

NEPHRO-NEWS

Forum für Nephrologie und Hypertensiologie



REPRINT

Native, aktive und selektive Vitamin D-Präparate und -Rezeptor-Aktivatoren für Patienten mit Niereninsuffizienz

Der Vitamin-D-Rezeptor und seine Aktivoren

Das größte Vorkommen von 1-Alpha-Hydroxylase für die Umwandlung der Vitamin D-Vorstufe oder des Prohormons (Calcidiol), also 25(OH)-Vitamin D₃, in aktives Vitamin D (Calcitriol), also 1,25(OH)₂D₃, ist im menschlichen Körper in den Nieren zu finden (Holick MF, *N Engl J Med* 2007; 357:266-281). Zwar kommt die 1-Alpha-Hydroxylase zur parakrinen Aktivierung von Vitamin D auch in vielen Geweben außerhalb der Nieren vor, dennoch sinkt der Spiegel von zirkulierendem 1,25(OH)₂D₃ signifikant bei abnehmender Nierenfunktion in fortschreitenden Stadien einer chronischen Nierenerkrankung (CKD), was zu einer Hypokalzämie, sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) und nachfolgender renaler Osteodystrophie führt (Levin A, *Kidney Int* 2007; 71:31-38). Vitamin-D-Rezeptoren, deren Aktivierung für den Menschen lebensnotwendig ist, können fast ausschließlich nur durch die „aktiven“ Formen von Vitamin D aktiviert werden, jedoch nicht durch seine Vorstufen oder Prohormone (Kovesdy CP, *Kidney Int* 2008; 73:1355-1363). Daher wird eine

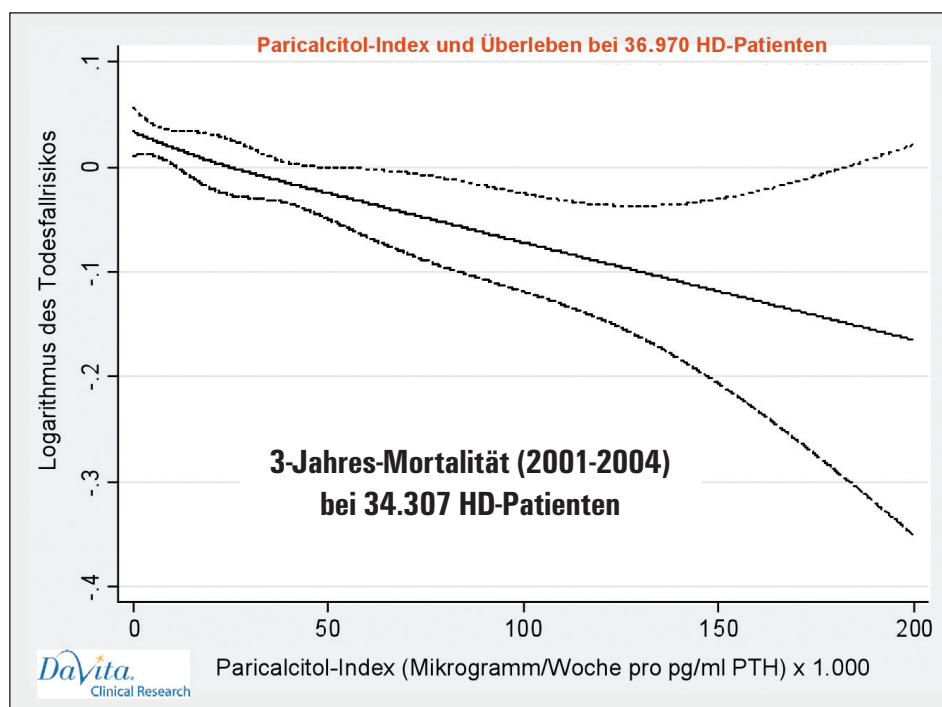


Abb. 1: Überlebensvorteile bei höheren Dosen von intravenösem Paricalcitol pro Einheit Serum-PTH bei 34.307 Langzeit-Hämodialysepatienten (angepasst von Shinaberger CS, *CJASN* 2008; 3:1760-1776).

Substitution von aktivem Vitamin D als entscheidender Schritt in der Behandlung von Patienten mit CKD angesehen (Kovesdy CP, *Int Urol Nephrol* 2008; 40: 427-440).

Die Erfindung der synthetischen Formen des aktiven Vitamin D, auch bekannt als

Vitamin-D-Rezeptor-Aktivatoren (VDRA), die in den meisten Ländern seit den späten 80er Jahren erhältlich sind (Brown AJ, *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3:134-144), wird als Wendepunkt in der Geschichte der Nephrologie betrachtet (Kovesdy CP, *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;



Tabelle 1: Bei CKD-Patienten verwendete Vitamin-D-Präparate. Cinacalcet (ein Kalzिमimetikum) und Teriparatid (ein rekombinantes PTH) wurden zum Vergleich ebenfalls in den letzten Zeilen dargestellt.

Vitamin D oder Analoga	Typ	Kalzium & Phosphor im Serum	Kalzium & Phosphor im Urin	Alkalische Phosphatase im Serum	Vorteile mit Blick auf Überleben	Art der Verabreichung (Markenname)
In Deutschland & den meisten europäischen Ländern						
Cholecalciferol	D ₃ , Präprohormon, inaktiv	↑	↑	?	Keine Daten (siehe auch Tabellen 2 und 3)	P.O. (Calcidiol)
1- α -Calcidiol	1- α (OH)D ₃ , Prohormon ohne 25(OH)	↑	↑	?	Begrenzte Daten zu kardiovaskulärer Mortalität bei HD-Pat aus Japan	P.O. und zur Injektion (1-Alpha™)
Calcitriol	D ₃ Hormon, nicht selektiver VDRA	↑	↑	↔ bis ↓	Möglicher Überlebensvorteil bei NDD-CKD und ESRD	P.O. und zur Injektion (Calcijex™, Rocaltrol™)
Paricalcitol	D ₂ , 19-Nor, selektiver VDRA	↔ bis ↑	↔ bis ↑	↓	Bessere Überlebensrate als bei Calcitriol-Therapie. Höhere Dosis pro PTH assoziiert mit noch besseren Ergebnissen.	P.O. und zur Injektion (Zemplar™)
In anderen Ländern						
Ergocalciferol	D ₂ , Präprohormon, inaktiv	↑	↑	?	Keine Daten (siehe auch Tabellen 2 und 3)	P.O. (Drisdol™)
25(OH)D (Calcidiol, Calcifediol)	D ₃ , Prähormon	↑	↑	?	Keine Daten	P.O. (Calderol™)
Doxercalciferol	1- α (OH)D ₂ , ohne 25(OH)	↔ bis ↑	↑	↓	Möglicher Vorteil bei Überleben bei ESRD	P.O. und zur Injektion (Hectoral™)
22-Oxacalcitriol	22-oxa-1,25(OH) ₂ -Vitamin D ₃	↔ bis ↑	↔ bis ↑	↓	Keine Daten	Nicht erhältlich in Europa oder Amerika
Maxacalcitol	1,25-dihydroxy-22-oxa-Vitamin-D ₃ -selektiver VDRA	↔ bis ↑	↔ bis ↑	↓	Keine Daten	Nicht erhältlich in Europa oder Amerika
Nicht-Vitamin-D-haltige Präparate						
Cinacalcet (kein Vitamin D)	Kalzिमimetikum (Modulator kalziumsensibler Rezeptoren)	Ca: ↓ P: ↓ bei ESRD P: ↑ bei NDD-CKD	Ca: ↑ P: ↓	↓	Begrenzte Daten zu Vorteilen bei Überleben (Abstract)	P.O. (Mimpara™, Sensipar)
Teriparatid (kein Vitamin D)	Rekombinantes PTH 1-34	Ca: ↑ P: ↓ bei Non-CKD	Ca: ↑ P: ↑	↑	Keine Überlebensstudie, erhöht Knochenumsatz durch stärkere Stimulierung von Osteoblasten als Osteoklasten	Zur Injektion (Forteo™)

