

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Innere Medizin II
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
(Direktor: Prof. Dr. med. B. Osten)



Bedeutung der Bestimmung der Vitamin D₃- Konzentration im Serum bei dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Susen John
geb. am 14.04.1977 in Halle/ Saale

Betreuer: PD Dr. med. H.J. Deuber

Gutachter:

1. PD Dr. H.-J. Deuber
2. Prof. Dr. U. Schneyer
3. PD Dr. H. Finn (Leipzig)

05.04.2005
12.09.2005

urn:nbn:de:gbv:3-000009040

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000009040>]

Referat und bibliographische Beschreibung

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz gehört die Substitution aktiver Vitamin D₃-Präparate zu den wichtigsten Therapiefeilern zur Vermeidung einer renalen Osteopathie. Zur Therapiekontrolle dient insbesondere die Bestimmung der Serumkonzentrationen von 25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D₃, PTH, Calcium und Phosphat. Wesentlich ist die Frage, welche Aussagen durch die Bestimmung der Vitamin D₃-Konzentration möglich sind und in welchem Umfang dies notwendig ist. Um diese Fragen zu beantworten, wurden die Daten von 50 dialysepflichtigen terminal niereninsuffizienten Patienten retrospektiv über einen Zeitraum von maximal 3 Jahren untersucht. Bei diesen Patienten wurde routinemäßig in halbjährigen Abständen die Konzentration von 25(OH)D₃, 1,25(OH)₂D₃, PTH, Calcium, Phosphat, alkalischer Phosphatase und Ostase bestimmt und in Abhängigkeit der Befunde die Dosierung der aktiven Vitamin D₃- Präparate festgelegt. Bei der Auswertung galt dem Verlauf der Parameter unter der Substitution sowie der Korrelation zwischen den Parametern besonderes Augenmerk. Die Ergebnisse stellen in Zusammenschau mit der Literatur die Notwendigkeit der regelmäßigen Bestimmung von 25(OH)D₃ und 1,25(OH)₂D₃ und die Aussagekraft der Serumkonzentrationen in Bezug auf die Ausprägung der renalen Osteopathie und dem Therapieerfolg mit aktiven Vitamin D₃- Präparaten in Frage. Des Weiteren sind signifikante Unterschiede in Abhängigkeit von der Ursache der Niereninsuffizienz und von der gleichzeitigen Therapie mit rekombinantem humanen Erythropoetin oder ACE- Hemmern festzustellen.

John, Susen: Bedeutung der Bestimmung der Vitamin D₃- Konzentration im Serum bei dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz
Halle, Martin-Luther-Universität, Medizinische Fakultät, Dissertation, 70 Seiten, 2005

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	Seite	1
1.1	Pathophysiologie der renale Osteopathie		2
1.1.1	Calcium- und Phosphathomöostase		2
1.1.2	Vitamin D ₃ : Synthese und Wirkungsweise		2
1.1.3	Parathormon: Synthese und Wirkungsweise		6
1.1.4	Ätiopathogenese und Diagnostik des sekundären Hyperparathyreoidismus und der renalen Osteopathie		7
1.1.5	Therapeutische Anwendung von Vitamin D ₃ - Präparaten		9
1.2	Renale Anämie und Therapie mit rHuEPO		10
1.3	Therapie mit ACE- Hemmern		11
1.4	Fragestellungen		12
2.	Patienten und Methodik		13
2.1	Patientenerfassung		13
2.2	Erhebung der Daten		14
2.3	Statistische Auswertung		15
2.4	Normalwerte		15
3.	Ergebnisse		16
3.1	Beurteilung der Parameter im gesamten Patientenkollektiv		16
3.1.1	25(OH)D ₃ und 1,25(OH) ₂ D ₃		16
3.1.2	Parathormon		18
3.1.3	Calcium und Phosphat		19
3.1.4	Ostase		20
3.1.5	Alkalische Phosphatase		22
3.2	Auswirkung der Substitution von Alfacalcidol bzw. Calcitriol		23
3.2.1	25(OH)D ₃		23
3.2.2	1,25(OH) ₂ D ₃		26
3.2.3	Parathormon		28
3.2.4	Calcium		30
3.2.5	Phosphat		30
3.2.6	Alkalische Phosphatase		31

3.3	Dosisabhängigkeit	Seite 32
3.3.1	25(OH)D ₃ und 1,25(OH) ₂ D ₃	32
3.3.2	Parathormon	33
3.3.3	Calcium und Phosphat	33
3.4	Einfluss der Genese der Niereninsuffizienz (Diabetische Nephropathie versus Glomerulonephritis versus Niereninsuffizienz anderer Genese)	34
3.5	Einfluss der Therapie mit rHuEPO	39
3.6	Einfluss der Therapie mit ACE- Hemmern	42
3.7	Übersicht der Ergebnisse	45
3.7.1	Verlauf der Parameter	45
3.7.2	Korrelation der Parameter	46
4.	Diskussion	47
4.1	Gesamtpatientengut	47
4.2	Alfacalcidol versus Calcitriol	52
4.3	Dosierung von Vitamin D ₃ - Präparaten	55
4.4	Diabetische Nephropathie versus Glomerulonephritis	56
4.5	Therapie mit rHuEPO	57
4.6	Therapie mit ACE- Hemmern	58
5.	Zusammenfassung	59
6.	Literaturverzeichnis	61
7.	Thesen	66
	Lebenslauf	68
	Selbstständigkeitserklärung	69
	Danksagung	70

Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH) ₂ D ₃	1,25- Dihydroxycholecalciferol
25(OH)D ₃	25- Hydroxycholecalciferol
Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin- Converting- Enzym
AP	Alkalische Phosphatase
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcium
DNP	Diabetische Nephropathie
GN	Glomerulonephritis
KfH	Kuratorium für Dialyse und Nierenransplantation
Konz.	Konzentration
n.s.	nicht signifikant
P	Phosphat
Pat.	Patienten
PTH	Parathormon
r	Korrelationskoeffizient
r ²	Regressionskoeffizient
rHuEPO	rekombinantes humanes Erythropoetin
s	Standardabweichung
Tab.	Tabelle
z.B.	zum Beispiel
ZP	Zeitpunkt

1. Einleitung

Die renale Osteopathie als Folge einer Störung des Calcium-, Phosphat- und Vitamin D₃- Stoffwechsels mit Hyperparathyreoidismus und pathologischer Knochenhistologie ist trotz jahrzehntelanger Forschung und guter therapeutischer Ansätze auch weiterhin bei Patienten mit Niereninsuffizienz eine konstant auftretende Komplikation [30,43,47]. Da sich die renale Osteopathie schon in frühen Stadien der Niereninsuffizienz entwickelt und unterschiedliche Ausprägungen und Verläufe annimmt, ist die Diagnostik von großer Bedeutung. Dabei kommen sowohl laborchemische Untersuchungen wie die Bestimmung der Serumkonzentrationen von PTH, alkalischer Phosphatase, Ostase, Calcium und Phosphat als auch knochenhistologische Untersuchungen zum Einsatz [12,30].

Therapeutisch werden meist die aktiven Vitamin D₃- Präparate, Alfacalcidol [1(OH)D₃] und Calcitriol [1,25(OH)₂D₃], eingesetzt. Beide Präparate senken unabhängig von der Art der Verabreichung bei dem Großteil der Patienten die Parathormonkonzentration [6,23,30].

Sowohl über die diagnostische als auch über die therapeutische Vorgehensweise besteht noch kein Konsens, und beide sind Gegenstand zahlreicher Studien.

1.1 Pathophysiologie der renalen Osteopathie

1.1.1 Calcium- und Phosphathomöostase

Die Störung der Calcium- und Phosphathomöostase infolge einer Niereninsuffizienz ist neben dem Mangel an $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ein wesentlicher pathophysiologischer Faktor bei der Entwicklung des sekundären Hyperparathyreoidismus und der renalen Osteopathie [29,43]. Der Calcium- und Phosphathaushalt wird durch die Hormone Vitamin D_3 , Parathormon und Calcitonin reguliert. Calcitonin hat unter physiologischen Bedingungen bei der Regulation der Calciumhomöostase eine eher untergeordnete Funktion und soll deshalb bei den nachfolgenden Betrachtungen außer Acht gelassen werden. Die Regelgrößen sind die extrazelluläre Calcium- Konzentration, deren Normbereich 2,1- 2,6 mmol/l beträgt, und die extrazelluläre Phosphat- Konzentration mit einem Normbereich zwischen 0,77 und 1,55 mmol/l. Im Plasma bilden beide zu einem Teil lösliche Komplexe, im Knochen liegen sie in Form von Hydroxylapatitkristallen vor, woraus sich die wechselseitige Beziehung ergibt. Eine Änderung der Serumkonzentration von Calcium oder Phosphat bewirkt eine hormonelle Gegenregulation. Die Regulation ist durch Steuerung der intestinalen Resorption, der renalen Reabsorption und der Mobilisation aus bzw. der Speicherung in den Knochen möglich [16,29]. Sowohl Parathormon als auch Vitamin D_3 dienen der Aufrechterhaltung der Calciumkonzentration im Serum. Bezüglich der Phosphatkonzentration haben beide Hormone einen gegensätzlichen Effekt. Vitamin D_3 steigert die Konzentration, PTH senkt bei funktionsfähiger Niere dessen Konzentration.

1.1.2 Vitamin D_3 : Synthese und Wirkungsweise

In Abb. 1 sind die Syntheseschritte des Vitamin D_3 schematisch dargestellt. Dem menschlichen Organismus stehen zwei Quellen für Vitamin D_3 (Cholecalciferol) zur Verfügung. Etwa 10% wird mit der Nahrung aufgenommen, der weitaus größere Teil entsteht unter UV- Einwirkung in der Haut [32,36]. Vorstufen für diese Reaktion sind Vitamin D_2 (Ergocalciferol), dessen Provitamin Ergosterol nur in Pflanzen synthetisiert werden kann und über die Nahrung in den menschlichen Organismus gelangt, und das in der Leber aus Cholesterin synthetisierte 7- Dehydrocholesterin [11,34,43].

Diese photochemische Reaktion ist ein limitierender Schritt der Biosynthese. Daraus folgt, dass ein Mangel an UV- Licht (z.B. im Winter) zu einer verminderten Vitamin D₃- Synthese führt und der Mensch auf Zufuhr aus der Nahrung angewiesen ist [29].

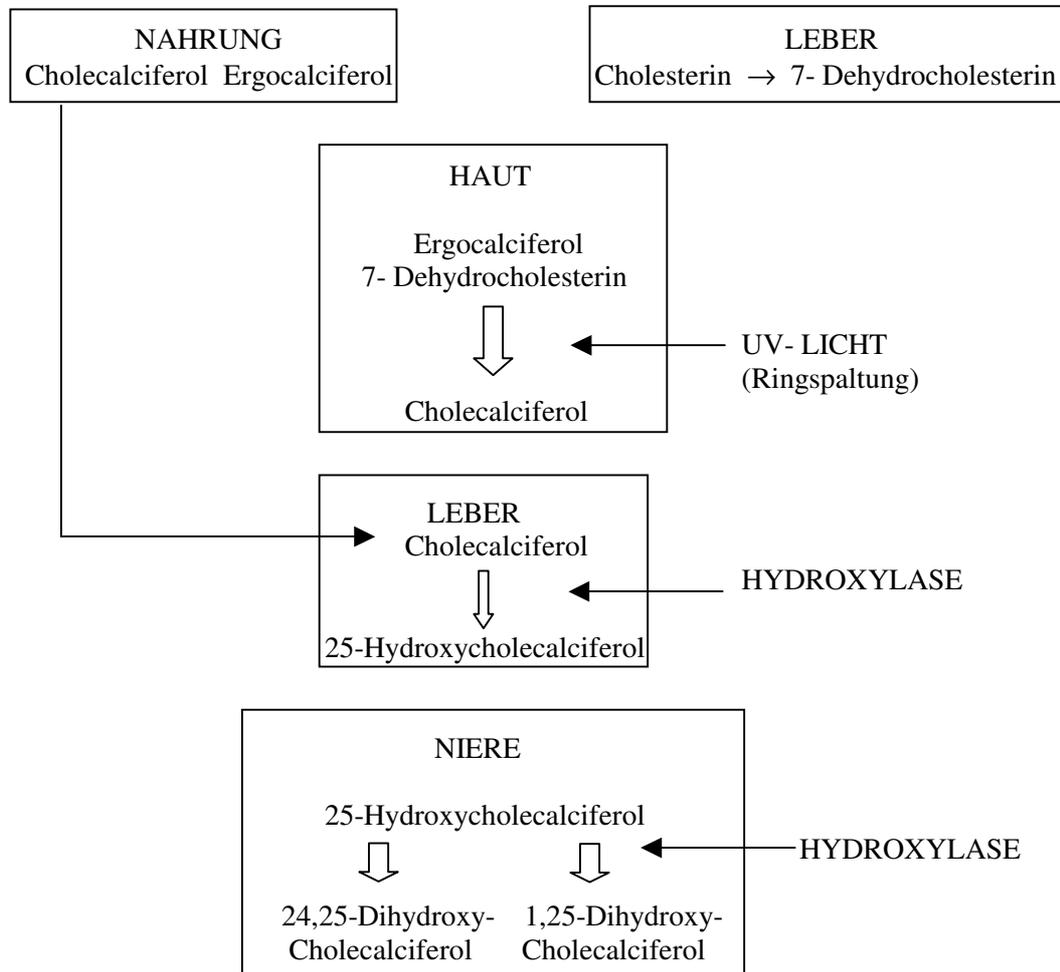


Abb. 1: Synthese des Vitamin D₃ [11,34,36,43]

Metabolit	Halbwertszeit	Plasmakonzentration	Aktivität
D ₃	30 d	1- 2 ng/ml	1
25(OH)D ₃	7-16 d	23- 137 nmol/l	2-5
1,25(OH) ₂ D ₃	5-30 h	10- 67 ng/l	10

Tab. 1: Vitamin D₃- Metaboliten [11]

Es ist die pharmakokinetische Halbwertszeit angegeben, die der Verweildauer im Blut entspricht. Die Wirkdauer (pharmakodynamische Halbwertszeit) ist länger und beträgt für 1,25(OH)₂ D₃ 1-10 Tage und für 25(OH)D₃ 7-30 Tage [11].

