng/l (MW 12,2 ± 2,8 ng/l)
Gruppe 3 (103 Patienten)	> 17,0 ng/l (MW 24,4 ± 8,3 ng/l)

Auch für die 25-OH-Vitamin D- Konzentration erfolgte eine Separierung (Tab. 10) mittels Terzilen. Insgesamt wurden die 25-OH-Vitamin D- Werte von 312 Patienten über 813 ± 357 Tage ausgewertet.

Tabelle 10: 25-OH-Vitamin D- Gruppen ($p < 0.001$ für MW)

Gruppe 1 (104 Patienten)	< 25,5 nmol/l (MW 17,7 ± 4,7 nmol/l)
Gruppe 2 (104 Patienten)	25,5 - 49,4 nmol/l (MW 35,6 ± 6,0 nmol/l)
Gruppe 3 (104 Patienten)	> 49,4 nmol/l (MW 98,6 ± 69,4 nmol/l)

Die möglichen Einflüsse der Medikation (kalzium- und PTH- wirksame Substanzen) und / oder des Dialysatkalziums wurden nicht berücksichtigt, weil das Ziel der Arbeit in erster Linie sein sollte, den Prädiktionwert der untersuchten Laborparameter hinsichtlich Mortalität und Hospitalisation einzuschätzen. Andererseits zeigte die retrospektive Analyse hinsichtlich der Medikation einen inhomogenen Datensatz.

2.4 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung der erfassten Daten und zur Erstellung der Grafiken wurde das Programm SPSS in der Version 15.0.1 für Windows verwendet

Für die deskriptive Statistik wurden folgende Werte ermittelt: Mittelwert (MW), Standardabweichung (Stabw), das 95%- Konfidenzintervall sowie Minimum und Maximum (Range). Zur Signifikanzprüfung diente der Student's t-Test, der die statistischen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen bestätigen sollte und damit auch die Patientengruppierung ermöglichte. Vergleiche zwischen mehr als zwei Gruppen wurden mit der ANOVA- Analyse durchgeführt. Univariate differente Parameter wurden in eine Cox- Regression überführt. Dabei wurde eine Adjustierung nach Alter, Geschlecht und Diabetes-Status berücksichtigt. Die graphische Darstellung für das kumulative Überleben erfolgte in Form von Kaplan- Meier-Überlebenskurven.

Das Signifikanzniveau wurde bei $< 5\%$ ($p < 0.05$) festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Todesursachen und Hospitalisation

Am Ende des Beobachtungszeitraumes, der für jeden Patienten maximal 36 Monate ab Beginn der chronischen Dialysebehandlung betrug, lebten noch 165 (51%) der 324 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. 159 Patienten (49%) verstarben während des Beobachtungszeitraums.

Die aus den Krankenakten entnommenen Todesursachen waren bei 50 Patienten eine Sepsis/ Infektion, 47 Patienten verstarben an kardiovaskulären Ereignissen, 20 Patienten erlagen Malignomen, bei weiteren 18 Patienten war die Todesursache unklar, in 13 Fällen war der Tod cerebrovaskulär bedingt und 11 Patienten verstarben an sonstigen Ursachen (Tab. 11). Es ergab sich kein Zusammenhang zwischen Todesursache und Lebensalter.

An stationären Behandlungstagen wurden im Studienverlauf 57 ± 53 Tage pro Behandlungsjahr, ebenfalls den Krankenakten entnommen, dokumentiert.

Tabelle 11: Todesursachen

Todesursache	Anzahl der verstorbenen Patienten	Verteilung in %
Sepsis	50	31,4
kardiovaskuläre Ereignisse	47	29,6
Malignome	20	12,6
unklar	18	11,3
cerebrovaskulär	13	8,2
sonstiges	11	6,9

3.2 Einfluss der erfassten Parameter auf die Mortalität und Hospitalisation

3.2.1 Kalzium

Die intraindividuellen Mittelwerte für Kalzium befanden sich während des ganzen Beobachtungszeitraums zwischen 1,96 und 2,95 mmol/l. Der Mittelwert für alle Patienten lag bei $2,31 \pm 0,14$ mmol/l. Die Mittelwerte für die einzelnen

Kalziumgruppen sind den Tabellen 5 und 6 aus dem vorherigen Kapitel zu entnehmen.

Das Dreijahresüberleben betrug 36% (39 von 108) in der Gruppe 1 (Kalzium < 2,25 mmol/l), 56% (62 von 110) in der Gruppe 2 (Kalzium 2,25 - 2,37 mmol/l) und 60% (64 von 106) in der Gruppe 3 (Kalzium > 2,37 mmol/l). In der Kaplan- Meier-Überlebenskurve, die für die relevanten Einflussfaktoren Alter, Geschlecht und Diabetes adjustiert wurde (Abb. 2), lässt sich der signifikante Unterschied zwischen den Kalziumgruppen eindrucksvoll darstellen ($p < 0.01$).

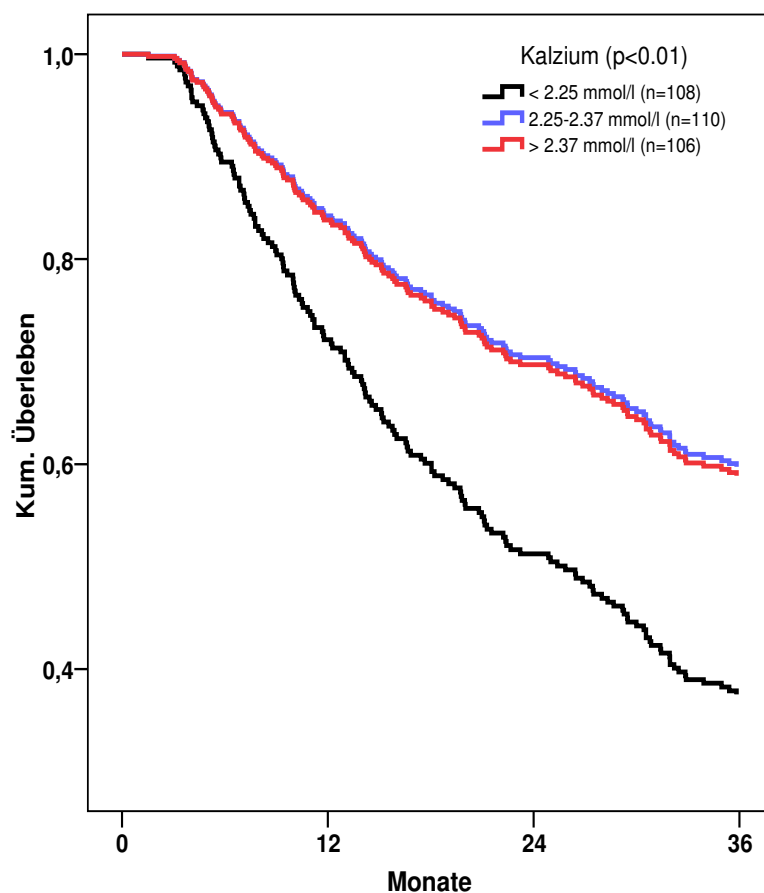


Abb. 2: Einfluss des mittleren Kalziumwertes auf das Überleben (adjustiert nach Alter, Geschlecht und Diabetesstatus)

Die Patienten mit stabilen Kalziumwerten (Cycling < 10%, Kalziumgruppe B) hatten mit einer Überlebensrate von 54% (158 von 295) ein deutlich besseres Outcome

($p < 0.01$) gegenüber den Patienten mit schwankenden Kalziumwerten (Cycling $> 10\%$, Kalziumgruppe A), bei denen nur 24% (7 von 29) überlebten. Die adjustierte Kaplan- Meier- Überlebenskurve (Abb. 3) weist auf diesen signifikanten Mortalitätsunterschied zu Ungunsten der Patienten mit schwankendem Serumkalziumspiegel hin.

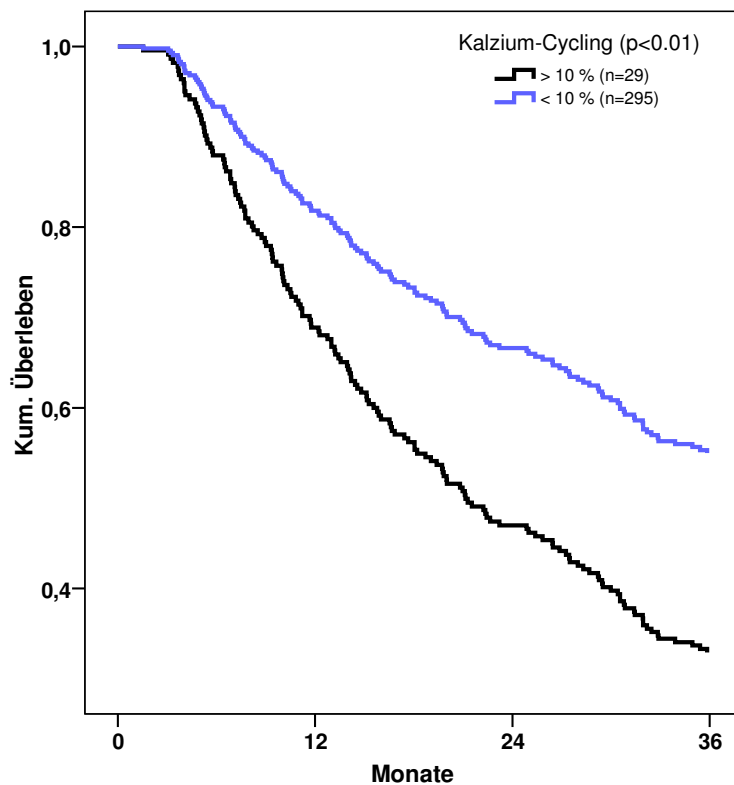


Abb. 3: Einfluss einer Schwankung des Kalziumwertes (Cycling) auf das Überleben (adjustiert nach Alter, Geschlecht und Diabetesstatus)

Das mittlere Alter beider Kalziumgruppen bei Dialyseeinschluss war nicht signifikant voneinander verschieden, Gruppe A: 62 ± 14 vs. Gruppe B: 61 ± 15 Jahre. Wesentliche Unterschiede bei den Komorbiditäten bestanden nicht. Es ergab sich auch zwischen dem Cycling und dem PTH kein statistisch nachweisbarer Zusammenhang, da das mittlere PTH in Kalziumgruppe A $24,9 \pm 32,1$ pmol/l nicht signifikant unterschiedlich war zu dem in Gruppe B $17,0 \pm 17,7$ pmol/l ($p=0.16$).