Fußnote: CKD: chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease), HD: Hämodialyse; PD: Peritonealdialyse; KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; iPTH: intaktes Parathormon. 25(OH)D: 25-Hydroxyvitamin D; 1,25(OH)₂D: 1,25-Dihydroxyvitamin D; ESA: Erythropoese-stimulierendes Agens, AP: alkalische Phosphatase, MSM: marginales strukturelles Modell, HbA1c: Hämoglobin A1c, VDRA: Vitamin-D-Rezeptor-Aktivatoren, (OH): Hydroxylgruppe

3:168-173), insbesondere nach dem relativ erfolglosen Versuch vor dieser Zeit, Vorstufen von Vitamin D und Prohormone bei Patienten mit CKD einzusetzen (Berl T, *Ann Intern Med* 1978; 88:774-780; Malluche HH, *Clin Nephrol* 1978; 10:219-228). Der Vormarsch der so genannten „selektiven“ Formen der VDRA mit unterschiedlichen Wirkungen auf verschiedene Vitamin-D-Rezeptoren, die eine verminderte Aktivierung dieser Rezeptoren im Gastrointestinaltrakt zur Folge hatte, hat noch dazu beigetragen, die Begeisterung über ihre Anwendung zu vergrößern (Kovesdy CP, *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:168-173). In den letzten Jahren wandte sich jedoch ein Teil der Aufmerksamkeit wieder verstärkt der Anwendung inaktiver oder nativer Formen von Vitamin

D bei Patienten mit CKD zu, auch als „in der Nahrung vorkommendes“ Vitamin D bezeichnet (*National Kidney Foundation I, Kidney Disease-Dialysis Outcome Quality Initiative, Am J Kidney Dis* 2003; 42:S1-S202). Die jüngsten Aktivitäten zur erfolgreichen Vermarktung des ersten Modulators kalziumsensibler Rezeptoren (Kalzिमimetikum), der unter dem Namen Cinacalcet bekannt ist, haben zum Entwurf klinischer Studien geführt, in denen Cinacalcet in Kombination mit aktivem Vitamin D gegeben wird (Chertow GM, *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:305-312). Dies hatte unter anderem zur Folge, dass nun zunehmend Verwirrung darüber herrscht, ob Wirkstoffe mit inaktivem Vitamin D gegenüber VDRA besser oder weniger gut zur Behand-

lung von Patienten mit CKD geeignet sind (Kovesdy CP, *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:168-173).

Vitamin-D-Präparate und VDRA für Patienten mit CKD

Wie in Tabelle 1 aufgeführt, stehen derzeit eine Reihe von mit Vitamin D verwandten pharmakologischen Produkten in Europa und anderen Ländern zur Anwendung bei Patienten mit CKD zur Verfügung. Zwar gibt es keinen einheitlichen Ansatz zur Einteilung dieser Substanzen, jedoch wird die strukturelle Bezeichnung D₂ (meist aus Pflanzen stammend) gegenüber D₃ (tierischen Ursprungs, einschließlich des natürlichen zirkulierenden aktiven Hormons Calcitriol im menschlichen

Körper) verwendet, um zwei Hauptkategorien zu unterscheiden (*Kalantar-Zadeh K, Kidney Int 2007 [letter]; 71:827; author reply 827-828*). Die am häufigsten verwendeten inaktiven Formen von Vitamin D sind Cholecalciferol (D_3), das meist in Europa angewandt wird, sowie Ergocalciferol (D_2), das meist in den Ländern des amerikanischen Kontinents gegeben wird. Die auf Expertenmeinungen basierenden KDOQI *Mineral and Bone Disorder* (MBD)-Richtlinien empfehlen, dass bei allen nicht dialysepflichtigen Patienten mit CKD, die an sHPT leiden, der Spiegel des gesamten zirkulierenden 25(OH)D bestimmt werden sollte, der gewöhnlich sowohl D_2 als auch D_3 im Plasma umfasst, wenn der Spiegel des intakten PTH im Stadium 3 der CKD über 70 pg/ml oder im Stadium 4 über 110 pg/ml liegt (*National Kidney Foundation I, Kidney Disease-Dialysis Outcome Quality Initiative, Am J Kidney Dis 2003; 42:S1-S202*). Dies gilt auch, wenn diese Vorstufe praktisch nicht in der Lage ist, Vitamin-D-Rezeptoren zu aktivieren, es sei denn, sie wird in extrem hohen Dosen verabreicht, die unweigerlich zu ausgeprägter Hyperkalzämie führen. Liegt der Spiegel von 25(OH)D im Blut unter 30 ng/ml, lautet die KDOQI-Empfehlung, zuerst ein inaktives (natives) Vitamin D zu verabreichen, gefolgt von einem VDRA, falls der sHPT persistiert (*Kovesdy CP, Int Urol Nephrol 2008; 40:427-440; National Kidney Foundation I, Kidney Disease-Dialysis Outcome Quality Initiative, Am J Kidney Dis 2003; 42:S1-S202*).

Calcitriol, ein aktives Vitamin D_3 , war der erste synthetische und kommerziell verfügbare VDRA zur Behandlung des sHPT, wenn er auch ursprünglich unter anderem für die Indikation der Behandlung der Hypokalzämie zugelassen worden war (*Kalantar-Zadeh K, Kidney Int 2007 [letter]; 71:827; author reply 827-828; Maxwell DR, Clin Phar-*

macol Ther 1978; 23:515-519; Baker RL, Clin Nephrol 1986; 26:185-191; Andress DL, N Engl J Med 1989; 321:274-279). Erwartungsgemäß geht eine Verabreichung von Calcitriol unweigerlich mit einem Anstieg des Serumkalziums einher, und in den meisten Fällen sogar mit der Verschlechterung einer Hyperphosphatämie, insbesondere bei Dialyse-Langzeitpatienten ohne verbleibende Restfunktion der Nieren (*Maxwell DR, Clin Pharmacol Ther 1978; 23:515-519*). Diese weniger günstigen Wirkungen einer $1,25(OH)_2D_3$ -Therapie haben die Entwicklung aktiver Vitamin-D-Analoga angespornt, bei denen die therapeutisch bedeutsamen Eigenschaften von VDRA erhalten bleiben, die jedoch eine geringere kalzämische Aktivität aufweisen (*Brown AJ, Am J Kidney Dis 1998; 32:S25-39*). Die Bezeichnung „selektive“ VDRA, die gewöhnlich für Paricalcitol (in Europa und auf dem amerikanischen Kontinent) und Maxacalcitol (meist in Japan) verwendet wird (*Andress DL, Endocr Pract 2008; 14:18-27*) deutet darauf hin, dass die Vitamin-D-Rezeptoren im Gastrointestinaltrakt in geringerem Umfang aktiviert werden als in anderen Organen, was eine Verminderung der gastrointestinalen Resorption von Kalzium und Phosphor mit nachfolgend geringeren kalzämischen oder phosphatämischen Wirkungen zur Folge hat, während die heilsame Aktivierung von Vitamin-D-Rezeptoren in anderen Organen erhalten bleibt.

