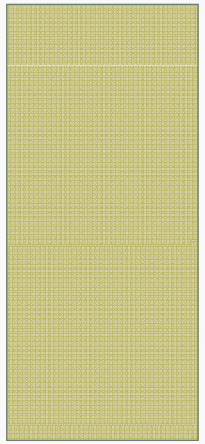
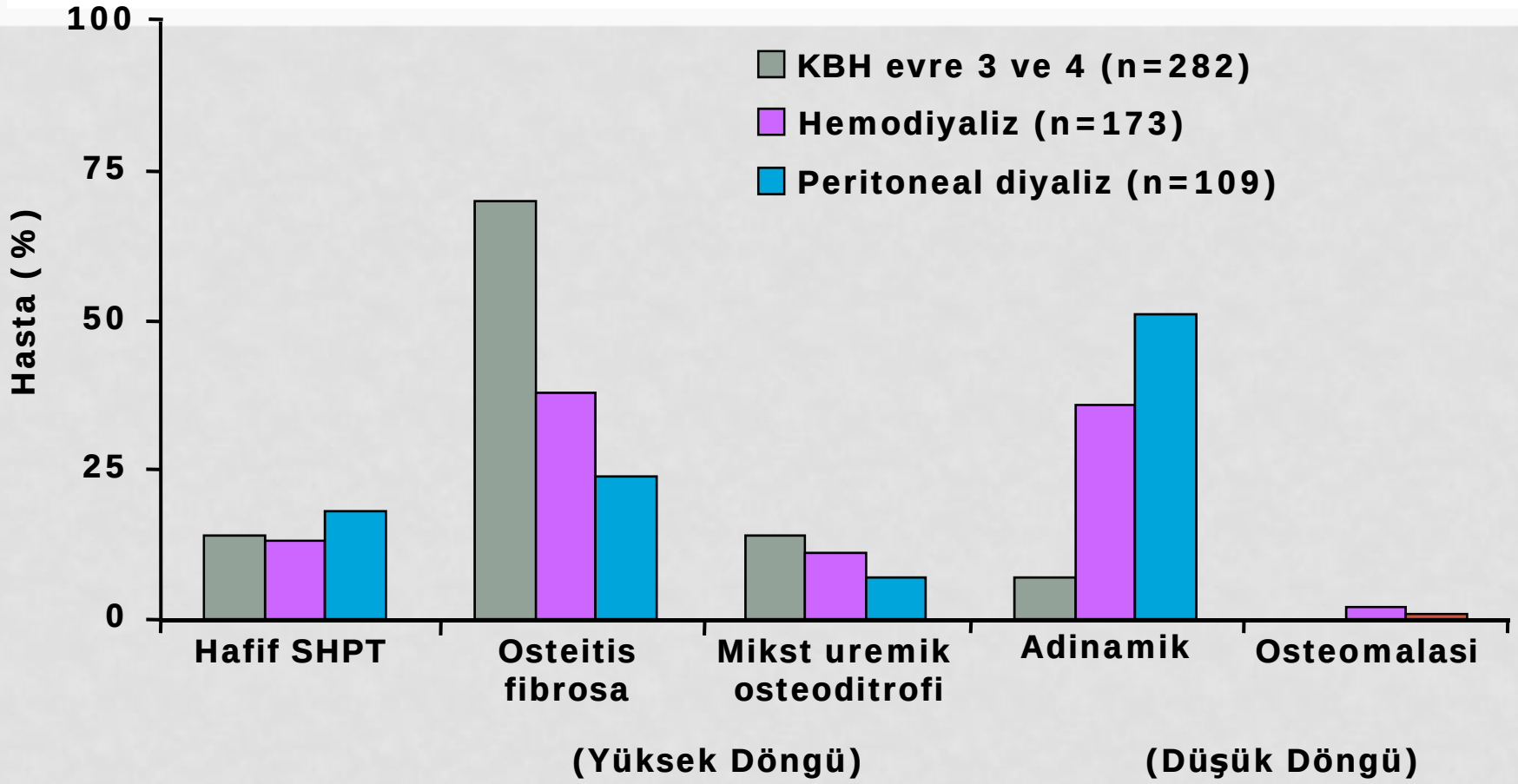
D VİTAMİNİ STEROLLERİNİN VE KALSİMİMETİKLERİN KULLANIMI

DR.AHMET UĞUR YALÇIN

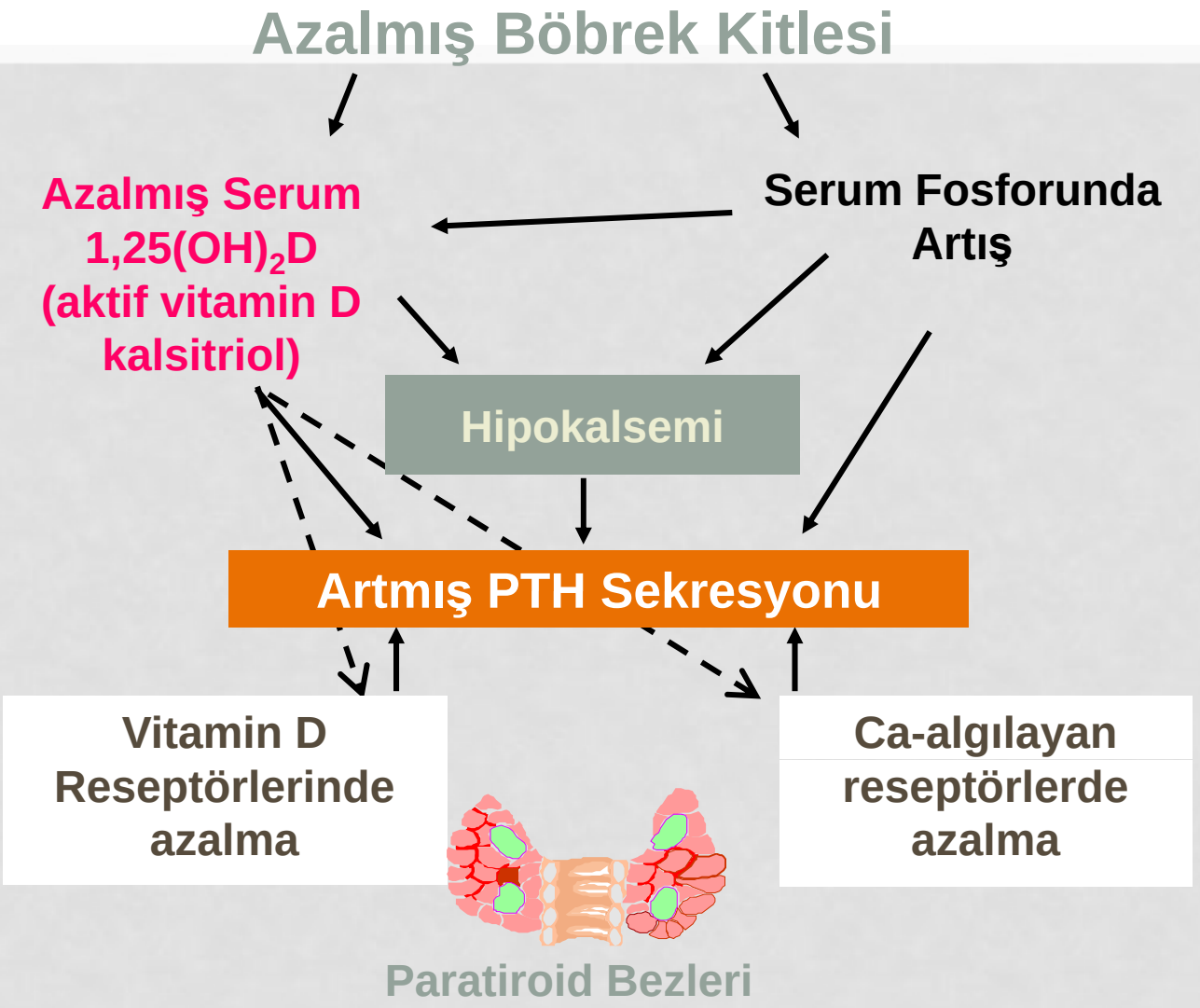


METABOLİK KEMİK HASTALIĞI KBY HASTALARININ ÇOĞUNDA VARDIR.



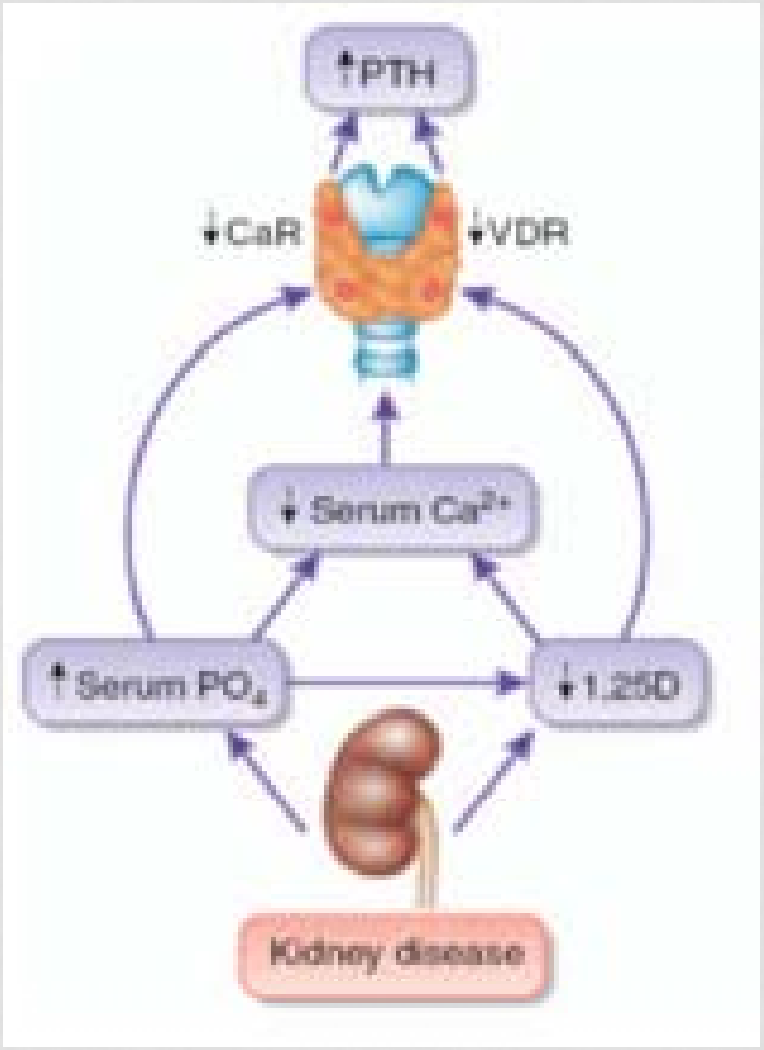
Coen G, *et al. Nephron* 2002;91:103–11; Hamdy NA, *et al*. *BMJ* 1995;310:358–63; Ho LT and Sprague SM. *Semin Nephrol* 2002;22:488–93; Wang M, *et al*. *Am J Kidney Dis* 1995;26:836–44

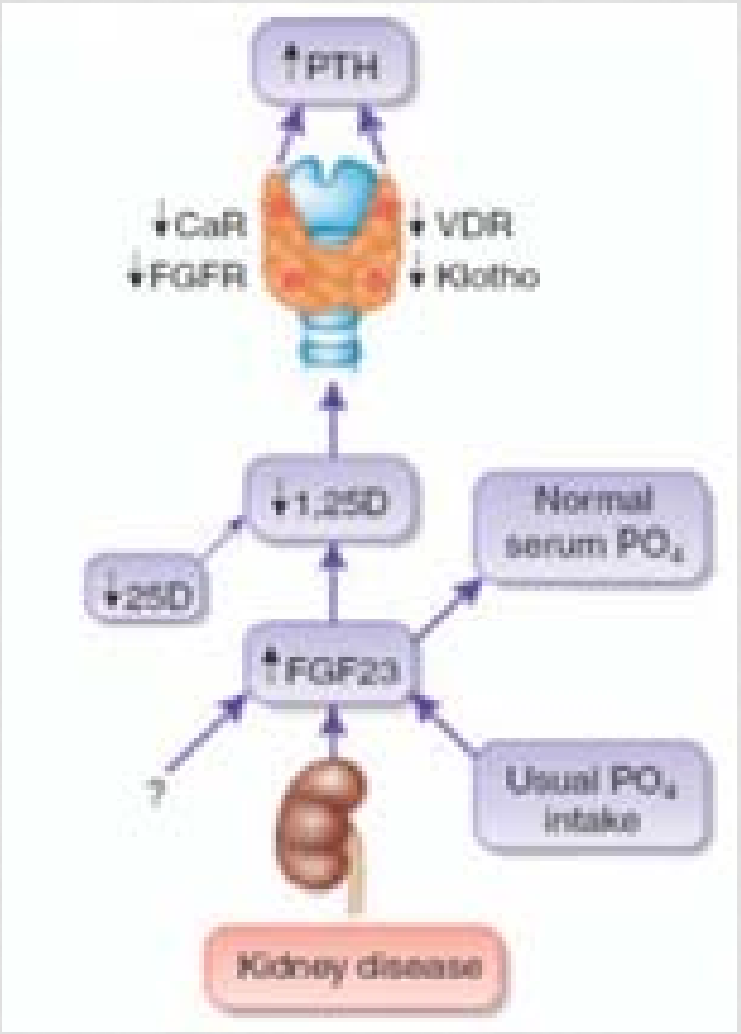
Sekonder Hiperparatiroidi Patogenezi



PTH = paratiroid hormon

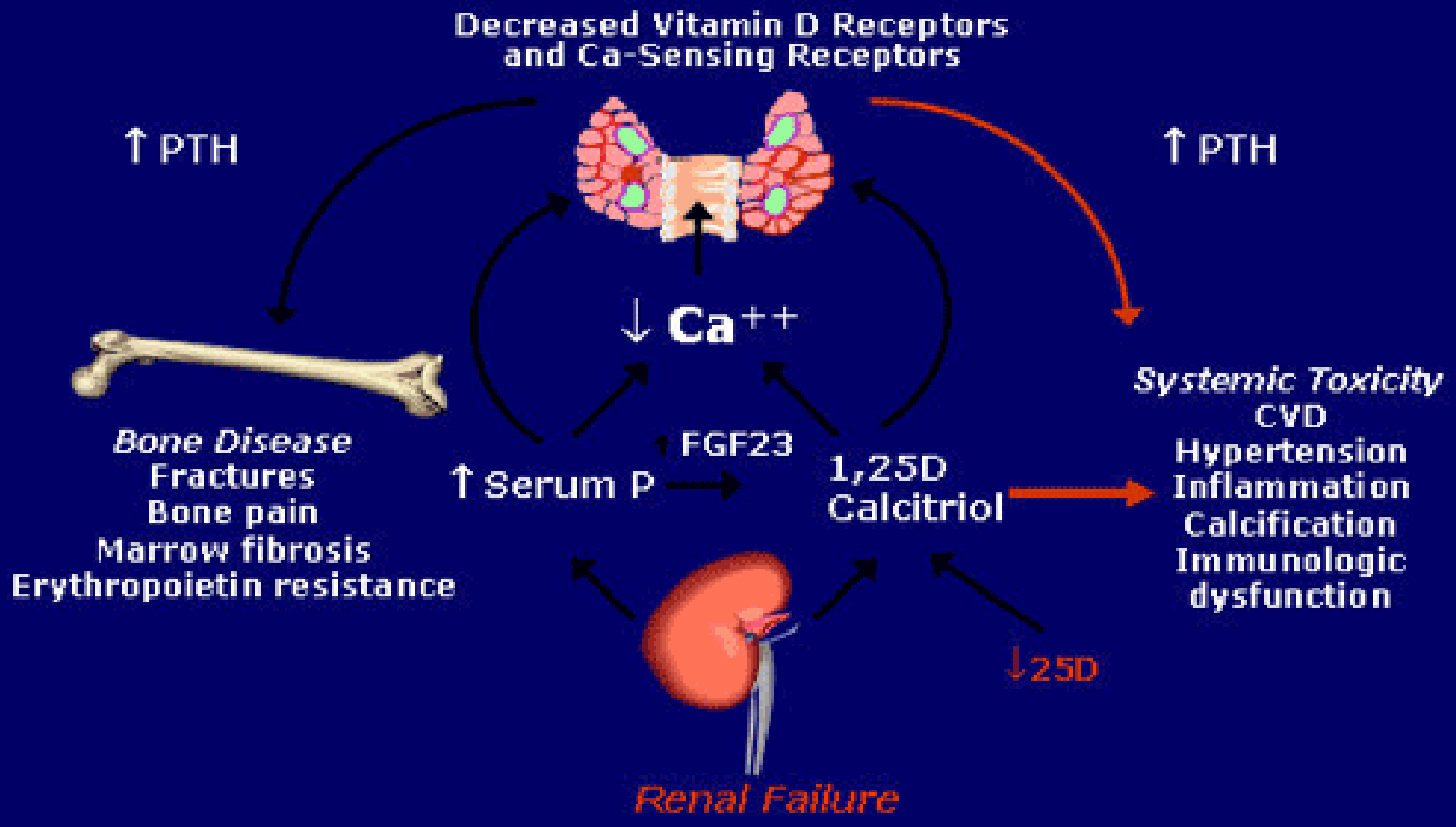
Sekonder Hiperparatiroidizm gelişimi, FGF23, 1-25 VitD ve VDR' nin merkezi rolü





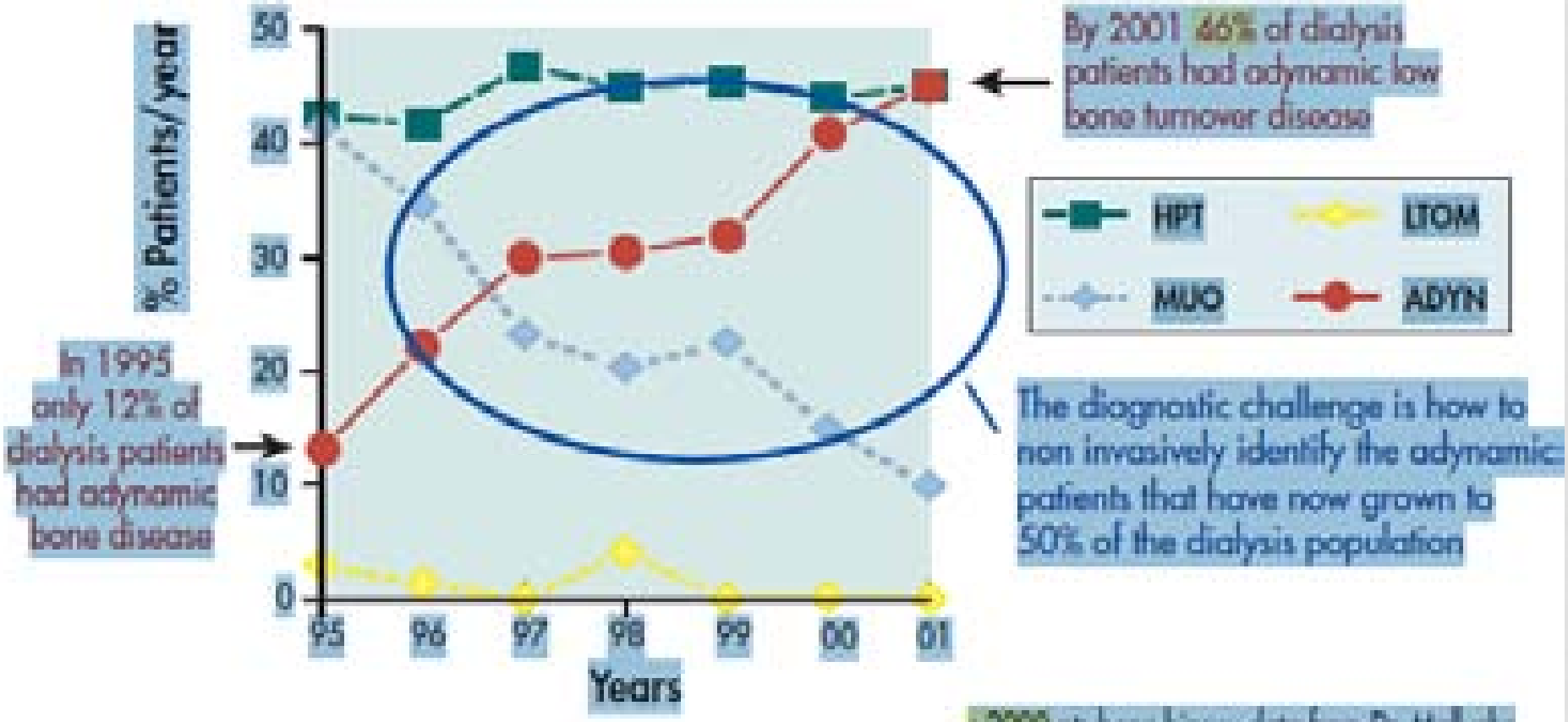
Isakova *et al.* Kidney Int. 2010;78:947-9. FGF23 or PTH: which comes first in CKD