Ein signifikant erhöhtes Hospitalisationsrisiko (Abb. 4) konnte für Patienten mit niedrigen Kalziumkonzentrationen (Gruppe 1: 72 ± 66 Tage pro Jahr, Gruppe 2: 51 ± 46 Tage pro Jahr, Gruppe 3: 49 ± 40 Tage pro Jahr, $p < 0.01$) und mit einem Kalzium-Cycling $> 10\%$ (89 ± 69 Tage pro Jahr, $p < 0.001$) nachgewiesen werden.

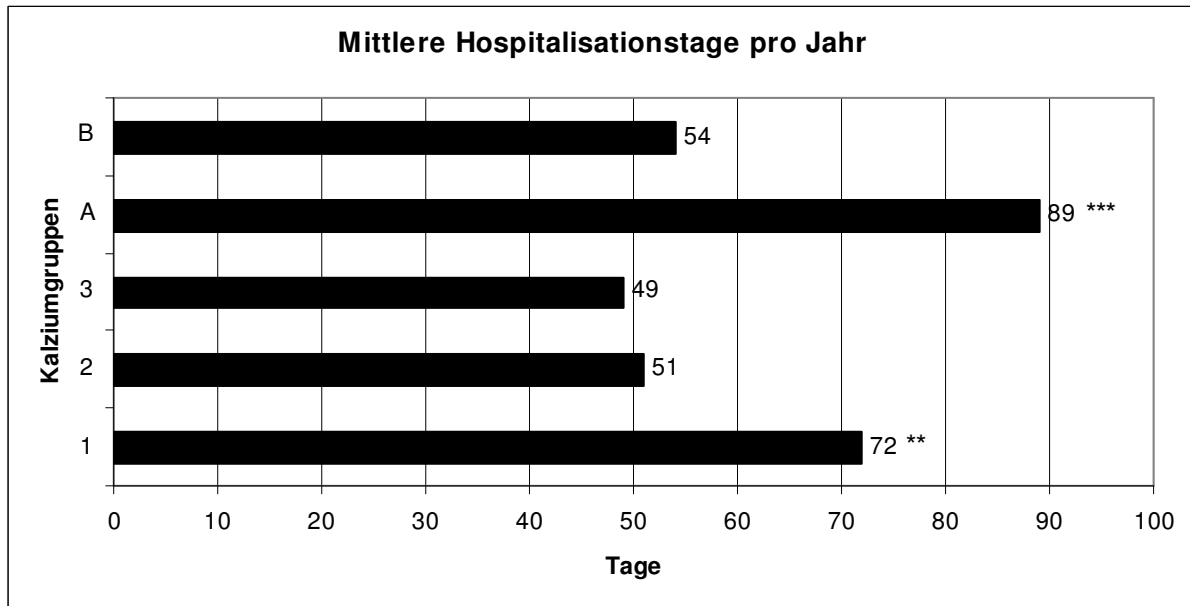


Abb. 4: Mittlere stationäre Behandlungstage für die einzelnen Kalziumgruppen
 (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ Gruppe 1 vs. Gruppe 2 und 3, *** $p < 0.001$
 Gruppe A vs. Gruppe B)

3.2.2 Phosphat

Die intraindividuellen Mittelwerte für Phosphat lagen während des gesamten Beobachtungszeitraums zwischen 0,98 und 3,01 mmol/l. Der gesamte Mittelwert aller drei Gruppen lag bei $1,80 \pm 0,38$ mmol/l. Die Mittelwerte für die einzelnen Phosphatgruppen sind der Tabelle 7 aus dem vorherigen Kapitel zu entnehmen.

Das Dreijahresüberleben betrug 48% (52 von 108) in der Gruppe 1 (Phosphat $< 1,59$ mmol/l), 48% (54 von 112) in der Gruppe 2 (Phosphat 1,59 - 1,93 mmol/l) und 57% (59 von 104) in der Gruppe 3 (Phosphat $> 1,93$ mmol/l). In der adjustierten Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abb. 5) zeigte sich kein statistisch gesicherter Einfluss des Serumphosphates auf die Mortalität.

Hinsichtlich der Behandlungstage im Krankenhaus (Abb. 6) hatte der mittlere Serumphosphatspiegel (Gruppe 1: 58 ± 51 Tage pro Jahr, Gruppe 2: 54 ± 44 Tage pro Jahr, Gruppe 3: 60 ± 62 Tage pro Jahr, $p=n.s.$) keine nennenswerte Bedeutung.

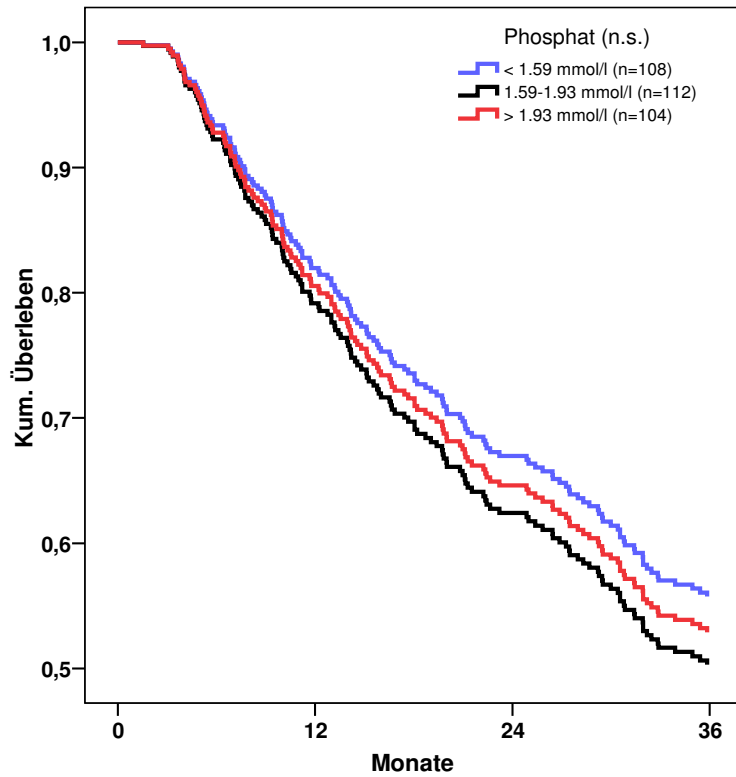


Abb. 5: Einfluss des mittleren Phosphatwertes auf das Überleben (adjustiert nach Alter, Geschlecht und Diabetesstatus)

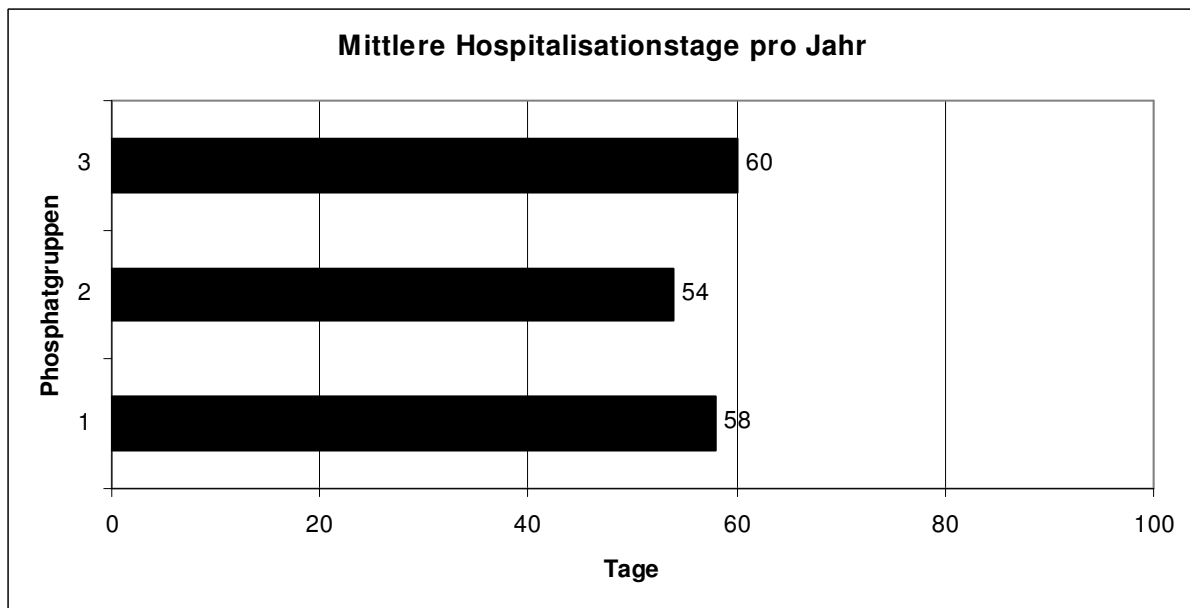


Abb. 6: Mittlere stationäre Behandlungstage für die einzelnen Phosphatgruppen

3.2.3 Kalzium-Phosphat-Produkt ($Ca \times P$)

Die intraindividuellen Mittelwerte des $Ca \times P$ lagen während des gesamten Beobachtungszeitraums zwischen 1,79 und 7,44 $mmol^2/l^2$. Der Mittelwert aller Gruppen lag bei $4,16 \pm 0,96 mmol^2/l^2$. Die Mittelwerte für die einzelnen $Ca \times P$ -Gruppen sind der Tabelle 8 aus dem vorherigen Kapitel zu entnehmen.