Natives Vitamin D (Prohormon) für CKD-Patienten

Nach unserem besten Wissen gibt es derzeit weder randomisierte klinische Studien mit gutem Design noch große epidemiologische Studien, um die Wirkungen einer Anwendung von Vitamin-D-Vorstufen bei CKD-Patienten optimal zu untersuchen (*Kalantar-Zadeh K, Kidney Int Suppl [in press 2010]*).

Zwar deuten eine Reihe epidemiologischer Studien auf einen Zusammenhang zwischen niedrigen Serumspiegeln von 25(OH)D und einer schlechten Prognose in der allgemeinen Bevölkerung hin (*Holick MF, N Engl J Med 2007; 357:266-281*), aber es ist nicht bekannt, ob die Korrektur solcher niedriger Spiegel durch die Gabe von Präparaten mit inaktivem Vitamin D das Überleben oder andere relevante Parameter bei Patienten mit CKD verbessert (*London GM, J Am Soc Nephrol 2007; 18:613-620*). Tatsächlich zeigte eine kürzlich durchgeführte große prospektive Kohortenstudie, dass niedrigere Serumspiegel von 25(OH)D mit einer erhöhten Mortalität bei inzidenten Hämodialysepatienten in Verbindung standen, die keine VDRA erhielten. Allerdings hatte bei Patienten, denen intravenös VDRA verabreicht wurden, der festgestellte 25(OH)D-Mangel keinerlei Auswirkungen auf das Überleben (*Wolf M, Kidney Int 2007; 72:1004-1013*). Das letztere Ergebnis weist möglicherweise darauf hin, dass unter der Gabe von VDRA eine Bestimmung der Serumspiegel von 25(OH)D zumindest bei Langzeit-Hämodialysepatienten nicht gewährleistet werden kann. Jedoch sind randomisierte klinische Studien notwendig, um diese Beobachtungen zu verifizieren.

Vor der Ära der VDRA wurden solche nativen Vitamin-D-Vorstufen wie Cholecalciferol oder Ergocalciferol lediglich mäßig erfolgreich, wenn überhaupt, bei CKD-Patienten angewendet. In einer kontrollierten Studie stellten Berl et al. (*Berl T, Ann Intern Med 1978; 88:774-780*) fest, dass Vitamin D_3 die PTH-Serumspiegel bei Dialysepatienten nicht senkte, wohingegen Calcitriol dies tat. In dieser Studie zeigte sich bei 9 von 12 Patienten unter D_3 -Gabe histologisch eine Verschlechterung der Knochenerkrankung, wogegen bei 6 von 7 Patienten, die Calcitriol erhielten, eine Stabilisierung in Form einer unveränderten Knochenhistologie beobachtet

wurde (Berl T, *Ann Intern Med* 1978; 88:774-780). In einer Studie von Malluche et al. (Malluche HH, *Clin Nephrol* 1978; 10:219-228), gelang es nicht, mit Vitamin D₃ in Dosen, die eine Normalisierung der intestinalen Kalziumresorption bewirkten, die Knochenhistologie auf normale Ergebnisse zu stabilisieren, wenn auch eine konsistente Verbesserung der Mineralisierung und Kollagenstruktur des Osteoids zu verzeichnen war.

Wie in Tabelle 2 dargestellt, wurde in den vergangenen Jahren eine Reihe kleiner klinischer Studien durchgeführt, um die Wirkungen von Vitamin-D-Vorstufen bei CKD-Patienten zu untersuchen (Shah N, *Perit Dial Int* 2005; 25:362-366; DeVille J, *Nephrology [Carlton]* 2006; 11:555-559; Al-Aly Z, *Am J Kidney Dis* 2007; 50:59-68; Zisman AL, *Am J Nephrol* 2007; 27:36-43; Saab G, *Nephron Clin Pract* 2007; 105:c132-138; Jean G, *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:3670-3676; Jean G, *Nephron Clin Pract* 2008; 110:c58-65; Chandra P, *Endocr Pract* 2008; 14:10-17; Blair D, *J Ren Nutr* 2008; 18:375-382). In den meisten dieser Studien zeigten sich entweder keine (Shah N, *Perit Dial Int* 2005; 25:362-366; Saab G, *Nephron Clin Pract* 2007; 105:c132-138; Chandra P, *Endocr Pract* 2008; 14:10-17; Blair D, *J Ren Nutr* 2008; 18:375-382) oder minimale bis nicht adäquate Änderungen der PTH-Spiegel, gewöhnlich nur in einigen Stadien der CKD (DeVile J, *Nephrology [Carlton]* 2006; 11:555-559; Al-Aly Z, *Am J Kidney Dis* 2007) oder Änderungen, die noch immer nicht den empfohlenen Zielwerten für PTH gemäß KDOQI genügt hätten (Zisman AL, *Am J Nephrol* 2007; 27:36-43). Vergleichbar uneinheitliche Ergebnisse wurden über die Auswirkungen von Präparaten mit inaktivem Vitamin D auf die alkalische Phosphatase im Serum berichtet (Jean G, *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23:3670-3676; Jean G, *Nephron Clin Pract* 2008; 110:c58-65). Zu den Befunden, die außerhalb