Pathogenesis of 2° Hyperparathyroidism

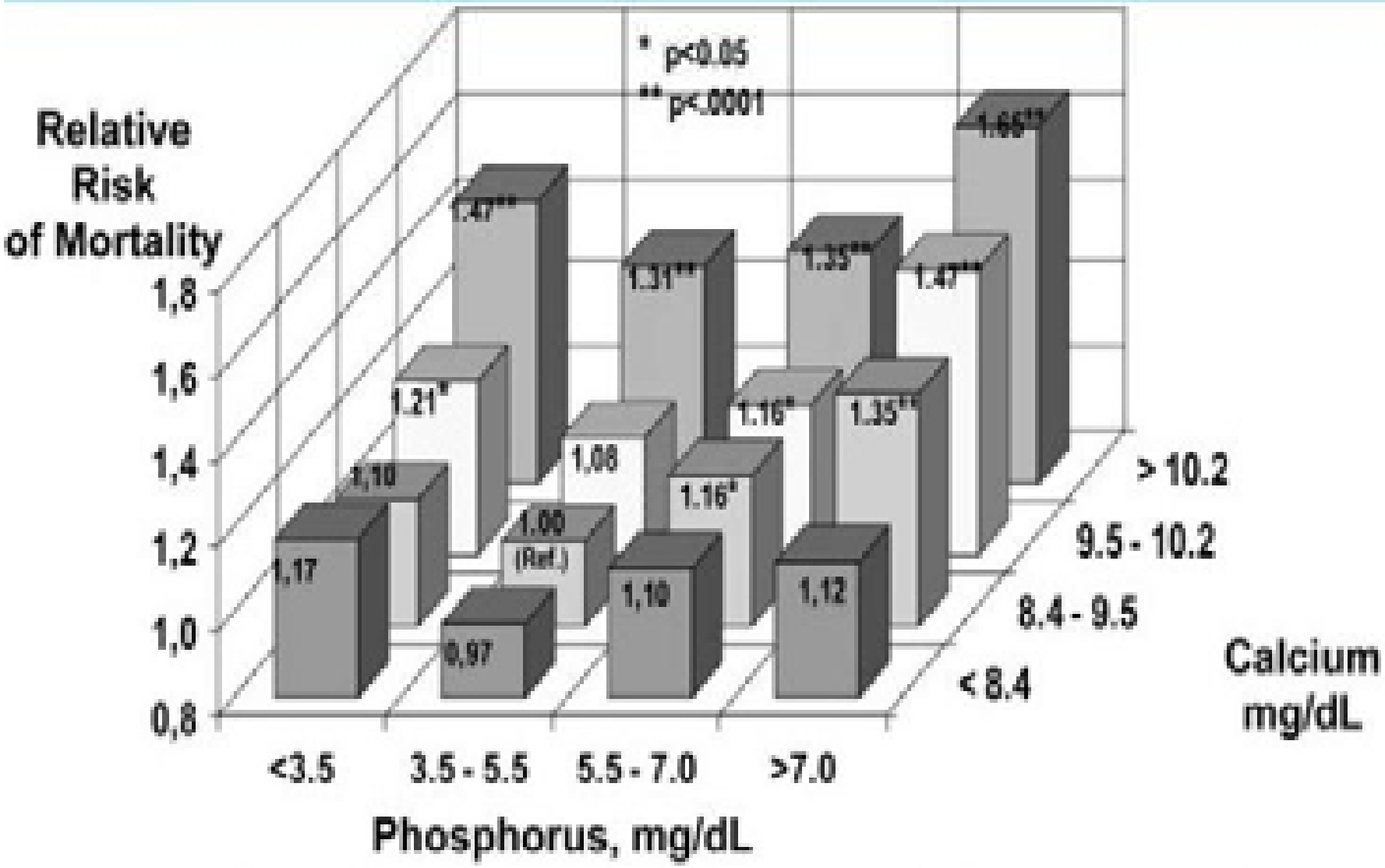


Ca = calcium; CVD = cardiovascular disease; P = phosphorus.

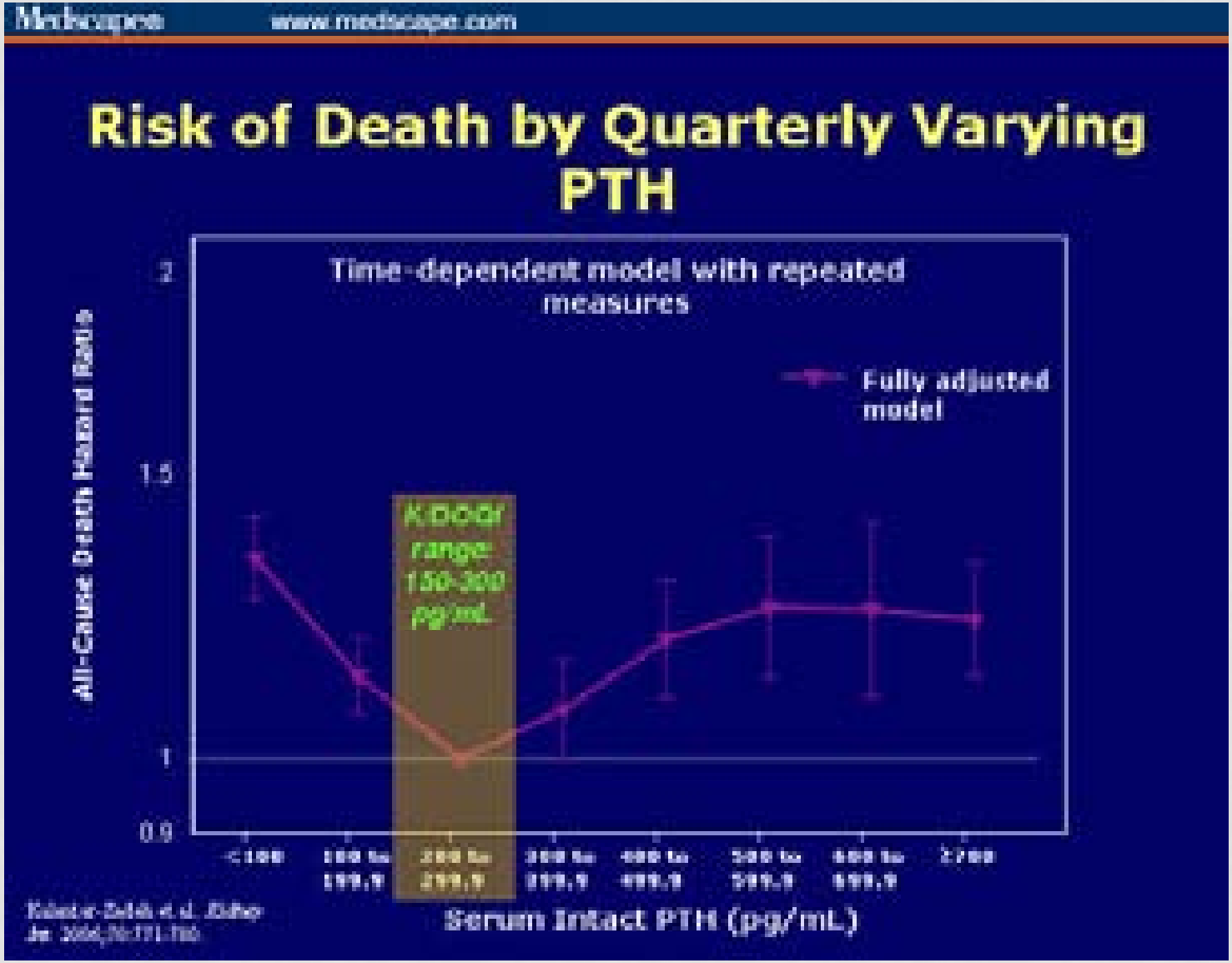
The Rise in Adynamic Bone Disease in ESRD Patients and the Changing Spectrum of Renal Osteodystrophy



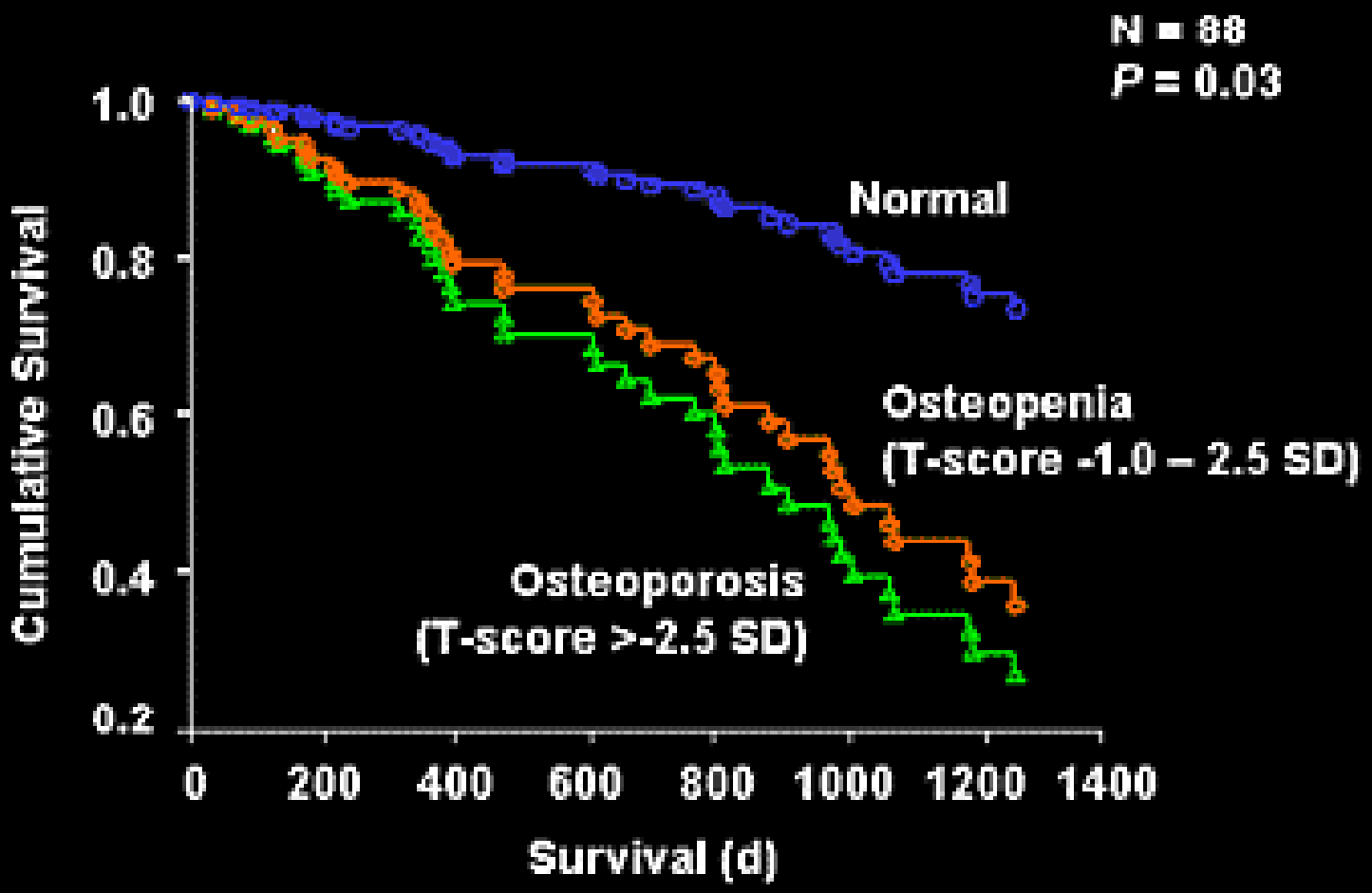
>2000 pts bone biopsy data from Dr. Malluche presented at the WCN/ERA/EDTA Berlin 2003 Conference and Malluche et al. Clin Nephrol 1999



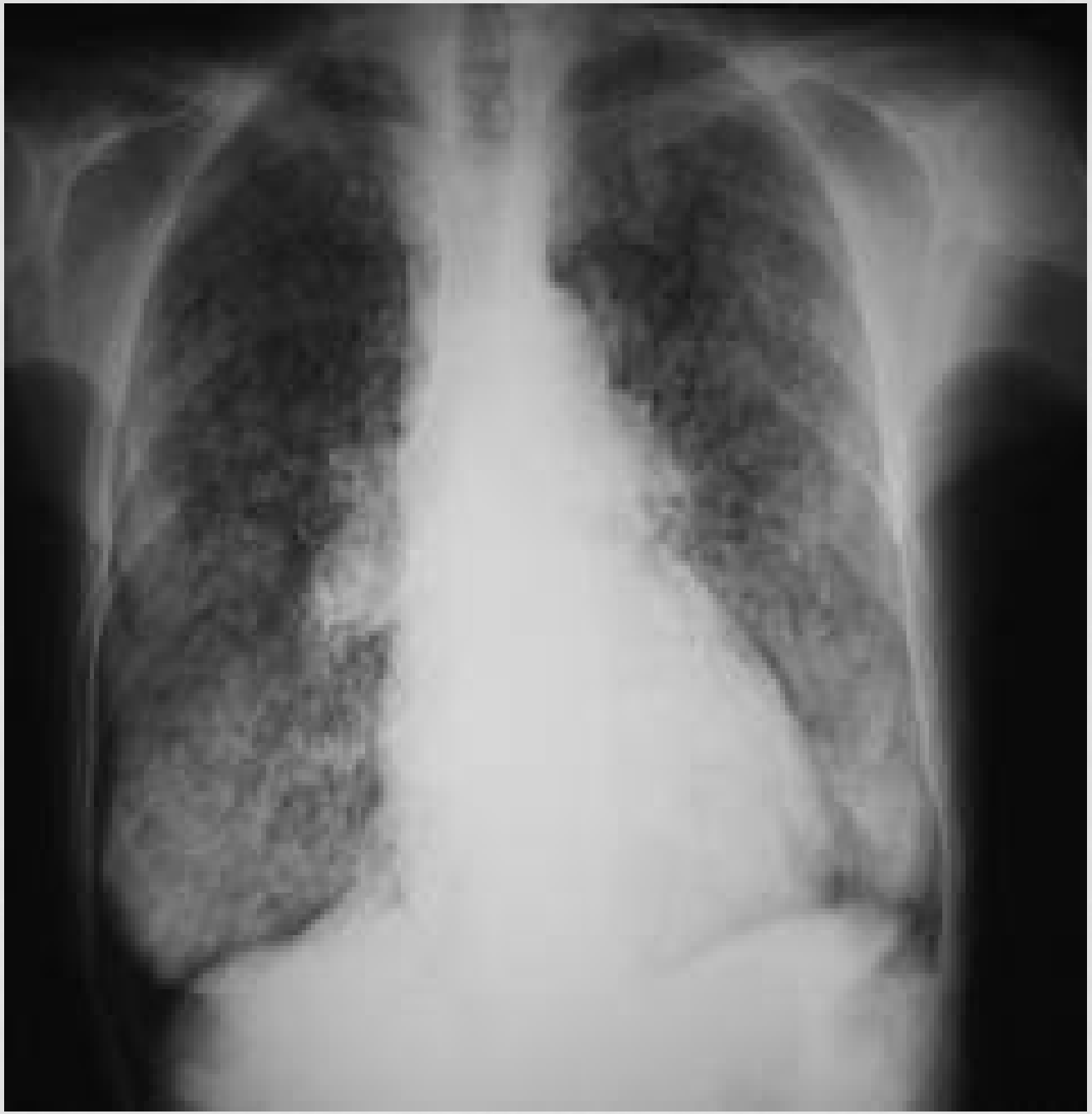
DOPPS I (1996-2001) & II (2002-2004) data combined, n = 22,368; Models stratified by country and adjusted for age, sex, race, vintage, BMI, spKt/V, nPCR, Hgb, albumin, PTH>750 pg/mL (vs. <750), prior PTX, 13 summary comorbid conditions, controlling for effects of facility clustering.