Das Dreijahresüberleben betrug 45% (50 von 110) in der Gruppe 1 ($Ca \times P < 3,67 mmol^2/l^2$), 51% (55 von 107) in der Gruppe 2 ($Ca \times P 3,67 - 4,49 mmol^2/l^2$) und 56% (60 von 107) in der Gruppe 3 ($Ca \times P > 4,49 mmol^2/l^2$). In der adjustierten Kaplan-Meier-Überlebenskurve (Abb. 7) konnte für keine $Ca \times P$ -Gruppe ein Überlebensvorteil eruiert werden.

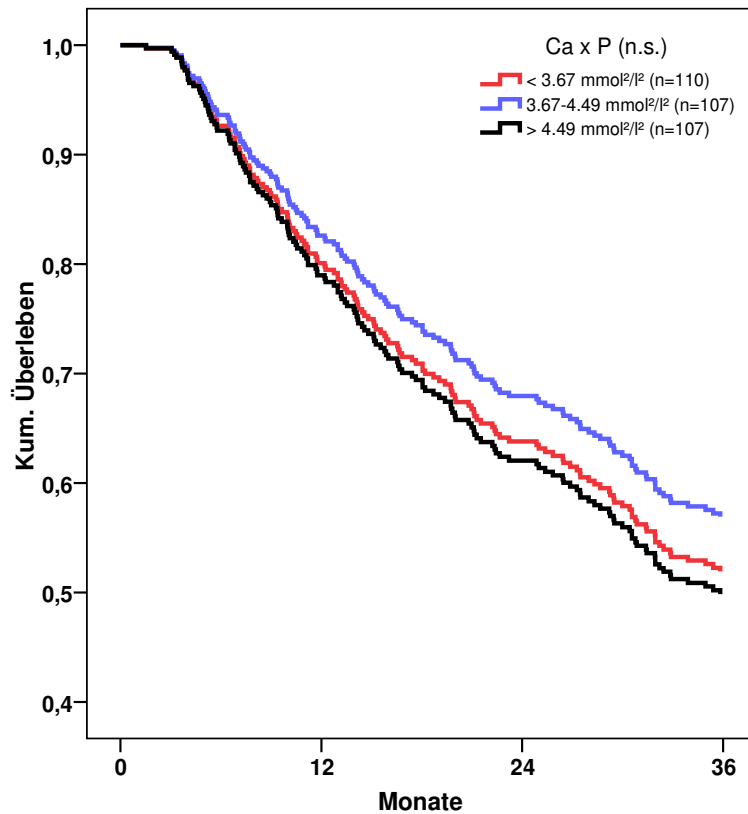


Abb. 7: Einfluss des mittleren $Ca \times P$ auf das Überleben
(adjustiert nach Alter, Geschlecht und Diabetesstatus)

Auch für die Hospitalisation der Patienten (Abb. 8) ergab sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe des $Ca \times P$ und der stationären Behandlungsdauer (Gruppe 1: 59 ± 51 Tage pro Jahr, Gruppe 2: 59 ± 54 Tage pro Jahr, Gruppe 3: 54 ± 53 Tage pro Jahr, $p=n.s.$).

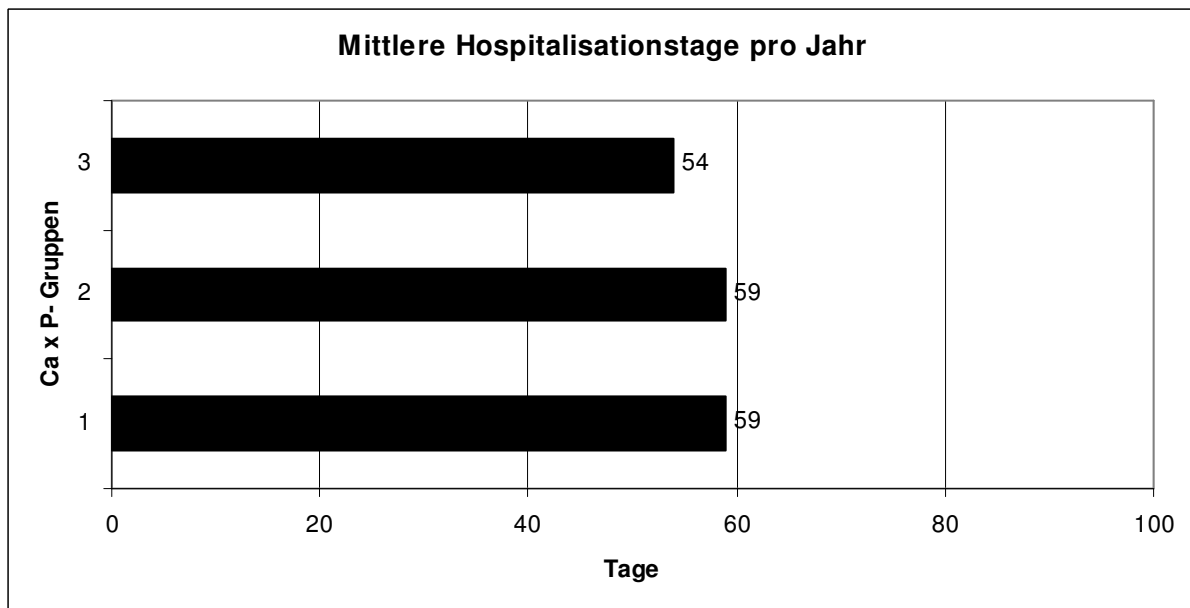


Abb. 8: Mittlere stationäre Behandlungstage für die einzelnen Ca x P- Gruppen

3.2.4 Parathormon (PTH)

Die intraindividuellen Mittelwerte für Parathormon lagen zwischen 0,3 und 138,2 pmol/l. Der Mittelwert betrug $17,7 \pm 19,5$ pmol/l. Die Mittelwerte für die einzelnen Parathormongruppen sind der Tabelle 9 aus dem vorherigen Kapitel zu entnehmen.

Das Dreijahresüberleben betrug 43% (35 von 81) in der Gruppe 1 (PTH < 7,3 pmol/l), 46% (37 von 81) in der Gruppe 2 (PTH 7,3 - 11,3 pmol/l), 62% (50 von 81) in der Gruppe 3 (PTH 11,4 - 20,7 pmol/l) und 54% (43 von 80) in der Gruppe 4 (PTH > 20,7 pmol/l). In der adjustierten Kaplan- Meier- Überlebenskurve (Abb. 9) ergab sich für keine PTH- Gruppe ein signifikant besseres Überleben.

Die stationären Behandlungstage (Abb. 10) zwischen den Gruppen 1 (68 ± 62 Tage pro Jahr), 2 (53 ± 50 Tage pro Jahr), 3 (56 ± 45 Tage pro Jahr) und 4 (52 ± 51 Tage pro Jahr) unterschieden sich auch nicht signifikant. Somit beeinflusste der Parathormonspiegel weder die Mortalität noch die Hospitalisierung.

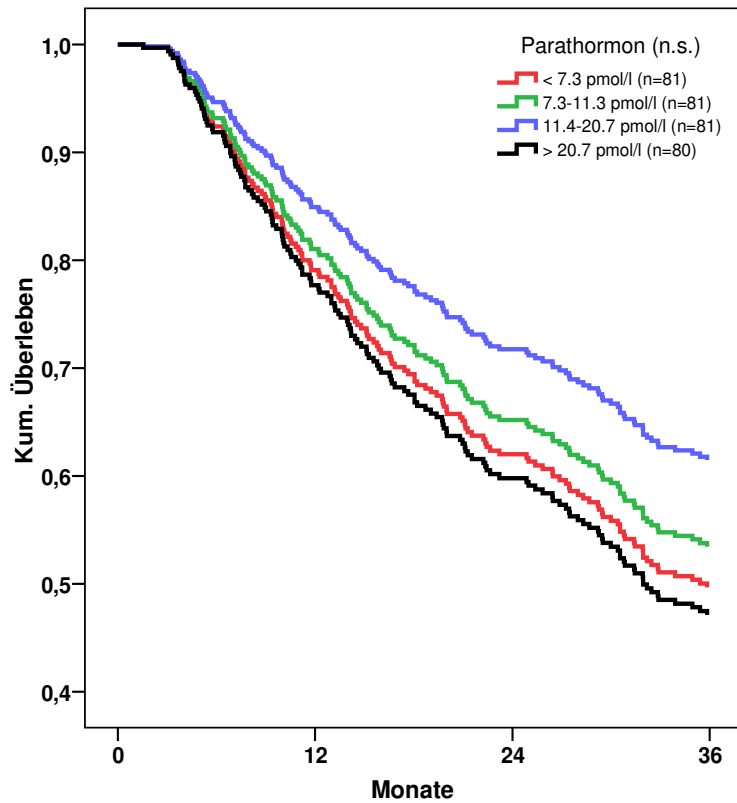


Abb. 9: Einfluss des mittleren Parathormonwertes auf das Überleben (adjustiert nach Alter, Geschlecht und Diabetesstatus)