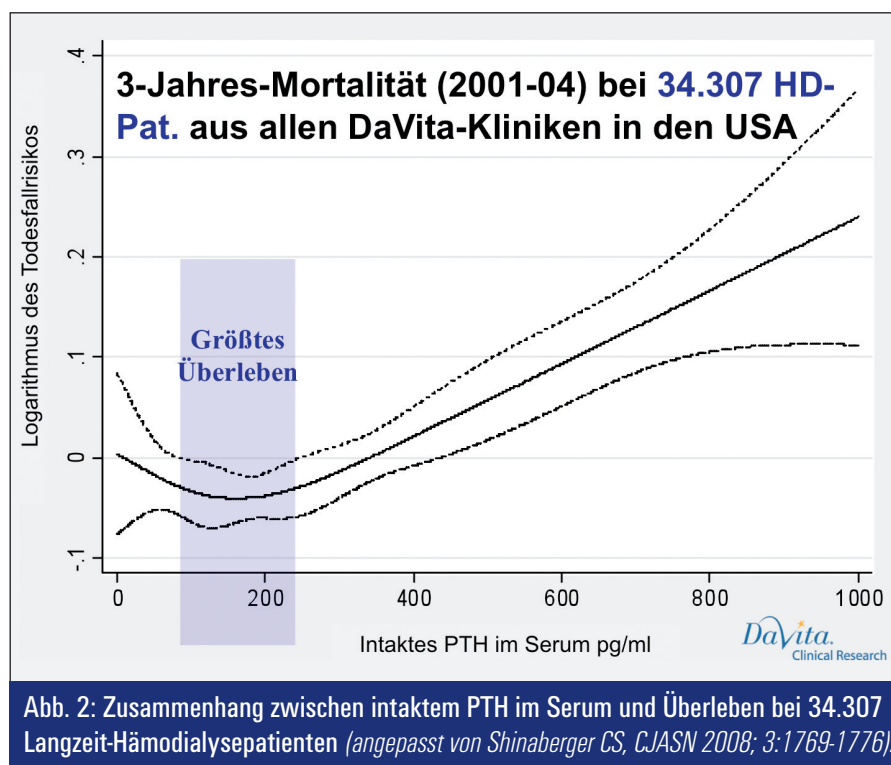


Abb. 2: Zusammenhang zwischen intaktem PTH im Serum und Überleben bei 34.307 Langzeit-Hämodialysepatienten (angepasst von Shinaberger CS, *CJASN* 2008; 3:1769-1776).

des MBD-Zusammenhangs erhoben wurden, gehören eine Verbesserung des glykämischen Profils (Hämoglobin A1c) (Blair D, *J Ren Nutr* 2008; 18:375-382) oder ein besseres Ansprechen auf Substanzen zur Stimulierung des Erythropoietins (ESA) (Saab G, *Nephron Clin Pract* 2007; 105:c132-138). Die meisten dieser Studien weisen signifikante Mängel in Design oder Durchführung der Studie auf, wie kleine Stichprobengrößen, nicht randomisierte Zuweisung, Fehlen eines geeigneten Kontrollarms und kurze Nachbeobachtungsphasen. Größere randomisierte kontrollierte Studien mit besserem Design sind erforderlich, um zu untersuchen, ob Vitamin-D-Vorstufen biochemische oder klinische Ergebnisse in verschiedenen Stadien einer CKD verbessern.

VDRA und Prognose der CKD

Praktisch alle aktuellen epidemiologischen Studien mit großen Stichprobengrößen haben konsistent einen Zusammenhang zwischen einer VDRA-Gabe in jeder Dosierung und einem längeren Überleben sowohl für nicht-dialysepflich-

tige CKD-Patienten (Kovesdy CP, *Arch Intern Med* 2008; 168: 397-403; Shoben AB, *J Am Soc Nephrol* 2008) als auch Langzeit-Dialysepatienten gezeigt (Teng M, *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1115-1125; Kalantar-Zadeh K, *Kidney Int* 2006; 70:771-780; Navas-Diaz M, *Kidney Int* 2008; 74:1070-1078; Melamed ML, *Kidney Int* 2006; 70:351-357; Tentori F, *Kidney Int* 2006; 70:1858-1865) (siehe Tabelle 3). Eine kürzlich durchgeführte Studie lässt darauf schließen, dass ein längeres Überleben afro-amerikanischer Dialysepatienten im Vergleich zu ihren nicht-hispanischen weißen Vergleichspersonen, das in starkem Gegensatz zur allgemeinen Bevölkerung steht (Kalantar-Zadeh K, *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:493-506), möglicherweise dadurch erklärt werden könnte, dass diese Patienten auf Grund ihrer höheren PTH-Spiegel mit höherer Wahrscheinlichkeit VDRA erhalten (Wolf M, *J Am Soc Nephrol* 2008). Zwar sind solche Ergebnisse epidemiologisch-observationalen Art, jedoch scheinen die Hill-Kriterien für Kausalität erfüllt zu werden (Kovesdy CP, *Kidney Int* 2008; 73:1355-1363; Hill AB, *Proc R Soc Med* 1965; 58:295-300). Tatsächlich wurde kürz-

Tabelle 2: Aktuelle Studien in Bezug auf die Gabe von inaktivem Vitamin D bei CKD

(Adaptiert von Kalantar-Zadeh & Kovesdy, CJASN 2009; 4:1529-1539)

Zu beachten ist, dass die Studie von Tentori et al. NDT 2009 kombiniert sowohl Präparate mit aktivem als auch inaktivem Vitamin D umfasste (siehe Text) (Tentori NDT 2009; 24:963-972).

Autor/Jahr	Teilnehmer	Vitamin-D-Dosis	Änderung der Serumspiegel von Vitamin D	Änderung anderer relevanter Biomarker	Anmerkungen
Shah et al., 2005	29 PD-Patienten	Ergocalciferol 50.000 IU wöch. für 4 Wochen	<7 (6,9–8) bis 30 (6,9–82) ng/ml	Keine Änderung bei PTH oder 1,25(OH) ₂ D.	Retrospektive, Beobachtungsstudie.
DeVille et al., 2006	85 NDD-CKD-Patienten, Stadien 3 bis 5	Ergocalciferol 800 IU bis 100.000 IU/Woche	17,4 bis 42,1 ng/ml	Medianes PTH fiel um 2,8 pmol/l (95% KI 1,3-4,4, P < 0,001).	Abfall bei PTH nur beobachtet bei CKD Stadium 4, nicht bei Stadien 3 oder 5.
Al-Aly et al., 2007	66 NDD-CKD-Patienten, Stadien 3 und 4	Ergocalciferol 50.000 IU wöch. für 12 Wo und monatl. für 6 Mo.	16,6±0,7 to 27,2±1,8 ng/ml	PTH-Spiegel fielen von 231±26 auf 192±25 pg/ml.	Abfall bei PTH nur bei CKD Stadium 3.
Zisman et al., 2007	52 NDD-CKD-Patienten	Ergocalciferol gemäß K/DOQI-Empfehlung	20,3±1,3 bis 31,6±2,2 ng/ml in CKD Stadium 3, und 18,8±1,3 bis 35,4±1,9 ng/ml bei CKD Stadium 4	PTH fiel um 13% bei CKD Stadium 3, aber nur um 2% in CKD Stadium 4.	Prospektive, nicht randomisierte Beobachtungsstudie.
Saab et al., 2007	119 HD-Patienten	Ergocalciferol 50.000 IU monatl. für 6 Monate	16,9 ± 8,5 bis 53,6 ± 16,3 ng/ml	Keine Änderung bei PTH.	Retrospektive Beobachtungsstudie. Niedrigere ESA-Dosis bei 64 % der Patienten
Jean et al., 2008	149 HD-Patienten	Cholecalciferol 10-30 µg/Tag	30±19 bis 126±46 nmol/l	Senkung von PTH und AP bei Pat, deren Vitamin-D-Serumspiegel nach Supplementierung stiegen.	13% der Patienten zeigten auf Ersatz Teilansprechen
Jean et al., 2008	43 HD-Patienten	Cholecalciferol) 10-30 µg/Tag	27,8±18 bis 118±34 nmol/l	Spiegel von 1,25(OH) ₂ D stiegen von 7,7±5 auf 30,5±15 pmol/l. PTH-Spiegel fielen von 144±108 auf 108±63 pg/ml. AP unverändert.	1,25(OH) ₂ D-Spiegel stiegen parallel zu 25(OH)D-Spiegeln.
Chandra et al., 2008	20 NDD-CKD-Patienten, Stadien 3 und 4	Cholecalciferol 50.000 IU wöch. für 12 Wo vs. Placebo	17,3 (95% KI: 11,8-25,2) bis 49,4 ng/ml (95% KI: 33,9-72,0)	Keine Änderung bei PTH oder 1,25(OH) ₂ D	Doppelblinde, randomisierte, kontrollierte Pilotstudie.
Blair et al., 2008	344 HD-Patienten	Ergocalciferol 50.000 IU wöch. für 24 Wochen	18,4 ± 9,0 bis 42,0 ± 24,7 ng/ml	HbA1c-Spiegel fielen von 6,9 auf 6,4; Hämoglobin stieg von 12,1 auf 12,3 Abfall bei Serumkalzium, keine Änderung bei PTH.	Retrospektive Beobachtungsstudie.
Tentori et al., 2009	38.066 Dialyse-Patienten aus 12 Ländern (1996-2007)	Präparate mit inaktivem und aktivem Vitamin D kombiniert (siehe Text)	Vitamin-D-Spiegel nicht berichtet	Zeitvariierende und MSM- Regressionsmodelle zeigten &% bis 22% niedrigere Mortalität	Kein Unterschied bei Mortalität bei Modellen mit instrumentellen Variablen.