Das nach UV- abhängiger Ringspaltung entstandene Vitamin D₃ (aktive Form) weist jedoch nur eine relativ schwache biologische Wirksamkeit auf. Es wird über die Blutbahn, gebunden an ein α_2 - Protein, hauptsächlich in Leber und Fettgewebe transportiert [32,43]. Das im Fettgewebe und das an das Protein gebundene Vitamin D₃ bilden ein Reservoir. In der Leber wird Vitamin D₃ durch mischfunktionelle, Cytochrom P 450- abhängige Oxygenasen der Mikrosomen und Mitochondrien zu 25(OH)D₃ (Calcidiol) hydroxyliert. Diese Substanz hat eine 2-5-mal höhere Aktivität als die Muttersubstanz, die Halbwertszeit beträgt 7-16 Tage [11,43]. 25(OH)D₃ ist mit einer Plasmakonzentration von 23- 137 nmol/l die quantitativ häufigste Vitamin D₃- Form. In den Nieren wird 25(OH)D₃ durch das Enzym 1 α - Hydroxylase, das in den peritubulären Zellen der proximalen Tubuli lokalisiert ist, hydroxyliert. Es entsteht 1,25(OH)₂D₃ (Calcitriol) mit einer 10-fach höheren Aktivität. Die Halbwertszeit beträgt nur 5-30 Stunden, die Plasmakonzentration liegt zwischen 10 und 67 ng/l [11,43]. Eine zusammenfassende Übersicht über die Vitamin D₃- Metaboliten gibt Tab. 1.

Eine kontrollierte Synthese ist, wie in Abb. 2 dargestellt, durch die Regulation der Aktivität der 1 α - Hydroxylase möglich. Es besteht eine negative Rückkopplung, das heißt bei zu hoher Konzentration an 1,25(OH)₂D₃ wird die Aktivität der 1 α - Hydroxylase vermindert. Eine verminderte PTH- Konzentration führt ebenso zu einer Aktivitätsminderung der 1 α - Hydroxylase. Zu einer Steigerung der Aktivität kommt es bei erhöhtem PTH- Spiegel, bei Hypophosphatämie und bei Hypocalcämie mit vermehrter PTH- Sekretion [36]. Ein anderer Regulationsmechanismus besteht durch das Enzym 24- Hydroxylase, welches durch hohe Konzentrationen an 1,25(OH)₂D₃ aktiviert wird. Es bildet aus 25(OH)D₃ das 24,25(OH)₂D₃, welches biologisch weitgehend inaktiv ist, aber die 1 α - Hydroxylase hemmt [32,36,43].

Das Vitamin D₃ wirkt in den Zielorganen Niere, Knochen und Darm wie ein klassisches Steroidhormon. Durch Bindung an einen intrazellulären Rezeptor werden verschiedene Transkriptionsgene verändert und sogenannte Vitamin D- response Elemente aktiviert [29,30,32,41,55]. Vitamin D₃ dient der Aufrechterhaltung der Calcium- und Phosphathomöostase, was durch eine Steigerung der enteralen und renalen Calcium- und Phosphatresorption erreicht wird. Bezüglich des Knochens ist Vitamin D₃ für die ausgeglichene Mineralisierung des Osteoids notwendig. Dabei werden sowohl Osteoblasten als auch Osteoklasten aktiviert [32]. In Tab. 2 sind die Wirkungen aufgeführt und denen des Parathormons gegenübergestellt.

Unter physiologischen Bedingungen hemmt $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ nach Bindung an einen nukleären Vitamin D_3 - Rezeptor in den Zellen der Nebenschilddrüse direkt die PTH-Genexpression und damit die Synthese von Parathormon und gleichzeitig die Proliferation der Zellen. Die PTH- Sekretion wird indirekt durch den Ausgleich einer Hypocalcämie vermindert [29].

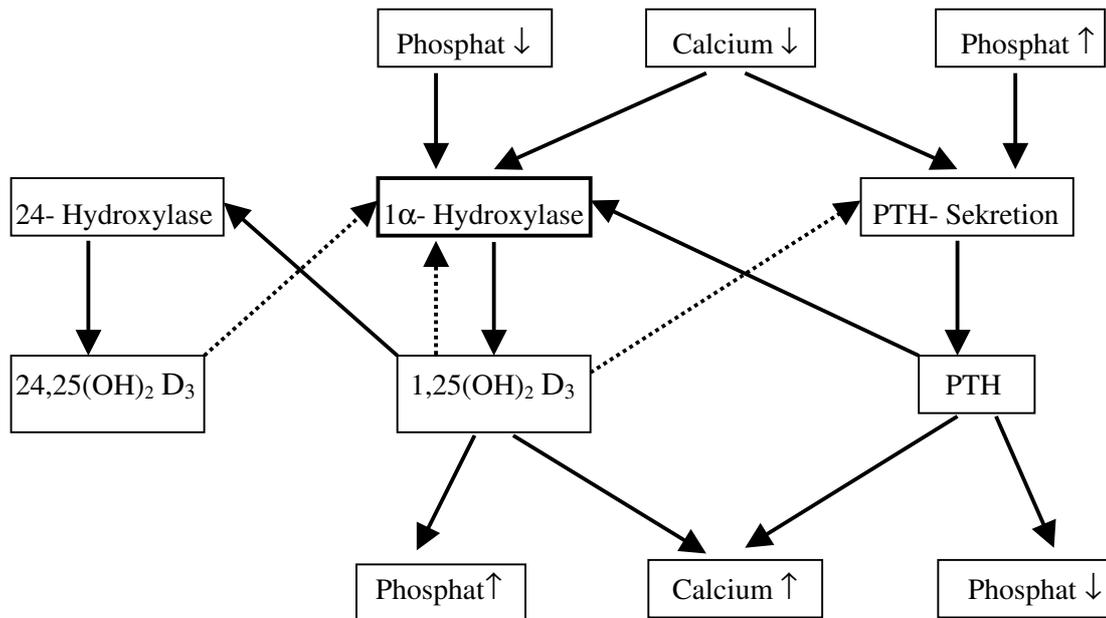


Abb. 2: Darstellung der Regulationsmechanismen im Calcium- und Phosphat- Haushalt [29,30]

Gesteigert —————>
 Gemindert>

	Calcium-konzentration	Phosphat-konzentration	Osteoklasten-aktivität	Intestinale Calcium-resorption	Renale Calcium-reabsorption
Vitamin D_3	↑	↑	↑	↑	↑
PTH	↑	1) ↓	↑	2) ↑	↑

Tab. 2: Wirkungen von PTH und Vitamin D_3 [15,16,32,36]

- 1) gesenkt durch gesteigerte renale Exkretion
- 2) permissiver Effekt durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

1.1.3 Parathormon: Synthese und Wirkungsweise

Parathormon wird als intaktes Hormon unter physiologischen Bedingungen pulsatil sezerniert [29,36]. Die Regulation der Synthese und Sekretion unterliegt komplexen Mechanismen, die vereinfacht in Abb. 2 dargestellt sind [30]. Die größte Bedeutung kommt der Serumcalciumkonzentration zu [15,36]. In den Zellmembranen befinden sich so genannte „calcium sensing receptors“. Eine akute Hypocalcämie bewirkt eine vermehrte Freisetzung von PTH. Eine länger bestehende Verringerung der Konzentration ruft eine Modifikation der Genexpression und damit eine Steigerung der PTH- Synthese und Sekretion sowie eine vermehrte Zellproliferation in der Nebenschilddrüse hervor [36]. Nach neuen Erkenntnissen reguliert auch Phosphat unabhängig von Calcium oder Vitamin D₃ die Genexpression und über die Beeinflussung der Calciumkonzentration auch die Sekretion und Zellproliferation der Nebenschilddrüse [15,44]. Eine Hyperphosphatämie führt zu einer gesteigerten PTH-Sekretion. Zwischen 1,25(OH)₂D₃ und PTH bestehen ebenfalls Regulationsmechanismen. Diese Interaktionen werden als PTH- Vitamin D₃- Achse bezeichnet und spielen bei der Pathogenese der renalen Osteopathie eine wesentliche Rolle [43]. Während PTH die Aktivität der 1 α - Hydroxylase steigert und somit eine vermehrte Synthese von 1,25(OH)₂D₃ bewirkt, senkt 1,25(OH)₂D₃ die Synthese von PTH [43].

PTH entfaltet seine Wirkung an den Zielorganen Niere und Knochen über die Aktivierung membrangebundener Adenylatzyklasen, wobei cAMP gebildet wird [29,36]. Die primäre Funktion von Parathormon ist die enge Regulation der extrazellulären Calciumkonzentration. Die für die Wirkung von PTH im Knochen notwendigen Rezeptoren befinden sich auf der Oberfläche der Osteoblasten. Die Reifung und Aktivierung der Osteoklasten erfolgt über Freisetzung des Osteoklasten-Differenzierungsfaktors aus den Osteoblasten [15,29,44]. Durch die aktivierten Osteoklasten werden Calcium und Phosphat aus dem Knochen mobilisiert und die extrazelluläre Calciumkonzentration gesteigert.

Weiterhin fördert PTH die renale Calciumreabsorption. Die Phosphatkonzentration wird durch PTH bei Nierengesunden über vermehrte renale Exkretion durch Hemmung der Reabsorption gesenkt [29]. Somit kann das bei vermehrter Knochenresorption anfallende Phosphat eliminiert werden. Durch den absinkenden Phosphatspiegel wird wiederum die 1 α - Hydroxylase stimuliert, 1,25(OH)₂D₃ synthetisiert und damit auch die

enterale Calciumresorption gefördert (permissiver Effekt von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$). Die Effekte des Parathormons und des Vitamin D_3 sind in Tab. 2 zusammengestellt.

1.1.4 Ätiopathogenese und Diagnostik des sekundären Hyperparathyreoidismus und der renalen Osteopathie

Aus der eingeschränkten exkretorischen Nierenfunktion resultiert PTH- unabhängig eine Hyperphosphatämie. Das hat, wie schon beschrieben, eine Hemmung der 1α -Hydroxylase zur Folge. Zusätzlich vermindert sich die Zahl der proximalen Tubuluszellen, welche die mitochondriale 1α -Hydroxylase enthalten [30,43]. Es kommt zu einem Mangel an $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Aufgrund verminderter Calciumresorption im Darm und verminderter renaler Reabsorption sinkt der Calciumspiegel. Die Nebenschilddrüse wird sowohl durch die Hypocalcämie als auch durch die Hyperphosphatämie zur vermehrten Freisetzung von PTH angeregt [18,30,32,33,43]. Zusätzlich entfällt der synthesesupprimierende Effekt durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Die Nebenschilddrüse reagiert auf diese Stimulationsfaktoren zunächst mit vermehrter Sekretion, im späteren Krankheitsverlauf auch mit einer Hyperplasie. Es entwickelt sich ein sekundärer Hyperparathyreoidismus [15]. Die erhöhte Parathormonkonzentration führt nun zur Calcium- Mobilisation aus dem Knochen. Der Calciumspiegel kann durch gesteigerte Knochenresorption zunächst noch aufrechterhalten werden. Ein Teil des Calciums wird vom überschüssigen Phosphat gebunden [29]. Überschreitet das Produkt aus Calcium- und Phosphatkonzentration den Wert 5 (mmol/l)^2 , lagern sich Komplexe im Gewebe ab, was Weichteil- und Gefäßverkalkungen verursacht [12,32,43]. Die Präzipitation des Calciums führt wiederum zum Absinken der Plasmacalciumkonzentration [29,30]. Die Phosphatkonzentration kann trotz Gegenregulation durch PTH nur wenig gesenkt werden, da eine gesteigerte renale Exkretion aufgrund der Niereninsuffizienz nicht möglich ist und durch die gesteigerte Calciumresorption aus dem Knochen auch Phosphat vermehrt anfällt. Zur Veranschaulichung dieses Pathomechanismus dient Abb. 3.

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus bewirkt eine verstärkte Knochenresorption, anschließend einen fibrotischen Umbau des Knochens (Ostitis fibrosa) und manifestiert sich in Kombination mit dem Vitamin D_3 - Mangel als high turnover- Osteopathie, charakterisiert durch eine erhöhte Aktivität der Osteoblasten und -klasten. [29]. Seit einigen Jahren gewinnt die low turnover- Osteopathie mit den Ausprägungen

Osteomalazie und adyname Knochenkrankung immer mehr an Bedeutung. Sie ist charakterisiert durch ein verminderte Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität und resultiert aus einer Vielzahl von Faktoren [12]. Lange Zeit war die Aluminiumbelastung aufgrund aluminiumhaltiger Phosphatbinder der wichtigste pathogenetische Faktor. Inzwischen werden immer mehr Fälle der adynamen Knochenkrankung ohne Vorliegen einer Aluminiumakkumulation beschrieben, so dass weitere Risikofaktoren zu diskutieren sind [10,17,24,42]. Dabei werden der Diabetes mellitus, höheres Lebensalter, langjährige Dialyse sowie eine übermäßige Suppression der Nebenschilddrüse durch unangemessene Substitution aktiver Vitamin D₃- Präparate aufgeführt [12,14,27,30].

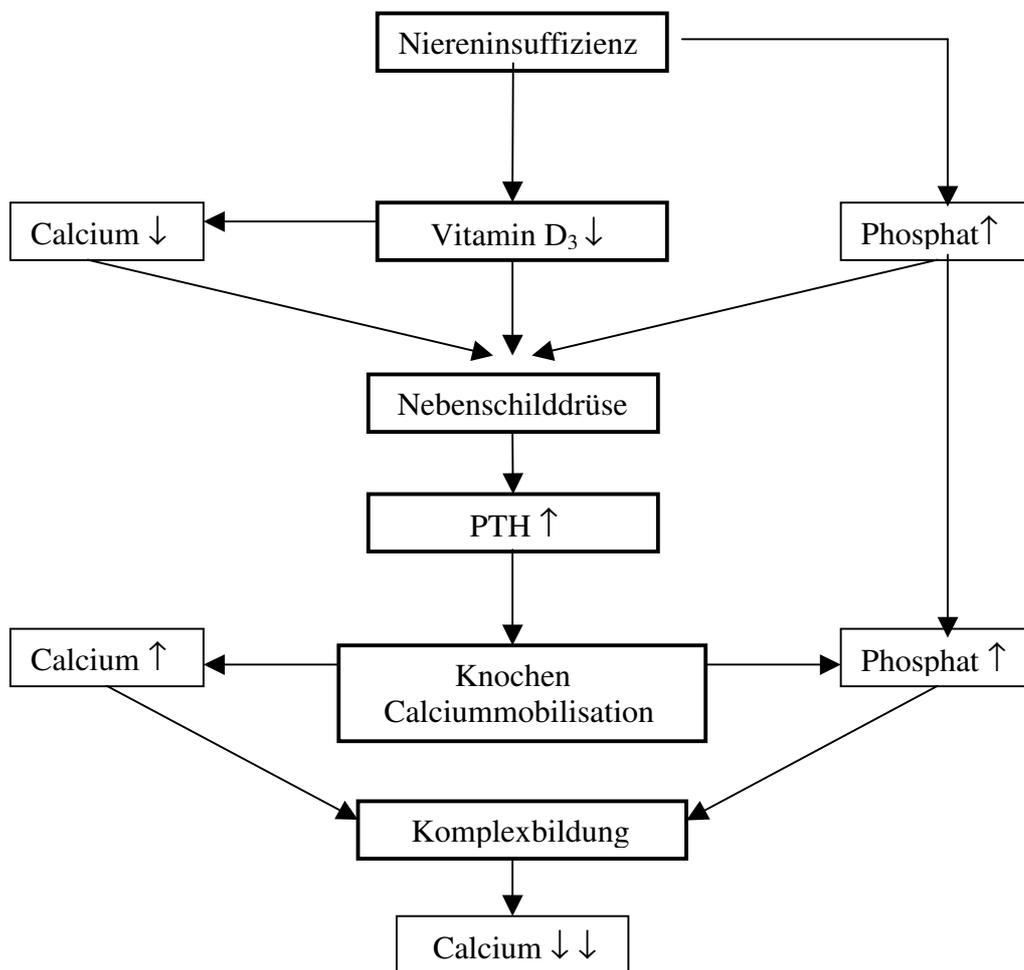


Abb.3: Pathophysiologie des renalen Hyperparathyreoidismus [29,30,31,33]

Die Labordiagnostik mit Bestimmung der Calcium- und Phosphatkonzentration sowie der Konzentration von alkalischer Phosphatase, Ostase, Parathormon, $25(\text{OH})\text{D}_3$ und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dient der Beurteilung der Ausprägung eines sekundären Hyperparathyreoidismus und der Beurteilung der Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität und damit Abschätzung der Osteopathie sowie des Versorgungszustandes mit Vitamin D_3 [52,53]. Eine hohe PTH- Konzentration spricht für eine high turnover- Osteopathie und findet sich gemeinsam mit einer hohen Konzentration an alkalischer Phosphatase, vor allem deren knochenspezifischem Isoenzym (Ostase). Eine niedrige PTH- Konzentration zusammen mit einer niedrigen Konzentration an Ostase erlauben in den überwiegenden Fällen die Diagnose einer low turnover- Osteopathie [12]. Die Bestimmung der Ostase erfolgt erst seit wenigen Jahren; sie beweist aber in Kombination mit der Bestimmung von PTH gute Aussagekraft zur Differenzierung der Knochenveränderung [9,10,30,53]. Dennoch können die nichtinvasiven Methoden die Knochenhistologie zur sicheren Differenzierung der Osteopathie nicht ersetzen.