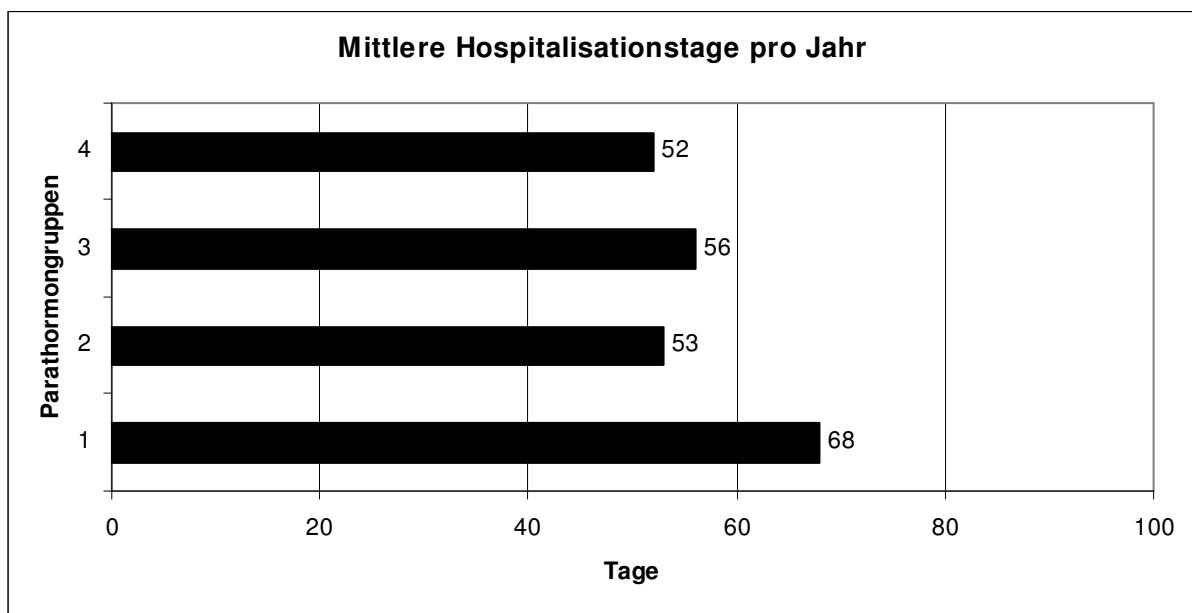


Abb. 10: Mittlere stationäre Behandlungstage für die einzelnen PTH- Gruppen

3.2.5 1,25-(OH)₂-Vitamin D

Die intraindividuellen Mittelwerte für dieses aktive Vitamin D (Calcitriol) lagen während des gesamten Beobachtungsintervalls zwischen 0,6 und 79,0 ng/l. Insgesamt lag der durchschnittliche Wert bei $13,7 \pm 9,6$ ng/l. Die Mittelwerte für die einzelnen Calcitriolgruppen sind der Tabelle 10 aus dem vorherigen Kapitel zu entnehmen.

Das Dreijahresüberleben betrug 48% (51 von 107) in der Gruppe 1 (1,25-(OH)₂-Vitamin D < 7,8 ng/l), 50% (54 von 107) in der Gruppe 2 (1,25-(OH)₂-Vitamin D 7,8 - 17,0 ng/l) und 58% (60 von 103) in der Gruppe 3 (1,25-(OH)₂-Vitamin D > 17,0 ng/l). In der adjustierten Kaplan- Meier- Überlebenskurve (Abb. 11) konnte eine signifikant unterschiedliche Sterblichkeit zwischen den 1,25-(OH)₂-Vitamin D- Gruppen nicht verifiziert werden.

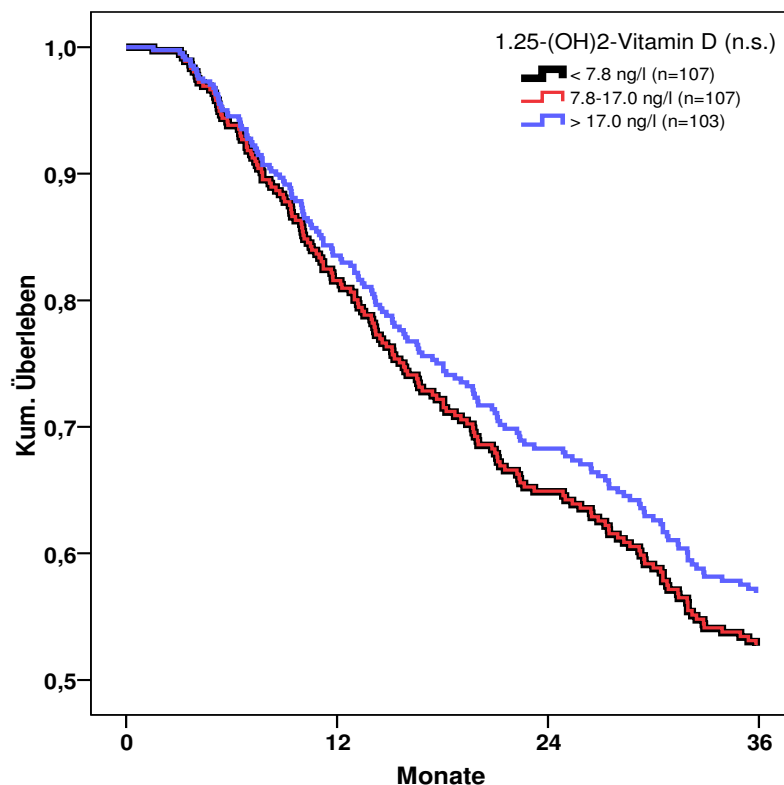


Abb. 11: Einfluss des mittleren 1,25-(OH)₂-Vitamin D- Spiegels auf das Überleben (adjustiert nach Alter, Geschlecht und Diabetesstatus)

Die jährliche Krankenhausverweildauer (Abb. 12) unterschied sich nicht zwischen den untersuchten Gruppen 1 (54 ± 46 Tage), 2 (57 ± 56 Tage) und 3 (55 ± 49 Tage). Es bestand somit auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Calcitriolwerten und der Hospitalisation.



Abb. 12: Mittlere stationäre Behandlungstage für die einzelnen $1,25\text{-}(\text{OH})_2\text{-Vitamin D}$ - Gruppen

3.2.6 25-OH-Vitamin D

Die intraindividuellen Mittelwerte für 25-OH-Vitamin D befanden sich in einem Bereich von 4,9 bis 483,3 nmol/l, wobei der durchschnittliche Wert $50,6 \pm 53,1$ nmol/l betrug. Die Mittelwerte für die einzelnen 25-OH-Vitamin D- Gruppen sind der Tabelle 11 aus dem vorherigen Kapitel zu entnehmen.

Das Dreijahresüberleben betrug 31% (32 von 104) in der Gruppe 1 (25-OH-Vitamin D $< 25,5$ nmol/l), 56% (58 von 104) in der Gruppe 2 (25-OH-Vitamin D $25,5 - 49,4$ nmol/l) und 72% (75 von 104) in der Gruppe 3 (25-OH-Vitamin D $> 49,4$ nmol/l). In der adjustierten Kaplan- Meier- Überlebenskurve (Abb. 13) zeigt sich dieser festgestellte Unterschied als eine signifikant erhöhte Mortalität ($p < 0,05$) bei HD-Patienten mit stark erniedrigten 25-OH-Vitamin D- Spiegeln bzw. einem absoluten 25-OH-Vitamin D- Mangel (< 25 nmol/l bzw. < 10 ng/l).

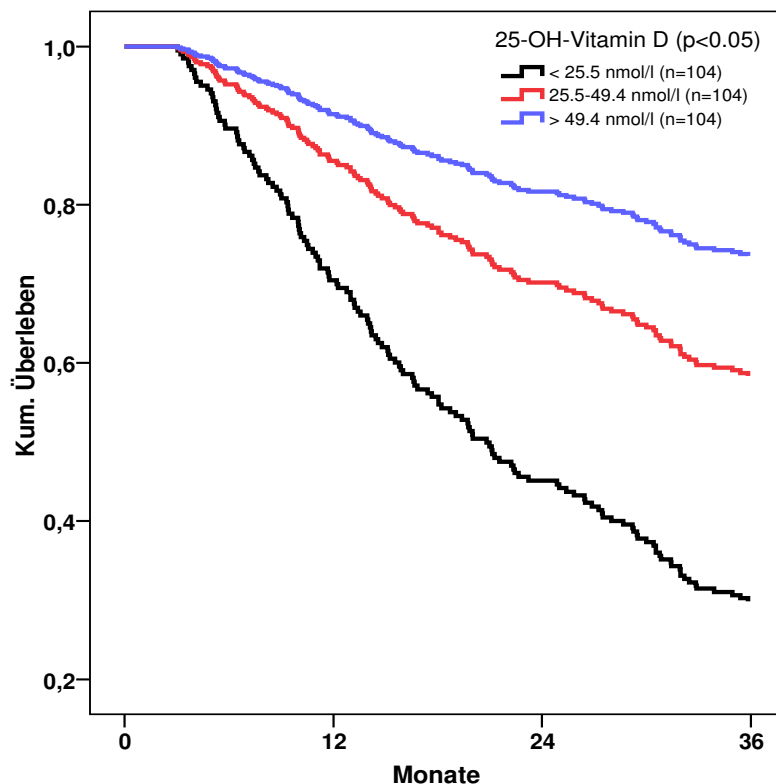


Abb. 13: Einfluss des mittleren 25-OH-Vitamin D- Wertes auf das Überleben (adjustiert nach Alter, Geschlecht und Diabetesstatus)

Von immenser Bedeutung ist, dass in unserer statistischen Analyse nicht nur die Mortalität, sondern sogar auch die Hospitalisierung durch einen stark erniedrigten 25-OH-Vitamin D- Spiegel negativ beeinflusst wird. Das heißt, dass die Sterblichkeit und die stationären Behandlungstage bei HD-Patienten mit niedrigen 25-OH-Vitamin D- Spiegeln zunehmen. In der graphischen Übersicht (Abb. 14) wird der Vergleich der Krankenhaustage zwischen den 25-OH-Vitamin D- Gruppen dargestellt, wobei in der Gruppe 1 die jährliche stationäre Behandlungsdauer mit 63 ± 46 Tagen am längsten war, gefolgt von der Gruppe 2 mit 57 ± 50 Tagen und der Gruppe 3 mit 44 ± 50 Tagen ($p < 0.05$).