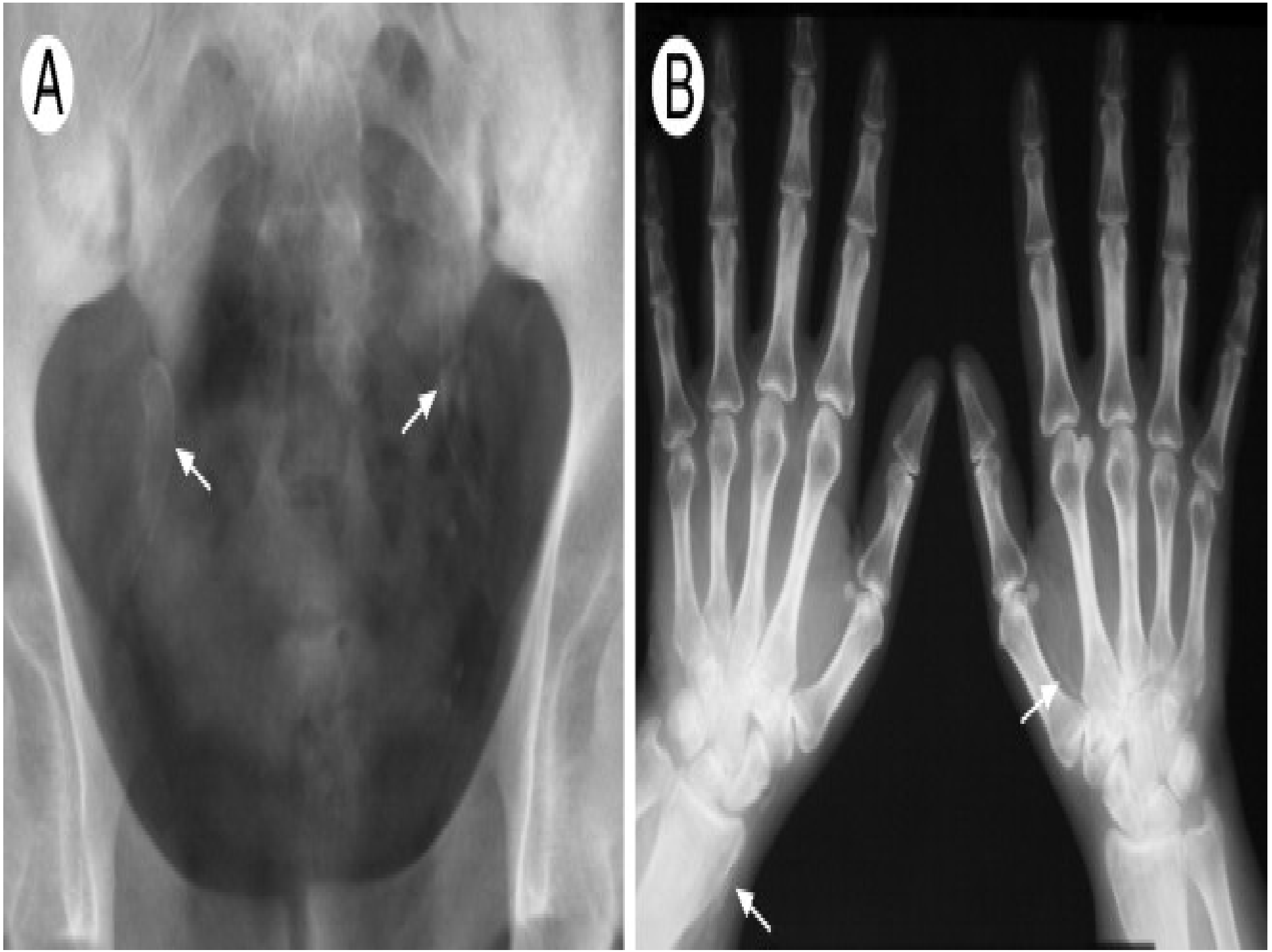

Medscape
www.medscape.com
Risk of Death by Quarterly Varying PTH
Time-dependent model with repeated measures
Fully adjusted model
All-Cause Death Hazard Ratio
2
1.5
1
0.9
Kidoqi range: 150-300 pg/mL
Serum Intact PTH (pg/mL)

Total Hip Bone Mass Predicts Survival in CKD Stage 5

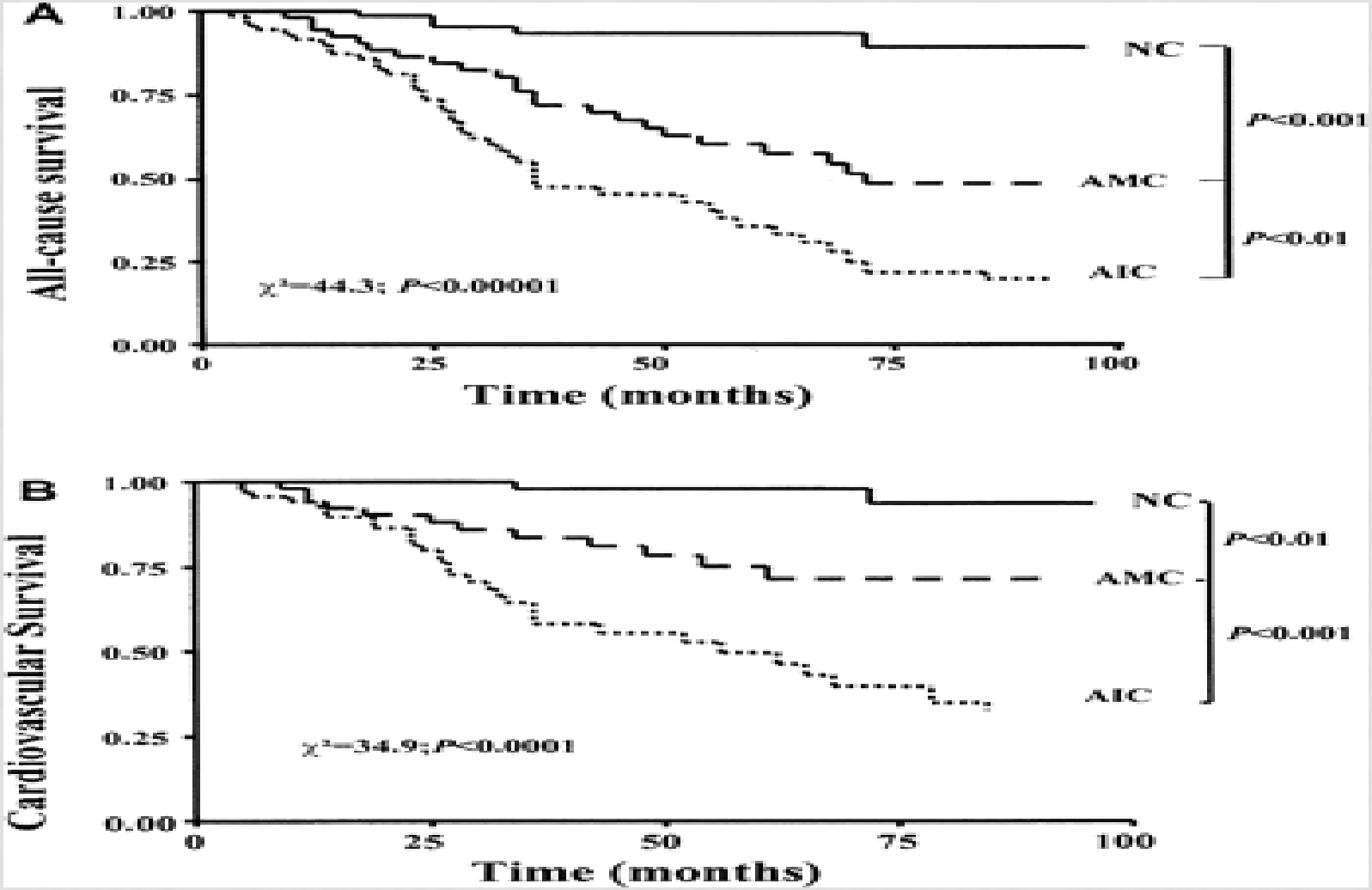


Taal et al. *Kidney Int.* 2003;63:1116-1120.



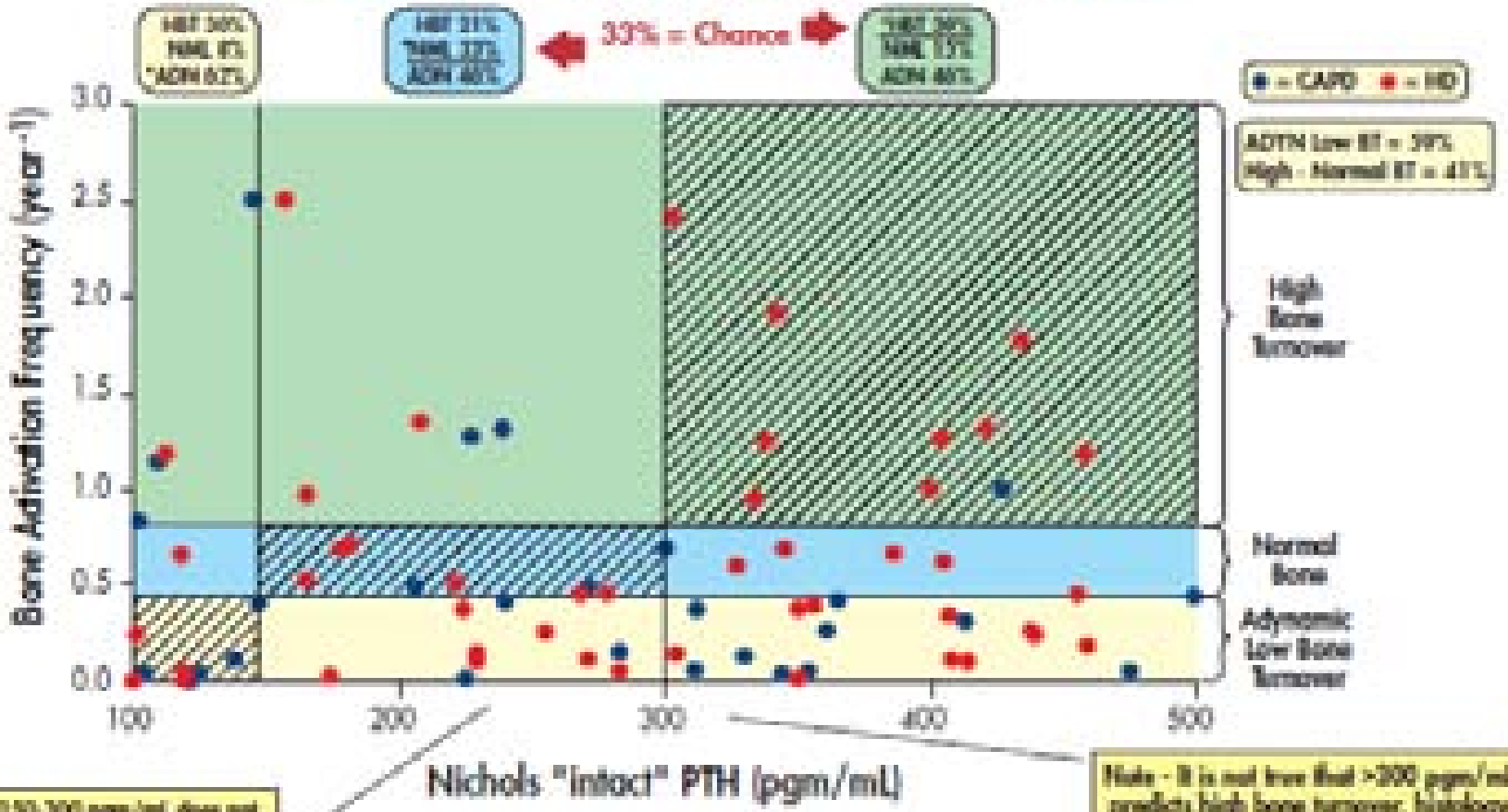

A
B

ARTERIAL MEDIA CALCIFICATION IN END-STAGE RENAL DISEASE: IMPACT ON ALL-CAUSE AND CARDIOVASCULAR MORTALITY.
LONDON GM, GUÉRIN AP, MARCHAIS SJ, MÉTIVIER F, PANNIER B, ADDA H
NDT: 2003;18(9):1731



The Intact PTH Assay can Predict Adynamic, but not Normal or High Bone Turnover Status

Bone Biopsy Reveals 100-500 pgm/mL Intact PTH (Majority ESRD) is Non-Diagnostic of Bone Turnover

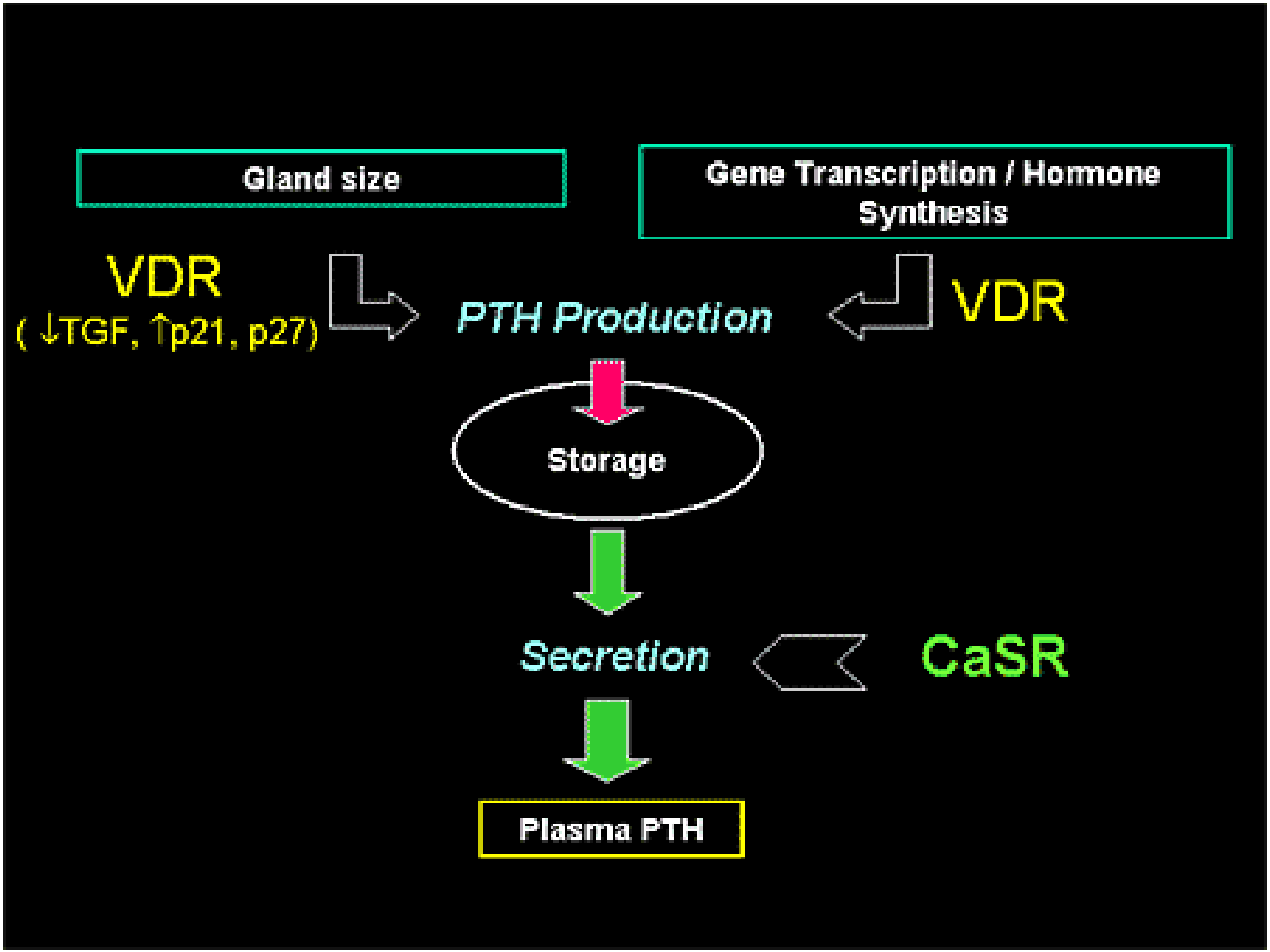


Intact PTH at 150-300 pgm/mL does not predict normal bone turnover (only 33%)

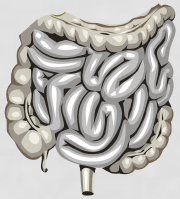
Note - It is not true that >300 pgm/mL predicts high bone turnover, histology reveals the majority have normal plus adynamic low bone turnover. Therefore, to rely on this 2nd claim will result in OVERSUPPRESSION

PTH SENTEZ VE SEKRESYONUNUN REGÜLASYONU

- Kalsiyum sensör reseptör
- VDR
- Farzedilen fosfor reseptörü
- FGF23/Klotho kompleksi

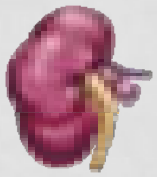

Gland size
Gene Transcription / Hormone Synthesis
VDR
(↓TGF, ↑p21, p27)
PTH Production
VDR
Storage
Secretion
CaSR
Plasma PTH

D VITAMININ ETKILERI

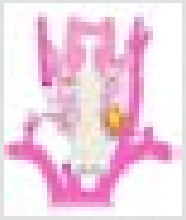


Kalsiyum (ve fosforun) mukozal emilimini arttırır

Kalsitriol osteoklastik aktiviteyi uyarır. Böylece kemik rezorbsiyonunu arttırır, kana kalsiyum ve fosfor geçişi artar.

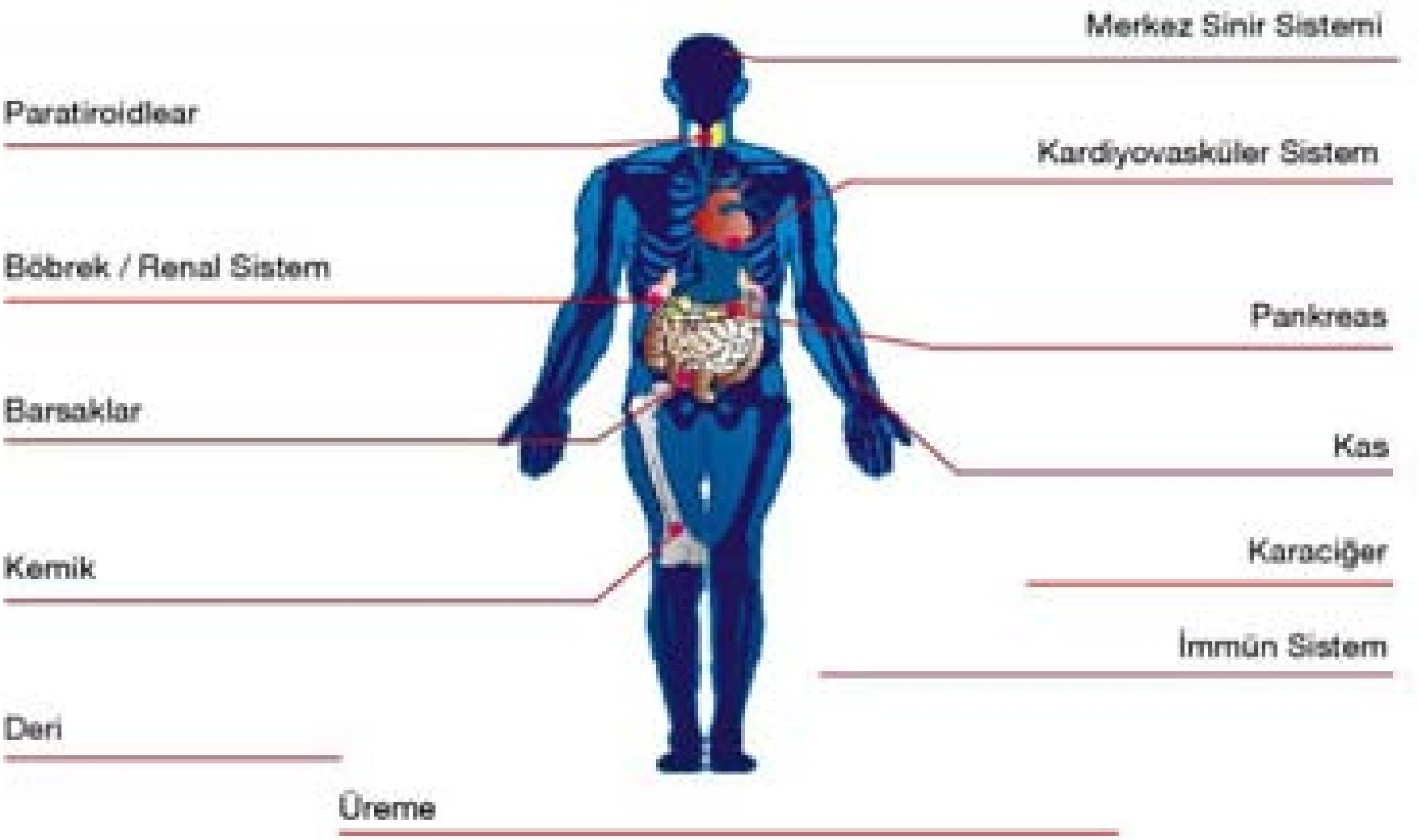


Kalsiyum ve fosfor reabsorbsiyonunu arttırır.