1.1.5 Therapeutische Anwendung von aktiven Vitamin D_3 - Präparaten

Die Abnahme der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration ist die Hauptursache in der Pathogenese des sekundären Hyperparathyreoidismus. Somit ist die Anwendung von aktiven Vitamin D_3 - Präparaten zur Substitution von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sinnvoll und Goldstandard in der Therapie der renalen Osteopathie. Eine Suppression der Nebenschilddrüse und damit die Senkung des PTH- Spiegels wird durch die beiden derzeit meist verwendeten aktiven Vitamin D_3 - Präparate, Alfacalcidol und Calcitriol, in vergleichbarem Maße erreicht und ist in zahlreichen Studien nachgewiesen [6,23,30]. Diese Präparate enthalten Vitamin D_3 in 1α - hydroxylierter Form, entweder als 1α - Hydroxycholecalciferol ($1(\text{OH})\text{D}_3$), laut internationaler Nomenklatur Alfacalcidol (z.B. EinsAlpha®), oder als 1,25- Dihydroxycholecalciferol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), laut internationaler Nomenklatur Calcitriol (z.B. Rocaltrol®). Alfacalcidol bietet vor allem den Vorteil, dass es seltener Hypercalcämien induziert. Außerdem wird eine Anreicherung im Knochen vermutet, was zu einem länger anhaltenden Effekt auf den Knochenstoffwechsel führen würde [16]. Durch eine intravenöse Applikation können im Gegensatz zur oralen Gabe die Compliance der Patienten weitestgehend ausgeschaltet und höhere Spitzenkonzentrationen erreicht werden. Ein weiterer Vorteil

der intravenösen Therapie ist der verminderte enterale Effekt, wodurch Hyperphosphatämien und Hypercalcämien seltener auftreten [13,16].

Aus der zunächst vorliegenden regulatorischen Überfunktion der Nebenschilddrüse (sekundärer Hyperparathyreoidismus) mit Erhöhung der PTH- Konzentration entwickelt sich im weiteren Verlauf in den hyperplastischen Arealen eine Autonomie, die auf therapeutische Maßnahmen nicht mehr anspricht (tertiärer Hyperparathyreoidismus). Deshalb ist es wichtig, schon in frühen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz aktive Vitamin D₃- Präparate prophylaktisch einzusetzen [16,30,47]. Eine Therapie ist bei Erhöhung der PTH- Konzentration indiziert, wobei bei Hämodialysepatienten Konzentrationen vom 2-3-fachen der Norm anzustreben sind, um einen ausreichenden Knochenumsatz zu gewährleisten [47].

Limitierende Faktoren für die Anwendung von aktiven Vitamin D₃- Präparaten sind Hypercalcämie, Hyperphosphatämie und das Risiko einer adynamen Knochenerkrankung durch zu starke Suppression der Nebenschilddrüse [41]. Der Ausgleich einer bestehenden Azidose und die Minderung einer Hyperphosphatämie sind Maßnahmen zur Ausschaltung von Faktoren, die die Nebenschilddrüse direkt stimulieren. Damit sind sie unvermeidbare Bestandteile der Prävention und Therapie der renalen Osteopathie [14].

1.2 Renale Anämie und Therapie mit rHuEPO

Mit dem Rückgang der exkretorischen Nierenfunktion geht die Entwicklung einer renalen Anämie einher. Sie tritt als normochrome, normozytäre hyporegenerative Form der Anämie auf und ist multifaktorieller Genese [33,36,51]. Die im Stadium der Urämie retinierten harnpflichtigen Substanzen führen sowohl zu einer toxischen Hämolyse mit Verkürzung der Erythrozytenlebensdauer als auch zu einer Hemmung der Proliferation von Erythroblasten. Die Erythropoese kann zusätzlich durch eine Knochenmarkfibrose infolge des sekundären Hyperparathyreoidismus oder infolge Aluminiumakkumulation nach langjähriger Gabe von aluminiumhaltigen Phosphatbindern eingeschränkt sein. Blutverluste während der Dialysebehandlung oder aufgrund occulter Blutungen bei gestörter Gerinnung urämischer Patienten kommen ebenfalls zum Tragen. Aufgrund gestörter intestinaler Resorption treten neben Eisenmangel, zusätzlich verstärkt durch Blutverluste, auch Folsäure- und Vitamin B₁₂- Mangel auf [33,51].

Die entscheidende Rolle bei der renalen Anämie spielt jedoch der Erythropoetinmangel durch Untergang der zur Erythropoetin- Synthese fähigen Zellen. Das Hormon wird als inaktive Vorstufe zu über 90% in den Fibroblasten des renokortikalen Interstitiums (peritubulär) und zu einem kleinen Teil in Leber und Milz gebildet. Der physiologische Reiz für die Synthese ist ein Sauerstoffmangel. Erythropoetin fördert die Entwicklung der Stammzellen zu Erythroblasten und deren weitere Differenzierung.

Therapeutisch kommt neben der Korrektur des Eisenmangels humanes rekombinantes Erythropoetin (rHuEPO) mit großem Erfolg zum Einsatz. Es wird gentechnisch aus Säugetierzellen hergestellt und entspricht bzgl. der Aminosäurefrequenz dem körpereigenen Erythropoetin. Die Substitution ist bei Hämatokritwerten < 30% indiziert und sollte individuellen Gegebenheiten wie Alter, Begleiterkrankungen und Leistungsvermögen angepasst werden [33]. Als wesentliche Nebenwirkung ist die Entstehung oder Verschlechterung einer Hypertonie zu nennen [51].

Studien der vergangenen Jahre beweisen, dass die Gabe von aktiven Vitamin D₃- Präparaten und die Korrektur des sekundären Hyperparathyreoidismus zu einer deutlichen Besserung der renalen Anämie führen [1,3,20,29,39]. Einige Autoren nehmen eine direkte Wirkung des Vitamin D₃ auf die Erythropoese an [1,3,8,30]. Andere betrachten den sekundären Hyperparathyreoidismus mit direktem inhibierendem Effekt auf die Erythropoese und der Entwicklung einer Knochenmarkfibrose als wesentlichen pathologischen Faktor [20,39]. Die Wirkungsmechanismen und Zusammenhänge zwischen Vitamin D₃, Parathormon und Erythropoetin sind noch nicht vollständig geklärt und derzeit Gegenstand weiterer wissenschaftlicher Untersuchungen [39].

1.3 Therapie mit ACE- Hemmern

ACE- Hemmer werden aufgrund der nephroprotektiven und antihypertensiven Wirkung häufig bei niereninsuffizienten Patienten eingesetzt. Das Angiotensin Converting Enzyme wandelt Angiotensin I in Angiotensin II um. Angiotensin I wird zuvor durch Renin aus Angiotensinogen aktiviert [54]. Durch die Hemmung des ACE wird die direkte vasokonstriktorische Wirkung des Angiotensin II und der Sympathikotonus gemindert, die Aldosteron- Sekretion und damit die Natriumrückresorption gesenkt und die vasodilatierende Wirkung von Bradykinin verlängert, welches von ACE abgebaut wird [54]. Hieraus ergibt sich die antihypertensive Wirkung der ACE- Hemmer.

Angiotensin II steigert auch die Synthese von Wachstumsfaktoren [48,54]. Die Reduktion der Synthese durch ACE- Hemmer wird therapeutisch z.B. bei der Myokardhypertrophie genutzt [7,28,54]. Die Nephroprotektion wird über die Blutdrucksenkung und darüber hinaus durch Minderung der mesangialen Proliferation und Glomerulosklerose begründet und lässt sich in einer signifikanten Abnahme der Proteinurie ablesen [33,54]. Neben diesen kardiovaskulären Wirkungen beeinflussen ACE- Hemmer auch den Fett- und Harnsäuremetabolismus, eine Insulinresistenz sowie Endothelfunktionen positiv [54].

1.4 Fragestellungen

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Frage zu beantworten, welche Aussagen anhand der Serumkonzentrationen von $25(\text{OH})\text{D}_3$ und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ zum Knochenstoffwechsel und zum Schweregrad des sekundären Hyperparathyreoidismus getroffen werden können. Im Vordergrund der Untersuchungen stehen die Zusammenhänge zwischen den Konzentrationen an Vitamin D_3 und PTH, Calcium, Phosphat, alkalischer Phosphatase und Ostase und die Entwicklung der Parameter im Verlauf bei Substitution von aktiven Vitamin D_3 - Präparaten. Wesentlich ist die Frage, inwieweit die Bestimmung der Serumkonzentrationen zur Überwachung der Therapie mit aktiven Vitamin D_3 - Präparaten geeignet ist und ob Unterschiede in Abhängigkeit von dem verabreichten Präparat (Alfacalcidol versus Calcitriol) bzw. von der Dosierung in Bezug auf die Parameter, deren Verlauf und Korrelation bestehen.

Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Arbeit betrifft Untersuchungen zum Einfluss der Ursache der Niereninsuffizienz (Diabetische Nephropathie, Glomerulonephritis, sonstige Ursachen) in Bezug auf die Serumkonzentrationen von $25(\text{OH})\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, PTH, AP, Calcium und Phosphat sowie auf die Entwicklung einer adynamen Knochenkrankung.

Die abschließende Fragestellung beinhaltet Untersuchungen zum Einfluss einer Therapie mit ACE- Hemmern und Erythropoetin auf die Parameter.

2. Patienten und Methodik

2.1 Patientenerfassung

Es wurden die Daten von Peritonealdialysepatienten und ambulanten Hämodialysepatienten der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und des Kuratoriums für Dialyse und Transplantation Halle (KfH) retrospektiv über einen Zeitraum von 1,5 bis 3 Jahren (1996 bis 1998) erfasst.

Die Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- terminale Niereninsuffizienz unabhängig ihrer Genese
- Dialysebehandlung über mindestens 1,5 Jahren
- keine Parathyreoidektomie vor oder während des erfassten Zeitraums
- Substitution aktiver Vitamin D₃- Präparate im erfassten Zeitraum

Diese Kriterien wurden von 14 Peritonealdialyse- und 36 ambulanten Hämodialysepatienten erfüllt. 27 der Patienten sind seit Beginn ihrer Dialysebehandlung in die Studie einbezogen. Bei den übrigen Patienten lag die durchschnittliche Dialysedauer vor Studienbeginn bei 2 Jahren. 19 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien über einen Zeitraum von 3 Jahren.

Zur Beurteilung der Auswirkung einer Vitamin D₃- Therapie wurden diese 50 Patienten in 2 Gruppen in Abhängigkeit von dem verabreichten Vitamin D₃- Präparat (Alfacalcidol versus Calcitriol) unterteilt. 27 Patienten erhielten entweder Alfacalcidol (EinsAlpha®, Bondiol®) oder Calcitriol (Rocaltrol®). 3 Patienten erhielten während des Beobachtungszeitraumes zunächst Calcitriol und später Alfacalcidol. Unter besonderer Berücksichtigung dieser Patienten ergab sich folgende Gruppenaufteilung: 1. Gruppe mit 25 Patienten mit Alfacalcidol- Substitution; 2. Gruppe mit 28 Patienten mit Calcitriol- Substitution. Zum Vergleich diente eine Gruppe von 16 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, die keine Vitamin D₃- Präparate erhielten. Die Patienten der Vergleichsgruppe wurden ausschließlich bei der Untersuchung der Auswirkung der Substitution von Alfacalcidol und Calcitriol einbezogen (vergleiche 3.2).

Weitere Einteilungen der 50 Patienten erfolgten entsprechend der Aufgabenstellung.

2.2 Erhebung der Daten

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv anhand der Krankenakten der Patienten erhoben.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Demografische Daten: Patientenidentifikation; Geschlecht; Alter (zu Beginn der Datenerfassung); Gewicht (im Durchschnitt über den Zeitraum der Datenerfassung)
- Klinische Angaben: Dialyseart; Calciumkonzentration des Dialysats (konstant 1,75 mmol/l); Genese der Nephropathie; Begleiterkrankungen
- in 6-monatigem Abstand Serumkonzentration von:
 - 25(OH)D₃; 1,25(OH)₂D₃; Parathormon; Ostase; alkalische Phosphatase; Calcium; Phosphat; Hämoglobin; Hämotokrit; Gesamteiweiß; Albumin
- Medikamente mit Angabe der Dosierung und Dauer der Substitution
 - EinsAlpha®; Bondiol®
enthält: Alfacalcidol (1 α - Hydroxycholecalciferol)
 - Rocaltrol®
enthält: Calcitriol (1,25- Dihydroxycholecalciferol)
 - Erypo FS®; Recormon®
enthält rHuEPO
 - ACE- Hemmer (ohne Berücksichtigung der Dosierung)

Bei der Auswertung gilt:

Zeitpunkt I : Ausgangswerte bei 0 Monaten
Zeitpunkt II: erhobene Daten nach 6 Monaten
Zeitpunkt III / IV / V / VI: nach 12 / 18 / 24 / 30 Monaten

Die Laborparameter wurden nach den Standardmethoden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Halle bzw. im Labor Limbach, Heidelberg [25(OH)D₃; 1,25(OH)₂D₃] bestimmt.

