

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Kardiovaskuläre Komplikationen des
sekundären Hyperparathyreoidismus
bei Patienten mit chronischer
Niereninsuffizienz**

Eller K

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2014; 21 (1), 10-13

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Kardiovaskuläre Komplikationen des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

K. Eller

Kurzfassung: Die kardiovaskuläre Mortalität von chronisch niereninsuffizienten (CKD-) Patienten ist signifikant erhöht im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Experimentelle *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien sowie Observationsdaten zeigen, dass der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) und die damit verbundenen Entgleisungen des Kalzium-Phosphat-Haushalts wesentliche Faktoren in der Pathogenese der kardiovaskulären Verkalkung bei CKD-Patienten sind. Medikamentös stehen uns in der Therapie des sHPT Phosphatbinder, aktive Vitamin-D-Präparate und Kalziummimetika zur Verfügung. Kalziumfreie Phosphatbinder wie Sevelamer können die kardiovaskuläre Verkalkung reduzieren, wohingegen kalziumhaltige diese verschlechtern. Ob Sevelamer auch die kardiovaskuläre Mortalität bei CKD-Patienten verbessern kann, ist immer noch unklar. Aktive Vitamin-D-Präparate führen experimentell zu einer Verschlechterung der kardiovaskulären Verkalkung. Im Gegensatz dazu besitzt das Vitamin-D-Analogon Paricalcitol diese Eigenschaften experimentell nicht. Ob es allerdings auch in CKD-Patienten zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Mortalität führt, ist umstritten. Das Kalziummimetikum Cinacalcet konnte in experimentellen Studien die Verkalkungsprozesse limitieren. In der ADVANCE-Studie konnte eine Reduktion der Verkalkungsprozesse in CKD-Patienten durch Cinacalcet nachgewiesen werden, allerdings konnte eine Signifikanz nur im Bereich der Aortenklappenverkalkung erreicht werden.

Rezente wurde die EVOLVE-Studie zur Evaluation der kardiovaskulären Mortalität bei CKD-Patienten an der Hämodialyse unter Kalziummimetika-Therapie publiziert. Allerdings konnte in der Intention-to-Treat-Analyse kein Benefit hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse in der Cinacalcet-Gruppe gezeigt werden. Erst in *Post-hoc*-Analysen fand sich ein Benefit. Zusammenfassend spielt der sHPT in der Pathogenese der kardiovaskulären Verkalkung bei CKD-Patienten eine entscheidende Rolle, allerdings benötigen wir nach wie vor Studien, die die perfekte Kombinationstherapie zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität nachweisen.

Schlüsselwörter: sekundärer Hyperparathyreoidismus, Phosphat, Kalzium, kardiovaskuläre Verkalkung, Phosphatbinder, aktives Vitamin D, Kalziummimetika

Abstract: Cardiovascular Complications of Secondary Hyperparathyroidism in Patients with Chronic Kidney Disease. Cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease (CKD) is significantly increased in comparison with the general population. Experimental *in vitro* and *in vivo* data as well as observational studies showed that secondary hyperparathyroidism (sHPT) combined with disturbances in the calcium-phosphorus balance are key factors in the pathogenesis of cardiovascular calcification of CKD patients. Medical therapy of sHPT includes phosphate binders, active vitamin D, and calcimi-

metics. Calcium-free phosphate binders such as sevelamer can reduce cardiovascular calcifications, whereas calcium-based phosphate binders aggravate them. Whether sevelamer can improve cardiovascular outcome in CKD patients is still unclear. Experimentally active vitamin D leads to aggravated cardiovascular calcifications. In contrast, the vitamin D analogon paricalcitol seems to lack those characteristics, but it is uncertain whether it can improve cardiovascular mortality in CKD patients. The calcimimetic cinacalcet was able to limit calcification processes experimentally. The ADVANCE study showed reduced cardiovascular calcification in haemodialysis patients treated with cinacalcet, but significance was only reached for the aortic valve. Recently, the EVOLVE study evaluating cardiovascular mortality in haemodialysis patients treated with cinacalcet was published, but there was no significant improvement of cardiovascular events in the cinacalcet group when performing intention-to-treat analysis. Only in post-hoc analysis a benefit was found. In summary, the sHPT plays a key role in cardiovascular calcifications in CKD patients, but studies evaluating the perfect combination therapy to decrease cardiovascular mortality in CKD patients are still needed. **J Miner Stoffwechs** 2014; 21 (1): 10–3.