Fußnote: CKD: chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease), HD: Hämodialyse; PD: Peritonealdialyse; KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; iPTH: intaktes Parathormon. 25(OH)D: 25-Hydroxyvitamin D; 1,25(OH)₂D: 1,25-Dihydroxyvitamin D; ESA: Erythropoese-stimulierendes Agens, AP: alkalische Phosphatase, MSM: marginales strukturelles Modell, HbA1c: Hämoglobin A1c, VDRA: Vitamin-D-Rezeptor-Aktivatoren, (OH): Hydroxylgruppe; NDD-CKD: nicht-dialysepflichtige CKD-Patienten.

Tabelle 3: Epidemiologische Studien, in denen Vorteile bezüglich des Überlebens von nicht-selektiven und selektiven VDRA bei Patienten mit CKD untersucht wurden. (Adaptiert von Kalantar-Zadeh & Kovesdy, CJASN 2009; 4:1529-1539)

Autor/Jahr	Anzahl Patienten	Untersuchte Therapie	Hauptergebnisse	Anmerkungen
Shoji et al., 2004	242	orales Alfacalcidol vs. keine Behandlung	Niedrigere kardiovaskuläre Mortalität mit Alfacalcidol-Behandlung.	Prävalente HD-Patienten aus Japan; Mortalität durch alle Ursachen vergleichbar in beiden Gruppen.
Teng et al., 2003	67.399	Paricalcitol vs. Calcitriol	16% niedrigere Mortalität durch alle Ursachen mit Paricalcitol.	Prävalente HD-Patienten von Fresenius, Nutzen auch vorliegend bei Patienten, deren Behandlung verändert wurde.
Teng et al., 2005	51.037	Jeder VDRA vs. keine Behandlung	20% niedrigere Mortalität durch alle Ursachen in der VDRA (i.v. Calcitriol und Paricalcitol)-Gruppe.	Prävalente HD-Patienten einer rein profitorientierten Dialysekette; Nutzen bei 48 von 49 untersuchten Untergruppen vorhanden.
Melamed et al., 2006	1.007	i.v. Calcitriol vs. keine Behandlung	Niedrigere Mortalität durch alle Ursachen in Zusammenhang mit IV Gabe von Calcitriol.	Inzidente HD- und PD-Patienten aus der CHOICE-Studie.
Tentori et al., 2006	7.731	Jeder VDRA vs keine, und Calcitriol vs. Paricalcitol vs. Doxercalciferol	Niedrigere Mortalität mit jedem VDRA vs. keine. Kein Unterschied zwischen den drei verschiedenen VDRA-Typen nach multivariabler Anpassung.	Prävalente HD-Patienten einer einzelnen nicht profitorientierten Dialysekette.
Kalantar-Zadeh et al., 2006 and Lee et al., 2007	58.058	Paricalcitol vs. keine Behandlung	Niedrigere Mortalität durch alle Ursachen in Zusammenhang mit Gabe von i.v. verabreichtem Paricalcitol in zeitabhängigen Modellen.	Prävalente HD-Patienten einer einzelnen rein profitorientierten Dialysekette. Nutzen bei allen untersuchten Untergruppen vorhanden.
Kovesdy et al., 2008	520	Calcitriol vs. keine Behandlung	Niedrigere Mortalität durch alle Ursachen mit p.o. Calcitriol.	CKD Stadium 2-5, nicht dialysepflichtig. Zeigte ebenfalls Trend hin zu niedrigerer ESRD-Inzidenz mit Calcitriol.
Shoben et al., 2008	1.418	orales Calcitriol vs. keine Behandlung	Niedrigeres Risiko für Mortalität durch alle Ursachen und kombinierte Mortalität oder ESRD mit p.o. Calcitriol.	CKD Stadium 3 und 4, meist männliche US-Veteranen von der nordwestlichen Pazifikküste.
Naves-Diaz et al., 2008	16.004	orales Calcitriol vs. keine Behandlung	Niedrigere Mortalität mit p.o. Calcitriol.	Prävalente HD-Patienten aus sechs Ländern Lateinamerikas. Niedrigste Mortalität beobachtet bei denjenigen mit der niedrigsten Dosis Calcitriol.
Shinaberger et al., 2008	34.307	Paricalcitol niedrigere vs. höhere Dosis	Höheres Verhältnis der i.v. verabreichten Paricalcitol-Dosis zum PTH-Spiegel assoziiert mit höherem Überleben	Prävalente HD-Patienten einer einzelnen rein profitorientierten Dialysekette. Ergebnisse lassen auf Dosis-Wirkungs-Beziehung für Überlebensvorteil mit VDRA schließen.
Wolf et al., 2008	9.303	VDRA vs. keine Behandlung, stratifiziert nach ethnischer Zugehörigkeit	Mortalität niedriger mit VDRA-Behandlung in jeder Schicht nach ethnischer Zugehörigkeit.	Inzidente HD-Patienten aufgenommen in eine prospektive Kohorte (ArMORR)

Fußnote: CKD: chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease), HD: Hämodialyse; PD: Peritonealdialyse; KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; iPTH: intaktes Parathormon. 25(OH)D: 25-Hydroxyvitamin D; 1,25(OH)₂D: 1,25-Dihydroxyvitamin D; ESA: Erythropoese-stimulierendes Agens, AP: alkalische Phosphatase, MSM: marginales strukturelles Modell, HbA1c: Hämoglobin A1c, VDRA: Vitamin-D-Rezeptor-Aktivatoren, (OH): Hydroxylgruppe.

lich die Dosis-Wirkungs-Beziehung insofern gezeigt, als bei einer höheren Dosis des selektiven VDR-Aktivators Paricalcitol pro Einheit PTH (das sogenannte Paricalcitol-zu-PTH-Verhältnis oder „Shinaberger-Index“) ein ansteigend längeres Überleben bei 34.307 Hämodialyse-Patienten, die bis zu 3 Jahre lang nachbeobachtet wurden, gezeigt werden konnte (Abbildung 1) (Shinaberger CS, Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3:1769-1776). Diese Daten lassen vermuten, dass von Dialysepatienten mit den gleichen PTH-Spiegeln diejenigen vielleicht sogar länger überleben, die eine höhere Dosis Paricalcitol erhalten.