2.3 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden folgende Werte ermittelt: arithmetisches Mittel, empirische Standardabweichung, empirischer Median, linearer Korrelationskoeffizient r , Pearson- Regressionskoeffizient r^2 und prozentuale Verteilung. Zur Signifikanzprüfung dienten Chi- Quadrat- Test und t- Test. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% ($p < 0,05$) festgelegt. Die graphische Darstellung erfolgte sowohl für den Verlauf als auch für die Verdeutlichung von Zusammenhängen in Form von Punktwolken.

2.4 Normalwerte

25(OH)D ₃ :	23 – 137 nmol/l
1,25(OH) ₂ D ₃ :	20 – 67 ng/l
Parathormon:	1,2 – 6 pmol/l
Calcium:	2,1 – 2,6 mmol/l
Phosphat:	0,77 – 1,55 mmol/l
Ostase:	1,8 – 10,1 µg/l (30- 39 Jahre)
	3,7 – 11,3 µg/l (40 – 49 Jahre)
	6,3 – 22,5 µg/l (50 –59 Jahre)
	8,7 – 22,5 µg/l (60 – 69 Jahre)
	5,4 – 21,2 µg/l (70 – 79 Jahre)
alkalische Phosphatase:	0,22 -0,65 µmol/(l*s)

3. Ergebnisse

3.1 Beurteilung der Parameter im gesamten Patientenkollektiv

Im erfassten Patientenkollektiv sind 26 männliche und 24 weibliche Patienten enthalten. Das durchschnittliche Alter aller Patienten beträgt 53 Jahre ($s = 14,2$), in der Gruppe der Männer 51 Jahre ($s = 13,7$) und in der Gruppe der Frauen 55,5 Jahre ($s = 14,7$).

3.1.1 25(OH)D₃ und 1,25(OH)₂D₃

Im gesamten Patientenkollektiv liegen während des Beobachtungszeitraumes 66% der 25(OH)D₃- Werte und 24% der 1,25(OH)₂D₃- Werte im entsprechenden Normbereich. In Abb. 4 und 5 sind die Konzentrationen der Vitamin D₃- Derivate im Verlauf dargestellt. Anhand der Mittelwerte zum jeweiligen Zeitpunkt und der Regression bzgl. der Zeit ergibt sich für 1,25(OH)₂D₃ ein signifikanter Abfall der Konzentration im Verlauf der Beobachtung, wohingegen die mittlere 25(OH)D₃- Konzentration nahezu unverändert bleibt.

Die beiden Vitamin D₃- Derivate korrelieren im gesamten Patientenkollektiv nicht miteinander. Eine Korrelation mit einem Koeffizienten von jeweils + 0,3 zeigt sich in den Altersgruppen < 40 Jahre ($n = 9$), was in Abb. 6 graphisch dargestellt ist, und > 60 Jahre ($n = 18$) an. Ein Unterschied bezüglich des Geschlechtes liegt nicht vor.

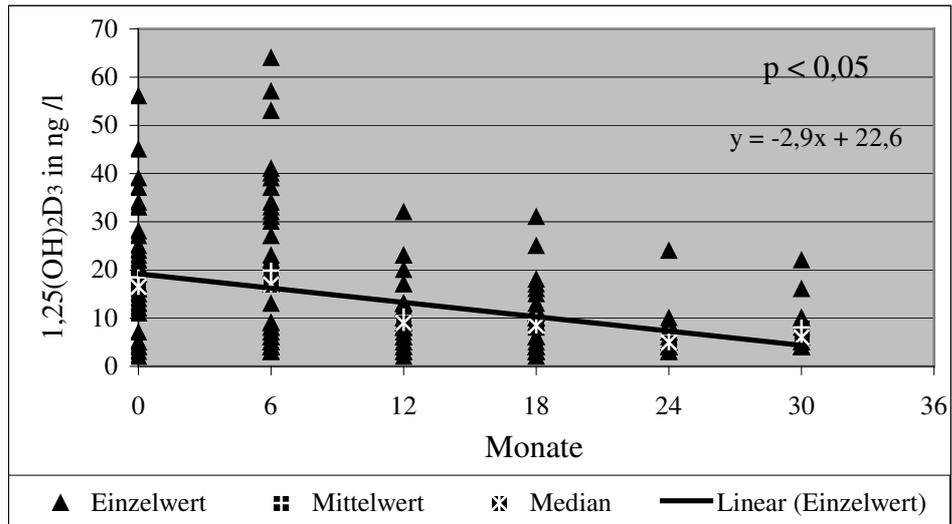


Abb.4: 1,25(OH)₂D₃- Konzentration im gesamtem Patientenkollektiv (n = 50)

Darstellung der erhobenen Konzentrationen aller Pat. in 6-monatigen Intervallen über einen Zeitraum von maximal 30 Monaten; angegeben sind Einzelwerte, Mittelwert und Median zum jeweiligen Zeitpunkt sowie die Regressionsgerade mit entsprechender Gleichung
Signifikante Abnahme im Verlauf ($p < 0,05$)

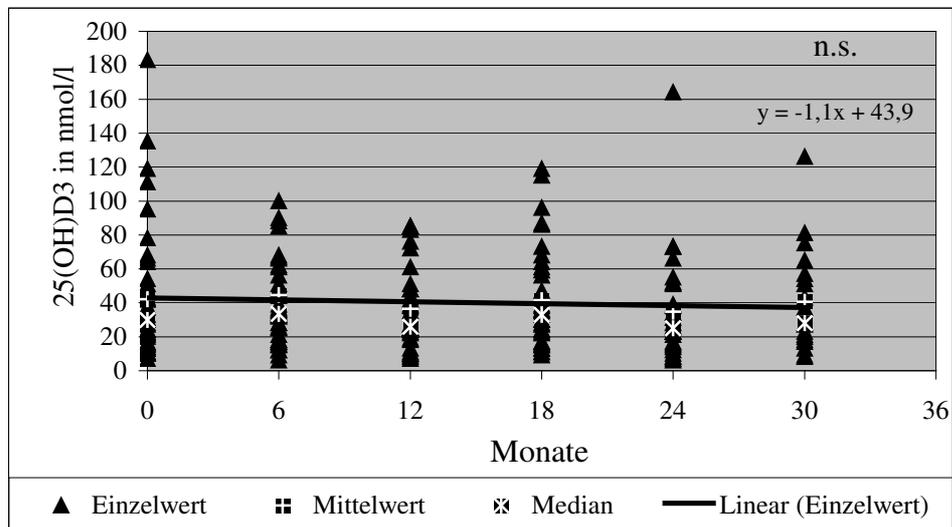


Abb.5: 25(OH)D₃- Konzentration im gesamtem Patientenkollektiv (n = 50)

Darstellung der erhobenen Konzentrationen aller Pat. in 6-monatigen Intervallen über einen Zeitraum von maximal 30 Monaten; angegeben sind Einzelwerte, Mittelwert und Median zum jeweiligen Zeitpunkt sowie die Regressionsgerade mit entsprechender Gleichung
Keine signifikante Änderung

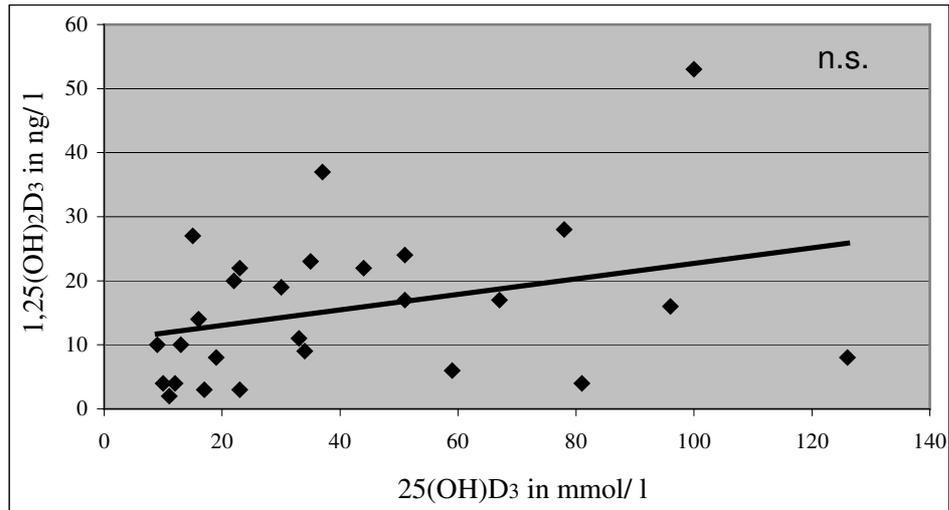


Abb.6: Korrelation zwischen 1,25(OH)₂D₃- und 25(OH)D₃- Konzentration bei Pat.< 40 Jahre (r = 0,3) (n = 9)

3.1.2 Parathormon

10% der im Gesamtpatientengut ermittelten PTH- Konzentrationen liegen im Normbereich von 1,2 bis 6 pmol/l. Wie in Abb. 7 zu erkennen ist, zeigen die Mittelwerte zum jeweiligen Zeitpunkt und die Regression bzgl. der Zeit einen signifikanten Anstieg der PTH- Konzentration im Verlauf.

Eine Korrelation zwischen den Parathormon- und den Vitamin D₃- Konzentrationen ist innerhalb des gesamten Patientenkollektives nicht nachzuweisen. Der Korrelationskoeffizient beträgt annähernd Null. Bei den Patienten mit einem Alter unter 40 Jahren (n = 9) ist jedoch ein gegenläufiger Zusammenhang sowohl zwischen PTH und 25(OH)D₃ als auch zwischen PTH und 1,25(OH)₂D₃ zu erkennen (r zwischen -0,2 und -0,4). Ebenso zeichnet sich ein gegenläufiger Zusammenhang zwischen 1,25(OH)₂D₃ und PTH bei den männlichen Patienten ab.

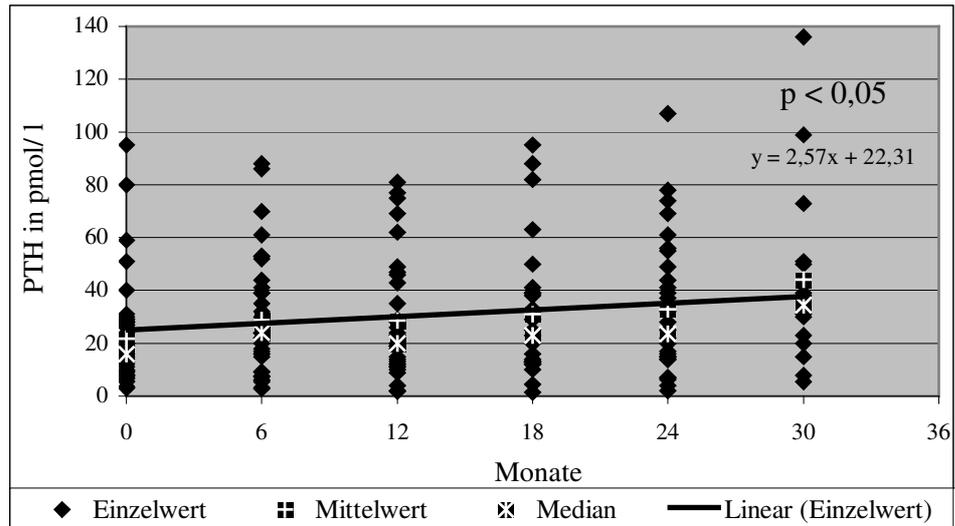


Abb.7: PTH- Konzentration im gesamtem Patientenkollektiv (n = 50)

Darstellung der erhobenen Konzentrationen aller Pat. in 6-monatigen Intervallen über einen Zeitraum von maximal 30 Monaten; angegeben sind Einzelwerte, Mittelwert und Median zum jeweiligen Zeitpunkt sowie die Regressionsgerade mit entsprechender Gleichung
Signifikanter Anstieg ($p < 0,05$)

3.1.3 Calcium und Phosphat

Die Mittelwerte für Calcium befinden sich während des gesamten Beobachtungszeitraumes zwischen 2,29 mmol/l ($s = 0,22$) und 2,35 mmol/l ($s = 0,19$). Damit liegen sie, wie auch 84% der Einzelwerte, im Normbereich. Eine tendenzieller Anstieg oder Abfall der Calcium- Konzentration ist nicht zu erkennen.

Die Mittelwerte der Phosphat- Konzentration liegen zwischen 1,72 mmol/l ($s = 0,47$) zum ZP I und 1,98 mmol/l ($s = 0,53$) zum ZP VI. Ein Drittel aller erfassten Werten liegen im Normbereich. Ein Drittel übersteigt eine Konzentration von 2,0 mmol/l. Die Mittelwerte zum jeweiligen Zeitpunkt zeigen einen signifikanten Anstieg der Phosphat- Konzentration.

Ein linearer Zusammenhang bzgl. der Vitamin D₃- Konzentrationen bzw. PTH und der Calcium- Konzentration kann mittels der erfassten Daten nicht nachgewiesen werden.

Die Phosphat- Konzentration korreliert mit den Vitamin D₃- Konzentrationen bzw. mit PTH nur schwach, wobei sich eine negative Korrelation zwischen 1,25(OH)₂D₃ und

Phosphat (Pat. <40 Jahren; n = 9; r = -0,3) und eine positive Korrelation zwischen PTH und Phosphat (Pat. < 40 Jahre; r = +0,3) abzeichnet.

3.1.4 Ostase

Der Parameter Ostase wurde aus äußeren Gründen nicht in regelmäßigen wie zur Auswertung definierten Abständen bestimmt. Demzufolge sind eindeutige Aussagen bzgl. des Verlaufes nicht möglich. 21% der ermittelten Werte liegen über einer Konzentration von 20 µg/l. Der Anstieg des Mittelwertes von 10 µg/l (s = 4) zum ZP I auf 14,75 µg/l (s = 7,5) zum ZP VI und der Regressionskoeffizient von +0,9 deuten auf einen Anstieg der Ostase im Gesamtpatientengut hin, was in Abb. 8 graphisch dargestellt ist.