Key words: secondary hyperparathyroidism, phosphate, calcium, cardiovascular calcification, phosphate binder, active vitamin D, calcimimetics

■ Epidemiologie der kardiovaskulären Kalzifikationen in Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Vaskuläre und Herzklappenverkalkungen treten häufiger und schwerer in CKD-Patienten als in der gesunden Gesamtbevölkerung auf [1]. Interessanterweise haben Autopsie- und klinische Studien eine erhöhte Intimadicke und Areale der Mineralisation in den koronaren, renalen, radialen und epigastrischen Arterien sowie in der Aorta in > 90 % der CKD-Patienten gefunden. Im Vergleich dazu treten diese Veränderungen nur in 30 % der altersgleichen Kontrollpatienten auf. Ähnliches sieht man auch, wenn man einen Blick auf die Media wirft. Hier treten eine Verdickung und eine Verkalkung ebenso deut-

lich häufiger auf als in der Vergleichspopulation [2–6]. Auch in der Population der CKD-Patienten existieren dieselben Risikofaktoren hinsichtlich der kardiovaskulären Verkalkungen wie in der Normalpopulation, nämlich Alter, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Inflammation und Rauchen. Darüber hinaus führt die Dialysebehandlung *per se* zu einer exponentiellen Zunahme des Prozesses der kardiovaskulären Verkalkung [7, 8].

■ Pathophysiologie des sekundären HPT und der kardiovaskulären Verkalkungen bei CKD-Patienten

In den Mittelpunkt der Ursache der kardiovaskulären Verkalkungen ist in den vergangenen Jahren eine Dysregulation des Phosphathaushalts bei CKD-Patienten gerückt. Durch die Einschränkung der Nierenfunktion führt dies zu einem langsamen Anstieg des Serum-Phosphats. Dieser kann im Serum allerdings gar nicht detektiert werden, da es zu einer sofortigen hormonellen Gegenregulation mittels Fibroblast Growth Factor-23 (FGF23) kommt. Dieses Hormon wird im Knochen

Eingelangt am 13. Juli 2013; angenommen am 30. Juli 2013

Aus der Klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Ass.-Prof. PD Dr. Kathrin Eller, Klinische Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz Auenbruggerplatz 27; E-Mail: kathrin.eller@medunigraz.at

produziert und führt durch die Bindung an Klotho zu einer Aktivierung des FGF-Rezeptors, und dieser wiederum zu einer vermehrten Ausscheidung von Phosphat im Harn. Mittels dieser Regulation können die Phosphatwerte lange im Normbereich gehalten werden und steigen erst bei der CKD im Stadium 4–5 an. Die FGF23-Spiegel steigen allerdings schon früh ab einer CKD im Stadium 3 an. Parallel dazu führt FGF23 auch zu einer Inhibition der 1α -Hydroxylase in der Niere. Dieses Enzym ist für die Produktion von aktivem Vitamin D nötig. Letzteres führt zu einer vermehrten Resorption von Kalzium und Phosphat über Niere und Darm. Durch diese Regulation fällt das Serum-Kalzium ab. Hormonell wird hier erneut gegenreguliert, und zwar mittels des Parathormons. Der Calcium-sensing-Rezeptor im Bereich der Nebenschilddrüsen detektiert, dass zu wenig Kalzium im Serum des CKD-Patienten vorhanden ist. Dies führt zu einer vermehrten Produktion und Sekretion von Parathormon und damit zur Entwicklung des sekundären HPT. Das Parathormon führt schließlich zu einer vermehrten Kalziumresorption aus der Niere und dem Knochen [9, 10].