Tentori et al. (Tentori F, Nephrol Dial Transplant 2009; 24:963-972) analysierten kürzlich eine heterogene internationale Kohorte von 38.066 Dialysepatienten aus 12 Ländern auf 4 Konti-

nenten, die verschiedene Formen von Vitamin-D-Präparaten erhielten, darunter orale (Alphacalcidol, Calcitriol und auch natives Vitamin-D-Cholecalciferol) und intravenös verabreichte (einschließlich Calcitriol und Paricalcitol) Substanzen. Die Vorteile von Vitamin D mit Blick auf das Überleben blieben in den meisten Versionen der mehrdimensionalen Regressionsmodelle bestehen, auch bei zeitabhängigen und noch höher entwickelten marginalen Strukturmodellen, mit Ausnahme der instrumentellen Variable (Greenland S, Int J Epidemiol 2000; 29:722-729). Während die Wahl einer unangemessenen „instrumentellen Variable“ in dieser Studie möglicherweise neue Quellen für Fehler und Verzerrungen geliefert hat, insbesondere für den Fall, dass die grundlegenden Annahmen dieser fehleranfälligen Methodik verletzt

werden, besteht das entscheidende Problem dieser Studie darin, dass native Vitamin-D-Präparate, Prohormone sowie nicht selektive und selektive VDRA alle zusammengewürfelt und als „Vitamin D“ untersucht werden (Greenland S, Am J Epidemiol 2008; 167:523-529; discussion 530-521).

Die Rolle der alkalischen Phosphatase für das VDRA-assozierte Überleben

Unter den ungezählten vorgeschlagenen pathophysiologischen Mechanismen, die eine Erklärung für die Vorteile von VDRA bezüglich des Überlebens bei CKD-Patienten liefern könnten, erfordert die wiederholt untersuchte Rolle der alkalischen Phosphatase besondere Aufmerksamkeit. Ein Anstieg der Serumspiegel der alkalischen Phosphatase (AP) (Hyperphosphatämie

Tabelle 4: Wirkung von aktiven Vitamin-D-Präparaten auf alkalische Phosphatase (AP) im Serum.
(Adaptiert von Kalantar-Zadeh & Kovesdy, *CJASN* 2009; 4:1529-1539)

Autor/Jahr	Ergebnisse mit Beziehung zu AP	Andere Ergebnisse
Moriniere et al., 1985	27 HD-Patienten zu 1- α (OH) D3 vs. Placebo randomisiert. Zwar waren Serum-AP-Werte <i>nicht</i> signifikant unterschiedlich zwischen 2 Gruppen, aber AP stieg in der Kontrollgruppe an.	Serumphosphat, Calcium-Phosphat-Product und Aluminium waren in der 1- α (OH) D3-Gruppe höher.
Baker et al., 1989	NDD-CKD-Patienten zu Calcitriol p.o. (n=8) vs. Placebo (n=8) randomisiert. Signifikanter Abfall der Konzentrationen von Phosphor und AP im Serum bei 13 Patienten, die die Studie abschlossen.	In der Calcitriol-Gruppe traten signifikante Hyperkalzämien auf.
Martin et al., 1998	78 HD-Patienten (40 Paricalcitol-Injektion, 38 Placebo) für 12 Wo. Signifikante Senkung der AP im Serum von 148 auf 101 U/l in der Paricalcitol-Gruppe (P<0,001) verglichen mit 120 bis 130 U/l (P=NS) bei Placebo.	Paricalcitol bewirkte signifikanten Abfall bei iPTH von 795 auf 406 pg/ml (P<0,001), aber nicht bei Placebo (P=NS).
Moe et al., 2001	31 HD-Patienten, die wg. niedrigen PTHs kein Vitamin D erhielten, wurden zu Placebo oder Paricalcitol i.v. für 12 Wochen randomisiert. Paricalcitol bewirkte signifikanten Abfall von PTH und Knochen-AP (alle P < 0,05).	Von 20 anergischen Patienten wurden 4 von 11 in der Paricalcitol- und 0 von 9 in der Placebo-Gruppe reaktiv (P = 0,09).
Coyne et al., 2006	NDD-CKD-Patienten wurden zu Paricalcitol p.o. (n = 107) vs. Placebo (n = 113) randomisiert. 46% Verringerung der knochenspezifischen AP bei Paricalcitol vs. 7% bei Placebo.	Mind. 2 aufeinander folgende Rückgänge von iPTH-Spiegeln um 30% oder mehr vergl. mit Baseline waren bei 91% der Paricalcitol- vs. 13% der Placebo-Patienten zu beobachten (P<0,001).

Fußnote: CKD: chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease), HD: Hämodialyse; PD: Peritonealdialyse; KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; iPTH: intaktes Parathormon. 25(OH)D: 25-Hydroxyvitamin D; 1,25(OH)₂D: 1,25-Dihydroxyvitamin D; ESA: Erythropoese-stimulierendes Agens, AP: alkalische Phosphatase, MSM: marginales strukturelles Modell, HbA1c: Hämoglobin A1c, VDRA: Vitamin-D-Rezeptor-Aktivatoren, (OH): Hydroxylgruppe; NDD-CKD: nicht-dialysepflichtige CKD-Patienten.

oder Hyperphosphatasie) bei CKD-Patienten resultiert gewöhnlich aus einem Überschuss der Knochenisoforamen des Enzyms (Torres PU, *Kidney Int* 2002; 61:1178-1179; Jorge C, *Nephron Clin Pract* 2005; 101:c122-127). Auch wenn die Originalversion der KDOQI-Richtlinien nicht empfahl, die AP im Serum zu überwachen (*National Kidney Foundation I, Kidney Disease-Dialysis Outcome Quality Initiative, Am J Kidney Dis* 2003; 42:S1-S202), hat eine aktuelle epidemiologische Studie einen robusten Zusammenhang zwischen Werten der Serum-AP >120 U/l und einer schlechten Überlebensprognose bei Hämodialysepatienten gezeigt (Regidor DL, *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:2193-2203). Tatsächlich scheint die alkalische Phosphatase im Serum verglichen mit dem Serum-PTH, das einen J-förmigen Zusammenhang mit der Mor-

talität hat (Abbildung 2), in einem linearen und inkrementellen Zusammenhang sowohl mit der Mortalität durch alle Ursachen als auch mit der kardiovaskulären Mortalität im Zusammenhang zu stehen. Dieser Zusammenhang scheint durch unterschiedliche PTH-Schichten erhalten zu bleiben, einschließlich PTH unter 150 pg/ml (Kalantar-Zadeh K, *Kidney Int* 2006; 70:771-780). Tatsächlich wurde gezeigt, dass eine höhere AP eine verstärkte Hydrolyse von Pyrophosphat bewirkt (Lomashvili KA, *Kidney Int* 2008; 73:1024-1030; Schoppert M, *Kidney Int* 2008; 73:989-991), die ein starker Hemmer der Gefäßverkalkung ist (Lomashvili KA, *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2495-2500; Lomashvili KA, *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1392-1401; Schibler D, *Clin Sci* 1968; 35:363-372). Die Wirkung der AP auf

