

Christine Rutsch

Dr. med.

Untersuchung zum Calcium- und Phosphathaushalt unter Paricalcitol- und Calcitriolgabe bei gesunden Personen

Geboren am 25.04.1982 in Bad Urach

Staatsexamen am 29.05.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach Klinische Pharmakologie

Doktorvater: Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Gerd Mikus

Vitamin D und seine Analoga werden bei Patienten mit Niereninsuffizienz zur Prävention und Therapie von sekundärem Hyperparathyreoidismus eingesetzt. Eine der bedeutendsten Nebenwirkungen sind das Auftreten von Hypercalcämien und Hyperphosphatämien. Tierversuche geben Hinweise darauf, dass die erhöhten Calcium- und Phosphatkonzentrationen durch eine vermehrte Resorption dieser Mineralien im Darm zustande kommen.

1998 wurde ein neues Vitamin D Analogon Paricalcitol (19-nor-1,25 Hydroxy-Vitamin D₂) zur Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus zugelassen. Dieses Medikament soll das Phosphat genauso effektiv senken wie Calcitriol jedoch einen weniger starken Effekt auf den Calcium und Phosphathaushalt haben.

Die Studienlage bezüglich der Calcium- und Phosphatresorption im Darm unter Calcitriol- bzw. Paricalcitolgabe ist sowohl für Gesunde als auch für Patienten mit Niereninsuffizienz unzureichend. Da die Messung der Calcium- und Phosphatresorption im Darm schwierig ist und die gastroenterale Aufnahme dieser Elektrolyte beim Gesunden der Menge entspricht, die im Urin ausgeschieden wird, wurde in dieser Untersuchung bei 12 gesunden Studienteilnehmern die Ausscheidung von Calcium, Phosphat und Magnesium im Urin gemessen sowie deren Konzentrationen im Blut unter der Gabe von Calcitriol, Paricalcitol bzw. Placebo (0.9% NaCl Lösung).

Die Studie wurde als cross-over Studie durchgeführt. Jede Studienmedikation wurde insgesamt 6-mal im 24 Stundenintervall verabreicht. Es wurde die in der Literatur empfohlene Dosisratio von 3:1 (Paricalcitol 1.5 µg : Calcitriol 0.5 µg) verwendet. Die Messung Calcium-, Phosphat- und Magnesiumkonzentrationen im Blut erfolgte jeweils 24 Stunden nach der Medikamentenadministration. Das Sammeln des Urins begann mit der Gabe der Studienmedikation und endete 24 Stunden später. Um eine Freisetzung von

Calcium und Phosphat aus dem Knochen auszuschließen wurden Alkalische Phosphatase im Serum und β -Cross-Laps und Prokollagen Typ N-terminales Propeptid im Plasma bestimmt.

Die tägliche Gabe von 1.5 μ g Paricalcitol führte nicht zu einer Steigerung der Calcium-, Magnesium- und Phosphatausscheidung im Urin, was für eine unveränderte Calcium-, Magnesium- und Phosphatresorption im Darm spricht. Ebenfalls veränderten sich die Calcium-, Magnesium- und Phosphatkonzentrationen im Blut nicht signifikant. Allerdings konnte iPTH unter dieser Dosierung nicht gesenkt werden.

Im Gegensatz dazu führte eine tägliche Gabe der entsprechenden Dosis Calcitriol (0.5 μ g) zu einer signifikanten Senkung des iPTH ohne Hinweis auf eine Steigerung der Calcium-, Magnesium- und Phosphatresorption im Darm zu geben und ohne Hypercalcämien und Hyperphosphatämien zu verursachen.

Die zur Bestimmung des Knochenstoffwechsels untersuchten Parameter blieben über die Zeit hinweg konstant, was gegen eine Freisetzung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen spricht.

Dies impliziert, dass die Behandlung mit 0.5 μ g Calcitriol beim Nierengesunden eine sichere Therapie ist, welche die iPTH-Konzentration senkt ohne die Calciumlast zu erhöhen.

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen früherer Studien, bei denen Calcitriol in niederen Dosen erfolgreich bei Hämodialysepatienten zur Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus eingesetzt wurde ohne zu einem drastischen Anstieg der Calcium-, Magnesium- und Phosphatkonzentration im Blut führte.

Des Weiteren geben die Ergebnisse unserer Studie Hinweise darauf, dass die bei Patienten mit ESRD empfohlene 3:1 Ratio von Paricalcitol zu Calcitriol nicht adäquat sein könnte und dass eine größere Menge an Paricalcitol benötigt wird, um die Parathormonkonzentration signifikant zu senken.