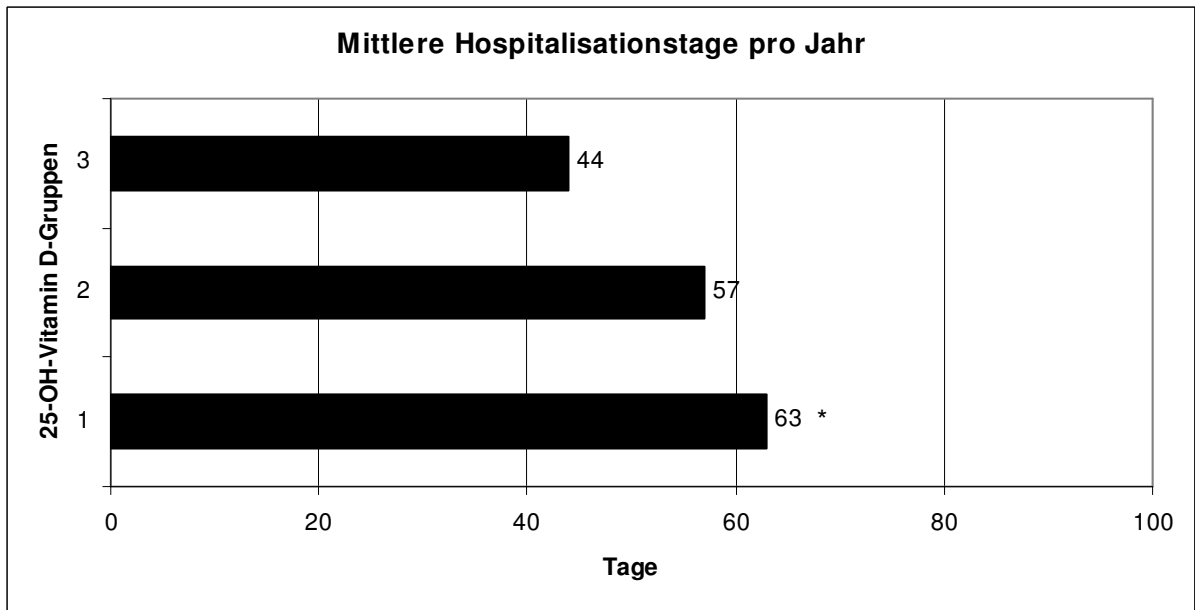


Abb. 14: Mittlere stationäre Behandlungstage für die einzelnen 25-OH-Vitamin D-Gruppen (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

4 DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNG

Im Verlauf einer chronischen Niereninsuffizienz kommt es nachgewiesenermaßen zu Störungen im Mineralstoffwechsel mit nachfolgender renaler Osteopathie [5]. Dass es sich hierbei um eine multifaktorielle Osteopathie handelt, ist für das Verständnis der Pathogenese und die entsprechende Therapie von Bedeutung. Es wurden Laborparameter, die zur Evaluation der renalen Osteopathie in praxi zur Verfügung stehen, nämlich das Serumkalzium, das Serumphosphat, das Kalzium-Phosphat-Produkt, das Parathormon und die Vitamin D- Spiegel untersucht, um deren möglichen Einfluss auf die Mortalität und die Hospitalisation von HD- Patienten zu bestimmen.

4.1 Knochenstoffwechselfparameter und deren Einfluss auf die Mortalität

Zum ersten Parameter, der Kalziumkonzentration, ist zu sagen, dass sie komplexen Regulationsmechanismen und Einflüssen unterliegt. So spielen die Substitution von Vitamin D, die orale Kalziumzufuhr und der Gehalt an Kalzium im Dialysat eine entscheidende Rolle bei der Korrektur des Kalziumspiegels. In unserer Studie hatte zwar der Großteil unseres Patientenkollektivs im Normbereich liegende Werte, jedoch reihten sich die Patienten durch verschiedene Dosen an kalziumhaltigen Phosphatbindern, Vitamin D- Präparaten und Kalziumkonzentrationen im Dialysat in unterschiedliche Bereiche ein, so dass es sinnvoll war, für die Sterblichkeitsanalyse verschiedene Gruppen zu definieren. Außerdem konnte aus vorangegangenen Untersuchungen [26,44] bei erhöhtem Serumkalzium eine höhere Kalzifizierungstendenz, welche vor allem die Gefäße betrifft, festgestellt werden, die in einer höheren Mortalität mündete. In unserer Studie allerdings hatten Patienten mit einem höheren Kalziumwert wider Erwarten ein signifikant besseres Überleben. Wenn man aber diejenigen Patienten mit den intraindividuell schwankenden Serumkalziumwerten (Kalzium- Cycling > 10%) betrachtet, dann ist bei diesen zweifelsohne eine signifikant ($p < 0.01$) höhere Mortalität nachweisbar. Interessant wäre deshalb, ob diese so zyklischen Kalziumwerte in einem prospektiven Studiendesign einen eigenständigen Risikofaktor für die erhöhte Sterblichkeit von Dialysepatienten darstellen. Über die Ursachen des Cyclings lässt sich jedoch nur spekulieren. Zum einen könnten unregelmäßig eingenommene oder hohe Dosen an

Kalzium- und Vitamin D- Präparaten dafür verantwortlich sein, andererseits aber auch die Einnahme von kalziumhaltigen Phosphatbindern ohne adäquate Phosphatmahlzeit, wie es bei mangelernährten Patienten vorkommen kann. Möglicherweise führt die verstärkte unkontrollierte Kalziumzufuhr zu einer Induktion von Kalziumablagerungen in das extraossäre Gewebe.

Auch Foley et al. [45] und Chertow et al. [46] kommen zu kontroversen Ergebnissen, was die Höhe des Serumkalziums und die damit verbundene Mortalität angeht. So zeigten Foley et al. [45] in ihrer Studie, dass Patienten mit einer Hypokalzämie < 8.8 mg/dl (< 2.2 mmol/l) ein höheres Sterblichkeitsrisiko als Patienten mit höheren Kalziumwerten aufwiesen, wohingegen Chertow et al. [46] für Patienten mit einer Hypokalzämie < 8.0 mg/dl (< 2 mmol/l) Überlebensvorteile sahen.

Einer der Gründe für das Kalzium- Studienergebnis könnte auch sein, dass das Serumkalzium nicht "albumin-korrigiert" und somit der jeweilige Ernährungs- und Inflammationszustand des Patienten nicht berücksichtigt wurde (Albumin ist als Ernährungsparameter und negatives Akutphaseprotein bei Dialysepatienten bekannt). Jedoch war letzteres nicht Gegenstand unserer Untersuchung zumal in praxi das Serumkalzium weder aus diagnostischen noch aus therapeutischen Gründen korrigiert wird. Zur Vervollständigung jedoch soll erwähnt werden, dass bei erniedrigtem Albuminwert (< 40 g/l) sich der Serumkalziumwert um 0,02 mmol/l je 1 g/l Albuminverlust erhöht (siehe Formel) [47].

$$\text{Kalzium}_{\text{(korrigiert)}} : \text{Kalzium (mmol/l)} - 0.025 \times [(\text{Albumin (g/l)}) + 1]$$

(gültig für Albuminwerte ≤ 40 g/l)

Gemäß der vorliegenden Literatur [26,44] führen erhöhte Serumkalziumspiegel eher zu einem wesentlich geringer erhöhten Mortalitätsrisiko als vergleichsweise die Hyperphosphatämie. Während die Hyperkalzämie die Mortalität um ca. 40 %, steigern hohe Serumphosphatwerte diese dagegen um 100% [26]. Ein Großteil unserer Patienten hatte zwar tendenziell erhöhte Phosphatkonzentrationen, allerdings konnte ein Einfluss des Phosphatspiegels auf das Überleben der Patienten nicht eruiert werden.

Ursächlich für dieses Ergebnis könnte sein, dass die Phosphatkonzentration unter dem Einfluss mehrerer Faktoren steht. Genannt werden müssen zum einen die orale Phosphatzufuhr, die sowohl bei exzessiver als auch bei extrem mangelnder

Phosphataufnahme die Mortalität beeinflusst. Zum anderen spielen die adäquate Einnahme von Phosphatbindern und eine effiziente Dialysebehandlung für die Phosphatentfernung eine wesentliche Rolle. Weiterhin kann eine vermehrte Phosphatfreisetzung aus dem Knochen aufgrund der durch PTH vermittelten, die Kalziumhomöostase aufrechterhaltenden gesteigerten Knochenresorption erfolgen. Aber auch umgekehrt gilt, dass die Hyperphosphatämie einen sekundären HPT triggern kann, da erhöhte Phosphatkonzentrationen zu Hypokalzämie und Störungen der renalen Vitamin D-Produktion führen und die Sekretion von PTH auch direkt stimulieren können. Darüber hinaus war in zahlreichen Studien der letzten Jahre ein erhöhter Serumphosphatspiegel mit Weichteil- und Gefäßverkalkungen insbesondere durch den Anstieg des Kalzium-Phosphat-Produktes sowie mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität verbunden [44,48-50]. Vor allem die Kalzifizierung der Koronararterien, der Herzklappen und der Gefäße ist in erster Linie für die eben erwähnten Folgen verantwortlich [47].