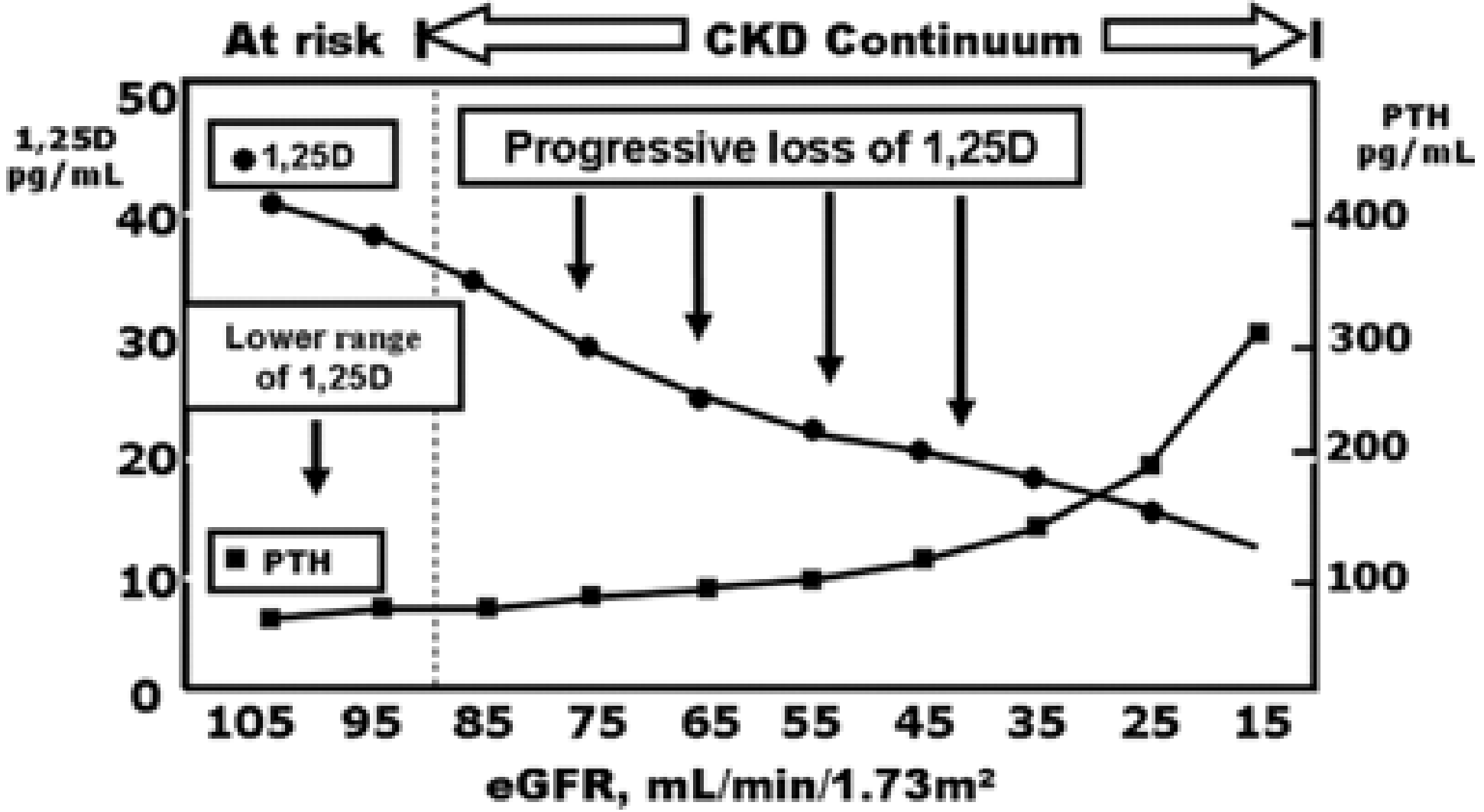
PTH sentezinin inhibisyonu

Vitamin D Reseptörleri (VDR) Dağılımı



Brown AJ et al. Am J Physihol 1999; 277: F157-F175

CKD Progression



Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F: Nephrol Dial Transplant 11 Suppl 3:22-28, 1996.

Circulating Calcitriol Concentrations and Total Mortality

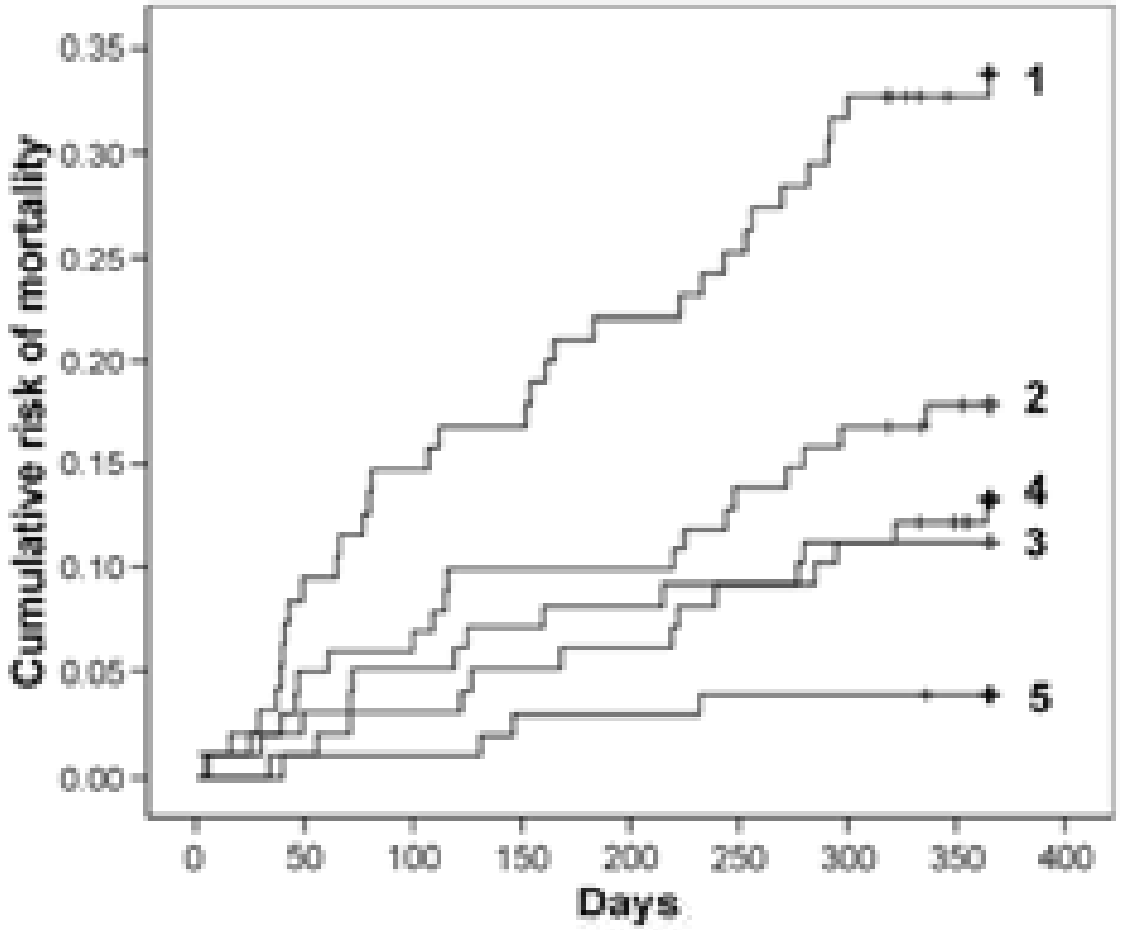
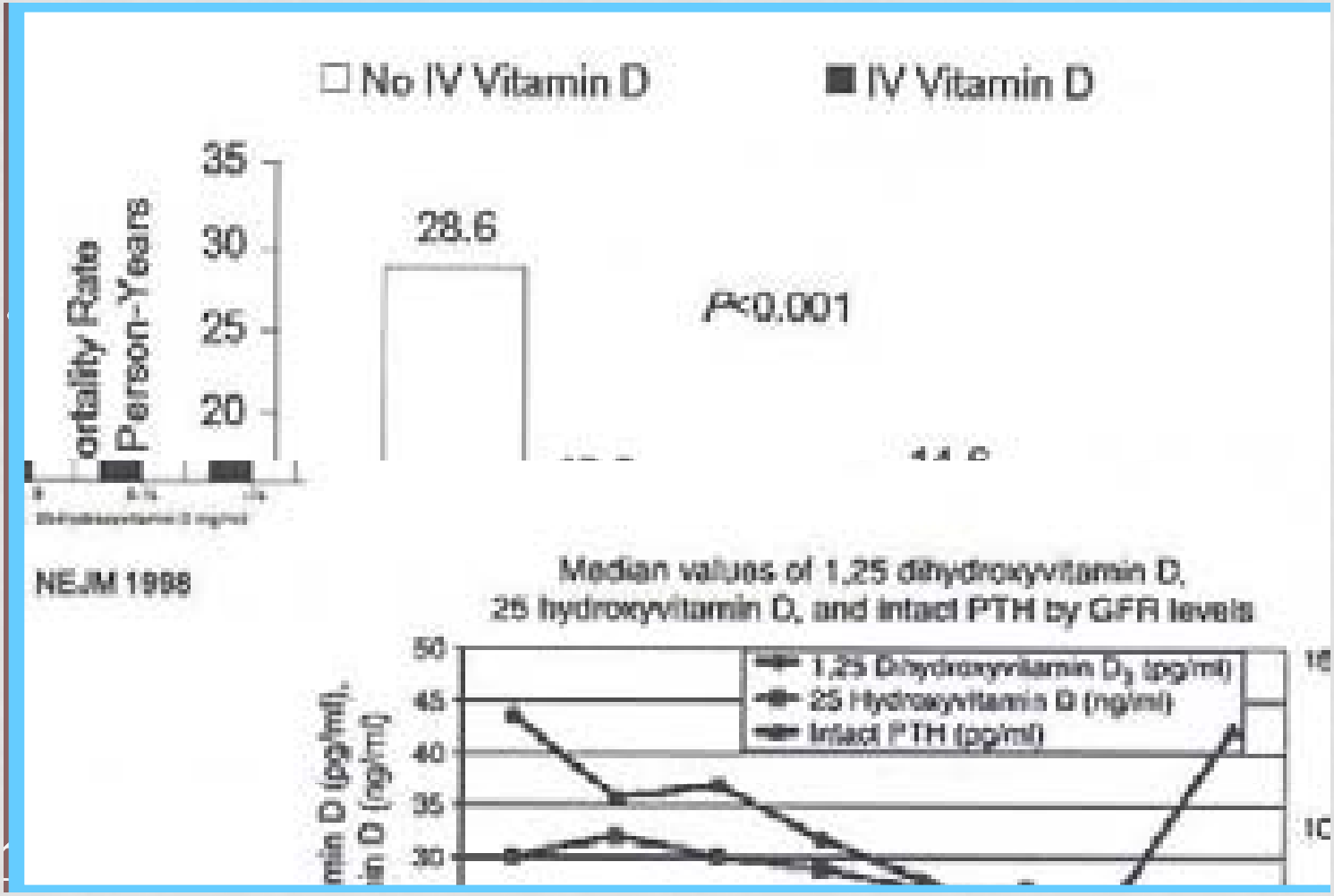


Figure 1.

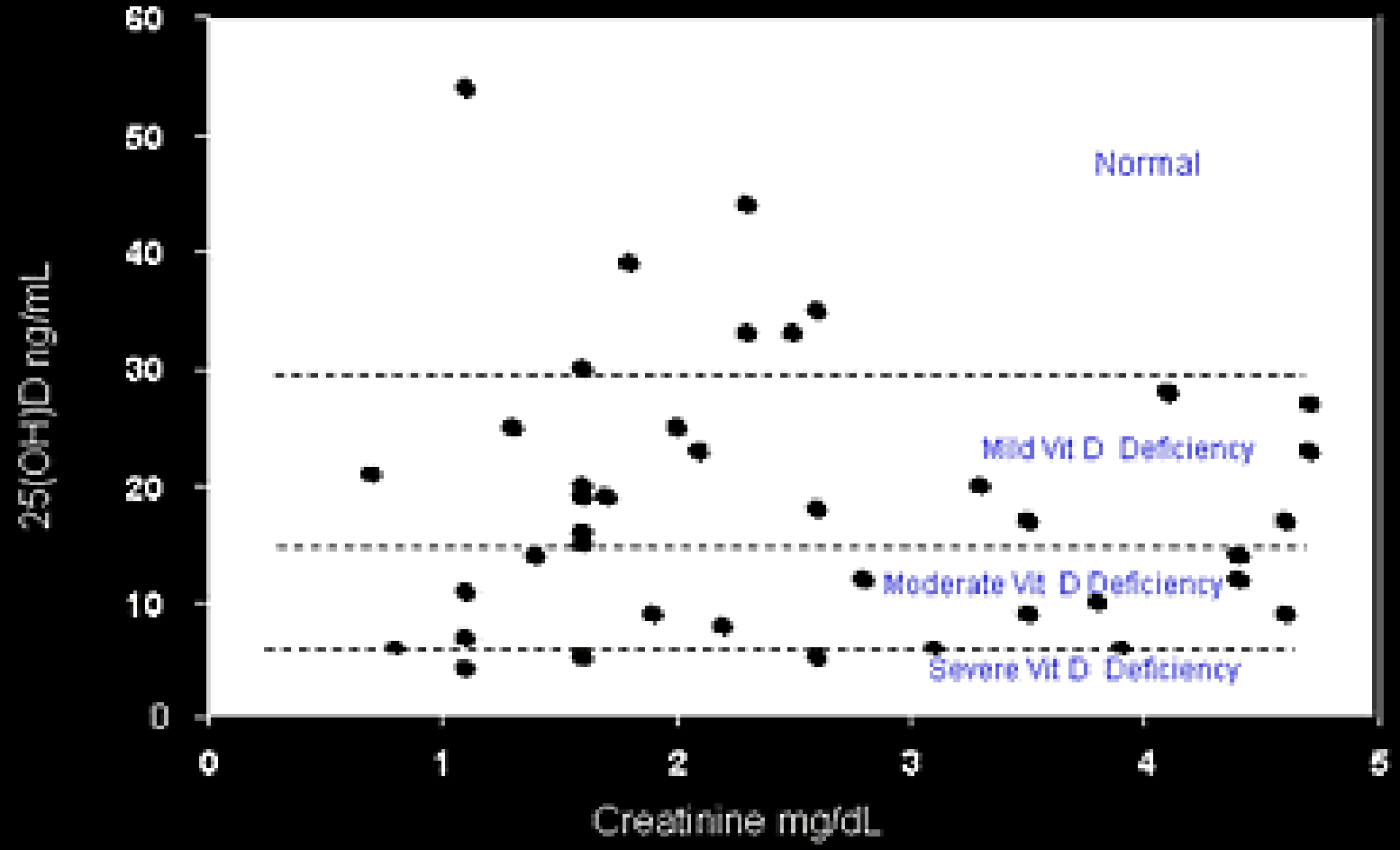
Cumulative mortality risk according to quintile of circulating calcitriol concentration.

First quintile, calcitriol ≤16.7 ng/L; second quintile, calcitriol 16.7–25.2 ng/L; third quintile, calcitriol 25.3–33.2 ng/L; fourth quintile, 33.3–42.4 ng/L; fifth quintile, calcitriol >42.4 ng/L.

Teng M, Wolf M, Ofsthun MN et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1115–1125.



25(OH) Vitamin D Values at Various Levels of Renal Function



Gonzalez EA, Akhtar I, Martin KJ. ASN. 2003.

D VITAMINI EKSIKLIĞI

- Diyaliz hastalarında çok sık rastlanıyor.
- 25 OH kolekalsiferol düşüklüğü diyalize yeni başlayan hastalarda artmış mortaliteyle beraber.
- Replasman kalsiyum ve fosfat düzeylerini artırmıyor.
- Aktif D vitamini kullananlarda kolekalsiferol kullanımının VDR ekspresyonunu artırdığı gösterildi.
- Böbrek dışı dokularda 1 alfa hidroksilaz aktivitesi saptanıyor.

VİTAMİN D STEROLLERİ

- Doğal Vitamin D
  - Kolekalsiferol, Ergokalsiferol
- Vitamin D prohormon
  - Alfakalsidiol
- Aktif Vitamin D
  - Kalsitriol
- Selektif VDR agonistleri
  - Parikalsitol

AKTIF D VITAMINI TÜREVLERI

- iPTH baskılayıcı etkileri intermittan ,iv ve supra fizyolojik dozlarda daha belirgin
- D vitamini kullananlar da kullanmayanlara göre mortalite azalması gösterilmiş
- Kullanımlarını sınırlayan en önemli yan etkiler hiperfosfatemi ve hiperkalsemi
- Yüksek dozlarda hiperfosfatemi ve muhtemelen FGF23 bağımlı olarak kardiyovasküler mortalite olumsuz etkilenebiliyor

AKTIF D VITAMINI DOZLARI

Fizyolojik dozlar

- Calcitriol ve alfa calcidiol için 0,5mcg/diyaliz
- Paracalcitol için 2-2,5mcg/diyaliz

Baskılayıcı tedavi dozları

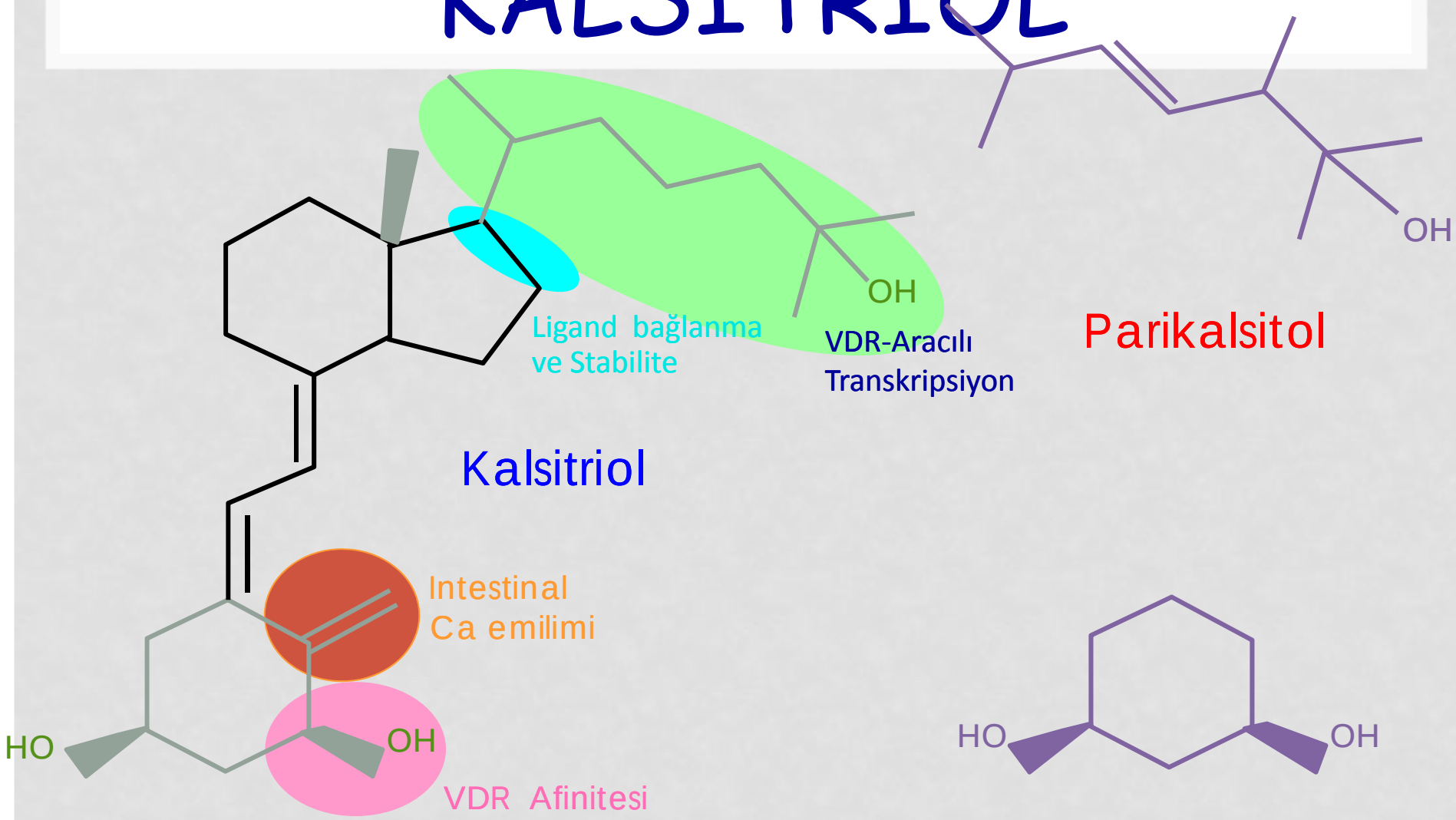
- Calcitriol ve alfa calcidiol için >1,5mcg/diyaliz
- Paracalcitol için>5mcg/diyaliz

AKTIF D VITAMINI KULLANıMı

- Başlama endikasyonu: iPTH>300+Serum düzeltilmiş kalsiyum<9.5mg/dl+serum fosfat<5.5mg/dl
- iPTH:150-500pg/ml ise paratiroid hiperplazisini önlemek ve kemik-mineral dışı olumlu etkilerinden yararlanmak için fizyolojik dozlarda aktif D vitamini verilebilir.
- iPTH>500pg/ml ise süpressif tedavi planmalıdır .