Pyrophosphat könnte die Verbindung darstellen, warum niedrigere Spiegel der ersteren mit einer linearen Abnahme der Mortalität in Zusammenhang stehen (O'Neill WC, *Circ Res* 2006; 99:e2). In einer aktuellen epidemiologischen Studie wurde tatsächlich gezeigt, dass höhere Spiegel der AP, und keine anderen Biomarker wie PTH oder Mineralstoffe, bei Hämodialysepatienten mit einer Verkalkung der Koronararterien in Zusammenhang standen (Shantouf R, *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1106-1114). Eine andere mögliche Erklärung für den beobachteten Zusammenhang ist eine Verbindung zwischen höherer AP und niedrigeren Spiegeln von 25(OH)D (Lips P, *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1212-1221; Sabota O, *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51:217-221; Thomas MK, *N Engl J Med* 1998; 338:777-783), das per se mit einer erhöhten Mortali-

tät in Zusammenhang steht (Wolf M, *Kidney Int* 2007; 72:1004-1013). AP ist ein Marker der Knochenresorption, und steht als solcher in enger Verbindung zu den PTH-Spiegeln.

Wie in **Tabelle 4** gezeigt, kann der Spiegel zirkulierender AP durch Produkte mit aktivem Vitamin D wirksam gesenkt werden (Baker LR, *Kidney Int* 1989; 35:661-669; Przedlacki J, *Nephron* 1995; 69:433-437; Martin KJ, *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1427-1432; Moe SM, *Am J Kidney Dis* 2001; 38:792-802; Coyne D, *Am J Kidney Dis* 2006; 47:263-276) und möglicherweise auch durch Kalzimumimetika (Belozeroff V, *J Am Soc Nephrol* 2009). Eine aktuelle Meta-Analyse, die eine PTH-senkende Wirkung von Analoga des aktiven Vitamin D in Frage stellte, zeigte tatsächlich, dass diese Substanzen die Serumspiegel der AP wirksam senken können (Palmer SC, *Ann Intern Med* 2007; 147:840-853). Aktuelle Daten deuten auf eine Verbindung zwischen Pyrophosphat und gewebeunspezifischer AP als ursächlichen Reaktionsweg für die Gefäßverkalkung hin (Lomasbvoili KA, *Kidney Int* 2008; 73:1024-1030; O'Neill WC, *Circ Res* 2006; 99:e2). Eine aktuelle Studie lässt vermuten, dass das Ansprechen von Dialysepatienten auf Erythropoietin-stimulierende Substanzen bei einer Anämiebehandlung desto besser ausfällt, je niedriger die Serumspiegel der AP liegen (Kalantar-Zadeh K, *Am J Kidney Dis* 2009 [in press]).

Einfluss von VDRA auf PTH und seine Fragmente

Selbst wenn höhere PTH-Serumspiegel mit schlechteren Überlebenswerten bei nicht-dialysepflichtigen CKD-Patienten in Zusammenhang stehen (Kovesdy CP, *Kidney Int* 2008; 73:1296-1302; Schumock GT, *Curr Med Res Opin* 2008; 24:3037-3048), scheint das Serum-PTH bei Langzeit-Dialysepatienten in den USA einen U-förmigen Zusammenhang mit dem Überleben aufzu-

weisen (Kalantar-Zadeh K, *Kidney Int* 2006; 70:771-780). Wir stellen die Hypothese auf, dass bei niedrigen PTH-Spiegeln ein falscher Zusammenhang zur Mortalität besteht, insbesondere deshalb, weil VDRA aus Furcht vor dynamischer Knochenerkrankung gewöhnlich nicht verabreicht werden, wenn der PTH-Spiegel unter 150 pg/ml liegt (Kalantar-Zadeh K, *Kidney Int Suppl* [in press 2010]). Des Weiteren werden die schädlichen Auswirkungen sehr hoher PTH-Spiegel in US-amerikanischen Dialysekohorten möglicherweise abgemildert infolge ungewöhnlich hoher Dosen von VDRA, die verabreicht werden, um einen schwereren sHPT zu korrigieren (Shinaberger CS, *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1769-1776). Bei japanischen Dialysepatienten stehen niedrige PTH-Werte (<150 pg/ml) mit dem längsten Überleben in Zusammenhang (Nakai S, *Ther Apher Dial* 2008; 12:49-54). Wir fanden kürzlich heraus, dass ein niedriger PTH-Spiegel nur einen weiteren Aspekt des Fehlernährungs-Entzündungs-Komplexes darstellt, und dass nach Anpassung um diesen Störfaktor ein PTH-Spiegel im Bereich von 100 bis 150 pg/ml mit den besten Werten für 5-Jahres-Überleben bei Hämodialysepatienten in Zusammenhang steht (Dukkipati R, *Am J Nephrol* 2010 [submitted, revision suggested]).

Unterschiede in Überlebensvorteilen zwischen Paricalcitol und Calcitriol, die in einer epidemiologischen Studie beobachtet wurden (Teng M, *N Engl J Med* 2003; 349:446-456), können auch mittels ihrer unterschiedlichen Wirkungen auf verschiedene PTH-Segmente erklärt werden. Monier-Faugere et al. (Monier-Faugere MC, *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1255-1260) fanden heraus, dass Calcitriol und Paricalcitol kleine, aber biologisch signifikante Unterschiede in ihren Wirkungen auf die Spiegel von zirkulierendem PTH-(1-84), intaktem PTH, großen C-terminalen PTH-Fragmenten (C-PTH) und dem Verhältnis von PTH-(1-84) zu C-

PTH-Fragment oder PTH-(7-84), d. h. iPTH minus PTH-(1-84) aufweisen. Es wurde gezeigt, dass PTH-(7-84) als partieller Antagonist von PTH-(1-84) mit entgegengesetzten biologischen Aktivitäten wirkt (Drüeke TB, *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1106-1107; Langub MC, *Endocrinology* 2003; 144:1135-1138). Bei CKD-Patienten geht eine Verringerung der Nierenfunktion mit einem stärkeren Anstieg des C-PTH als des PTH-(1-84) einher (Donadio C, *Clin Nephrol* 2007; 67:131-139). Die Gabe von Cinacalcet an Dialysepatienten mit sHPT (Martin KJ, *Kidney Int* 2005; 68:1236-1243) oder an Patienten mit Tumoren der Nebenschilddrüsen (Rubin MR, *Clin Chem* 2007; 53:1470-1476) verändert nicht das Verhältnis zwischen intaktem PTH und PTH-(1-84) (Drüeke TB, *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1106-1107). Unter den VDRA hat Paricalcitol geringere hyperkalzämische und hyperphosphatämische Wirkungen und induziert in einem Modell für Niereninsuffizienz bei Ratten keinen niedrigen Knochenumsatz (Slatopolsky E, *Kidney Int* 2003; 63:2020-2027). Auch ist die Affinität von Paricalcitol für den Vitamin-D-Rezeptor bis zu dreimal niedriger als die von Calcitriol und seine kalzämischen und phosphatämischen Wirkungen sind zehnmal niedriger (Monier-Faugere MC, *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1255-1260). Mögliche vorteilhafte biochemische Wirkungen müssen in klinischen Studien noch in aussagekräftige Ergebnisse umgesetzt werden.