Block et al. [26] konnten in ihrer Studie belegen, dass Dialysepatienten bereits bei Phosphatwerten $> 5 \text{ mg/dl}$ ($> 1,7 \text{ mmol/l}$) ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko haben. Laut Block und Port [51] ist die Serumphosphatkonzentration ein potenter Stimulator für die bereits oben beschriebenen Gefäßverkalkungen und die damit verbundene hohe Mortalität [14]. Um einem erhöhten Serumphosphatspiegel als einer der Gründe für die erhöhte Sterblichkeit entgegenzuwirken, können Dialysepatienten u. a. mit Sevelamer, einem kalzium- und aluminiumfreien Phosphatbinder behandelt werden, dessen auf einer anti-atherosklerotischen Wirkung beruhende Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität erstmals in der D-COR- Studie [32] veröffentlicht wurde. Dieser positive Einfluss könnte einen Nutzen insbesondere für die Patienten mit einem hohen Verkalkungsrisiko bringen [52].

Auch ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt [26,44] als Konsequenz aus Hyperkalzämie und / oder Hyperphosphatämie ist dementsprechend für eine Steigerung der kardiovaskulären Mortalität verantwortlich. Auf dessen Bedeutung wurde bereits in den oberen Abschnitten ausführlich eingegangen. Unsere Studienergebnisse ergaben für das Kalzium-Phosphat-Produkt jedoch hinsichtlich seines Einflusses auf die Mortalität keine Signifikanz. Ursächlich kommen zur Höhe des Serumphosphatwertes gegensätzliche Serumkalziumwerte in Betracht.

Zur Beurteilung des renalen HPT wird die Bestimmung des PTH durchgeführt. Zahlreiche Daten belegen, dass es sowohl mit abnehmender Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min), als auch mit zunehmender Dialysedauer zu einer immer stärkeren Stimulation der Nebenschilddrüsen kommt. Histologisch zeigt sich dieser Prozess in Form einer ausgeprägten anfangs diffusen, später mehr nodulären Hyperplasie. Erwähnenswert ist, dass in diesen nodulären Arealen Vitamin D- Rezeptoren vermindert exprimiert werden, was die Therapie mit aktiven Vitamin D- Präparaten deutlich erschwert. Folglich ist die Verhinderung der Nebenschilddrüsenhyperplasie ein wichtiges therapeutisches Ziel, zumal sehr hohe PTH- Konzentrationen die Mortalität erhöhen können [26,41].

In unserer Untersuchung beeinflusste der PTH- Spiegel die Mortalität nicht. D.h., dass weder für Patienten mit einem PTH- Wert im Zielbereich noch für Patienten, deren PTH- Spiegel ober- oder unterhalb des von den K/DOQI- Guidelines vorgeschlagenen Zielbereiches lag, ein signifikanter Überlebensvorteil festgestellt werden konnte. Möglicherweise ist dafür ein ausreichend eingestellter PTH- Wert bei den meisten Patienten verantwortlich. Anhand des durchschnittlichen Mittelwertes ergeben sich nämlich kaum extreme Über- oder Unterschreitungen des vorgeschlagenen Zielkorridors.

Welche entscheidende Rolle Vitamin D im Kalziumstoffwechsel spielt und welche Folgen ein Mangel daran haben kann, ist bereits hinreichend beschrieben worden. So besteht bei chronischer Niereninsuffizienz eine enge Assoziation zwischen Vitamin D- Mangel und erhöhter Sterblichkeitsrate. Als Ursachen hierfür gelten vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen und Infektionen [53]. Es muss aber zwischen einem absoluten (25-OH-Vitamin D < 30 nmol/l) und einem relativen (25-OH-Vitamin D < 75 nmol/l) Vitamin D- Mangel unterschieden werden. So zeigten Inaguma et al. [53] in ihrer Studie eine erhöhte Sterblichkeit bei einem absoluten im Gegensatz zu Patienten mit einem relativen Vitamin D- Mangel. Ein Defizit an Vitamin D hat negative Auswirkungen auf viele Organsysteme und deren Funktion, sogar über die klassischen kalzämischen Wirkungen hinaus. So kann ein Vitamin D- Mangel auch in der Normalbevölkerung die Blutdruckregulation, entzündliche und immunologische Prozesse, die Skelettmuskulatur und das Herz negativ beeinflussen [48].

Allerdings überraschte uns das Resultat nicht, dass sich für 1,25-(OH)₂-Vitamin D kein signifikanter Einfluss auf das Überleben eruieren ließ, denn bereits Kokot et al.

[16] vermuteten nur einen geringen diagnostischen Wert für die alleinige Bestimmung der 1,25-(OH)₂-Vitamin D- Konzentration.

Dagegen gilt die 25-OH-Vitamin D- Konzentration als Marker für die Versorgung mit Vitamin D und kann somit einen Mangel an nativem Vitamin D erfassen. Ghazali et al. [54] machen einen Vitamin D- Mangel, gemessen durch den 25-OH-Vitamin D- Spiegel, als Hautrisikofaktor für das Entstehen eines HPT und das Auftreten von Looser- Zonen im Knochen verantwortlich. In unserer Analyse lag die 25-OH-Vitamin D- Konzentration bei mehr als einem Drittel des untersuchten Patientengutes im absolut defizitärem Bereich (< 30 nmol/l), die 1,25-(OH)₂-Vitamin D- Konzentration war jedoch sogar bei mehr als zwei Drittel der Patienten unterhalb des Normbereiches. Dadurch ließ sich in unserer Studie auch die Überlegenheit des 25-OH-Vitamin D- Spiegels als prognostischer Überlebensfaktor gegenüber 1,25-(OH)₂- Vitamin D verifizieren.

Kritisch sollte erwähnt werden, ob es womöglich einen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten, den renalen Grunddiagnosen und den jeweiligen Todesursachen gab, zumal bei mehr als der Hälfte (53 %) des Patientengutes eine diabetische oder vaskuläre Nephropathie als Grunddiagnose der terminalen Niereninsuffizienz zu verzeichnen war. Wie auch Eknoyan et al. [55] beschreiben, handelt es sich hierbei um die zwei häufigsten Gründe der chronischen Niereninsuffizienz [29]. In unserer Studie war die Sterblichkeit mit einem höheren Lebensalter und dem Auftreten einer diabetischen Nephropathie assoziiert.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Buargub et al. [56] in ihrer Studie, worin die Mortalitätsraten abhängig waren von Diabetes, Alter, Hypertonus, Typ des Diabetes, Körpergewicht, Rasse und Nikotinkonsum. Insgesamt war die 5- Jahres- Sterblichkeit der Dialysepatienten unter den Diabetikern am höchsten. Ein direkter Zusammenhang zwischen Häufigkeit der Todesursachen und Lebensalter konnte nicht gefunden werden.

4.2 Knochenstoffwechselfparameter und deren Einfluss auf die Hospitalisation

Neben dem Einfluss des Knochenstoffwechsels auf die Mortalität wurde auch die Dauer der Krankenhausaufenthalte der Patienten, die im Zusammenhang mit der

Morbidität steht, in Abhängigkeit von dem jeweiligen Knochenstoffwechselfparameter untersucht.

Interessanterweise hatten Dialysepatienten mit niedrigen oder schwankenden Kalziumspiegel aufgrund der höheren Hospitalisierungstage auch einen höheren Morbiditätsgrad, der konsekutiv auch die erhöhte Mortalität dieser Patienten erklärt. Wohingegen bei den Patientengruppen für Serumphosphat, für das Kalzium-Phosphat-Produkt, für die Parathormon- Konzentration und den 1,25-(OH)₂-Vitamin D- Spiegel kein Zusammenhang zwischen der Höhe der einzelnen Parameter und den Krankenhaustagen verifiziert werden konnte. Jedoch Patienten mit einem Mangel an 25-OH-Vitamin D befanden sich signifikant länger in stationärer Behandlung. Ebenso war hier die höhere Morbidität mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert.

Entgegen der Daten von Block et al. [44] konnten wir somit keine Abhängigkeit der Hospitalisation von Hyperphosphatämie ($> 5 \text{ mg/dl}$ bzw. $> 1,7 \text{ mmol/l}$), erhöhtem Kalzium-Phosphat-Produkt ($\geq 50 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ bzw. $\geq 4,2 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$) sowie einem deutlichen Hyperparathyreoidismus ($\geq 600 \text{ pg/ml}$ bzw. $\geq 65 \text{ pmol/l}$) erkennen. Zu dieser Studie ist zu bemerken, dass der Einfluss eines erhöhten Serumkalziums auf die Krankenhausaufenthaltsdauer nur sehr schwach ausfiel.

Es sind deshalb auch für die Hospitalisierung in Verbindung mit den untersuchten Laborparametern eine Reihe unterschiedlichster Faktoren, auf die bereits im vorangegangenen Kapitel eingegangen wurde, zu diskutieren.