- Tedavi sırasında kalsiyum>10.5mg/dl veya fosfat>6.5mg olursa doz azaltımı veya ara vermek gerekir
- Hiperfosfatemi veya hiperkalsemi nedeniyle tedavi verilemeyen veya kesintiye uğrayan hastalar için kalsimimetik+düşük doz D vitamini derivesi kullanmak akılcıl bir yaklaşım gibi gözükmektedir

PARIKALSITOL VS KALSITRIOL



Brown et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:10-19.

Paracalcitol

Barsaklarda ve kemiklerde daha az vitamin D reseptör aktivasyonuna neden olur.

- Paracalcitol, barsaklardan kalsiyum ve fosfor emiliminin uyarılmasında kalsitriolden daha az aktiftir.
- Kemiklerden kalsiyum ve fosfor salınmasının uyarılmasında kalsitriolden daha az aktiftir.[1]
- Bu sebeplerle Paracalcitol'ün, serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri üzerine etkisi daha düşüktür.

1. Zemplar Prospektüs Bilgisi 2. Andress D. Drugs, 2007;67(14):1999-2012 3. Brancaccio D. Et al, Drugs, 2007;67(14):1981-98
16. Brown et al J Lab Clin Med 2002; 139: 279-284
17. Slatopolsky et al. Am J Kidney Dis 1998; s40-s47

NE BEKLENIYOR?

Yüksek etkinlik

Hiperkalsemi ve hiperfosfatemide azalma

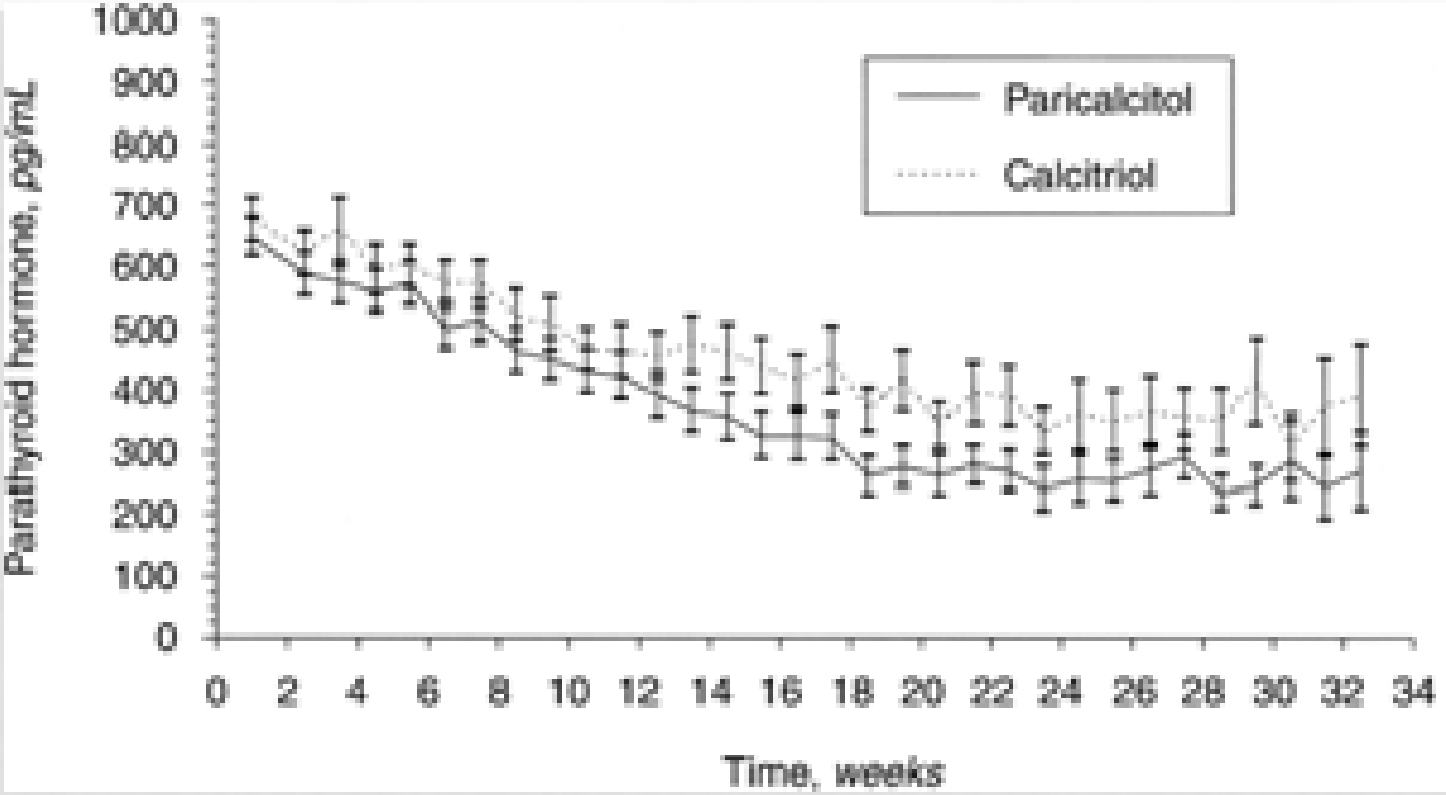
Düzelmiş kemik morfolojisi

Mortalite ve morbidite azalması

KIDNEY INT. 2003 APR;63(4):1483-90.

PARICALCITOL VERSUS CALCITRIOL IN THE TREATMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM.

SPRAGUE SM, LLACH F, AMDAHL M, TACCETTA C, BATLLE D



KIDNEY INT. 2003 APR;63(4):1483-90.

PARICALCITOL VERSUS CALCITRIOL IN THE TREATMENT OF SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM.

SPRAGUE SM, LLACH F, AMDAHL M, TACCETTA C, BATLLE D

Table 4. Incidence of hypercalcemia and elevated Ca x P

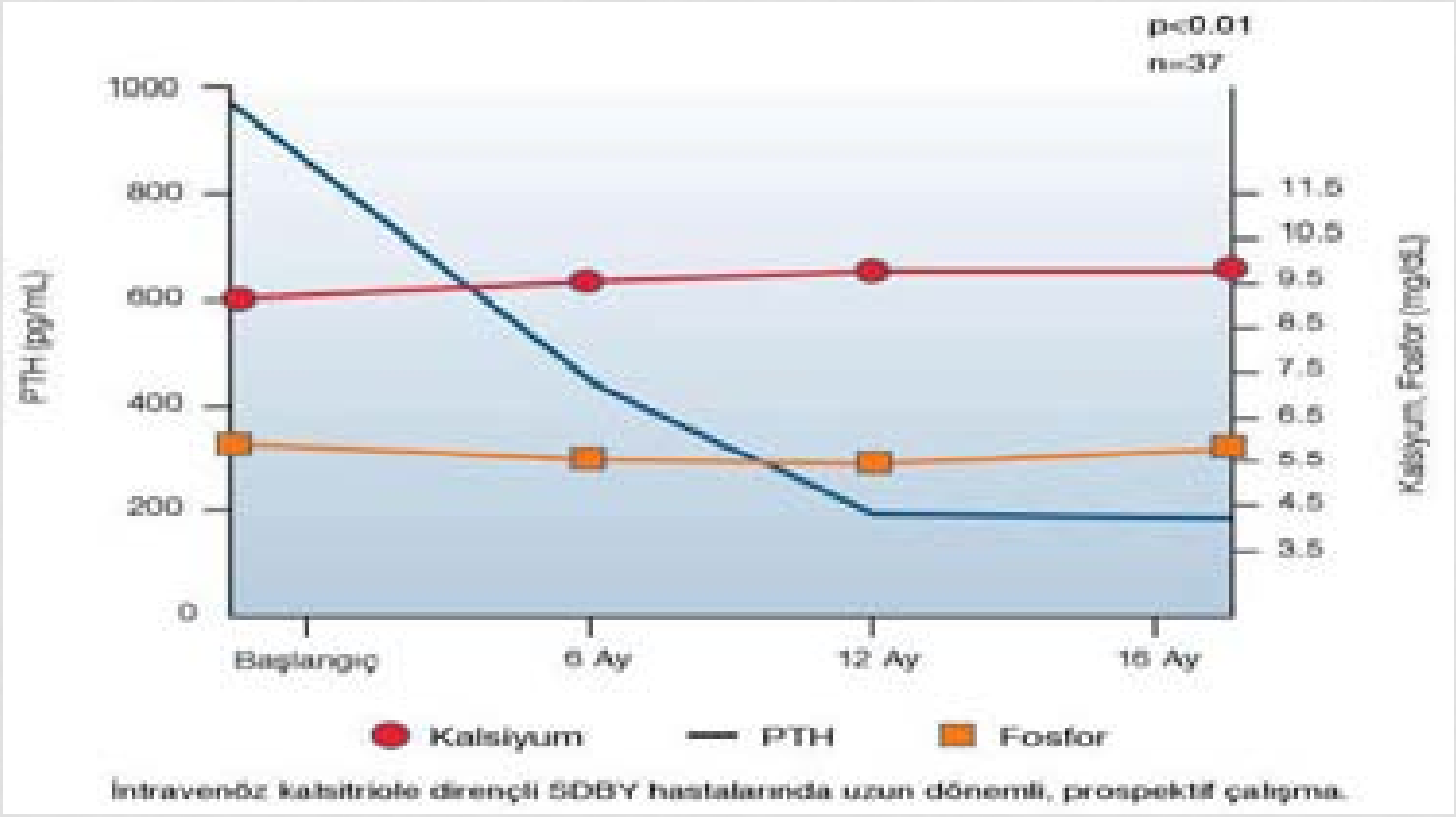
Previous table | Figure and tables index | Next tab

End point	Number (%) of patients		*P* value[a]
	Calcitriol (*N* = 133)	Paricalcitol (*N* = 130)	
Hypercalcemic and/or a Ca x P> 75 at least once during treatment	90 (68%)	83 (64%)	0.519
Hypercalcemic and/or a Ca x P> 75 for at least two consecutive blood draws	67 (50%)	50 (38%)	0.034
Hypercalcemic for at least two consecutive blood draws and/or a Ca x P> 75 for at least one period of four consecutive blood draws	44 (33%)	24 (18%)	0.008

[a] *P* values comparing the proportions between treatment groups are from a 2 x 2 Fisher's Exact Test.

Kalsitriole Dirençli Hastalarda Parikalsitol ile PTH Baskılanması

16 ay sonunda fosfor veya kalsiyum düzeylerinde başlangıca göre anlamlı bir fark olmamıştır.



İntravenöz kalsitriole dirençli SDBY hastalarında uzun dönemli, prospektif çalışma.

Llach F et al. Am J Kidney Dis. 2001; 38: s45-s50

NDT Advance Access published September 19, 2011

Nephrol Dial Transplant (2011) 0: 1–8
doi: 10.1093/ndt/gfr531

Original Article

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

Markus Ketteler[1], Kevin J. Martin[2], Mario Cozzolino[3], David Goldsmith[4], Amit Sharma[5], Samina Khan[6], Emily Dumas[6], Michael Amdahl[6], Steven Marx[6] and Paul Audhya[6]

28 haftalık izlem süreli

Çok merkezli, randomize, açık etiketli, Faz 4 çalışma, n: 272

Amaç :

SHPT' li hemodiyaliz hastalarında (iPTH için KDOQI hedeflerine ulaşmak aç

Parikalsitol temelli tedavi ile Sinakalset temelli tedavilerin etkinlik açısından karşılaştırılması

İki katmanlı çalışma İV katman : iv Parikalsitol vs Sinakalset + iv Doksekalsi

Oral katman : Oral Parikalsitol vs Sinakalset + Oral alfa

p://www.prnewswire.com/news-releases/update-on-impact-study-results-124644488.html

Update on IMPACT Study Results

PRAGUE, June 28, 2011 /PRNewswire/ --

1. PTH hedeflerine ulaşma yüzdesi açısından

   Parikalsitol grubu, Sinakalset grubuna üstün bulundu

   Parikalsitol = %56.0 vs Sinakalset = %38.2, p = 0.010)

2. Yan etki açısından Sinakalset kullanan hastaların

   yaklaşık yarısında hipokalsemi gelişmiştir.

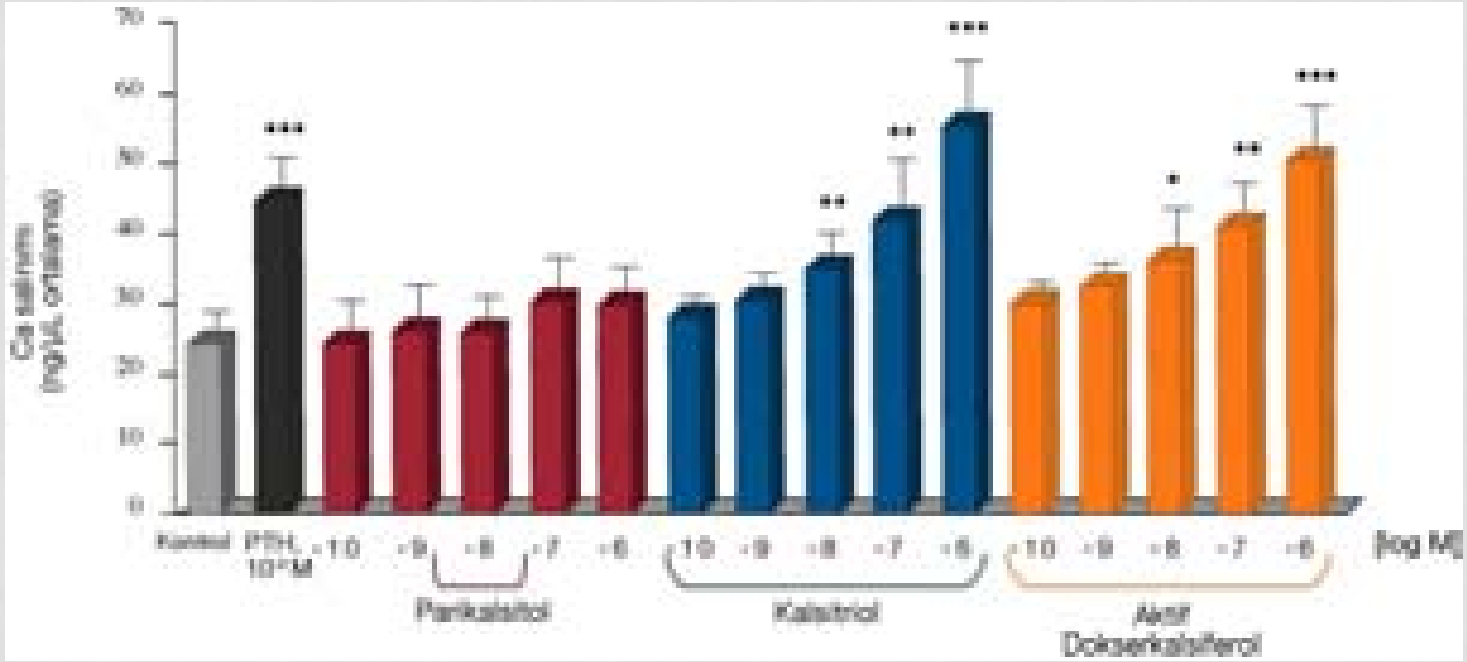
   İV katman : % 46.9

   Oral katman : %54.7

3. Parikalsitol kullanan hastalar ile Sinakalset kullananlar

   arasında hiperkalsemi açısından fark saptanmadı

NAKANE: Hücre Tipi Selektivitesi – 1,25D ile Kıyaslandığında, Parikalsitol Kemikten Daha Az Ca Salınmasıyla İlişkilendirilmiştir



* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Hayvan çalışmasıdır.