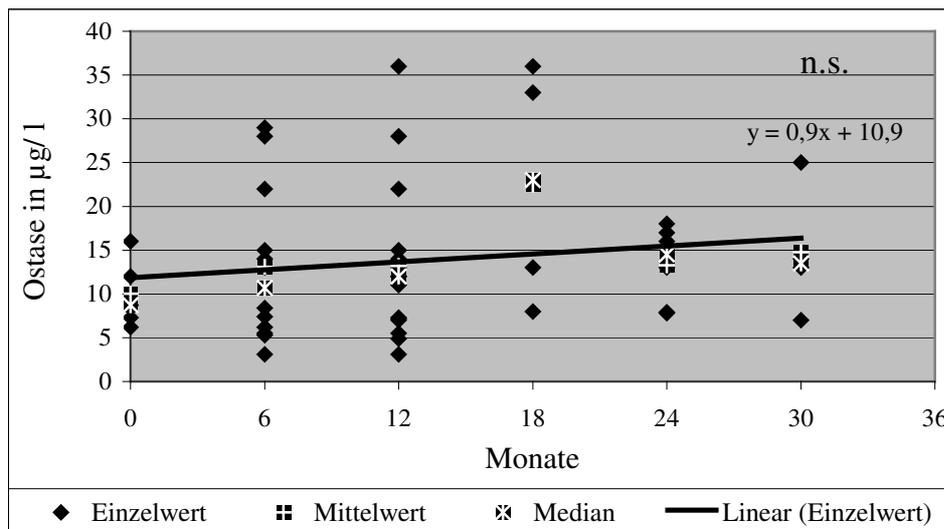


Abb.8: Ostase im gesamtem Patientenkollektiv (n = 50)

Darstellung der erhobenen Konzentrationen aller Pat. in 6-monatigen Intervallen über einen Zeitraum von maximal 30 Monaten; angegeben sind Einzelwerte, Mittelwert und Median zum jeweiligen Zeitpunkt sowie die Regressionsgerade mit entsprechender Gleichung

Bei der Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs zeigt sich kein Zusammenhang zwischen der Konzentration der Vitamin D₃- Derivate und der Konzentration der Ostase. Bei den Patienten mit einem Alter bis einschließlich 60. Lebensjahr (n = 32; 12 Wertepaare) findet sich aber ein negativer Korrelationskoeffizient von -0,4 bzgl. der 25(OH)D₃- Konzentration und von -0,2 bzgl. der 1,25(OH)₂D₃- Konzentration.

Im Gegensatz dazu beträgt der Korrelationskoeffizient bei den Patienten mit einem Alter über 60 Jahre (n = 18; 16 Wertepaare) +0,6 bzgl. der 25(OH)D₃- Konzentration und +0,2 bzgl. der 1,25(OH)₂D₃- Konzentration. Der Zusammenhang zwischen 25(OH)D₃- Konzentration und Ostase ist in Abb. 9 altersbezogen dargestellt. Abb.10 zeigt den signifikanten Zusammenhang zwischen Parathormon und Ostase. Die Korrelation zwischen beiden Parametern ergibt in allen Altersgruppen annähernd gleiche Ergebnisse mit einem Koeffizienten um + 0,6.

Bei der Korrelation zwischen Calcium- bzw. Phosphat- Konzentration und Ostase ergeben sich negative Koeffizienten.

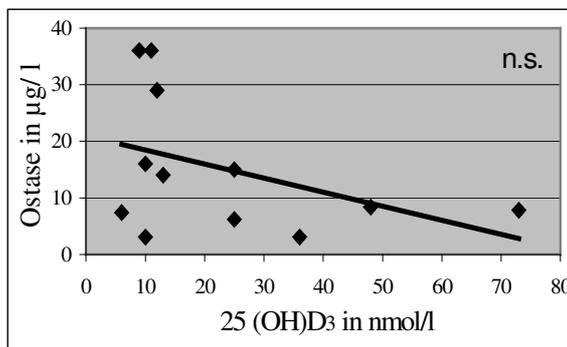


Abb.9a

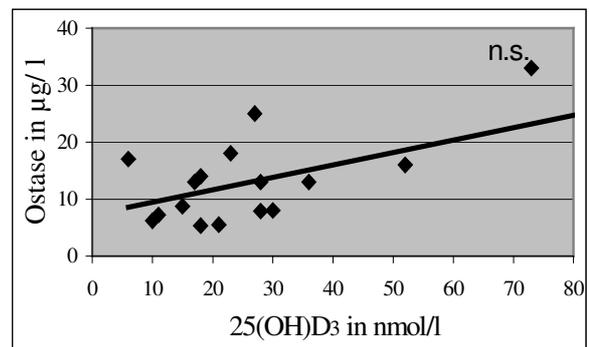


Abb.9b

Abb.9: Korrelation zwischen der Konzentration der Ostase und 25(OH)D₃

Abb.9a: Pat. bis einschließlich 60. Lebensjahr (n = 32)(r = -0,4)

Abb.9b: Pat. mit Alter > 60 Jahre (n = 18)(r = +0,6)

3.1.5 Alkalische Phosphatase

Im gesamten Patientenkollektiv liegt der Mittelwert der alkalischen Phosphatase zu Beginn der Studie (ZP I) bei $2,59 \mu\text{mol}/(\text{l}^*\text{s})$ ($s = 0,82$) und zum ZP VI bei $3,01 \mu\text{mol}/(\text{l}^*\text{s})$ ($s = 0,99$). Der Anstieg ist nicht signifikant. Alle erfassten Werte liegen oberhalb der Norm von $0,22\text{-}0,65 \mu\text{mol}/(\text{l}^*\text{s})$. 72% davon sind auf das 10-fache der Norm erhöht.

Die Konzentration der alkalischen Phosphatase korreliert im gesamten Patientenkollektiv nicht mit der Vitamin D_3 - Konzentration. Eine Altersabhängigkeit ist ebenfalls nicht feststellbar. Wie Abb. 11 aufzeigt, besteht zwischen PTH und der Konzentration der alkalischen Phosphatase eine signifikante Korrelation ($r = +0,3$).

Bzgl. der Calcium- bzw. Phosphat- Konzentration und der Konzentration an alkalischer Phosphatase besteht eine negative Korrelation.

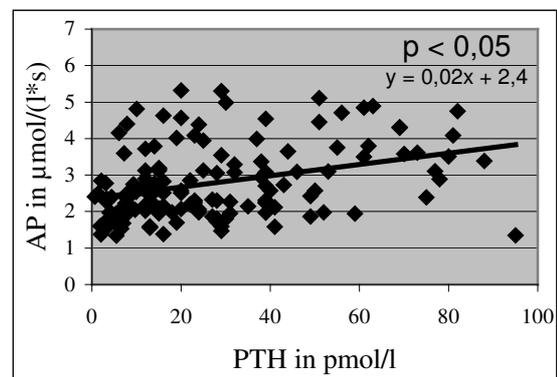
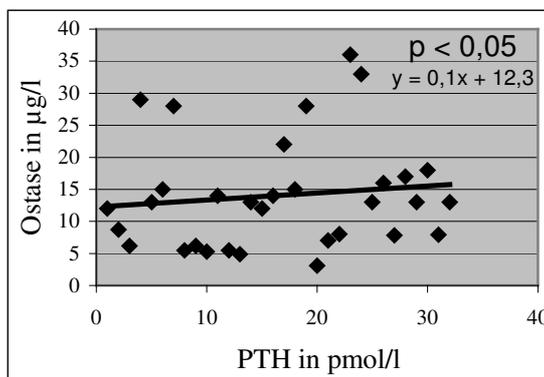


Abb.10: Korrelation Parathormon (PTH) und Ostase im gesamten Patientenkollektiv ($r = +0,6$) ($n = 50$)

Abb.11: Korrelation Parathormon (PTH) und alkalische Phosphatase (AP) im gesamten Patientenkollektiv ($r = +0,3$) ($n = 50$)

3.2 Auswirkung der Substitution von Alfacalcidol bzw. Calcitriol

Die Patienten wurden bzgl. ihrer Medikation in 2 Gruppen unterteilt:

- 1. Gruppe = 25 Pat. mit Alfacalcidol- Substitution
- 2. Gruppe = 28 Pat. mit Calcitriol- Substitution

Als Vergleichsgruppe dienten 16 Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, die keine aktiven Vitamin D₃- Präparate erhielten und über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten beurteilbar waren.

3.2.1 25(OH)D₃

Wie die Diagramme der Abb. 12 verdeutlichen, finden sich bezüglich der 25(OH)D₃-Konzentration in den einzelnen Gruppen keine signifikanten Unterschiede. In den drei Gruppen liegen 60 bis maximal 64% aller erfassten 25(OH)D₃- Konzentration im Normbereich.

In der Patientengruppe mit Alfacalcidol-Substitution findet sich ein signifikanter Anstieg der mittleren 25(OH)D₃-Konzentration im Verlauf von 18 Monaten. Der Mittelwert vor Substitutionsbeginn beträgt 30,3 nmol/l (s = 27,0) und nach 18 Monaten Therapie 53,3 nmol/l (s = 37,3). Bei 56% der Patienten steigt die Konzentration innerhalb von 6 Monaten, bei 79% innerhalb von 12 Monaten. Bei den Patienten, die über 18 Monate unter Alfacalcidol- Substitution beurteilbar sind, steigt in allen Fällen die 25(OH)D₃- Konzentration an. Eine Übersicht der prozentualen Verteilung auch innerhalb der anderen beiden Gruppen ist in Tab.3 dargestellt.

Unter Calcitriol- Substitution beträgt der Mittelwert zum ZP I 40,4 nmol/l (s = 29,3) und zum ZP IV 35,4 nmol/l (s = 30,7). In dieser Gruppe findet sich nach 18 Monaten Verlaufsbeobachtung bei 58% der Patienten ein Abfall der 25(OH)D₃-Konzentration. Die Abnahme der Konzentration im Verlauf ist nicht signifikant.

In der Vergleichsgruppe (ohne Substitution aktiver Vitamin D₃- Präparate) zeigt sich ein Anstieg des Mittelwertes. Bei 71% der Patienten steigt die Konzentration innerhalb 18 Monaten an. Der Anteil der Werte im Normbereich nimmt ebenfalls zu. Die statistische Prüfung ergibt jedoch keine Signifikanz.

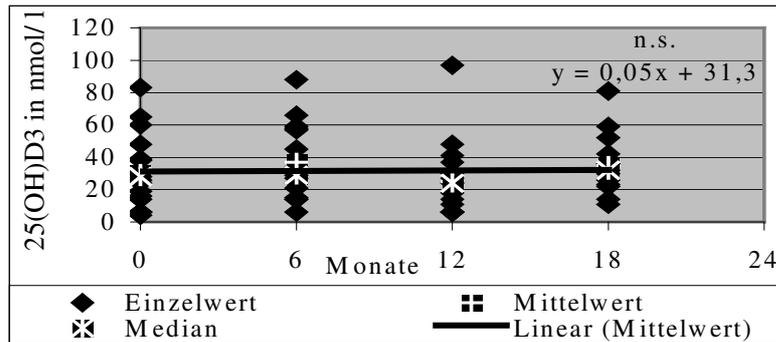


Abb. 12a: Pat. ohne Vitamin D₃-Medikation (n = 16)

Anstieg des Mittelwertes nicht signifikant

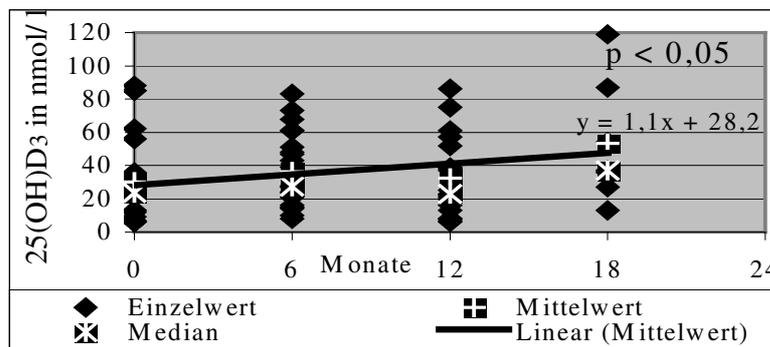


Abb. 12b: Pat. mit Alfacalcidol-Substitution (n = 25)

Signifikanter Anstieg des Mittelwertes im Verlauf (p < 0,05)

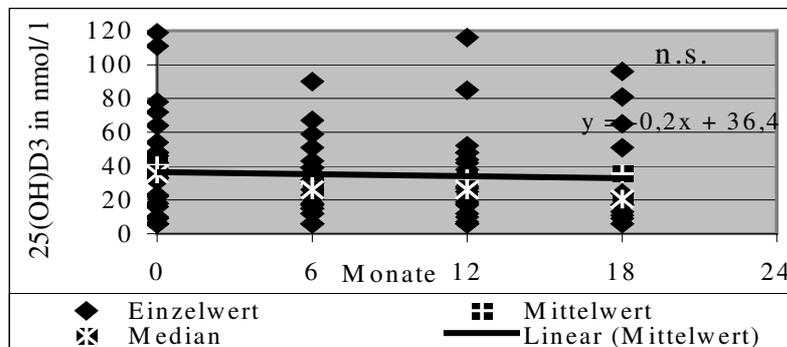


Abb. 12c: Pat. mit Calcitriol-Substitution (n = 28)

Abfall des Mittelwertes im Verlauf nicht signifikant

Abb. 12: 25(OH)D₃-Konzentration in Abhängigkeit von einer Vitamin D₃-Substitution

Darstellung der erhobenen Konzentrationen der Pat. mit entsprechender Substitution in 6-monatigen Intervallen über einen Zeitraum von maximal 18 Monaten; angegeben sind Einzelwerte, Mittelwert und Median zum jeweiligen Zeitpunkt sowie die Regressionsgerade mit entsprechender Gleichung

ohne Vitamin D₃- Substitution

25(OH)D ₃	6 Monate	12 Monate	18 Monate
Anstieg	63%	44%	71%
Abfall	37%	56%	29%
Anzahl der Patienten	16	16	14

mit Alfacalcidol- Substitution

25(OH)D ₃	6 Monate	12 Monate	18 Monate
Anstieg	56%	79%	100%
Abfall	44%	21%	
Anzahl der Patienten	22	19	7

mit Calcitriol- Substitution

25(OH)D ₃	6 Monate	12 Monate	18 Monate
Anstieg	36%	35%	42%
Abfall	64%	65%	58%
Anzahl der Patienten	25	20	12

Tab.3: Änderung der 25(OH)D₃- Konzentration während eines Zeitraumes von maximal 18 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert in Abhängigkeit einer Vitamin D₃- Substitution; prozentualer Anteil der Pat. mit Anstieg bzw. Abfall der 25(OH)D₃- Konzentration

3.2.2 1,25(OH)₂D₃

Die prozentualen Anteile der im Normbereich liegenden 1,25(OH)₂D₃- Konzentrationen unterscheiden sich, wie in den Diagrammen der Abb. 13 zu erkennen, lediglich zum Beobachtungsbeginn signifikant in den Gruppen mit Alfacalcidol- und Calcitriol-Substitution. So liegen in der Patientengruppe mit Alfacalcidol- Substitution bereits zu Beginn 95% der erfassten Werte unter der Norm, in der Gruppe mit Calcitriol-Substitution sind es nur 57%. Im weiteren Verlauf bestehen annähernd gleiche Verhältnisse mit einer kontinuierlichen Zunahme des Anteils unter der Norm in der Patientengruppe mit Calcitriol- Substitution und der Vergleichsgruppe. In der Alfacalcidol- Gruppe liegen zu jedem Zeitpunkt über 90% der erfassten Werte unterhalb der Norm.