Die kardiovaskuläre Verkalkung, die mit dem sekundären HPT und der chronischen Niereninsuffizienz assoziiert ist, ist vor allem auf die aus dem Gleichgewicht geratene Kalzium- und Phosphathomöostase zurückzuführen. Allerdings sind in den vergangenen Jahren immer mehr Faktoren ins Spiel gebracht worden, die die Verkalkungen fördern beziehungsweise inhibieren können, weshalb mittlerweile von einem multifaktoriellen Prozess der kardiovaskulären Verkalkung bei CKD-Patienten auszugehen ist. Die Verkalkungen fördern neben Störungen im Kalzium- und Phosphathaushalt Alterungsfaktoren, oxidiertes LDL, aktives Vitamin D, die Inflammation und andere Faktoren. Dahingegen schützen Pyrophosphat, Klotho, Fetuin und andere Faktoren vor einer kardiovaskulären Verkalkung [11]. Unklar ist bisher, ob dauerhaft erhöhte PTH-Spiegel die Gefäßverkalkung positiv oder negativ beeinflussen. Physiologisch führt nämlich eine Aktivierung des PTH-Rezeptors zu einer Verminderung der peripheren vaskulären Resistenz und des Blutdrucks [12]. Experimentell konnte ebenso gezeigt werden, dass eine Stimulation des PTH-Rezeptors zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Verkalkung führt [13]. Allerdings ist in CKD-Patienten die Expression des PTH-Rezeptors signifikant vermindert [14] und damit könnte auch erklärt werden, warum die Gabe von PTH in urämischen Ratten zu keiner Verbesserung der kardiovaskulären Kalzifikation führte [15].

■ Konsequenz der kardiovaskulären Verkalkung bei CKD-Patienten

Die Konsequenzen der kardiovaskulären Verkalkungen bei CKD-Patienten sind enorm. Epidemiologische Daten zeigen, dass CKD-Patienten signifikant häufiger an kardiovaskulären Ereignissen versterben als die Normalbevölkerung [16]. Die kardiovaskuläre Mortalität von Patienten mit dialysepflichtiger CKD ist dramatisch erhöht [17]. 45 % aller Dialysepatienten versterben an einem kardiovaskulären Ereignis wie einem Myokardinfarkt, einem Herzversagen oder einem plötzlichen Herztod, wobei der plötzliche Herztod mit 58 % die häufigste kardiovaskuläre Todesursache bei Patienten an der Dialyse ist

[18]. Die unterschiedlichen kardiovaskulären Ereignisse hängen vor allem vom Typ der kardiovaskulären Verkalkung ab. Eine arterielle Intimalkalzifikation erfolgt meist sekundär zu Kalzifikationen von atherosklerotischen Plaques. Dies erhöht das Risiko einer arteriellen Thrombose, einer Plaqueinstabilität und eines Myokardinfarkts. Dahingegen führt die Mediakalzifikation zu einer Zunahme der Gefäßsteifigkeit, dem Verlust der Gefäßdehnbarkeit mit einer Zunahme der Pulswellenlaufzeit, einer linksventrikulären Hypertrophie, diastolischen Dysfunktion und koronaren Hypoperfusion und schließlich einem Herzversagen und plötzlichen Herztod [19]. Die Kalzifikation der Herzklappen ist ein häufiger Grund für Mitral- und Aortenklappendysfunktionen und führt – ähnlich wie bei nichturämischen Patienten – zu einer Zunahme der Rate an Myokardinfarkten, Herzversagen und plötzlichem Herztod [20].