42. Nakane M et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 2006;98(1):72-77

KALSITRIOL'DEN PARIKALSITOL'E GEÇIŞ

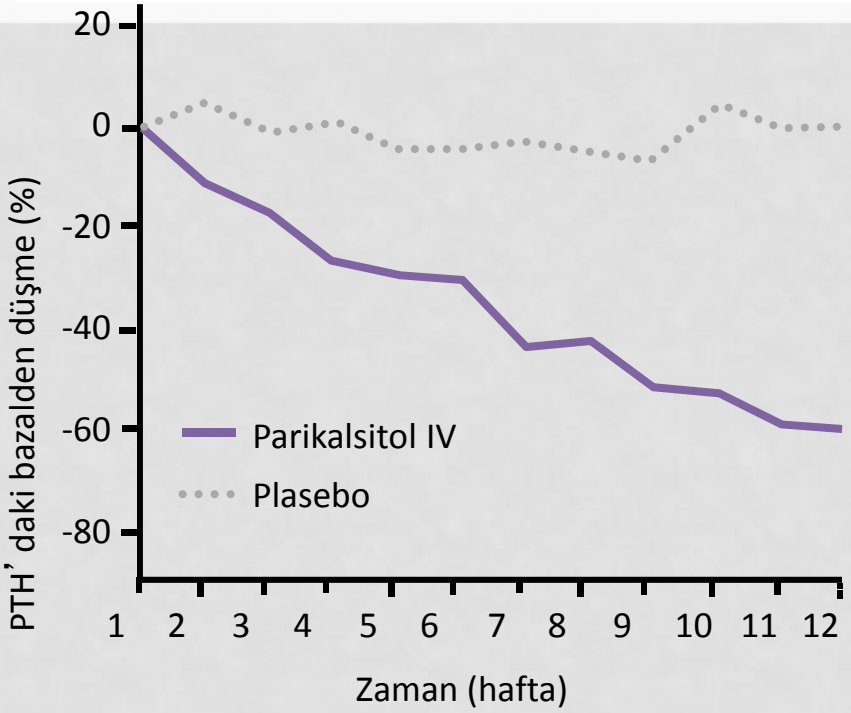
- Tek merkez, 6 aydır kalsitriol tedavisinde olan, cinacalcet almayan **73 patients**

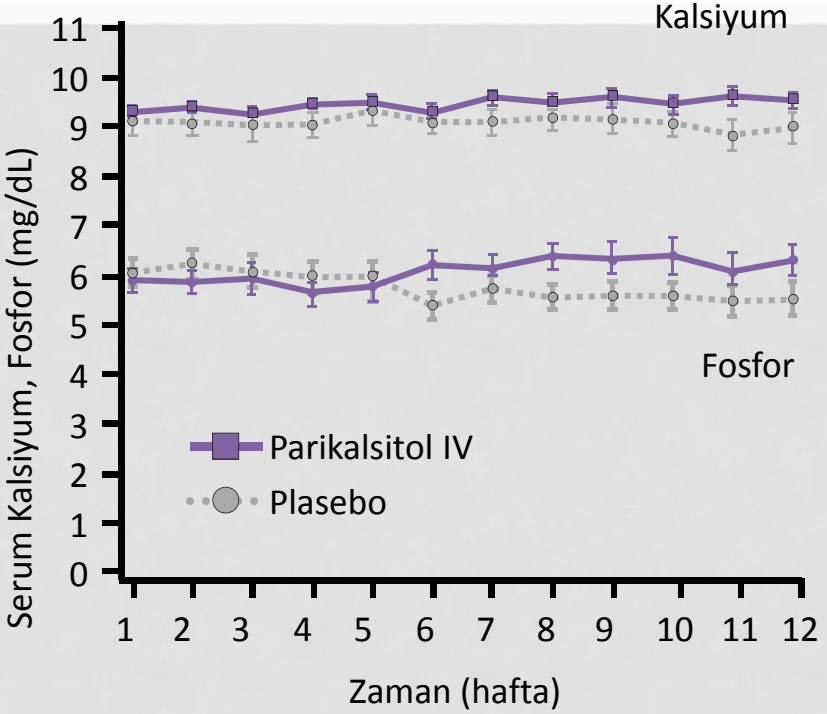
  3:1 doz dönüşüm kullanılarak parikalsitol' e geçirildi.
- 6 ay izlem
- Parikalsitol ile daha iyi PTH supresyonu, ALP' da azalma, Ca, P ve CaxP' da hafif azalma

	Kalsitriol	Parikalsitol	p-değeri
Kalsiyum (mg/dL)	9.6 ± 0.59	9.52 ± 0.71	0.048
Fosfor (mg/dL)	5.08 ± 1.02	4.96 ± 1.05	0.094
Kalsiyum × fosfor	48.8 ± 10.5	47 ± 10.9	0.014
i PTH (pg/mL)	216 ± 208	198 ± 145	0.029
Alkalen fosfataz (U/I)	136 ± 102	106 ± 54	0.0002

Mittman N, *et al. Kidney Int* 2006;70:S64-S67

PARIKALSITOL FAZ 3 PLASEBO-KONTROLLÜ ÇALIŞMA



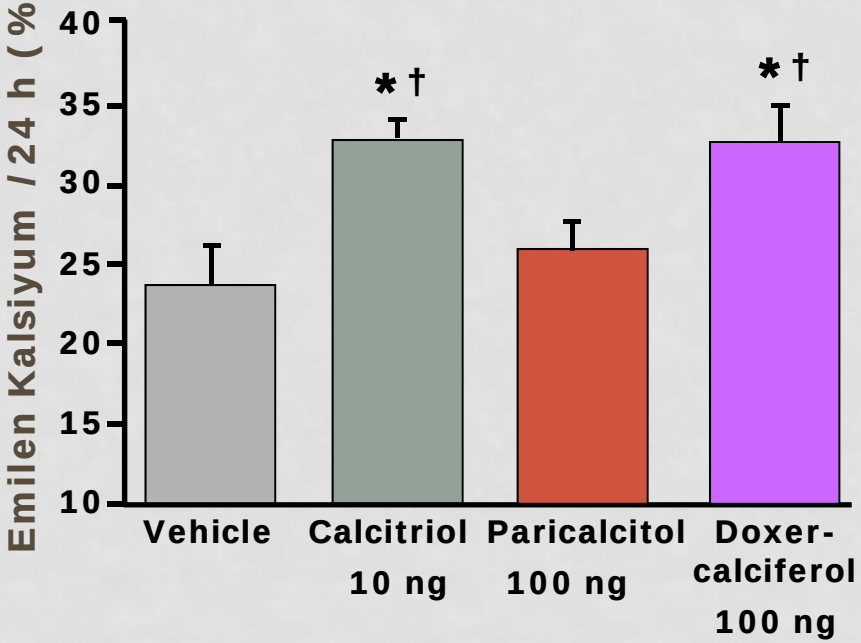


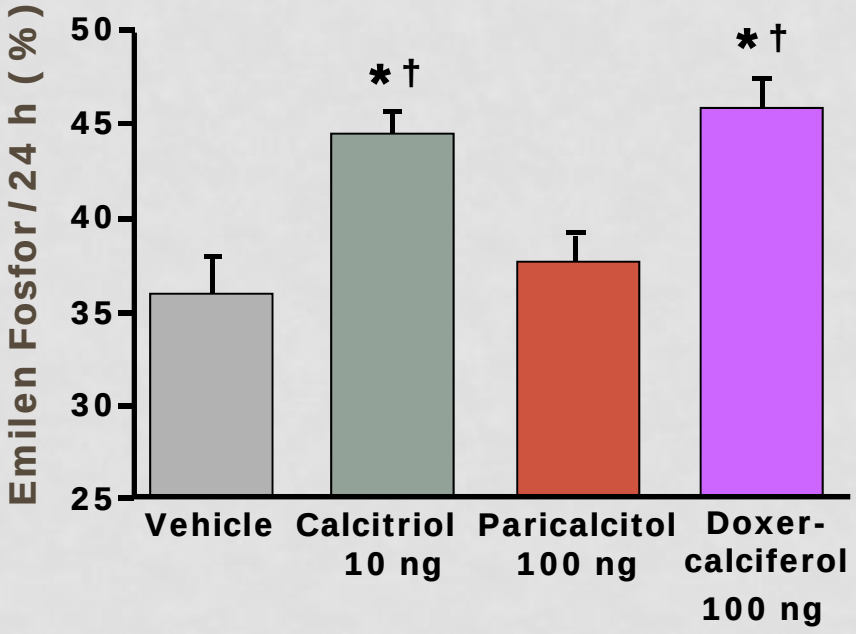
n=78

- Serum Ca: ↑3% (*P*<.02)
- Serum P : ↑8% (*P*=NS)
- Hiperkalsemi (> 10.5): Tüm Ca ölçümlerinin %7 (27/401)

Martin et al. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9:1427-1432.

Parikalsitol ve nonspesifik VDRA' lerin Kalsiyum ve Fosfor emilimine etkisi

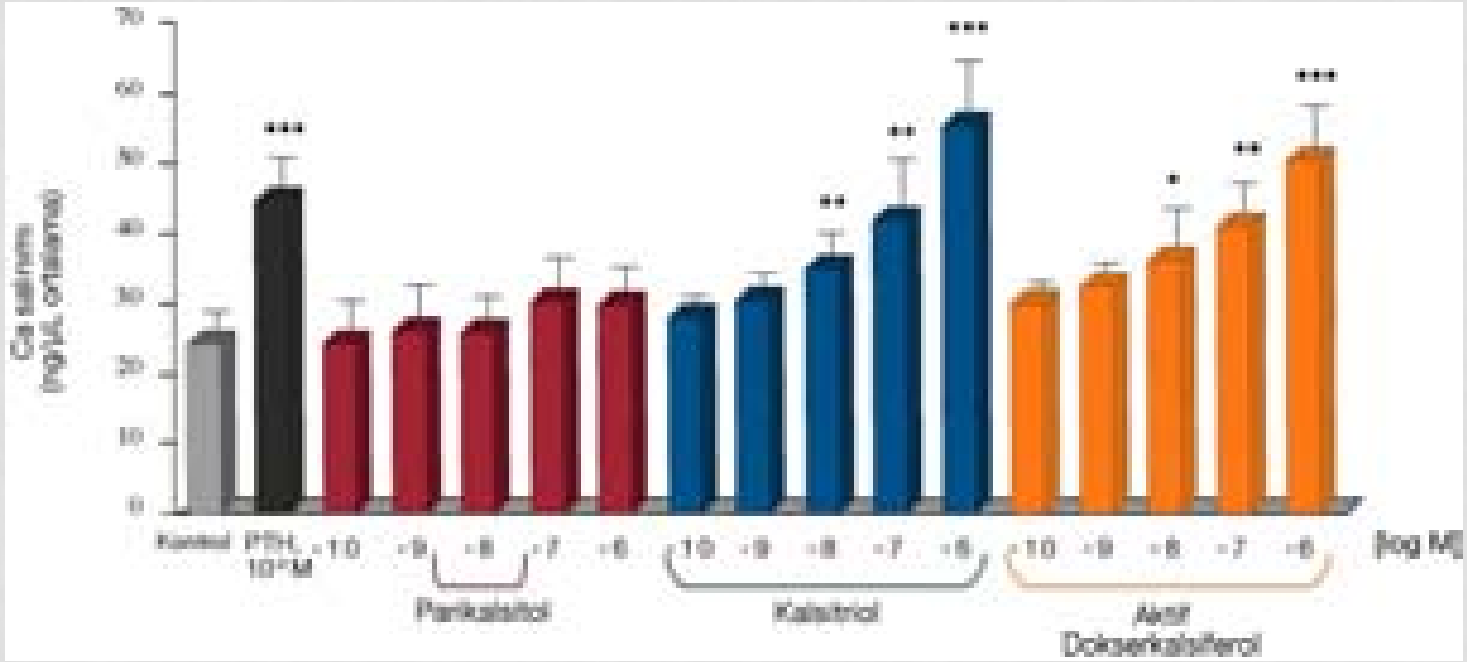




n=21; *p<0.01 vs kontrol sıçan; †p<0.01 vs parikalsitol tedavisindeki sıçanlar

Slatopolsky E, *et al. Am J Kidney Dis* 1995;26:852–60

NAKANE: Hücre Tipi Selektivitesi – 1,25D ile Kıyaslandığında, Parikalsitol Kemikten Daha Az Ca Salınmasıyla İlişkilendirilmiştir[42]

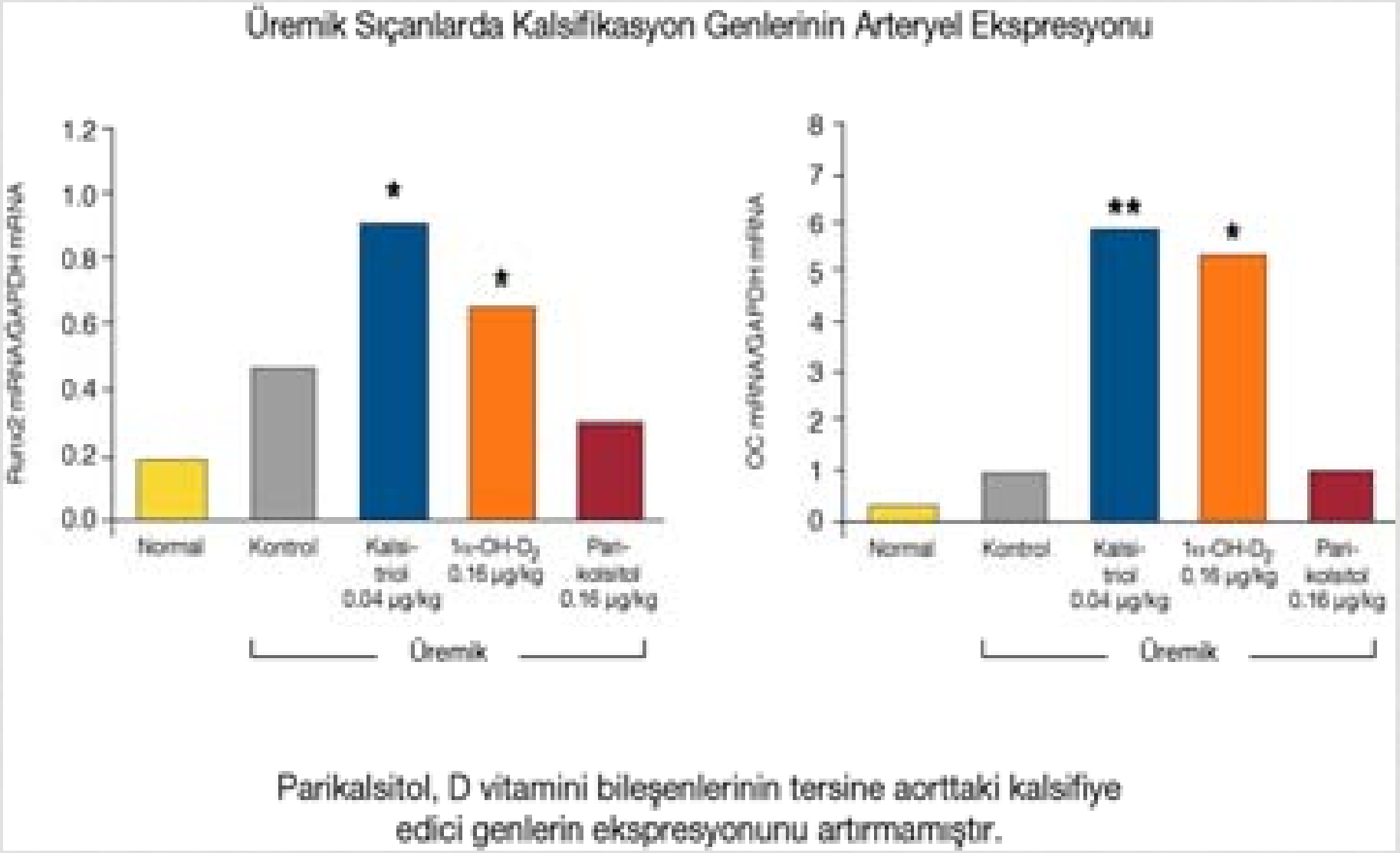


* p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001

Hayvan çalışmasıdır.

42. Nakane M et al. J Steroid Biochem Mol Biol. 2006;98(1):72-77

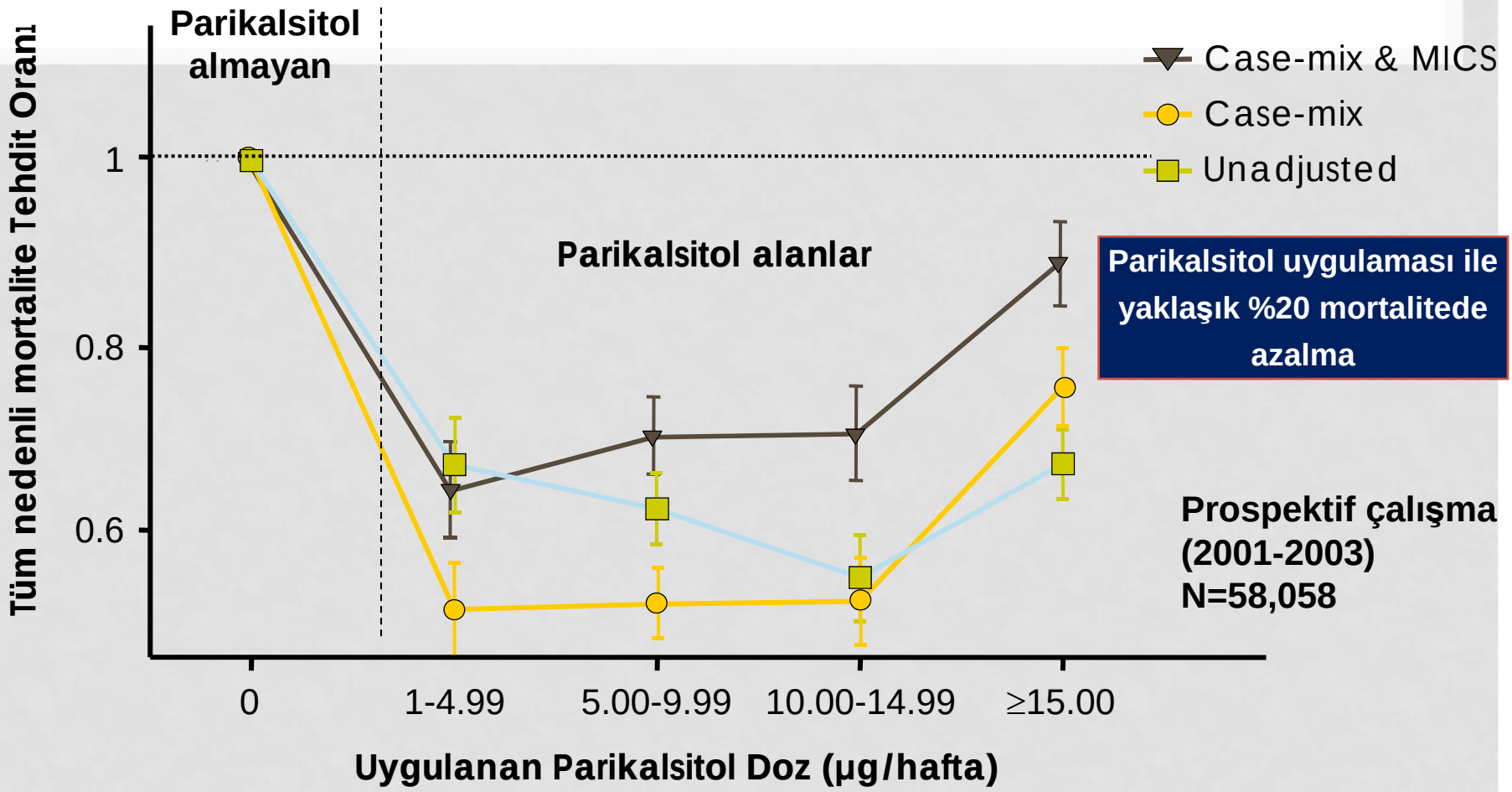
VDR Aktivatörlerinin Farklı Etkileri: Parikalsitol vs Kalsitriol



Parikalsitol, D vitamini bileşenlerinin tersine aorttaki kalsifiye edici genlerin ekspresyonunu artırmamıştır.

