

Teresa Jänel  
Dr. med.

## **Statistische Analyse des Einsatzes und der Wirksamkeit von Phosphatbindern und Vitamin D bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz aus der 4C-Studie**

Fach/Einrichtung: Medizinische Biometrie und Informatik  
Doktorvater: Prof. Dr. sc. hum. Meinhard Kieser

Chronische Niereninsuffizienz bei Kindern führt im Laufe der Zeit zu einer Entgleisung des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels. Eine zufriedenstellende medikamentöse Einstellung der Konzentrationen von Calcium und Phosphat ist schwierig. Es soll gewährleistet sein, dass sich die Kinder möglichst normal entwickeln können, und dass die Risiken, an kardiovaskuläre Komorbiditäten zu erkranken, minimiert werden.

In dieser Arbeit wurde die Auswirkungen der Medikation mit calciumhaltigen Phosphatbindern und deren Kombination mit einer Substitution von aktivem Vitamin D auf den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel und kardiovaskuläre Veränderungen bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht. Dafür wurden Daten aus der 4C-Studie, einer multizentrischen, prospektiven Beobachtungsstudie von über 700 Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz ab dem Stadium 3b, analysiert. In den vorliegenden Auswertungen wurden nur Patienten eingeschlossen, die im Verlauf der Studie calciumhaltige Phosphatbinder einnahmen. Für die Einteilung der Patienten in verschiedene Gruppen wurde beachtet, ob zusätzlich zur Therapie mit calciumhaltigen Phosphatbindern aktives Vitamin D substituiert wurde und wann mit der jeweiligen Therapie begonnen wurde. Es wurden nur Visiten eingeschlossen, an denen noch keine Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation) gestartet wurde.

In einem Statistischen Analyseplan wurde vor Beginn der Auswertung das Vorgehen genau festgelegt. Die primären Endpunkte der Analyse waren Calcium und Phosphat und die sekundären klinischen Endpunkte waren nach dem Alter standardisierte Intima-Media-Dicke und nach der Größe standardisierte Pulswellengeschwindigkeit als Marker für die kardiovaskuläre Komorbidität. Für einen Vorher-Nachher-Vergleich wurden die Werte zweier Visiten aus je einem definierten Zeitraum vor und nach Umstellung der Medikation mittels linearer Regressionsanalyse untersucht. Außerdem wurde die Calcium- und Phosphat-Werte mit verschiedenen Einflussfaktoren im Langzeitverlauf mittels linearem gemischtem Modell ausgewertet. Für den Vergleich von Patienten mit und ohne Therapie calciumhaltiger Phosphatbinder wurde ein 1:2 Matching anhand der Parameter Zeit zwischen den Visiten, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, Phosphat-Konzentration und Alter zum Zeitpunkt der Baseline-Visite durchgeführt. Für diese Matched-Pair-Analyse wurden wie beim Vorher-Nachher-Vergleich für jeden Patienten zwei Visiten berücksichtigt. Die Analyse wurde mittels linearem gemischtem Modell mit zufälligem Effekt für das Matching durchgeführt. Da die Intima-Media-Dicke und die Pulswellengeschwindigkeit nur alle 12 Monate gemessen wurden, konnten diese Endpunkte nur im Vorher-Nachher-Vergleich ausgewertet werden.

Das Calcium stieg nach Beginn der Therapie mit calciumhaltigen Phosphatbindern im Vorher-Nachher-Vergleich und im Langzeitverlauf an; es zeigte sich in der Matched-Pair-Analyse aber kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Therapie mit calciumhaltigen Phosphatbindern. Das Phosphat hing sehr stark von der geschätzten glomerulären Filtrationsrate und deren Abfall, also dem Verlust der Nierenfunktion, ab. Die Wachstumsrate zeigte in den Vorher-Nachher-Vergleichen einen signifikanten positiven Einfluss auf die Phosphat-Werte. Ein geringer Phosphat-senkender Effekt der calciumhaltigen Phosphatbinder wurde nur kurzfristig im Vorher-Nachher-Vergleich nachgewiesen. Bei schon länger bestehender Therapie mit calciumhaltigen Phosphat-Bindern war die standardisierte Intima-Media-Dicke höher als bei den Patienten, die eine Therapie mit calciumhaltigen

Phosphatbindern erst zwischen den untersuchten Visiten starteten. Durch Vitamin D-Substituierung war die standardisierte Intima-Media-Dicke niedriger; allerdings scheint sie bei hoher Vitamin D-Dosis anzusteigen, jedoch nicht signifikant. Die standardisierte Pulswellengeschwindigkeit war bei höherer Dosis calciumhaltiger Phosphatbinder und damit höherer Calcium-Last signifikant höher.

Aus den Ergebnissen wird ersichtlich, dass die Therapie mit calciumhaltigen Phosphatbindern bei prädialytischen Kindern nicht zu früh begonnen werden sollte. Die Phosphat-Senkung konnte in dieser Analyse nur kurzfristig im Vorher-Nachher-Vergleich nachgewiesen werden. Die standardisierte Intima-Media-Dicke als Marker für kardiovaskuläre Veränderungen war bei längerer Einnahme calciumhaltiger Phosphatbinder höher und die standardisierte Pulswellengeschwindigkeit stieg bei hoher Calcium-Last an. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Analyse ist eine Vitamin D-Substituierung bei prädialytischen pädiatrischen Patienten wichtig, da es die standardisierte Intima-Media-Dicke senkt; allerdings scheint sie bei hoher Vitamin D-Dosis anzusteigen.

In den meisten veröffentlichten Studien zu Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz und deren kardiovaskulärem Risiko werden diese bereits dialysiert. Die vorliegende Analyse von Kindern im chronischen Stadium der Niereninsuffizienz, die nicht dialysiert oder transplantiert wurden, zeigt ähnliche Effekte, allerdings an einer relativ geringen Fallzahl. Weiter Studien mit Kindern im Stadium 3 und 4 der chronischen Niereninsuffizienz sind zur Überprüfung dieser Ergebnisse wichtig.