Inbesondere inwieweit mögliche medikamentöse Therapieschemata zu diesem vorliegenden Ergebnis geführt haben, lässt sich mit Sicherheit nicht genau sagen. Einerseits wurde in den 90er Jahren die propagierte aktive Vitamin D- Therapie bei vielen Dialysepatienten durchgeführt, andererseits hat man erst einige Jahre später, nach Vorlage der ersten Arbeiten, die auf das erhöhte kardiovaskuläre Kalzifizierungsrisiko unter der Behandlung mit kalziumhaltigen Phosphatbindern und hochdosierten Vitamin D- Präparaten hinwiesen, die Dosierung verändert oder die Verwendung alternativer Medikamente berücksichtigt. Auch der Ernährungszustand der beobachteten Patienten konnte retrospektiv nicht in dem Ausmaße betrachtet werden, wie er heutzutage mit unserem Wissen eigentlich hätte untersucht werden müssen. Bezüglich der Dialysequalität wurde dem Trend der Verwendung

ausschließlich biosynthetischer Dialysemembrane, ultrareinem Dialysats und einer effektiven Entgiftung durch Dialysezeitverlängerung Mitte der 90er Jahre gefolgt.

Erstmals konnte für eine medikamentöse Therapie der Hyperphosphatämie (DCOR-Studie [32]) der Zusammenhang zwischen der Morbidität und der Anzahl der Krankenhauseinweisungen bzw. der Dauer von Krankenhausaufenthalten bei den Patienten, die entweder mit Sevelamerhydrochlorid oder mit kalziumhaltigen Phosphatbindern behandelt wurden, bestätigt werden. Es zeigte sich eine signifikante Reduktion der Anzahl an Krankenhauseinweisungen pro Jahr (23 %) sowie eine Verringerung der Hospitalisationstage pro Jahr (14%) bei Patienten, die Sevelamerhydrochlorid erhielten.

4.3 Schlussfolgerungen

Als wesentliches Fazit stellt unsere Studie dar, dass in einem deutlich kleineren praxisrelevanten Patientenkollektiv die Ergebnisse von Block et al. [44,57] nicht nachgewiesen werden können. Diese lassen sich wohlmöglich nur in ganz großen Kollektiven demonstrieren, was dann die praktische Relevanz deutlich einschränkt. Bei genauem Studieren der Resultate dieser Arbeit kann man nur unter Berücksichtigung einer Vielzahl von Faktoren (Alter, Geschlecht, Rasse, Diabetes- und Ernährungsstatus, Dialyseeffizienz, Komorbiditäten, etc.) den Einfluss erhöhter Kalzium-, Phosphat- und Parathormonwerte auf Morbidität und Mortalität verifizieren.

Anhand unserer Beobachtung lässt sich als neuer Befund allerdings zeigen, dass schwankende Kalziumkonzentrationen und Vitamin D- Mangel eine weitaus größere Bedeutung für das Überleben der Patienten besitzen als eine Hyperphosphatämie und / oder ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt.

Schlussfolgernd sind zur Prävention und Behandlung der renalen Osteopathie folgende Maßnahmen notwendig:

Die Ernährungsgewohnheiten der Patienten müssen regelmäßig überprüft werden, wobei der Phosphatspiegel ein wichtiges Ernährungskriterium darstellt. Bei Patienten mit Mangelernährung (Hypophosphatämie) sollten vor allem keine kalziumhaltigen Phosphatbinder verordnet werden, da dies zu einer unnötigen Kalziumbelastung für

den Patienten führt. Eine entsprechend additive enterale, ggf. parenterale Proteinzufuhr ist zu diskutieren. Für Patienten mit erhöhten Phosphatwerten (Hyperphosphatämie) ist in erster Linie die Gabe von Phosphatbindern unter Berücksichtigung des Kalziumspiegels in Erwägung zu ziehen. Nur im Falle exzessiver Phosphatwerte bei hohen Phosphatbinderdosen ist durch eine Ernährungsberatung auf phosphatärmere Nahrungsmittel hinzuweisen, um einerseits das erhöhte Kalzifizierungsrisiko zu minimieren und andererseits eine Proteinmangelernährung zu verhindern.

Eine regelmäßige Kontrolle des 25-OH-Vitamin D- Spiegels (halbjährlich) ist unabdingbar bereits schon ab einer Kreatinin- Clearance < 60 ml/min (chronische Niereninsuffizienz Stadium III) zu empfehlen. Bei nachgewiesenem erniedrigtem Vitamin D- Spiegel (= absoluter Vitamin D- Mangel !) sollte die Ersatztherapie erfolgen [38]. Primär ist die orale Substitution von mindestens 1000 IE Cholecalciferol pro Tag durchzuführen, da der normale tägliche Bedarf bei 400 - 600 IE liegt. Anhand des 25-OH-Vitamin D- Spiegels ist dann die weitere Vitamin D- Dosis anzupassen. Die Supplementation aktiver Vitamin D- Präparate allerdings sollte sich ausschließlich auf die Reduktion des Parathormonspiegels (Ziel: 2-3fach über der Norm erhöhte Konzentration) begrenzen, da hohe Dosen beim chronisch niereninsuffizienten Patienten das Kalzifizierungsrisiko verstärken und zu einem „adynamen“ Knochen (hyperkalzämischer Hypoparathyreoidismus) führen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Untersuchung sollte der Einfluss der wichtigsten Knochenstoffwechselparameter im Serum (Kalzium, Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt, Parathormon, 25-OH-Vitamin D, 1,25-(OH)₂-Vitamin D) auf das Überleben und die Hospitalisierung von Dialysepatienten untersucht werden. Dazu wurde eine retrospektive Analyse der im KfH Nierenzentrum Halle behandelten Dialysepatienten durchgeführt.

Es konnte bei Patienten mit niedrigen Kalziumwerten sowie mit erheblichen Kalziumschwankungen (> 10 % in den ersten 3 Dialysebehandlungsjahren) eine signifikant ($p < 0.01$) erhöhte Mortalität und Morbidität (anhand der Hospitalisationstage) eruiert werden.

Für die Serumkonzentrationen von Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt, Parathormon und 1,25-(OH)₂-Vitamin D ergab sich wider Erwarten kein signifikanter Einfluss auf das Überleben und die Hospitalisierung der analysierten Dialysepatienten. Dagegen starben Patienten mit einem Defizit an 25-OH-Vitamin D signifikant ($p < 0.05$) eher und waren auch länger in stationärer Behandlung ($p < 0.05$).

Aus diesen Studienergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass schwankende Kalziumkonzentrationen und Vitamin D- Mangel für die Praxis eine weitaus größere Bedeutung für das Überleben und die Hospitalisierung von Dialysepatienten besitzen als veränderte PTH- Werte, Hyperphosphatämie und / oder ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt. Deshalb sollte in erster Linie die Verordnung kalziumhaltiger Phosphatbinder regelmäßig kritisch hinterfragt werden und monatlich dem Ernährungsstatus angepasst werden. Weiterhin besteht bei Nachweis eines Vitamin D- Mangels eine Behandlungsindikation mit nativem Vitamin D. Um einen Vitamin D- Mangel zu verifizieren, ist daher die halbjährliche Bestimmung des 25-OH-Vitamin D- Spiegels empfehlenswert.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Frei U, Schober- Halstenberg HJ: Nierenersatztherapie in Deutschland. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2005/2006. QuaSi- Niere gGmbH (2006)
2. Kurokawa K: Calcium- regulating hormones and the kidney. *Kidney Int* 10 (1987) 760-771
3. Coen G, Ballanti P et al.: Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 13 (1998) 2294-2302
4. Stubbs J, Shiguang L et al.: Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate hemostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin Dial* 20 (2007) 302-208
5. Hruska KA, Teitelbaum SL: Renal osteodystrophy. *N Engl J Med* 333 (1995) 166-174
6. Mazhar AR, Johnson RJ et al.: Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* (2001) 324-332
7. Brown AJ, Dusso A et al.: Vitamin D. *Am J Physiol* 277 (1999) 157-175
8. Brown EM: PTH secretion in vivo and vitro. Regulation by calcium and other secretagogues. *Miner Electrolyte Metab* 8 (1982) 130-150
9. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S et al.: Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 168 (2008) 397-403
10. Quinibi WY, Hootkins RE: Treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease in maintenance hemodialysis: results of the CARE study. *Kidney Int* 65 (2004) 1914-1926
11. Goodman WG: Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 18 (2003) 1112-1118
12. Llach F, Velasquez FF: Secondary hyperthyroidism in chronic renal failure: pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis* 38 (2001) 20-33
13. Dunlay R, Hruska K: PTH receptor coupling to phospholipase C is an alternate pathway of signal transduction in bone and kidney. *Am J Physiol* 258 (1990) 223-230
14. Noordzij M, Korevaa JC et. al.: The kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) guideline for bone metabolism and disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 46 (2005) 925-932
15. Zehnder D, Bland R et al.: Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1alpha-hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 10 (1999) 2465-2473
16. Kokot F, Wiecek A, Drab M: Diagnostische Wertigkeit von 25- Hydroxy-, 1,25- Dihydroxy- und 24,25- Dihydroxy- Vitamin D₃ bei Nierenkranken. In: Schulz W., Hümpfer A (Hrsg): Knochen, Kalziumregulierende Hormone und Niere. Dustri- Verlag, München- Deisenhofen, 1992, S. 69-73
17. Sanchez CP, Goodman WG et al.: Prevention of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 47 (1995) 1816-1832
18. Brandenburg V, Ketteler M: FGF 23: Ein neuer Akteur auf dem Spielfeld der renalen Knochen- und Mineralstoffwechselstörung. *Osteologie forum* 12 (2006) 35-39