■ Therapiemöglichkeiten des sekundären Hyperparathyreoidismus

Als Therapiemöglichkeiten des sekundären HPT besteht initial die Möglichkeit der Phosphatsenkung mittels **Phosphatbinder**. Durch eine Optimierung des Kalzium-Phosphat-Haushalts gelingt damit sekundär eine Senkung des PTH. Hier stehen uns verschiedenste Phosphatbinder zur Auswahl. Die billigste Möglichkeit sind derzeit die kalziumhaltigen Phosphatbinder. Eine vielverwendete Alternative beziehungsweise Therapieerweiterungsmöglichkeit ist Sevelamer, ein kalziumfreier Phosphatbinder. Eine untergeordnete Rolle in der Praxis spielen derzeit die aluminiumhaltigen Phosphatbinder bzw. solche, die seltene Erden enthalten. In Zukunft könnten die eisenhaltigen Phosphatbinder eine gute Alternative darstellen [21, 22].

Im Weiteren lässt sich der sekundäre HPT mit der Gabe von **aktivem Vitamin D** bekämpfen. Hier stehen uns verschiedene intravenöse oder perorale Präparate in der Praxis zur Verfügung.

Die Einführung der **Kalzimimetika** wie Cinacalcet führte zu einer drastischen Reduktion der Parathyreoidektomierate in terminal niereninsuffizienten Patienten. Kalzimimetika steigern die Sensitivität des Calcium-sensing-Rezeptors hinsichtlich seiner Bindungsaffinität zu Kalzium. Der Rezeptor ist in Organen exprimiert, die die systemische Kalziumhomöostase modulieren, wie Niere, Darm, Knochen, Schilddrüse und Nebenschilddrüse [23]. Allerdings findet sich eine Expression auch in anderen Organen wie Haut, Gehirn, Mammæ, Hoden, Plazenta, Herz und Gefäßen [24]. In der Nebenschilddrüse führt die Aktivierung des Calcium-sensing-Rezeptors zu einer verminderten PTH-Produktion und -Sekretion, wodurch die Serum-Kalziumspiegel gesenkt werden. Dies wird über eine verminderte Kalziumresorption über den Darm und eine vermehrte Kalziumausscheidung über die Niere mediert [25].

Schließlich steht uns noch die operative Entfernung der Parathyreoidea zur Verfügung. Die Parathyreoidektomie resultiert in einem dauerhaften Hypoparathyreoidismus. Dieser führt zu einem „Low-turnover“-Knochen. Dieser Knochen kann in weiterer Folge Kalzium und Phosphor nicht mehr aufnehmen,

wodurch das Risiko von Hyperphosphatämie und kardiovaskulärer Verkalkung deutlich steigt [26].

Phosphatbinder und kardiovaskuläres Outcome

Derzeit stehen uns mehrere Phosphatbinder zur Verfügung. Die kostensparendste Variante sind die kalziumhaltigen Phosphatbinder. Diese haben zwar eine gute Phosphatbindungskapazität, führen allerdings zu einer signifikanten Resorption von Kalzium und stehen damit im Verdacht, die kardiovaskuläre Verkalkung in CKD-Patienten zu verschlechtern [22]. Dies konnte von Block et al. bestätigt werden. Sie konnten zeigen, dass Hämodialysepatienten mit koronarer Verkalkung unter einer Therapie mit kalziumhaltigen Phosphatbindern eine signifikante Verschlechterung der kardiovaskulären Verkalkung aufwiesen. Im Vergleich dazu zeigten Patienten unter einer Therapie mit dem kalziumfreien Phosphatbinder Sevelamer eine geringere Progression [27]. Rezent konnte die INDEPENDENT-Studie zeigen, dass Sevelamer auch zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Mortalität im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern führt. Allerdings wiesen die Patienten in der Sevelamer-Gruppe signifikant verbesserte Phosphatwerte auf, wodurch ebenso die Verbesserung in der kardiovaskulären Mortalität erklärt werden kann [28]. Die aktuellen Guidelines empfehlen derzeit, Hämodialysepatienten mit einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung nicht mehr als 1,5 g an elementarem Kalzium pro Tag zuzuführen [29].

Eine neue attraktive Alternative könnten die eisenhaltigen Phosphatbinder sein. Diese können Phosphat effektiv senken [30]. Eine tierexperimentelle Studie konnte zeigen, dass es durch diese zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Mortalität kommt [31]. Humane Studien fehlen hier allerdings noch.