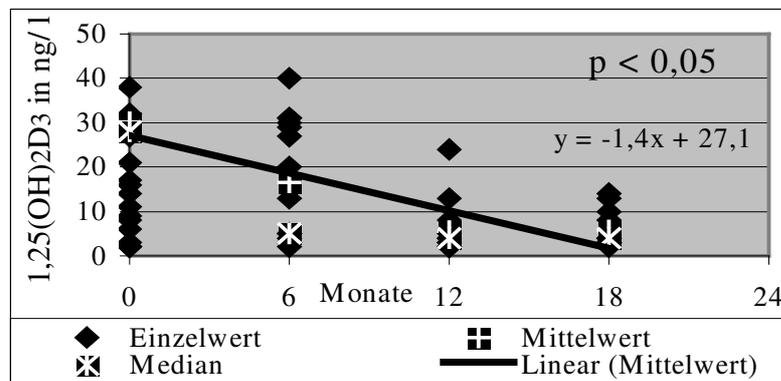


Abb. 13a: Pat. ohne Vitamin D₃- Medikation (n = 16)

Signifikanter Abfall des Mittelwertes (p < 0,05)

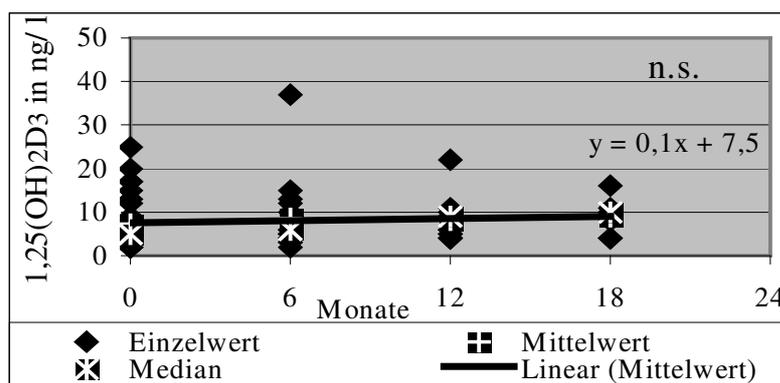


Abb. 13b: Pat. mit Alfacalcidol- Substitution (n = 25)

Keine signifikante Änderung des Mittelwertes

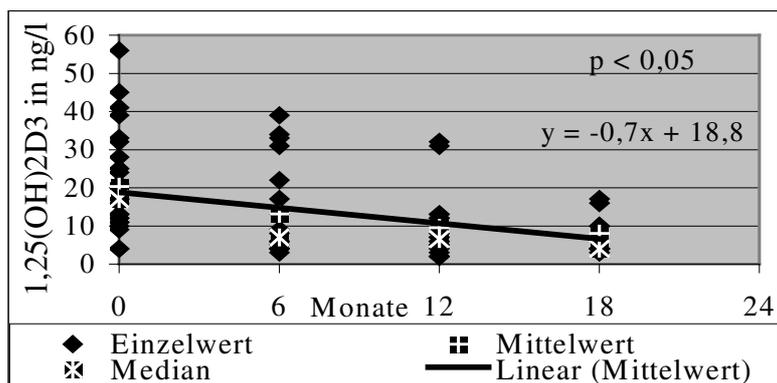


Abb. 13c: Pat. mit Calcitriol- Substitution (n = 28)

Signifikante Abnahme des Mittelwertes im Verlauf ($p < 0,05$), zum ZP I (0 Monate) jedoch prozentual mehr Pat. mit normwertiger $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration als in der Gruppe mit Alfacalcidol- Substitution

Abb. 13: $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration in Abhängigkeit von einer

Vitamin D_3 - Substitution

Darstellung der erhobenen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration der Pat. mit entsprechender Substitution in 6-monatigen Intervallen über einen Zeitraum von maximal 18 Monaten; angegeben sind Einzelwerte, Mittelwert und Median zum jeweiligen Zeitpunkt sowie die Regressionsgerade mit entsprechender Gleichung

Unter Alfacalcidol- Substitution ändert sich der Mittelwert der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration im Verlauf nicht signifikant. Abb.13b zeigt, dass der Mittelwert zu jedem Zeitpunkt unter 10 ng/l liegt. Über die untersuchten Zeiträume ist bei jeweils über 70% der Patienten ein geringfügiger Anstieg der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration zu vermerken, jedoch werden nur in maximal 6% der Fälle Normwerte erreicht.

Zu Beginn der Beobachtung sind in der Gruppe unter Calcitriol- Substitution signifikant mehr Patienten mit Normwerten als in der Gruppe unter Alfacalcidol, im späteren Verlauf jedoch nicht mehr. Es zeigt sich eine signifikante Abnahme des Mittelwertes von 20,3 ng/l zum ZP I (s = 13,2) auf 8,0 ng/l zum ZP IV (s = 5,5). Innerhalb von 6 bzw. 12 Monaten fällt bei jeweils über 70% der Patienten die Konzentration ab. Innerhalb des Zeitraumes von 18 Monaten fällt die Konzentration bei allen Patienten dieser Gruppe, die über diesen Zeitraum beurteilbar waren, ab.

Auch in der Vergleichsgruppe findet sich ein signifikanter Abfall des Mittelwertes von 30,1 ng/l zum ZP I (s = 24,8) auf 5,7 ng/l zum ZP IV (s = 4,4). Bereits innerhalb von 12 Monaten ist bei allen Patienten ein Abfall der Konzentration zu verzeichnen.

Eine Korrelation zwischen $25(\text{OH})\text{D}_3$ und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ findet sich lediglich bei den Patienten ohne Substitution aktiver Vitamin D_3 - Präparate ($r = +0,3$).

3.2.3 Parathormon

In Abb. 14 sind die ermittelten Konzentrationen an PTH in den drei Gruppen dargestellt. Hieraus ist zu erkennen, dass in den Patientengruppen mit Vitamin D_3 - Substitution die Mittelwerte zu jedem Zeitpunkt signifikant höher liegen als in der Vergleichsgruppe. Demzufolge ist auch der prozentuale Anteil der Werte im Normbereich in beiden Gruppen niedriger. Die beiden Gruppen unterscheiden sich diesbezüglich aber nicht.

In allen drei Gruppen steigt der Mittelwert der PTH- Konzentration an, was jedoch in keiner Gruppe signifikant ist. In der Patientengruppe mit Alfacalcidol- Substitution steigt bei je 50% der Patienten die Konzentration innerhalb von 6 bzw. 12 Monaten an. Bei den Patienten, die über 18 Monate beurteilbar sind, steigt in 75% der Fälle die Konzentration an. In der Gruppe mit Calcitriol- Substitution steigt stets bei über 60% der Patienten während der untersuchten Zeiträume von 6, 12 und 18 Monaten die PTH- Konzentration an. In der Vergleichsgruppe steigt ebenfalls bei jeweils über 60% der Patienten die Konzentration an.

Es zeigt sich eine negative Korrelation zwischen PTH und $25(\text{OH})\text{D}_3$ in allen drei Gruppen ($r = -0,2$).

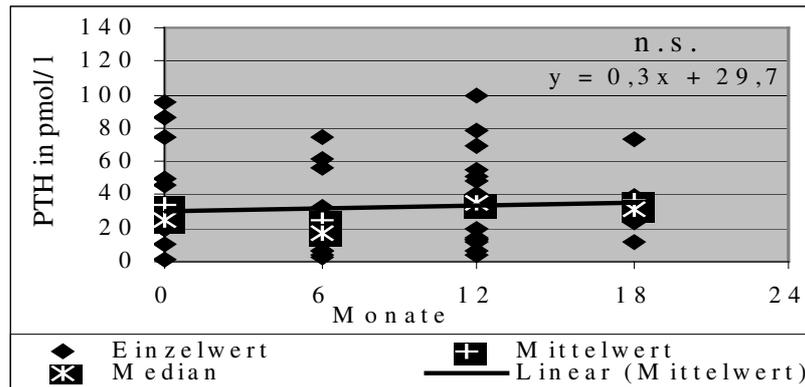


Abb. 14a: PTH bei Pat. mit Alfacalcidol- Substitution (n = 25)

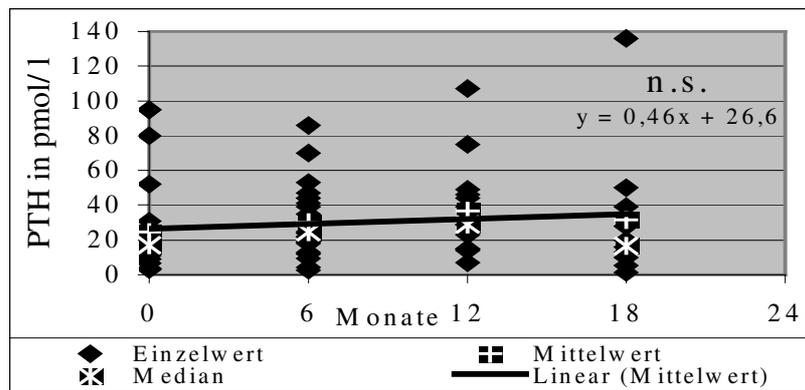


Abb. 14b: PTH bei Pat. mit Calcitriol- Substitution (n = 28)

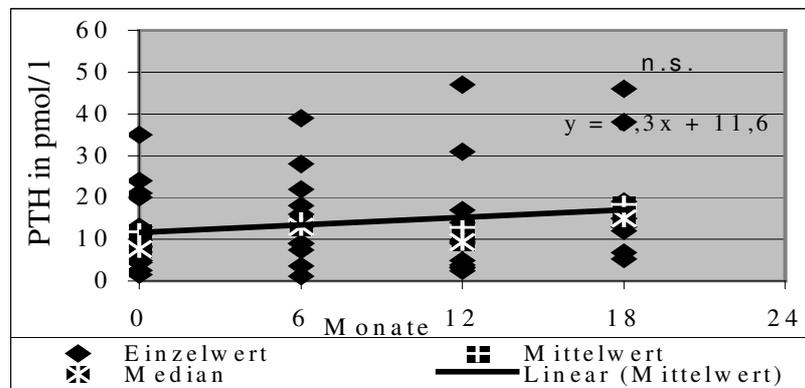


Abb. 14c: PTH bei Pat. ohne Vitamin D₃- Substitution (n = 16)

Signifikant niedrigere Mittelwerte der PTH- Konzentration im Verlauf ($p < 0,05$) und prozentualer Anteil normwertiger PTH- Konzentration höher als bei den Patientengruppen mit Vitamin D₃- Substitution

Abb. 14: Parathormon- Konzentration in Abhängigkeit von einer Vitamin D₃- Substitution
Einzelparameter der Pat., Mittelwert und Median in 6-monatigen Intervallen über einen Zeitraum von maximal 18 Monaten

3.2.4 Calcium

Die Mittelwerte der Calcium- Konzentration liegen in allen drei Gruppen zwischen 2,2 und 2,4 mmol/l und sind damit im Normbereich. Der prozentuale Anteil der im Normbereich liegenden Calciumwerte ist unter Calcitriol- Substitution mit 85% höher als in den beiden anderen Gruppen mit 75% bzw. 78% . Eine tendenzielle Entwicklung ist in keiner Gruppe zu erkennen. Es ist lediglich zu erkennen, dass generell bei den Patienten mit Vitamin D₃- Substitution weniger häufig erhöhte Werte auftreten. Bei den Patienten mit Alfacalcidol- Substitution sind dabei häufiger Werte unter 2,1 mmol/l zu messen, was jedoch nicht signifikant ist.

Unterschiede in den Gruppen finden sich bzgl. der Korrelation zwischen den nachfolgend genannten Parametern. 1,25(OH)₂D₃ korreliert mit Calcium nur in der Patientengruppe mit Calcitriol- Substitution ($r = 0,3$). In den anderen beiden Gruppen korreliert hingegen Parathormon mit Calcium ($r = -0,2$).

3.2.5 Phosphat

In allen drei Gruppen liegen durchschnittlich 30% der erfassten Phosphat- Konzentrationen im Normbereich. Die Mittelwerte der Phosphat- Konzentration liegen zwischen 1,7 und 2,1 mmol/l und nehmen im Verlauf zu. Diese Tendenz zeigt sich auch in dem Anteil an Patienten mit ansteigender Konzentration von rund 60%. Lediglich unter Alfacalcidol- Substitution ist der Anteil innerhalb der ersten 6 Monate geringer (40%). Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

In allen drei Gruppen korreliert 1,25(OH)₂D₃ negativ mit der Phosphatkonzentration (ohne Vitamin D₃ $r = -0,4$; mit Alfacalcidol $r = -0,3$; mit Calcitriol $r = -0,3$). Bei den Patienten mit Calcitriol- Substitution ist dies signifikant. PTH und Phosphat korrelieren bei den Patienten mit Vitamin D₃- Substitution positiv miteinander (mit Alfacalcidol $r = 0,2$; mit Calcitriol $r = 0,4$). In der Vergleichsgruppe zeigt sich diesbezüglich kein Zusammenhang auf.

3.2.6 Alkalische Phosphatase

Bei den Patienten ohne Vitamin D₃- Substitution steigt der Mittelwert der alkalischen Phosphatase zwischen ZP I mit 2,65 µmol/(l*s) (s = 0,58) und ZP III mit 3,39 µmol/(l*s) (s = 1,42) signifikant an. Der durchschnittliche Anstieg der Konzentration beträgt innerhalb von 12 Monaten +0,7 µmol/(l*s) und innerhalb von 18 Monaten +0,2 µmol/(l*s).

Ein Anstieg der Konzentration der alkalischen Phosphatase deutet sich auch bei den Patienten mit Calcitriol- Substitution an. Bei über 60% der Patienten nimmt die Konzentration im Verlauf zu. Der durchschnittliche Anstieg beträgt +0,3 µmol/(l*s). Eine Signifikanz liegt jedoch nicht vor.

Auch bei den Patienten mit Alfacalcidol- Substitution zeigt sich keine signifikante Änderung des Mittelwertes der alkalischen Phosphatase im Verlauf. Jedoch deutet sich in dieser Patientengruppe eher eine Abnahme der mittleren Konzentration an. Der Mittelwert zum ZP I beträgt 2,83 µmol/(l*s) (s = 0,9) und zum ZP III 2,66 µmol/(l*s) (s = 1,0).

Eine Korrelation zwischen den Konzentrationen der Vitamin D₃- Derivate und der alkalischen Phosphatase besteht in keiner der drei Gruppen. PTH korreliert mit der alkalischen Phosphatase in der Patientengruppe mit Alfacalcidol- Substitution (r = +0,3). Bei den Patienten mit Calcitriol- Substitution bzw. ohne Vitamin D₃- Medikation findet sich eine negative Korrelation zwischen der Calcium- Konzentration und der alkalischen Phosphatase (r = -0,4 bzw. -0,3).

3.3 Dosisabhängigkeit

Zur Beurteilung der Abhängigkeit der Parameter von der Dosierung der Vitamin D₃-Präparate wurden jeweils 6-monatige Intervalle mit entsprechender Dosierung betrachtet.