19. Deuber HJ: Ernährung und Knochenstoffwechsel. *Osteologie forum* 10 (2004) 2-6
20. Hruska KA: New concepts in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 13 (1998) 2755-2760
21. Jehle PM: Biochemische Differentialdiagnose des renalen Hyperparathyreoidismus. *Osteologie forum* 10 (2004) 27-31
22. Levin A: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Semin Dial* 16 (2003) 101-105
23. Fournier A, Oprisiu R: Renal osteodystrophy in dialysis patients: diagnosis and treatment. *Artif Organs*. 22 (1998) 539-557
24. Horn S: Renale Osteopathie. *Journal für Mineralstoffwechsel* 8 (2001) 2024
25. Bushinsky DA: The contribution of acidosis to renal osteodystrophy. *Kidney Int* 47 (1995) 1816-1832
26. Block GA, Hulbert-Shearon TE 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* 31 (1998) 607-617
27. Brown EM, Hebert SC: Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone* 20 (1997) 303-311
28. Elder G: Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res* 17 (2002) 2094-2103
29. Malluche HH et al.: Influence of the parathyroid glands on bone metabolism. *Eur J Clin Invest Suppl* 2 (2006) 23-33
30. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis Suppl* 42 (2003) 1-202
31. Asmus HG et al.: Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant* 20 (2005) 1653-1661
32. Suki WN, Zabaneh R et al.: Effects of Sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 72 (2007) 1130-1137
33. Drüeke TB: Lanthanum carbonate as a first-line phosphate binder: The "cons". *Semin Dial* 20 (2007) 329-332
34. Ittel TH: Management Phosphatmetabolismus- Update Phosphatbinder. *Osteologie forum* 12 (2006) 55-60
35. Jofré R, Gomez JML et al.: Parathyroidectomy: whom and when ? *Kidney Int* 63 (2003) 97-100
36. Giachelli GM: Vascular Calcification Mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 15 (2004) 2959-2964
37. Levey AS, Coresh J et al.: National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 139 (2003) 137-149
38. Guérin AP, Pannier B et al.: Cardiovascular disease in the dialysis population: prognostic significance of arterial disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 15 (2006) 105-110
39. Goodman WG: Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43 (2004) 572-579

40. Schwarz G, Laukhuf F et al.: Kalziphyllaxie: Ischämische Hautnekrosen bei terminaler Niereninsuffizienz. *Der Hautarzt* 51 (2000) 36-40
41. Marco MP: Higher impact of mineral metabolism on cardiovascular mortality in a European hemodialysis population. *Kidney Int* 63 (2003) 111-114
42. Melamed ML, Eustace JA et al.: Changes in serum calcium, phosphate and PTH and the risk of death in incident dialysis patients. A longitudinal study. *Kidney Int* 70 (2006) 351-357
43. KDIGO Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 113 (2009) 1-130
44. Block GA, Klassen PS et al.: Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15 (2004) 2208-2218
45. Foley RN, Parfrey PS et al.: Hypocalcemia, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 16 (1996) 386-393
46. Chertow GM, Owen WF et al.: Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int* 56 (1999) 1872-1878
47. Renz- Polster H, Krautzig S et al.: *Basislehrbuch Innere Medizin*. 3. Aufl. Elsevier GmbH, München, 2004
48. Kalantar- Zadeh K, Kuwae N et al.: Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance disease in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 70 (2006) 771-780
49. Martin KJ, Olgaard K: Diagnosis, assessment and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 43 (2004) 558-565
50. Mondry A, Wang Z et al.: Bone and the kidney: A systems biology approach to the molecular mechanisms of renal osteodystrophy. *Curr Mol Med* 5 (2005) 489-496
51. Block GA, Port FK: Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 16 (2003) 140-147
52. Schömig M, Eisenhardt A et al.: Prävention des sekundären Hyperparathyreoidismus. *Dialyse Journal* 20 (2001) 26-36
53. Inaguma D: Relationship between serum 1,25-dihydroxyvitamin D and mortality in patients with pre-dialysis chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 12 (2008) 126-131
54. Ghazali A, Fardellone P et al.: Is slow plasma 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int* 55 (1999) 2169-2177
55. Eknoyan G: Obesity, diabetes and chronic kidney disease. *Curr Diab Rep.* 6 (2007) 449-453
56. Buargub MA: 5-year mortality in hemodialysis patients: a single center study in Tripoli. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 19 (2008) 268-273
57. Block GA et al.: Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int* 71 (2007) 438-441

7 THESEN

1. Die Mortalität und Morbidität von Hämodialysepatienten liegt gegenüber der Normalbevölkerung deutlich höher und wird dabei komplex durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst.
2. Dabei spielen die Parameter des Knochenstoffwechsels nicht nur für die Diagnostik und Therapie der renalen Osteopathie eine wesentliche Rolle. Einige Parameter scheinen auch prädestiniert zu sein, eine prognostische Bedeutung für die Mortalität und Hospitalisierung von Hämodialysepatienten zu besitzen.
3. Schwankende Kalziumwerte ($> 10\%$) sind mit einer Verminderung des Überlebens und einer erhöhten Hospitalisierungsrate assoziiert.
4. Die Verordnung von kalziumhaltigen Phosphatbindern ist regelmäßig anhand des Ernährungsstatus zu hinterfragen, um eine unnötige Kalziumzufuhr zu verhindern und das Risiko einer Kalziumschwankung durch Dosierungsfehler zu minimieren.
5. Ein absoluter Vitamin D- Mangel kann durch eine Bestimmung des 25-OH-Vitamin D- Spiegels ($< 30\text{ nmol/l}$) verifiziert werden und sollte entsprechend behandelt werden, da das Defizit zu einer signifikant erhöhten Mortalität und Morbidität (Hospitalisation) führt.
6. Die prognostische Bedeutung der Konzentrationen von Phosphat, Kalzium-Phosphat-Produkt, Parathormon und $1,25\text{-(OH)}_2\text{-Vitamin D}$ ist in der Praxis von untergeordneter Wichtigkeit, da eine Reihe verschiedenster Faktoren deren Vorhersagekraft beeinflussen kann.
7. Es sollten Behandlungskonzepte, die die untersuchten Knochenstoffwechselparameter in ihrer Serumkonzentration verändern, hinsichtlich ihres Einflusses auf Mortalität und Hospitalisierung beurteilt werden.

8 LEBENS LAUF

Name	Anne Scheer
Geburtsdatum	27.01.1982
Geburtsort	Schweinfurt
Familienstand	Ledig
Nationalität	Deutsch
Konfession	Evangelisch- lutherisch

Schulbildung	
1988- 1992	Grundschule Schwebheim
1992- 2001	Celtis- Gymnasium Schweinfurt
Juni 2001	Abitur

Medizinische Fachpraktika	
Juli- Oktober 2001	Pflegepraktikum Internistische Abteilung Krankenhaus St. Josef Schweinfurt
November- Dezember 2001	Praktikum im Rettungsdienst des BRK Schweinfurt
Januar- März 2002	Pflegepraktikum Interdisziplinäre Notaufnahme Krankenhaus St. Josef Schweinfurt

Hochschulbildung	
April 2002- Oktober 2002	Studium für Anglistik und Geschichte an der Julius- Maximilians- Universität Würzburg
Oktober 2002- April 2009	Medizinstudium an der Martin- Luther- Universität Halle/ Wittenberg
Mai 2009	Approbation als Ärztin

Praktisches Jahr	
Februar 2008- Juni 2008	Innere Medizin Bergmannstrost Halle
Juni 2008- September 2008	Chirurgie Kantonsspital Aarau (CH)
September 2008- Januar 2009	Anästhesie und Intensivmedizin Martha Maria Krankenhaus Halle/Dörlau

Ärztliche Tätigkeit	
September 2009- Juni 2010	Chirurgie Krankenhaus St. Josef Schweinfurt
Ab Juli 2010	Innere Medizin Leopoldina Krankenhaus Schweinfurt

Schweinfurt, November 2010

Anne Scheer

9 SELBSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG

Hiermit versichere ich, dass ich die der Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel "Der Einfluss von Knochenstoffwechselfparametern auf die Mortalität und Hospitalisation von Hämodialysepatienten des KfH Nierenzentrum Halle (Saale)" selbständig und ohne sonstige Hilfe angefertigt und bei der Erstellung keine anderen als die genannten Hilfsmittel verwendet habe.

Ich versichere, dass ich die Promotion bisher an keiner anderen Hochschule zur Promotion eingereicht habe und keine weiteren Promotionsversuche unternommen habe.

Schweinfurt, November 2010

Anne Scheer

10 DANKSAGUNG

Bedanken möchte ich mich zunächst bei Herrn Prof. Dr. med. Matthias Girndt für die Möglichkeit, meine Dissertation bei ihm in seiner Klinik anfertigen zu können. Ebenso danke ich ihm sehr für die Überlassung des Themas. Ganz besonders bin ich ihm aber auch wegen seiner sicherlich mühsamen Arbeit bei der Durchsicht meiner Texte zu Dank verpflichtet.

Herrn PD Dr. med. Roman Fiedler danke ich zunächst für die stets motivierenden Worte und sein Interesse an meiner Arbeit.

Ich möchte mich bei ihm für die Bereitstellung des Themas, die fachliche Begleitung sowie die freundliche Unterstützung während der Anfertigung meiner Dissertation bedanken. Ganz besonders möchte ich Herrn Dr. Fiedler für die sicherlich sehr aufreibende Arbeit bei der Durchsicht meiner Abfassungen sowie für die Unterstützung beim Erfassen und Auswerten der statistischen Daten danken. Er stand mir jederzeit mit Rat und Tat zu Seite, herzlichen Dank dafür.

Dem Pflegepersonal des Kuratoriums für Hämodialyse gilt mein Dank für die Unterstützung bei der Bereitstellung der Patientenakten.

Zuletzt möchte ich ganz besonders meinen Eltern und meinen beiden Schwestern für die Unterstützung während meines gesamten Studiums danken.