1,25-OH-Vitamin D₃ und kardiovaskuläres Outcome

Hinsichtlich von 1,25-OH-Vitamin D₃ zeigen experimentelle *In-vivo*-Daten, dass die Therapie mit aktivem Vitamin D die Gefäßverkalkungen deutlich verschlechtert. Sowohl Koleganova et al. als auch Stubbs et al. konnten eindrücklich beweisen, dass die Gabe von aktivem Vitamin D die Mediaverkalkung signifikant verschlechtert [32, 33]. Im Gegensatz dazu existiert eine Arbeit, die zeigt, dass das Vitamin-D-Analogon Paricalcitol nicht zu einer Verschlechterung der Gefäßsklerose im Tiermodell führt [34]. In der IMPACT SHPT Study konnte rezent gezeigt werden, dass Paricalcitol die iPTH-Werte besser als Cinacalcet in Kombination mit niedrig dosiertem aktivem Vitamin D senken konnte [35]. Es konnten in der Paricalcitol-Gruppe nur wenige Hyperkalzämien nachgewiesen werden [35]. Ob Paricalcitol zu einer Verbesserung der Mortalität in Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz führt, ist immer noch umstritten. Eine Studie konnte eine signifikante Verbesserung der Mortalität unter Paricalcitol nachweisen [36]. Dies konnte allerdings in einer Folgestudie nicht gänzlich bestätigt werden [37]. Auch wenn Hinweise darauf bestehen, dass Paricalcitol die kardiovaskuläre Mortalität im Gegensatz zu anderen aktiven Vitamin-D-Präparaten senken kann, fehlt noch immer der Nachweis in einer großen, randomisierten kontrollierten Studie.

Cinacalcet und kardiovaskuläres Outcome

Zur Wirkung der Kalzिमimetika gibt es eine Anzahl an *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien, die eine signifikante Verbesserung der kardiovaskulären Verkalkung zeigen. Sie führen die Effekte teilweise auf eine direkte Wirkung auf den Calcium-sensing-Rezeptor exprimiert auf den Gefäßen zurück. Andererseits wird auch eine Verbesserung der Verkalkung durch einen indirekten Effekt über eine Verbesserung der Kalzium-Phosphat-Homöostase beschrieben. In experimentellen CKD-Modellen in der Maus – wie der 5/6-Nephrektomie – konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Kalzिमimetika protektiv auf die Gefäßverkalkung wirkt. Mechanistisch konnte gezeigt werden, dass Kalzिमimetika in Gefäßzellen mehrere Gene, die in der Knochenmorphogenese eine wichtige Rolle spielen, modulieren. Sie steigern die Expression von Matrix Gla Protein (MAG; ein Inhibitor der Mineralisation) und reduzieren die Expression von Pit-1 (ein Promoter der Kalzifikation). Im Weiteren reduzieren sie die vaskuläre Expression des Bone Morphogenic Protein-2 [33]. All dies weist auf eine direkte Inhibition der Gefäßverkalkung am Gefäß selbst hin. Allerdings konnte auch gezeigt werden, dass Kalzिमimetika durch eine Senkung von Kalzium- und Phosphatspiegeln zu einer Verbesserung der Mediasklerose führen.

Es existieren 2 große, randomisierte kontrollierte Studien hinsichtlich des kardiovaskulären Benefits von Kalzिमimetika in CKD-Patienten an der Dialyse. Die ADVANCE-Studie hat 320 CKD-Patienten an der Hämodialyse mit sekundärem HPT eingeschlossen. Die Patienten wurde entweder mit einem Kalzिमimetikum und niedrigen oder flexiblen Dosen von aktivem Vitamin D therapiert. Die Progression der kardiovaskulären Verkalkung wurde mittels des Agatston Coronary Artery Calcification (CAC) Score evaluiert. Es konnte gezeigt werden, dass die Patienten in der Kalzिमimetika-Gruppe eine geringere Progression der Verkalkung 52 Wochen nach Therapiebeginn zeigten (CAC-Zunahme: 24 % vs. 31 %). Allerdings war das Ergebnis nicht signifikant ($p = 0,073$). Subanalysen konnten zeigen, dass die Aortenklappenverkalkung in der Kalzिमimetika-Gruppe signifikant geringer war [38]. Trotzdem hat die ADVANCE-Studie viele Limitationen: Einerseits ist die Observationsdauer von 52 Wochen zu kurz, andererseits ist auch die kleine Gruppengröße eine Limitation.