Die Patienten erhielten Alfacalcidol zu über 50% in einer Dosierung von 2 µg je Woche. Bei nur 5 Patienten wurde das Medikament in einer Dosierung von 0,25 µg/ Woche, bei 4 Patienten in einer Dosierung von 0,5 µg/ Woche im Verlauf verabreicht. Andere Dosierungen (0,75; 1,0; 1,5 µg/ Woche) wurden jeweils maximal 2 mal während des Beobachtungszeitraumes verabreicht. Aufgrund der dadurch kleinen Patientengruppen ist ein Vergleich nicht sinnvoll.

Calcitriol hingegen wurde zumeist in einer Dosierung von 0,5 oder 1 µg pro Woche verabreicht. Somit können Vergleiche zwischen den Patientengruppen mit jeweiliger Dosierung gezogen werden. In anderen Dosierungen wurde Calcitriol nur bei jeweils 2 Patienten substituiert.

3.3.1 25(OH)D₃ und 1,25(OH)₂D₃

Eine Abhängigkeit der 25(OH)D₃- und der 1,25(OH)₂D₃- Konzentration von der Calcitriol- Dosierung lässt sich anhand der verfügbaren Daten nicht nachvollziehen.

Es bestehen keine signifikanten Unterschiede bzgl. der 25(OH)D₃- Konzentration. Die durchschnittliche Konzentrationsänderung beträgt nach 6-monatiger Substitution von 0,5 µg Calcitriol pro Woche 6,8 nmol/ l und nach 6-monatiger Substitution von 1 µg Calcitriol pro Woche -1,4 nmol/l.

In den Patientengruppen mit einer Calcitriol- Dosierung von 0,5 bzw. 1 µg/ Woche ist die durchschnittliche Konzentrationsdifferenz der 1,25(OH)₂D₃- Konzentration annähernd gleich (-4 ng/l). Auch der prozentuale Anteil der Patienten mit einem Anstieg der Konzentration im Verlauf unterscheidet sich nicht signifikant. Jedoch finden sich unter den Patienten mit einer Dosierung von 1 µg Calcitriol / Woche auch solche, die einen Anstieg von über 10 ng/l erreicht haben. Unter einer Dosierung von 0,5 µg/ Woche beträgt der maximale Anstieg lediglich 8 ng/l. Allerdings sind auch stärkere Konzentrationsabfälle unter einer Dosierung von 1 µg/ Woche zu verzeichnen. Die Konzentrationsdifferenzen der einzelnen Patienten sind zur Veranschaulichung in Abb.15 dargestellt.

Es ist zu erkennen, dass in der Patientengruppe mit einer Calcitriol- Substitution von 1 µg/ Woche von Patient zu Patient stark unterschiedliche Entwicklungen der 1,25(OH)₂D₃- Konzentration trotz gleicher Substitution im Verlauf von 6 Monaten aufgetreten sind.

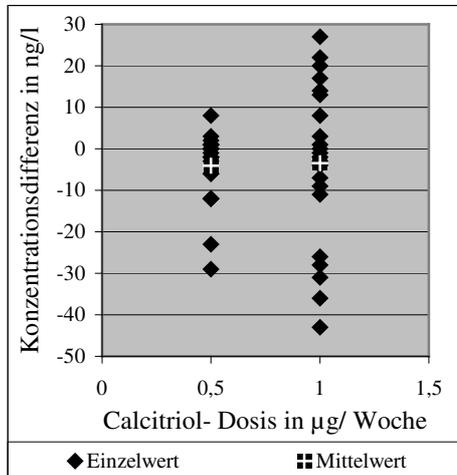


Abb.15: absolute Änderung der 1,25(OH)₂D₃- Konzentration nach 6-monatiger Substitution von 0,5 (im Diagramm links) bzw. 1 µg Calcitriol pro Woche (im Diagramm rechts)

3.3.2 Parathormon

Die Konzentrationsdifferenzen von Parathormon der einzelnen Patienten schwanken auch innerhalb einer Gruppe mit gleicher Dosierung von Calcitriol stark. Anhand der durchschnittlichen Konzentrationsdifferenzen und der prozentualen Anteile der Patienten mit Konzentrationsanstieg in den einzelnen Gruppen ist eine Dosisabhängigkeit der PTH- Konzentration für Calcitriol nicht erkennbar.

3.3.3 Calcium und Phosphat

Anhand der verfügbaren Daten ist eine Abhängigkeit der Parameter von der Calcitriol- Dosierung nicht erkennbar. Die mittlere Konzentrationsänderung nach 6-monatiger Substitution unter entsprechender Dosierung unterscheidet sich nicht signifikant in den Gruppen. Bei jeweils gleichen Anteilen der Patienten steigt oder fällt die Konzentration. Der Anteil der Patienten mit Werten im Normbereich ändert sich in den einzelnen Gruppen nahezu nicht.

Man kann für Calcitriol nicht feststellen, dass höhere Dosierungen die Calcium- und Phosphat- Konzentration stärker beeinflussen.

3.4 Einfluss der Genese der Niereninsuffizienz (Diabetische Nephropathie versus Glomerulonephritis versus Niereninsuffizienz anderer Genese)

Zur Auswertung stehen die Daten von 7 Patienten mit Diabetischer Nephropathie (DNP), von 9 Patienten mit Glomerulonephritis (GN) und von 34 Patienten mit einer Niereninsuffizienz anderer Genese (Sonstige) zur Verfügung.

Bei den Patienten mit Diabetischer Nephropathie liegen die Werte für 25(OH)D₃ und 1,25(OH)₂D₃ weniger häufig im Normbereich als bei den Patienten mit Glomerulonephritis oder anderweitig bedingter Niereninsuffizienz; ein signifikanter Unterschied besteht jedoch nicht. 54% der 25(OH)D₃-Werte liegen in der Gruppe DNP im Normbereich, in den Patientengruppen GN und Sonstige liegen jeweils rund 70% der Werte innerhalb der Norm. Die Mittelwerte der 25(OH)D₃-Konzentration fallen in allen drei Gruppen im Verlauf ab, wobei dies bei den Patienten mit DNP am stärksten ausgeprägt ist. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich nicht.

Die 1,25(OH)₂D₃-Konzentration liegt bei den Patienten mit DNP zu 87% unter Werten von 20 ng/l. Die Mittelwerte zu den einzelnen Zeitpunkten ändern sich nur geringfügig mit leicht abfallender Tendenz ($r^2 = -1,5$). In der Patientengruppe GN liegen 70% der erfassten Werte unter einer Konzentration von 20 ng/l und bei den Patienten mit sonstiger Ursache für die Niereninsuffizienz liegen 78% der 1,25(OH)₂D₃-Konzentrationen unter 20 ng/l. In Abb. 16 ist zu erkennen, dass der Mittelwert der 1,25(OH)₂D₃-Konzentration in der Patientengruppe GN stärker im Verlauf abnimmt als in den beiden anderen Gruppen. In der Patientengruppe GN und in der Gruppe der Patienten mit sonstiger Ursache für die Niereninsuffizienz ist der Abfall der mittleren 1,25(OH)₂D₃-Konzentration signifikant.

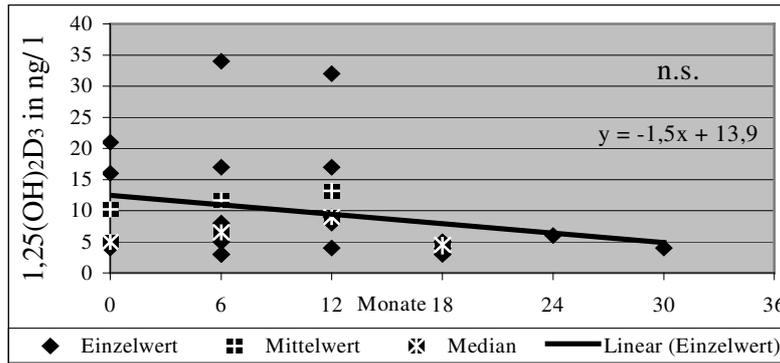


Abb.16a: 1,25(OH)₂D₃- Konzentration bei Pat. mit DNP (n = 7)

Keine signifikante Änderung der Konzentration im Verlauf

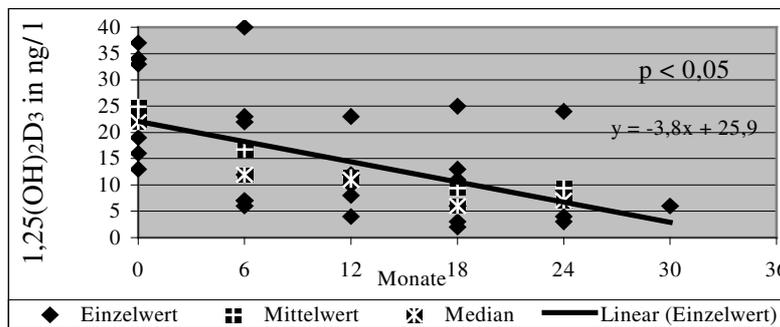


Abb.16b: 1,25(OH)₂D₃- Konzentration bei Pat. mit GN (n = 9)

Signifikante Abnahme der mittleren Konzentration im Verlauf (p < 0,05)

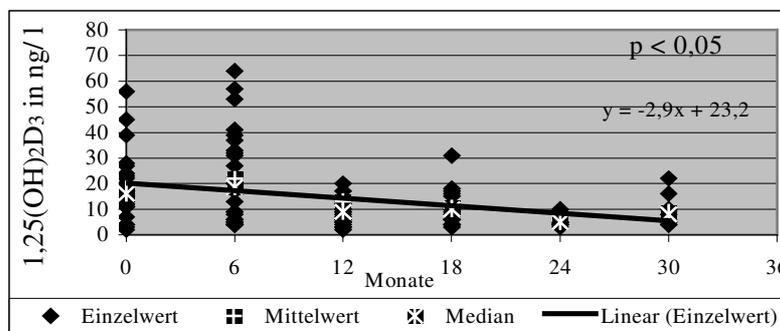


Abb.16c: 1,25(OH)₂D₃- Konzentration bei Pat. mit sonstiger Ursache der Niereninsuffizienz (n = 34)

Signifikante Abnahme der mittleren Konzentration im Verlauf (p < 0,05)

Abb. 16: 1,25(OH)₂D₃- Konzentration in Abhängigkeit von der

Ursache der Niereninsuffizienz

Einzelparameter der Pat., Mittelwert und Median in 6-monatigen

Intervallen über einen Zeitraum von maximal 30 Monaten; Regressionsgerade

mit entsprechender Gleichung

Die Mittelwerte der Phosphat- Konzentration liegen in den drei Gruppen zu jedem Zeitpunkt jeweils über der oberen Normgrenze. Bei den Patienten mit DNP und mit GN fallen die Mittelwerte der Phosphat- Konzentration im Verlauf ab. In der Patientengruppe GN ist der Abfall der mittleren Konzentration von ZP I mit 1,94 mmol/l ($s = 0,38$) zum ZP IV mit 1,77 mmol/l ($s = 0,52$) signifikant. In der Vergleichsgruppe hingegen liegt die durchschnittliche Phosphat- Konzentration zum Ende der Studie (ZP VI) mit 2,09 mmol/l ($s = 0,57$) signifikant höher als zu Beginn (ZP I) mit 1,66 mmol/l ($s = 0,48$).

Bezüglich des Parathormons finden sich folgende Differenzen in den einzelnen Gruppen: In der Patientengruppe mit DNP sind nur 4% der erfassten PTH- Konzentrationen größer als 30 pmol/l. Mittelwerte und Mediane zum jeweiligen Zeitpunkt sind hier erheblich niedriger als in den beiden anderen Gruppen. Wie Abb. 17 zeigt, deuten die Mittelwerte und die Regression bzgl. der Zeit auf eine Abnahme der PTH- Konzentration bei den Patienten mit DNP hin.

Im Gegensatz dazu sind in der Gruppe mit GN 54% der PTH- Werte größer als 30 pmol/l. Die mittlere Konzentration nimmt über den Beobachtungszeitraum hinweg signifikant zu. So beträgt der Mittelwert zum ZP I 22,92 pmol/l ($s = 14,79$) und zum ZP VI 57,0 pmol/l ($s = 59,4$). Der Median liegt zwischen 16 (ZP I) und 57 pmol/l (ZP VI). Demgegenüber beträgt der Mittelwert in der Patientengruppe mit DNP maximal 21,58 pmol/l ($s = 16,63$), der Median schwankt zwischen 5,4 und 18 pmol/l. Der Regressionskoeffizient von +5,7 in der Gruppe GN zeigt ebenfalls den durchschnittlichen Anstieg der PTH- Konzentration in dieser Gruppe.

Bei den Patienten mit anderen Ursachen der Niereninsuffizienz liegen 34% der erfassten PTH- Werte über einer Konzentration von 30 pmol/l. Die Mittelwerte liegen zum ZP I bis V zwischen 28,58 pmol/l ($s = 25,65$) und 31,59 ($s = 26,06$), der Median zwischen 20 und 25 pmol/l. Zum ZP VI liegen beide Werte etwas höher (Mittelwert = 41,12 pmol/l; $s = 36,76$; Median = 31 pmol/l). Ein Anstieg der Parathormon- Konzentration lässt sich statistisch nicht sichern. In Abb. 17 sind die Ergebnisse der drei Gruppen gegenübergestellt.