Mizobuchi M et al. Kidney Int. 2007;72(6):709-715

PARIKALSITOLÜN TÜM NEDENLI MORTALITEYE ETKISI



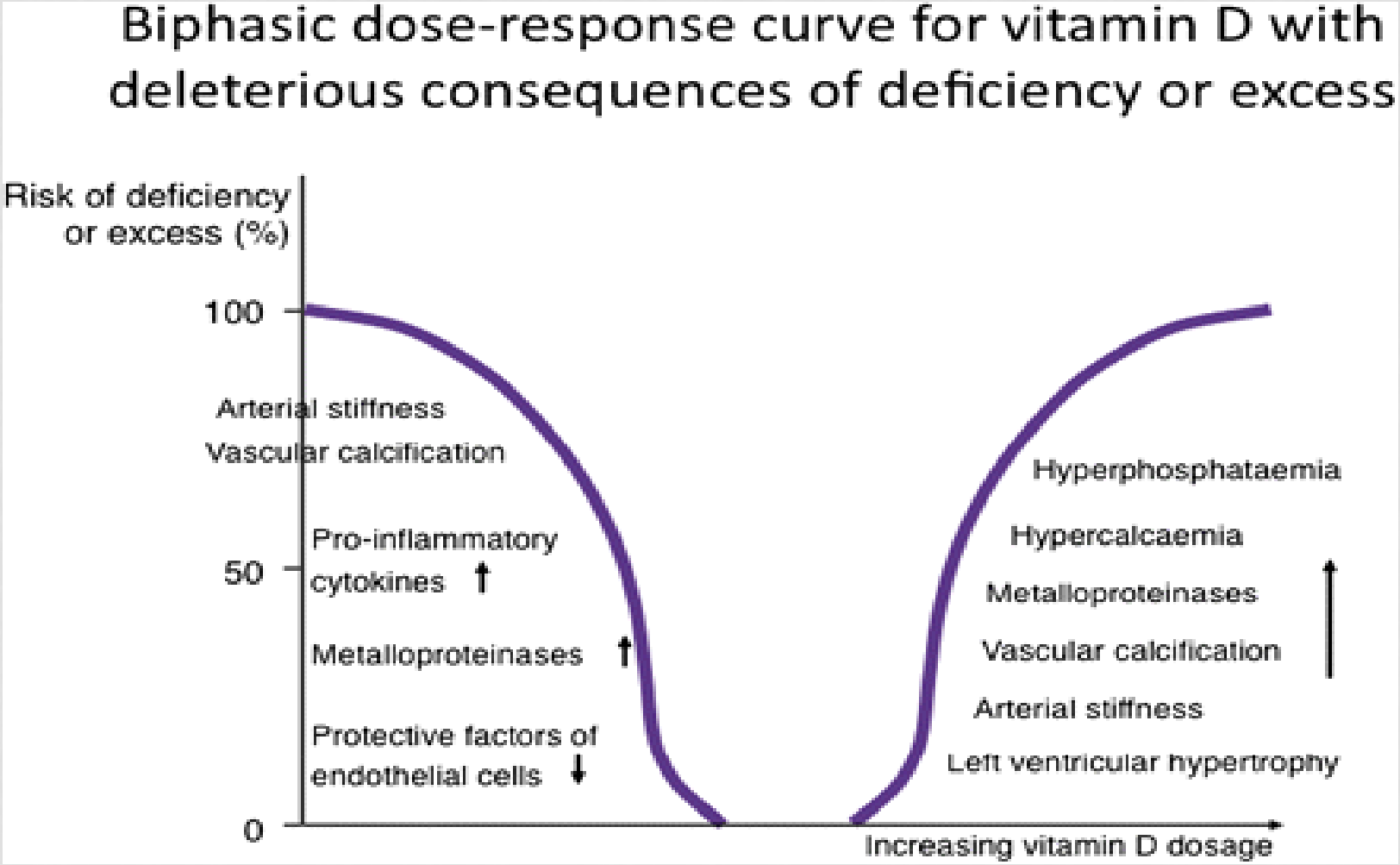
Parikalsitol uygulaması ile yaklaşık %20 mortalitede azalma

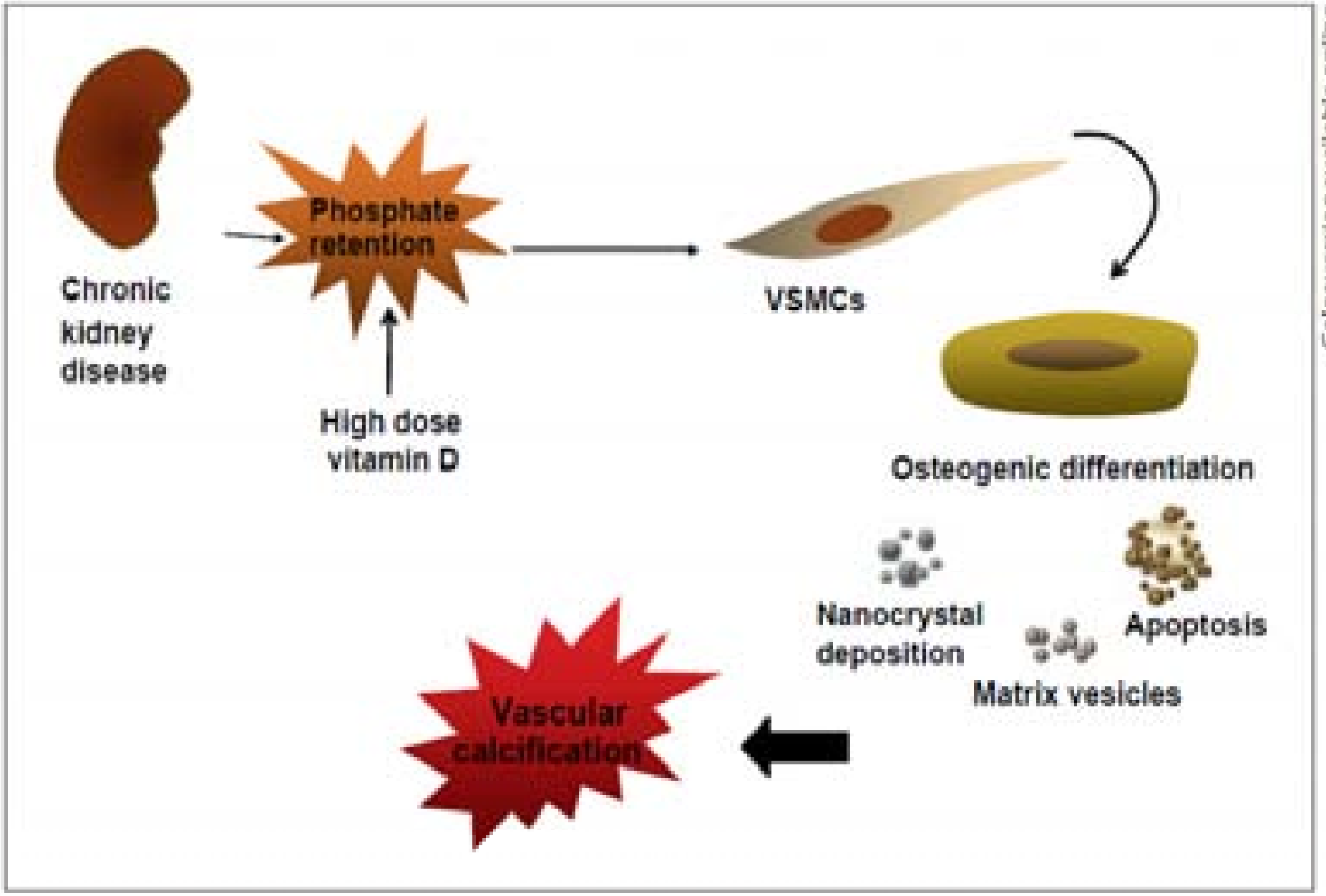
Prospektif çalışma (2001-2003) N=58,058

Kalantar-Zadeh et al. *Kidney Int*, 2006;70:771-781.

ROLE OF VITAMIN D IN VASCULAR CALCIFICATION: BAD GUY OR GOOD GUY?

TILMAN B. DRÜEKE1 AND ZIAD A. MASSY NDT 2012



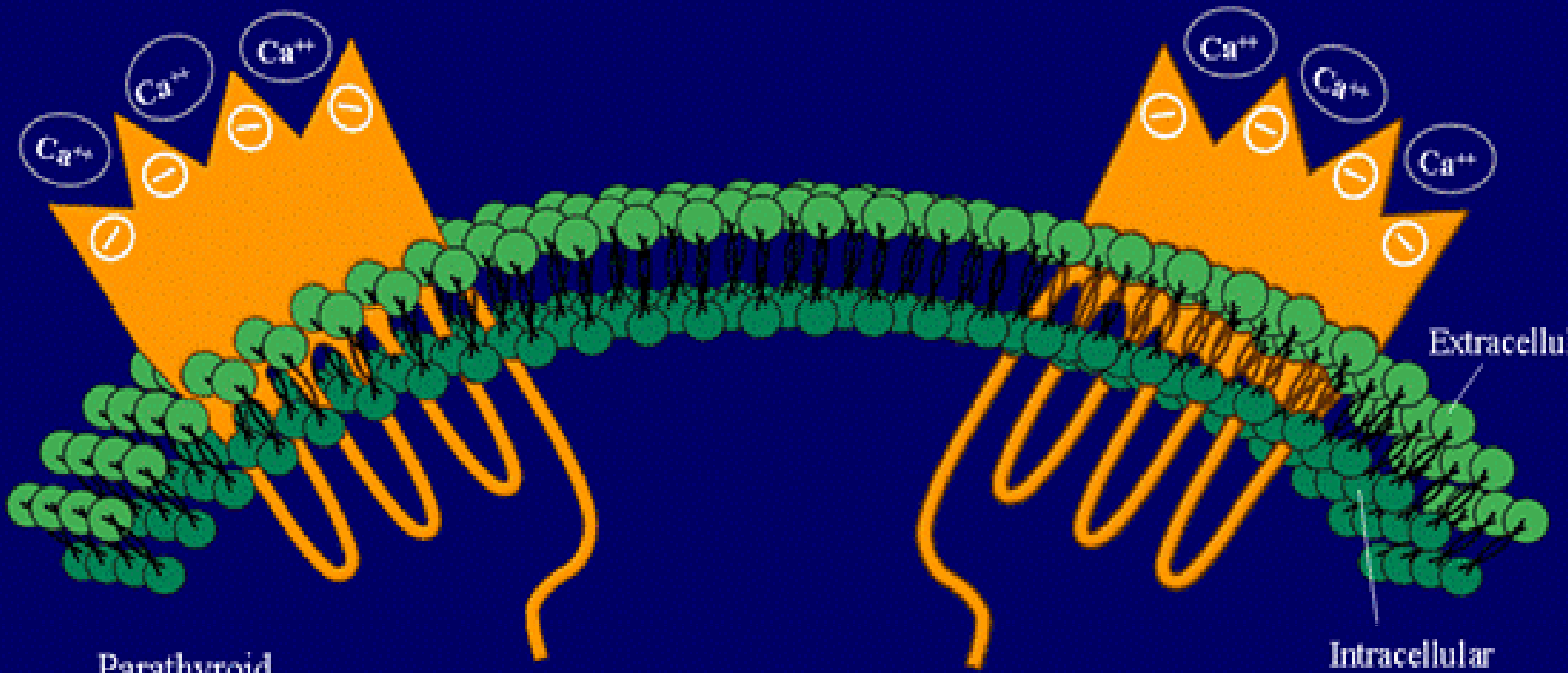


Color version available online

Calcium-Sensing Receptor (CaSR)

Calcimimetics : ↑ CaSR sensitivity to Ca^{++}

Calcilytics : ↓ CaSR sensitivity to Ca^{++}



Parathyroid

Kidney

Many other cells

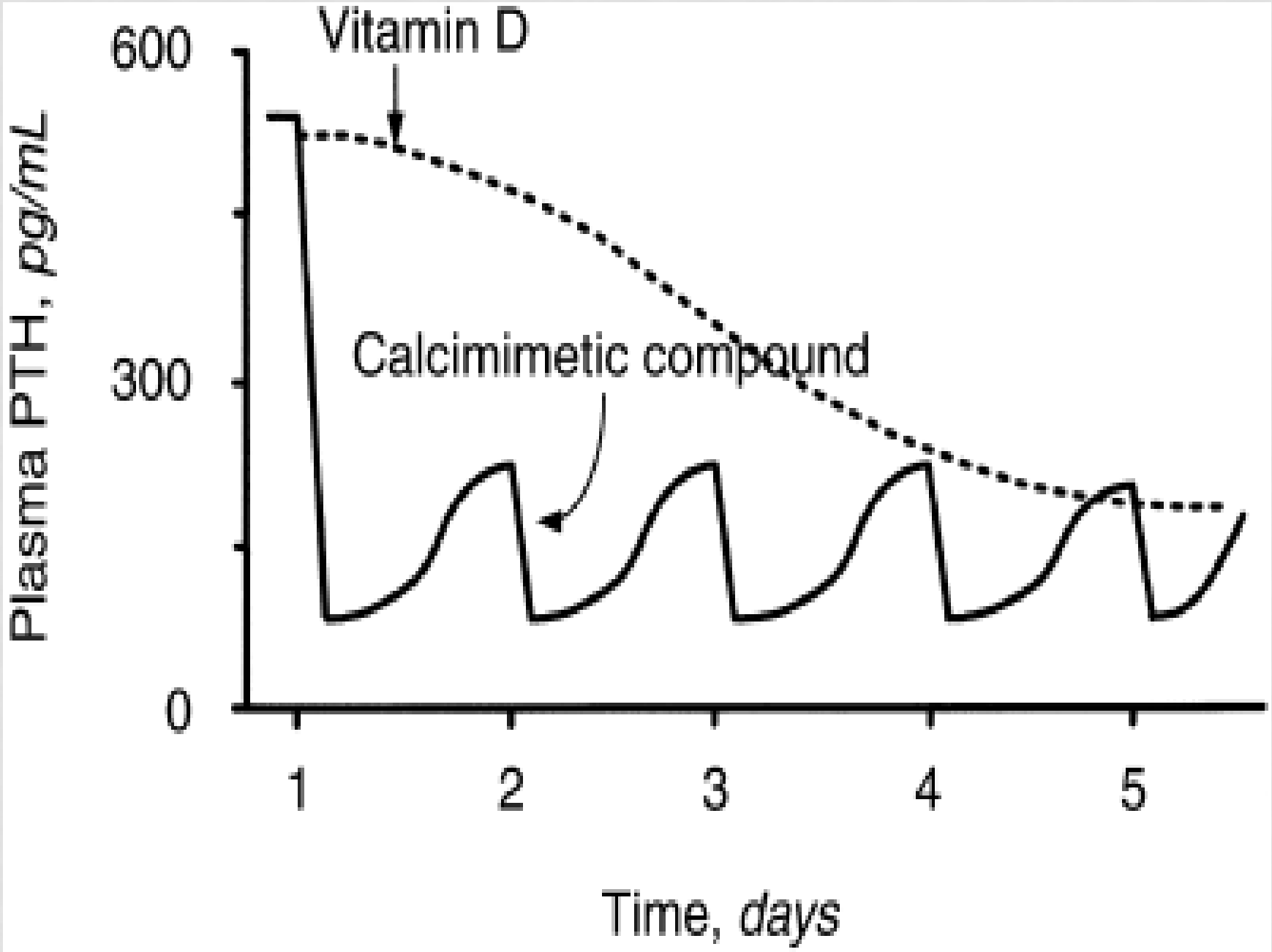
Activation of Second Messengers

↓

Synthesis and Secretion

Calcimimetics

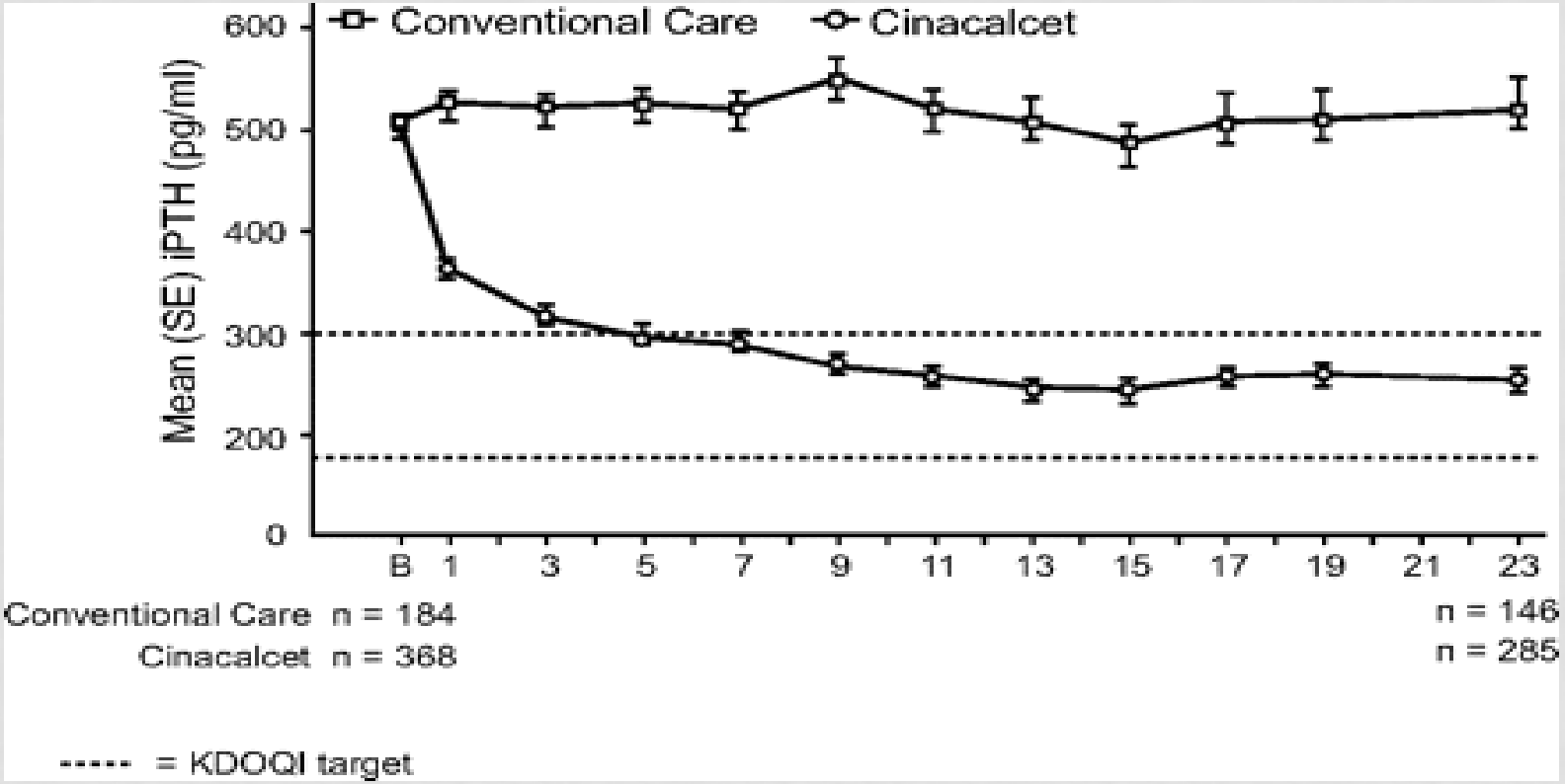
- CaSR üzerinden etki ederek hazır sentezlenmiş parathormonun sekresyonunu inhibe eder. Sentez ve transkripsiyon üzerine etkilerinin daha zayıf olduğu söylenebilir.
- Etkisi çok kısa sürede başlar, plazma düzeyi düşünce etkisi kısa sürede azalarak kaybolur.
- iPTH düzeyleri gün içinde bile dalgalanma gösterebilir.
- Hipokalsemi en kullanımı sınırlayıcı yan etkisidir.