Die EVOLVE-Studie evaluierte die Hypothese, dass eine Kalzिमimetika-Therapie mittels Cinacalcet – zusätzlich zur Standardtherapie – das Risiko zu versterben und das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (Herzversagen, Myokardinfarkt, Krankenhausaufenthalt bei instabiler Angina pectoris oder ein peripherer vaskulärer Event) bei Patienten an der Hämodialyse mit sHPT verringern kann. In den rezent publizierten Ergebnissen konnte kein Unterschied hinsichtlich dieses primären Endpunkts der zwei Gruppen gezeigt werden (relatives Risiko in der Kalzिमimetika-Gruppe vs. Placebo 0,93; $p = 0,11$). Leider war die Studie durch eine geringere Eventrate, hohe Drop-out-Raten in der Kalzिमimetika-Gruppe und hohe Raten an Cross-over-Behandlung (20 % der Patienten in der Kontrollgruppe erhielten kommerziell erhältliches Cinacalcet) stark beeinflusst. Darüber hinaus waren die Basis-Charakteristika der Patienten unterschiedlich. In der Kalzिमimetika-Gruppe waren die Patienten im Schnitt um ein Jahr älter als in der Placebogruppe (55 vs. 54 Jahre). Wenn nun die Daten auf diese

unterschiedlichen Basis-Charakteristika korrigiert wurden, wurde der Effekt des Kalziummimetikums Cinacalcet hinsichtlich des primären Endpunkts signifikant ($HR = 0,88$; $p = 0,008$). Zudem wurde eine Lag-censoring-Analyse durchgeführt. Hier werden die Events zensuriert, die 6 oder mehr Monate nach Absetzen von Cinacalcet aufgetreten sind. In dieser Analyse zeigte sich ebenso eine signifikante Risikoreduktion des primären kardiovaskulären Endpunkts in der Gruppe, die mit Cinacalcet therapiert wurde ($HR = 0,85$; $p = 0,003$). Die Unterschiede wurden vor allem durch eine Reduktion der Todesrate und der Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herzinsuffizienz erreicht. Interessanterweise gab es keinen Unterschied in der Frakturrate in den beiden Gruppen (12 % vs. 13 %) [39]. Zusammenfassend muss zur EVOLVE-Studie gesagt werden, dass auch wenn sich in der *Post-hoc*-Analyse ein kardiovaskulär protektiver Effekt in der Cinacalcet-Gruppe bei CKD-Patienten an der Hämodialyse zeigte, die Studie leider eher inkonklusiv ist, vor allem aufgrund der beschriebenen Probleme in der Durchführung der Studie.

■ Relevanz für die Praxis

1. Die kardiovaskuläre Mortalität in Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) ist signifikant erhöht.
2. Der sHPT und die damit verbundene Dysregulation des Kalzium-Phosphat-Haushalts spielen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der kardiovaskulären Verkalkung von CKD-Patienten.
3. Kalziumhaltige Phosphatbinder verschlechtern die kardiovaskulären Verkalkungen und sollten bei CKD-Patienten mit bekannter kardiovaskulärer Erkrankung in einer limitierten Dosis eingesetzt werden.
4. Aktives Vitamin D verschlechtert die kardiovaskulären Verkalkungen und sollte damit nur in geringen Dosen verschrieben werden.
5. Kalziummimetika wie Cinacalcet konnten die kardiovaskuläre Mortalität in einer randomisierten kontrollierten Studie nicht signifikant senken.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin ist als Referentin für die Firmen Amgen, Novartis und Abbott tätig.