Anti-proteinurische Wirkung selektiver VDRA

Aktuelle Studien haben angedeutet, dass die Verabreichung des selektiven VDRA Paricalcitol bei CKD-Patienten mit Proteinurie zu einer signifikanten Verringerung der Ausscheidung von Protein im Urin führt, selbst bei jenen Patienten, die ACE-Hemmer oder An-

giotensin-Rezeptor-Blocker erhalten. Bei den ersten klinischen Daten handelte es sich um Zufallsbefunde aus 3 doppelblinden, randomisierten, plazebo-kontrollierten Studien zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von oralem Paricalcitol bei 220 CKD-Patienten in Stadium 3 und 4 mit sHPT, die nach dem Zufallsprinzip entweder orales Paricalcitol (n=107, mittlere Dosis 9,5 Mikrogramm/Woche) oder Placebo (n=113) erhielten und bis zu 24 Wochen lang nachbeobachtet wurden (*Agarwal R, Kidney Int 2005; 68:2823-2828*). 51% der Patienten unter Paricalcitol verglichen mit 25% der Patienten unter Placebo zeigten eine Verringerung der Proteinurie (p= 0,004, Odds Ratio für Verringerung der Proteinurie 3,2-mal höher bei Paricalcitol-Patienten, 95% Konfidenzintervall 1,5-6,9). Darauf folgend führten Alborzi et al. (*Alborzi P, Hypertension 2008; 52:249-255*) eine Pilotstudie mit 24 CKD-Patienten der Stadien 2 und 3 durch, die nach dem Zufallsprinzip 3 Gruppen zugeteilt wurden, in denen sie 1 Monat lang 0, 1 oder 2 Mikrogramm Paricalcitol oral erhielten. Das Therapie-zu-Baseline-Verhältnis für die 24-Stunden-Albuminausscheidungsrate betrug nach Behandlung 1,35 (95% CI: 1,08 bis 1,69; p=0,01) mit Placebo, 0,52 (95% CI: 0,40 bis 0,69; p<0,001) bei einer Dosis von 1 Mikrogramm und 0,54 (95% CI: 0,35 bis 0,83; p=0,01) bei einer Dosis von 2 Mikrogramm (p<0,001 für Veränderungen zwischen den Gruppen).

Kürzlich führten Fishbane et al. (*Fishbane S, Am J Kidney Dis 2009; 54: 647-652*) eine weitere randomisierte Doppelblindstudie an 61 CKD-Patienten mit einer eGFR zwischen 15 und 90ml/min/1,73 m² und einer Proteinausscheidung >400 mg/24h durch und teilten sie nach dem Zufallsprinzip einer 6-monatigen Behandlung mit Paricalcitol, 1 Mikrogramm/d oder Placebo zu. Bei Baseline lagen die mittleren Urin-Protein/Kreatinin-Quotienten

bei 2,6 bzw. 2,8 g/g in der Placebo- bzw. Paricalcitol-Gruppe. Bei der abschließenden Auswertung betrug die mittleren Quotienten 2,7 bzw. 2,3. Die Veränderung der Proteinausscheidung von den Baseline-Werten bis zur letzten Auswertung betrug +2,9% für die Kontrollen und -17,6% für die Paricalcitol-Gruppe (p=0,04). Schließlich zeigte auch die VITAL-Studie (A Study of Paricalcitol Capsules on Reducing Albuminuria in Type 2 Diabetic Nephropathy Being Treated With Renin-Angiotensin System Inhibitors) (*Lambers Heerspink HJ, Am J Nephrol 2009; 30: 280-286*), eine randomisierte kontrollierte Studie zur Verifizierung der Wirkung einer höheren Paricalcitol-Dosis bei CKD-Patienten mit Diabetes und Proteinurie ebenfalls vergleichbare Ergebnisse. Eine Veröffentlichung der Ergebnisse wird für 2010 erwartet. In Tiermodellen zeigt sich ein Zusammenhang von Paricalcitol mit einer Suppression der Renin-Angiotensin-Genexpression in der Niere, wie kürzlich von Freundlich et al. (*Freundlich M, Kidney Int 2008; 74:1394-1402*) bei 5/6-nephrektomierten Ratten gezeigt wurde. Glomeruläre und tubulointerstitielle Schäden, Bluthochdruck, Proteinurie und die Verschlechterung der Nierenfunktion in Folge renaler Ablation waren mit Paricalcitol alle signifikant gebessert.

Schlussfolgerungen

Ein progredienter Abfall des Spiegels von zirkulierendem 1,25(OH)₂D₃ tritt bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion im natürlichen Krankheitsverlauf einer CKD auf. Unter der Annahme, dass PTH ein urämisches Toxin ist und mit einer schlechteren Überlebensprognose bei CKD zusammenhängt und unter der Annahme, dass ein hoher Spiegel zirkulierender AP mit einer Zunahme von Todesfällen und Verkalkung der Koronararterien in Verbindung steht, scheint es klug zu sein, die

PTH-Spiegel durch einen selektiven VDR-Aktivator, der mit geringerer Wahrscheinlichkeit zum Auftreten einer Hyperkalzämie führt, oder Kalziummimetika zu senken. Die Voraussetzung ist, dass eine verlässliche PTH-Bestimmung durchgeführt werden kann (*Salusky IB, Pediatr Nephrol 2004; 19:709-713*). Bei selektiven VDRA wurde über anti-proteinurische Wirkungen von Paricalcitol bei CKD-Patienten berichtet. Gegenwärtig liegen nicht genügend Nachweise dafür vor, dass Präparate mit inaktivem (nativem) Vitamin D, Prohormon von VDRA oder nicht-selektive VDRA zu Ergebnissen führen. Die ideale Vitamin-D-Therapie für CKD-Patienten sollte diejenige sein, die eine Verlängerung der Überlebenszeit bewirkt, ungeachtet vorgeschlagener oder vorgeschriebener Zielbereiche für willkürliche oder auf Meinungen beruhender Surrogat-Endpunkte.

Relevanter möglicher Interessenskonflikt:

Dr. Kalantar-Zadeh und/oder Kovesdy haben Stipendien und/oder Honorare von Genzyme Inc. erhalten, dem Hersteller von Sevelamer (Renagel[®] und RenVela[®]) und Doxercalciferol (Hectoral[®]), von Abbott Laboratories, dem Hersteller von Paricalcitol (Zemplar[®]) und Calcitriol (Calcijex[®]), von Shire Pharmaceutical, dem Hersteller von Lanthancarboxat (Fosrenol[®]), und/oder von Amgen Inc., dem Hersteller von Cinacalcet-Hydrochlorid (Sensipar[®]).

Prof. Dr. med. Dr. phil. Kamyar Kalantar-Zadeh

Associate Professor-in-Residence for
Medicine, Pediatrics & Epidemiology
UCLA Schools of Medicine &
Public Health
Direktor des Harold Simmons
Center for Chronic Disease Research
and Epidemiology
Los Angeles Biomedical Research
Institute am Harbor-UCLA
Medical Center
Torrance, CA
kamkal@ucla.edu