Vitamin D
600
300
0
Plasma PTH, pg/mL
Calcimimetic compound
1
2
3
4
5
Time, days

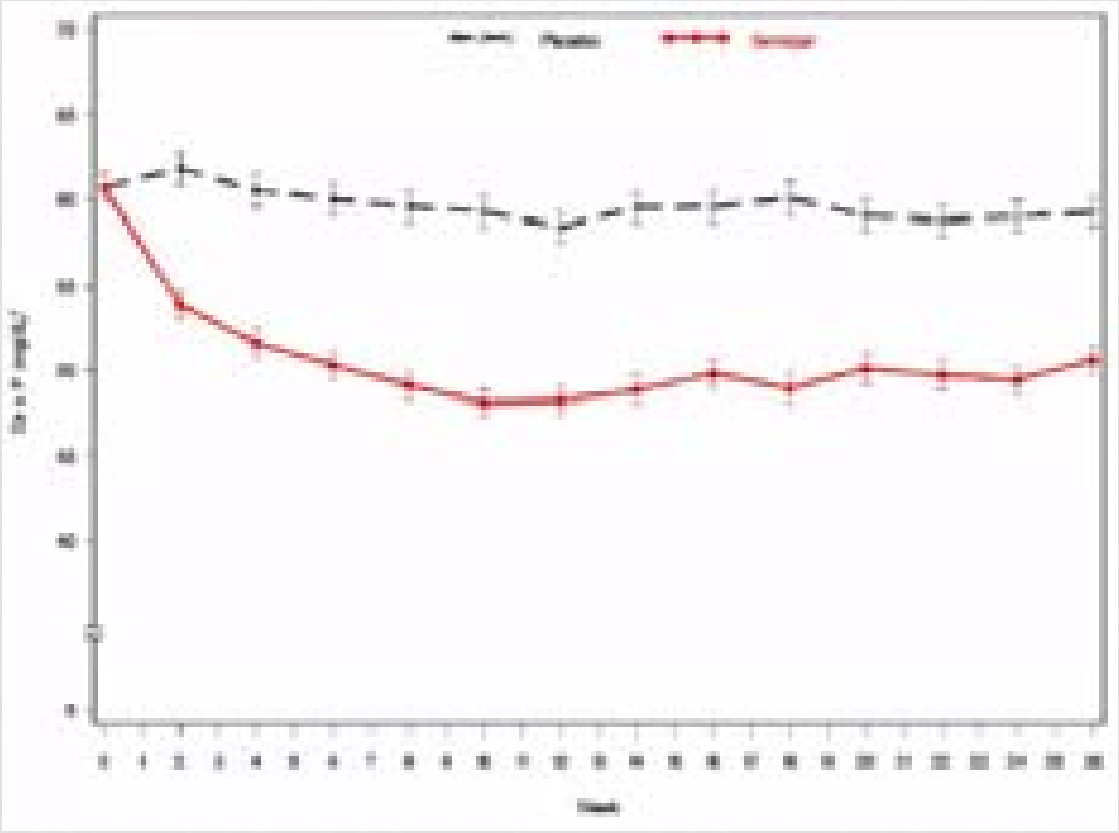
- Süpressif tedavide yüksek ve kalıcı etkinlikleri nedeniyle D vitamini deriveleri öncelikle tercih edilmelidir
- Ancak serum kalsiyum>9.5mg/dl veya fosfat>5.5mg/dl ise kalsimimetik+fizyolojik doz D vitamini kullanımı tercih edilmelidir
- Tedavi dozları iPTH, kalsiyum ve fosfat konsantrasyonlarına göre düzenlenir
- D vitamini tedavisi sırasında hiperkalsemi gelişirse doz azaltımı yapılarak kalsimimetiklerle kombinasyona gidilebilir

- Fosfat düzeylerinde %20-30 düşme sağlayabilir
- Gastrointestinal intolerans önemli bir diğer yan etkisidir
- Hipokalsemiden korunmak için fizyolojik dozlardan başlanmak üzere D vitamini deriveleri ile kombine kullanılmaları tavsiye edilmektedir

OPTIMA ÇALIŞMASI

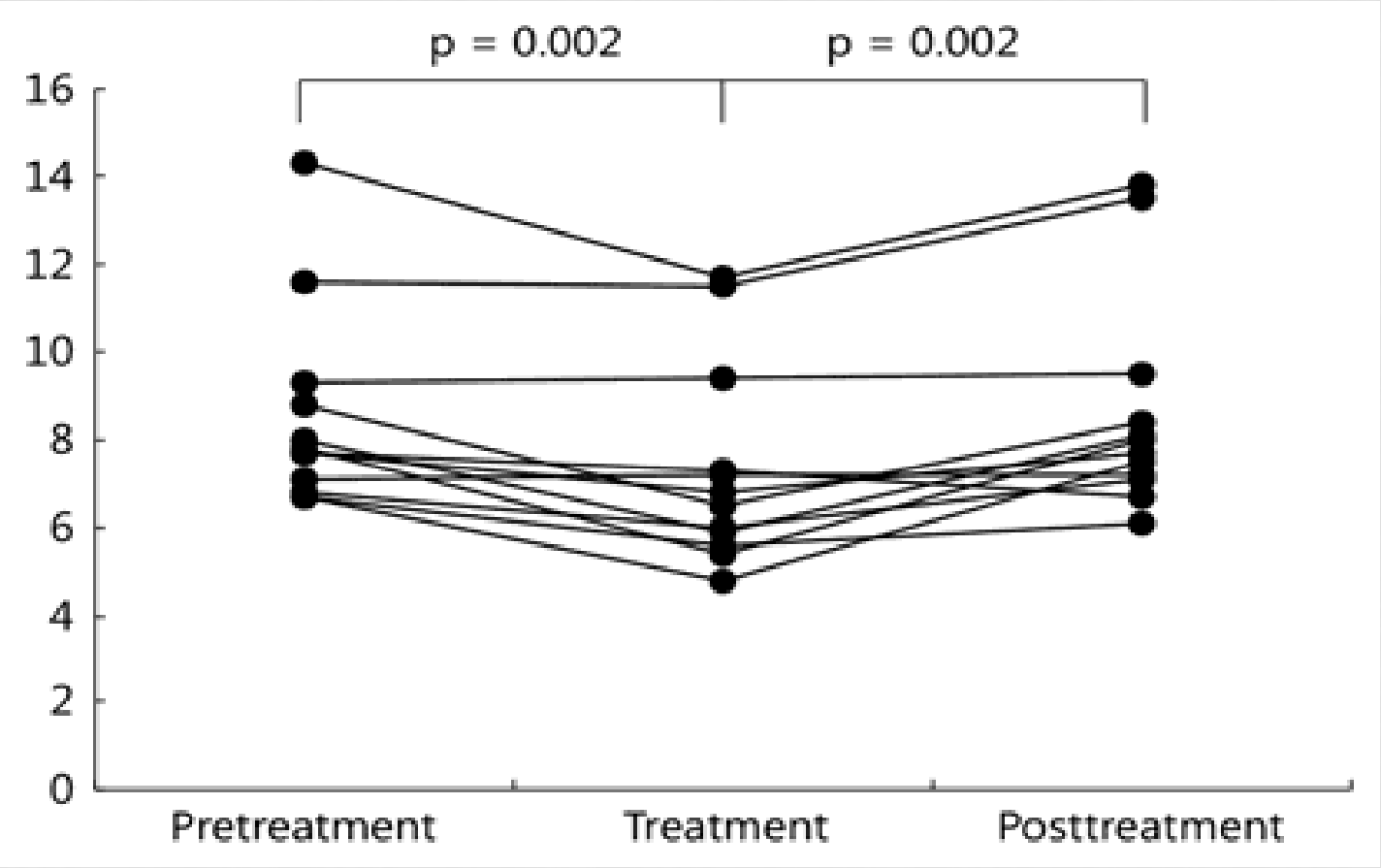


OPTIMA ÇALIŞMASI

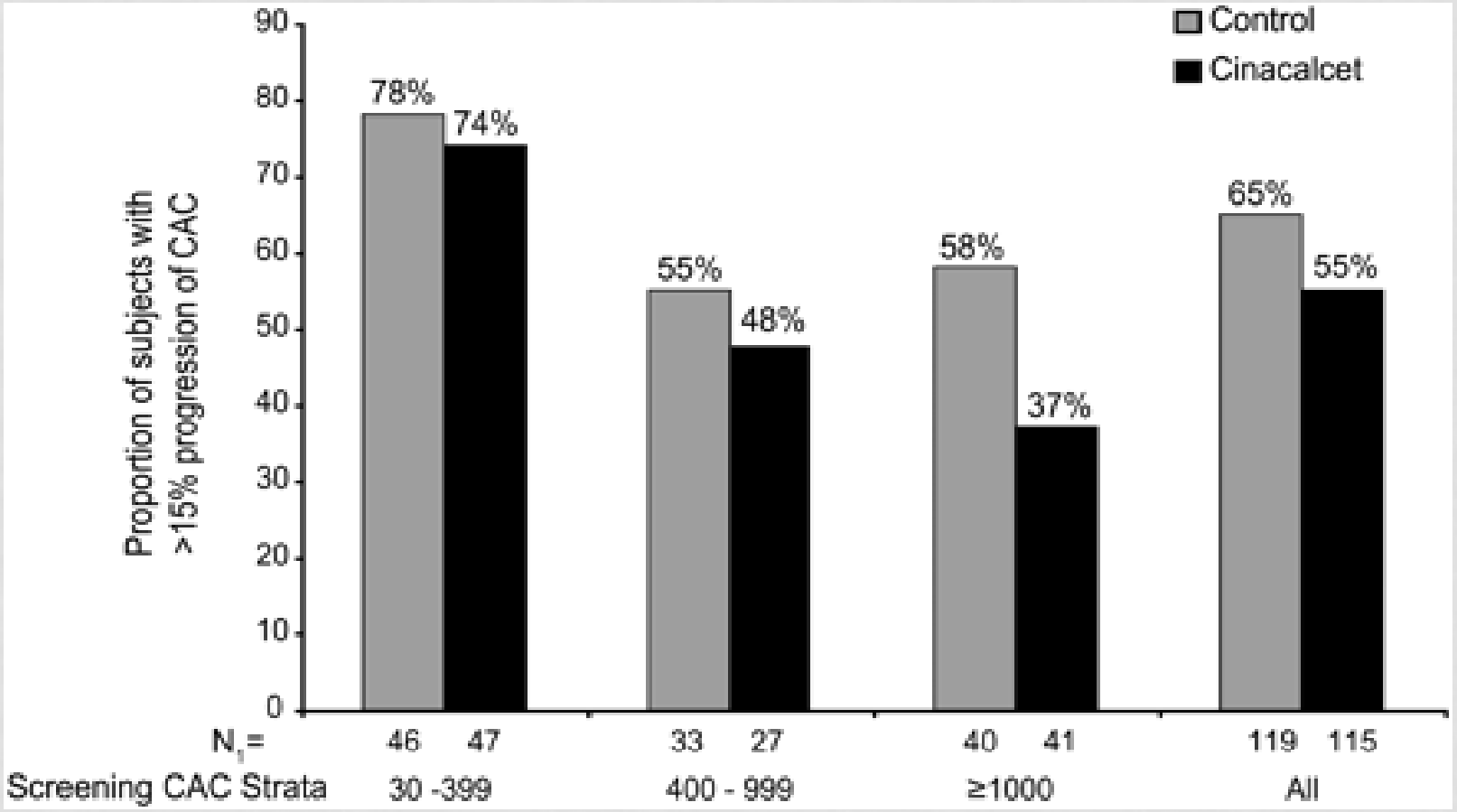


CINACALCET IMPROVES ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND CARDIAC HYPERTROPHY IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS WITH SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM

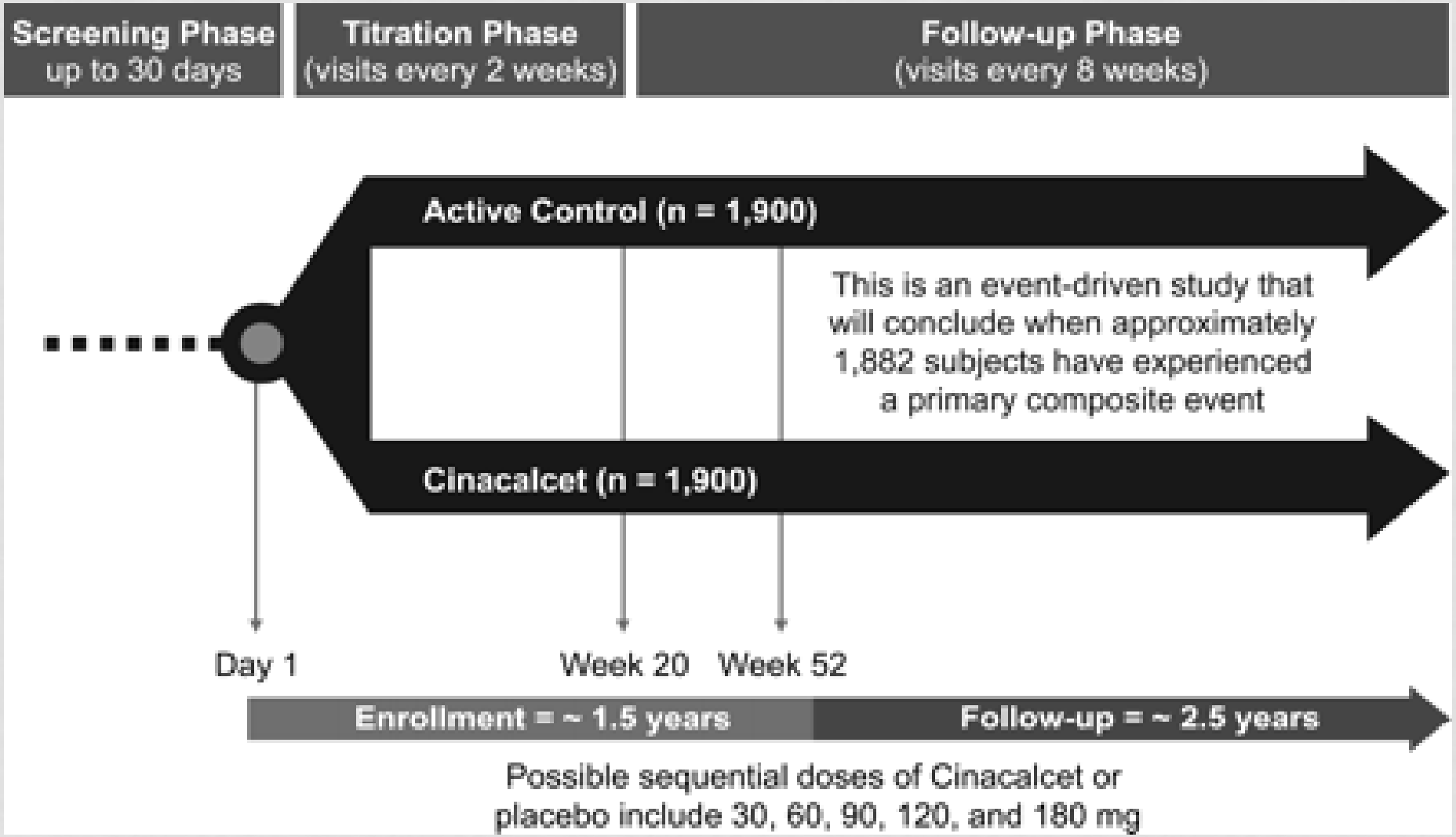
NEPHRON CLIN PRACT 2012;122:1-8 (DOI: 10.1159/000347145)



ADVANCE ÇALIŞMASI

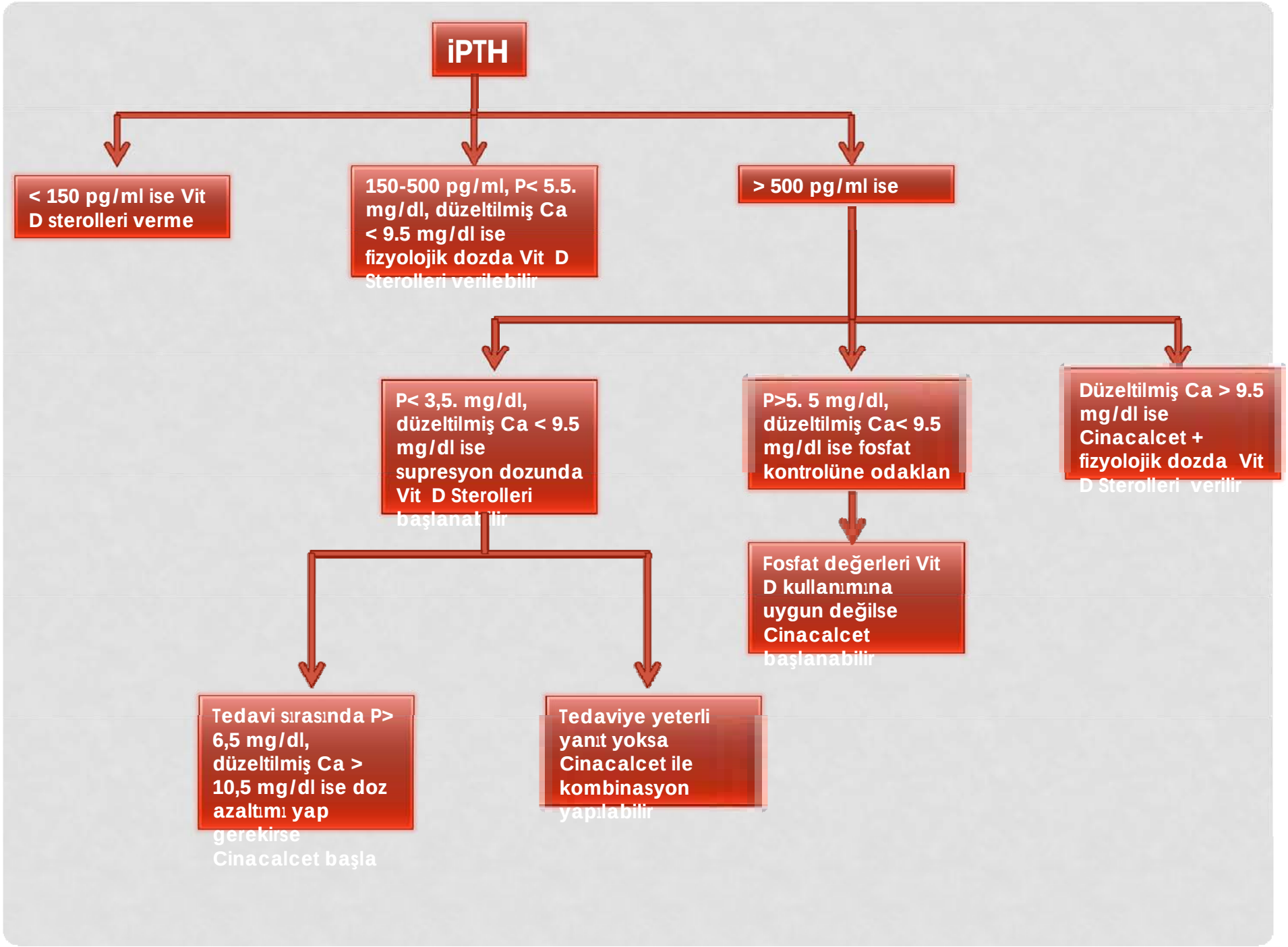


EVALUATION OF CINACALCET THERAPY TO LOWER CARDIOVASCULAR EVENTS (EVOLVE): RATIONALE AND DESIGN OVERVIEW



EVOLVE ÇALIŞMASI

- Kardiyovasküler sonlanım noktaları açısından iki grup arasında fark saptanmadı.
- Hipokalsemi ve GIS yan etkileri cinacalcet grubunda fazlaydı.


iPTH
< 150 pg/ml ise Vit D sterolleri verme
150-500 pg/ml, P< 5.5. mg/dl, düzeltilmiş Ca < 9.5 mg/dl ise fizyolojik dozda Vit D Sterolleri verilebilir
> 500 pg/ml ise
P< 3,5. mg/dl, düzeltilmiş Ca < 9.5 mg/dl ise supresyon dozunda Vit D Sterolleri başlanabilir
P>5. 5 mg/dl, düzeltilmiş Ca< 9.5 mg/dl ise fosfat kontrolüne odaklan
Düzeltilmiş Ca > 9.5 mg/dl ise Cinacalcet + fizyolojik dozda Vit D Sterolleri verilir
Fosfat değerleri Vit D kullanımına uygun değilse Cinacalcet başlanabilir
Tedavi sırasında P> 6,5 mg/dl, düzeltilmiş Ca > 10,5 mg/dl ise doz azaltımı yap gerekirse Cinacalcet başla
Tedaviye yeterli yanıt yoksa Cinacalcet ile kombinasyon yapılabilir

Özetle....