Literatur:

1. Kramer H, Toto R, Peshock R, et al. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 507–13.
2. Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S, et al. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 21–30.
3. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, et al. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014–21.
4. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2959–64.
5. Tsuji H, Harada A, Mukaida N, et al. Tumor necrosis factor receptor p55 is essential for intrahepatic granuloma formation and hepatocellular apoptosis in a murine model of bacterium-induced fulminant hepatitis. *Infect Immun* 1997; 65: 1892–8.
6. Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, et al. Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1892–900.
7. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–83.
8. London GM, Marchais SJ, Metivier F, et al. Cardiovascular risk in end-stage renal disease: vascular aspects. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 5): 97–104.
9. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 82: 737–47.
10. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 1427–35.
11. Shroff R, Long DA, Shanahan C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 179–89.
12. Fritsch S, Lindner V, Welsch S, et al. Intravenous delivery of PTH/PTHrP type 1 receptor cDNA to rats decreases heart rate, blood pressure, renal tone, renin angiotensin system, and stress-induced cardiovascular responses. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2588–600.
13. Cheng SL, Shao JS, Halstead LR, et al. Activation of vascular smooth muscle parathyroid hormone receptor inhibits Wnt/beta-catenin signaling and aortic fibrosis in diabetic arteriosclerosis. *Circ Res* 2010; 107: 271–82.
14. Urena P, Ferreira A, Morieux C, et al. PTH/PTHrP receptor mRNA is down-regulated in epiphyseal cartilage growth plate of uremic rats. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2008–16.
15. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM, et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int* 2007; 71: 1262–70.
16. V. Patient mortality and survival in ESRD. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 (2 Suppl 1): S74–S86.
17. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (5 Suppl 3): S112–S119.
18. Hage FG, Venkataraman R, Zoghbi GJ, et al. The scope of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2129–40.
19. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731–40.
20. London GM, Pannier B, Marchais SJ, et al. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 778–83.
21. Zaritsky JJ, Salusky IB. Ironing out the phosphorus problem. *Kidney Int* 2010; 77: 845–7.
22. Salusky IB. A new era in phosphate binder therapy: what are the options? *Kidney Int Suppl* 2006; (105): S10–S15.
23. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca^{2+} -sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575–80.
24. Smajilovic S, Hansen JL, Christoffersen TE, et al. Extracellular calcium sensing in rat aortic vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 348: 1215–23.
25. Torres PA, De Broe M. Calcium-sensing receptor, calcimimetics, and cardiovascular calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 82: 19–25.
26. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Freemont AJ, et al. Histological, radiological, and biochemical features of the adynamic bone lesion in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Am J Nephrol* 1994; 14: 19–29.
27. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68: 1815–24.
28. Di Iorio B, Molony D, Bell C, et al. INDEPENDENT Study Investigators. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 771–8.
29. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1–S130.
30. Wuthrich RP, Chonchol M, Covic A, et al. Randomized clinical trial of the iron-based phosphate binder PA21 in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 280–9.
31. Phan Q, Maillard MP, Peregau C, et al. PA21, a new iron-based non-calcium phosphate binder, prevents vascular calcification in chronic renal failure rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2013; 346: 281–9.
32. Stubbs JR, Liu S, Tang W, et al. Role of hyperphosphatemia and 1,25-dihydroxyvitamin D in vascular calcification and mortality in fibroblastic growth factor 23 null mice. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2116–24.
33. Koleganova N, Piecha G, Ritz E, et al. A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int* 2009; 75: 60–71.
34. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, et al. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007; 72: 709–15.
35. Ketteler M, Martin KJ, Cozzolino M, et al. Paricalcitol versus cinacalcet plus low-dose vitamin D for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients receiving haemodialysis: study design and baseline characteristics of the IMPACT SHPT study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1942–9.
36. Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446–56.
37. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, et al. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int* 2006; 70: 1858–65.
38. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1327–39.
39. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2482–94.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)