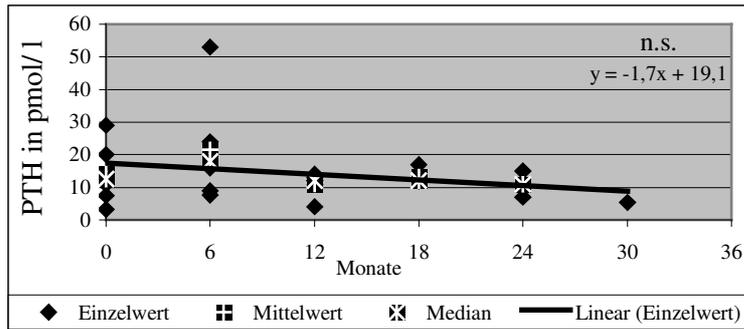


Abb.17a: PTH- Konzentration im Verlauf bei Pat. mit DNP (n = 7)
Abfall der mittleren PTH- Konzentration nicht signifikant

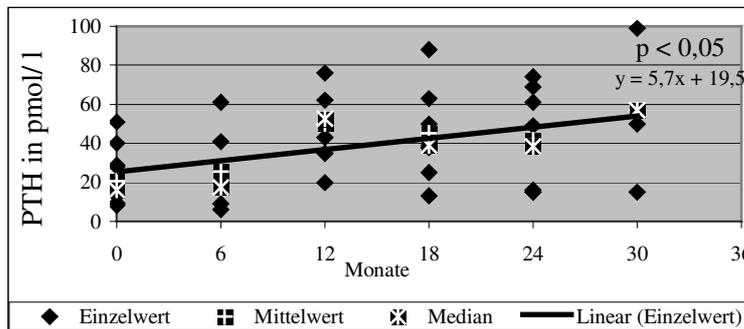


Abb. 17b: Parathormon- Konzentration bei Pat. mit GN (n = 9)
Signifikanter Anstieg der mittleren PTH- Konzentration (p < 0,05)

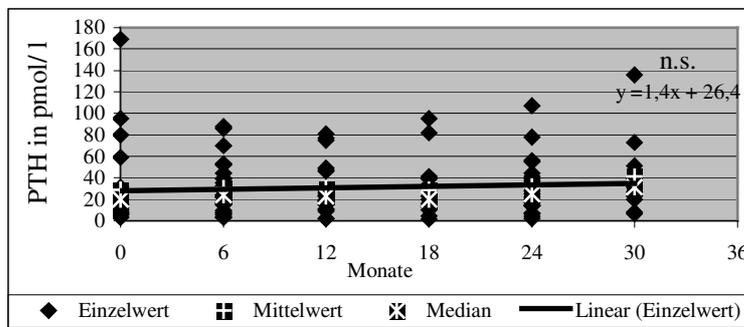


Abb.17c: PTH bei Pat. mit sonstiger Ursache der Niereninsuffizienz (n = 34)
Keine signifikante Änderung der mittleren PTH- Konzentration

Abb. 17: PTH- Konzentration im Verlauf in Abhängigkeit von der Ursache der Niereninsuffizienz
Einzelparameter der Pat., Mittelwert und Median in 6-monatigen Intervallen über einen Zeitraum von maximal 30 Monaten;
Regressionsgerade mit entsprechender Gleichung

Der Verlauf der Ostase- Konzentration ist aufgrund der geringen Datenmenge nicht beurteilbar.

Die mittlere Konzentration der alkalischen Phosphatase steigt in allen drei Gruppen an. Eine Signifikanz besteht jedoch nicht. Nur bei den Patienten mit GN lassen sich Zusammenhänge zwischen der Konzentration der alkalischen Phosphatase und Parathormon ($r = 0,4$), Calcium ($r = -0,3$) bzw. Phosphat ($r = -0,4$) rechnerisch aufzeigen.

Die Konzentrationen der Vitamin D₃- Derivate korrelieren bei den Patienten mit GN negativ mit Parathormon ($r = -0,2$ bzw. $-0,3$). Bei den Patienten mit DNP korreliert hingegen 1,25(OH)₂D₃ positiv mit Parathormon ($r = 0,3$).

Calcium korreliert bei den Patienten mit GN mit 1,25(OH)₂D₃ ($r = 0,3$) und bei den Patienten mit DNP mit PTH ($r = -0,2$). Umgekehrt korreliert Phosphat bei den Patienten mit GN mit Parathormon ($r = 0,4$) und bei den Patienten mit DNP mit 1,25(OH)₂D₃ ($r = -0,3$).

Die Ostase korreliert mit Parathormon in den Patientengruppen DNP ($r = 0,8$) und GN ($r = 0,9$) stärker als in der Vergleichsgruppe ($r = 0,5$). 25(OH)D₃ korreliert mit Ostase nur bei den Patienten mit GN positiv ($r = 0,3$), 1,25(OH)₂D₃ hingegen bei den Patienten mit DNP ($r = 0,3$). Weiterhin besteht eine negative Korrelation zwischen Calcium und Ostase bei den Patienten mit DNP ($r = -0,9$), in der Patientengruppe GN ist dies nicht so ausgeprägt ($r = -0,6$). In dieser Gruppe korreliert jedoch Phosphat mit Ostase negativ ($r = -0,7$).

3.5 Einfluss der Therapie mit rHuEPO

Von den 50 erfassten Patienten bekamen 11 im Beobachtungszeitraum kein Erythropoetin substituiert. Alle Patienten erhielten aktive Vitamin D₃- Präparate. Die mittlere Dosierung der Vitamin D₃- Präparate unterschied sich in den Patientengruppen mit und ohne rHuEPO- Substitution nicht.

Bezüglich der Konzentrationen von 25(OH)D₃ und 1,25(OH)₂D₃ sind nur geringfügige Unterschiede zwischen den Patientengruppen festzustellen.

Die Mittelwerte der 25(OH)D₃- Konzentration liegen in beiden Gruppen im unteren Normbereich, in der Gruppe mit rHuEPO- Substitution jedoch um 3 – 23 nmol/l höher. Zu Beginn der Studie (ZP I) ist der Mittelwert der 25(OH)D₃- Konzentration bei den Patienten mit rHuEPO- Substitution mit 46,1 nmol/l (s = 40,2) signifikant höher als bei den Patienten ohne Substitution (Mittelwert = 23,1 nmol/l; s = 16,9). Der prozentuale Anteil der Werte im Normbereich ist in beiden Gruppen etwa 65%. Die Mediane zum jeweiligen Zeitpunkt sind ebenfalls in beiden Gruppen annähernd gleich. Der Verlauf der Mittelwerte und die Regression bzgl. der Zeit deuten bei den Patienten mit rHuEPO- Substitution auf einen Abfall der 25(OH)D₃- Konzentration hin. In der Gruppe ohne Substitution zeigt sich eher eine ansteigende Tendenz. Signifikante Veränderungen lassen sich nicht nachweisen.

Mittelwerte und Mediane der 1,25(OH)₂D₃- Konzentration liegen in beiden Gruppen zu allen Zeitpunkten unter der Norm. In beiden Gruppen zeigt sich eine abfallende Tendenz, in der Gruppe mit rHuEPO- Substitution ist die Abnahme der mittleren 1,25(OH)₂D₃- Konzentration signifikant.

Wie aus Abb. 18 ersichtlich, sind die Mittelwerte der PTH- Konzentration in der Gruppe mit rHuEPO- Substitution zum ZP III und IV signifikant niedriger als bei den Patienten ohne rHuEPO- Substitution. Ein Anstieg der PTH- Konzentration zeichnet sich in beiden Gruppen ab, ist jedoch nicht signifikant.

In der Patientengruppe ohne rHuEPO- Substitution besteht eine negative Korrelation zwischen Parathormon und der Konzentration der Vitamin D₃- Derivate. Der Koeffizient beträgt bzgl. der 25(OH)D₃- Konzentration -0,3 und bzgl. der 1,25(OH)₂D₃- Konzentration -0,5. Betrachtet man Abb. 19, kann man einen nicht linearen Zusammenhang zwischen den Vitamin D₃- Derivaten und PTH vermuten. In der Patientengruppe mit rHuEPO- Substitution zeigt sich hingegen kein Zusammenhang zwischen diesen Parametern.

Ein Zusammenhang zwischen PTH und Calcium ($r = -0,2$) und zwischen PTH und Phosphat ($r = 0,3$) liegt ebenfalls nur bei den Patienten ohne rHuEPO- Substitution vor. Bezüglich der Calcium- Konzentration bestehen in den Gruppen keine Unterschiede. Die Mittelwerte bewegen sich zwischen 2,28 mmol/l und 2,36 mmol/l. Die Normwertgrenzen werden nur in Einzelfällen überschritten.

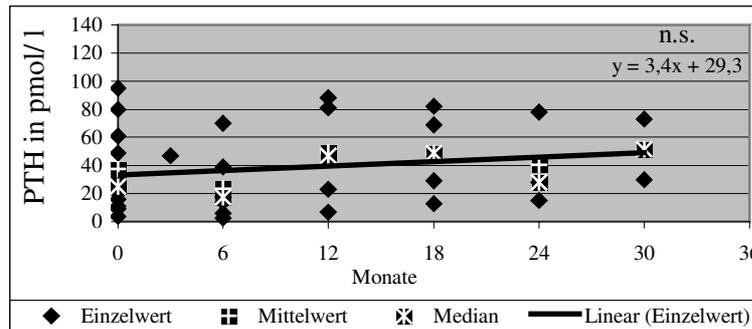


Abb.18a: PTH- Konzentration bei Pat. ohne rHuEPO- Substitution (n = 11)

Anstieg der Konzentration nicht signifikant

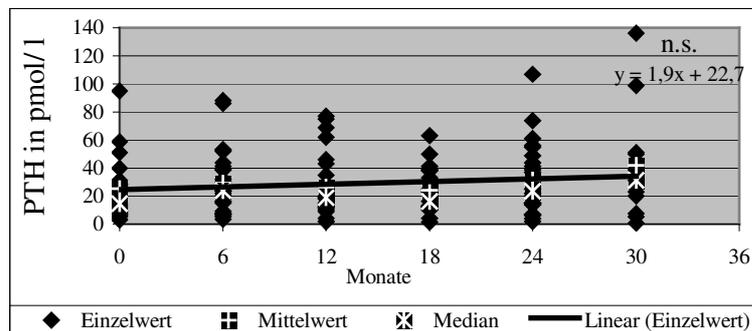


Abb.18b: PTH- Konzentration bei Pat. mit rHuEPO- Substitution (n = 39)

Anstieg der Konzentration nicht signifikant

Abb.18: PTH- Konzentration im Verlauf in Abhängigkeit von einer Erythropoetin- Substitution; Einzelparameter der Pat., Mittelwert und Median in 6-monatigen Intervallen über einen Zeitraum von maximal 30 Monaten; Regressionsgerade mit entsprechender Gleichung
Signifikanter Unterschied der Mittelwerte nach 12 bzw. 18 Monaten ($p < 0,05$)

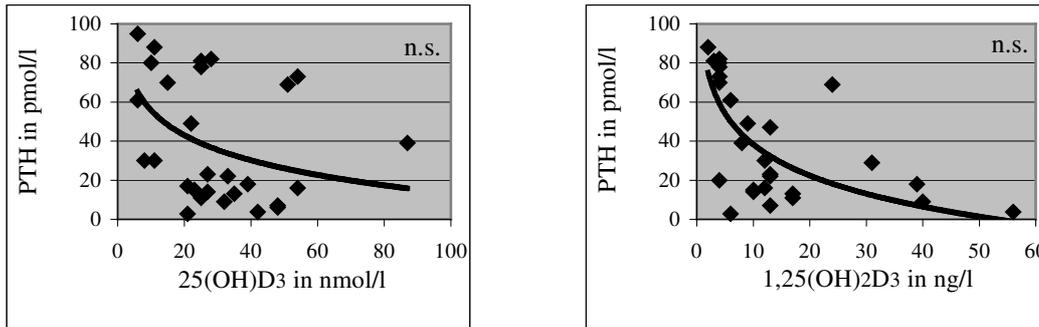


Abb.19: Korrelation zwischen PTH und 25(OH)D₃ bzw. 1,25(OH)₂D₃ anhand der Einzelwerte über den gesamten Beobachtungszeitraum bei Pat. ohne rHuEPO- Substitution
Nicht linearer Zusammenhang

Die mittlere Phosphat- Konzentration steigt unter rHuEPO- Substitution signifikant vom ZP I mit 1,71 mmol/l (s = 0,47) zum ZP VI mit 2,05 mmol/l (s = 0,53) an. Bei den Patienten ohne rHuEPO- Substitution ist der Mittelwert der Phosphatkonzentration zum jeweiligen Zeitpunkt niedriger, und es zeigt sich eine Abnahme im Verlauf (ZP I: 1,84 mmol/l (s = 0,85); ZP IV 1,48 mmol/l (s = 0,69)), was jedoch nicht signifikant ist.

In der Patientengruppe ohne rHuEPO- Substitution zeigt sich ein signifikanter Anstieg der Konzentration der alkalischen Phosphatase im Verlauf von 2 Jahren. Der Mittelwert zum ZP I beträgt 2,48 $\mu\text{mol}/(\text{l} \cdot \text{s})$ (s = 0,6) zum ZP IV 3,76 $\mu\text{mol}/(\text{l} \cdot \text{s})$ (s = 0,7). In dieser Patientengruppe korreliert PTH mit der alkalischen Phosphatase (r = +0,5). Bei den Patienten mit rHuEPO- Substitution besteht weder im Verlauf von 2 Jahren noch über den gesamten Beobachtungszeitraum ein signifikanter Anstieg der mittleren Konzentration der alkalischen Phosphatase. Es zeigt sich unter rHuEPO- Substitution kein Zusammenhang zwischen der alkalischen Phosphatase und PTH.

Aussagen zur Ostase sind wegen der geringen Datenmenge nicht sicher zu treffen. In der Patientengruppe ohne rHuEPO-Substitution zeichnet sich eine negative Korrelation zu den Vitamin D₃- Derivaten (r = -0,4) und eine positive Korrelation zu Parathormon ab (r = 0,8). In der Gruppe mit rHuEPO- Substitution korreliert 25(OH)D₃ positiv mit der Ostase (r = 0,3). Weitere Unterschiede bzgl. der Korrelation der Parameter in Abhängigkeit von einer rHuEPO- Substitution bestehen nicht.

3.6 Einfluss der Therapie mit ACE- Hemmern

16 Patienten wurden über den gesamten Zeitraum mit ACE- Hemmern behandelt. 24 Patienten blieben über den Beobachtungszeitraum hinweg ohne Substitution. 10 Patienten erhielten zeitweilig, jedoch nicht über den gesamten Zeitraum ACE- Hemmer, so dass sie keiner der Gruppen zugeordnet werden konnten. Ungeachtet der Dosierung der ACE- Hemmer können folgende Unterschiede zur Vergleichsgruppe festgestellt werden:

Bei den Patienten mit ACE- Hemmern liegt ein geringerer Teil der erfassten 25(OH)D₃-Werte im Normbereich. Mittelwerte und Mediane sind zum überwiegenden Teil niedriger und zeigen starke Schwankungen im Beobachtungszeitraum. Eine tendenzielle Entwicklung besteht in beiden Gruppen nicht. Signifikante Unterschiede sind nicht vorhanden.

Die 1,25(OH)₂D₃- Konzentration liegt in beiden Gruppen zu über 2/3 unter der Norm, wie auch die Mittelwerte und Mediane. In beiden Gruppen zeigt sich ein kontinuierlicher Abfall der Konzentration. Bei den Patienten ohne ACE- Hemmer-Substitution ist dies signifikant.

In Abb. 20 sind die PTH- Konzentrationen beider Patientengruppen im Verlauf graphisch dargestellt. Es zeigt sich, dass sich ein annähernd gleich geringer Anteil (< 10%) der PTH- Konzentrationen im Normbereich befinden. Leicht erhöhte Werte finden sich häufiger in der Patientengruppe mit ACE- Hemmern, dagegen sind Konzentrationen über 30 pmol/l seltener. Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant. Die Mittelwerte der PTH- Konzentration unter ACE- Hemmern schwanken zwischen 17,5 pmol/l (s = 9,8) und 40,0 pmol/l (s = 26,7) und sind zum ZP I und II signifikant niedriger als die Mittelwerte der Patienten ohne ACE- Hemmer- Gabe. In dieser Patientengruppe liegen die Mittelwerte zwischen 29,2 pmol/l (s = 23,6) und 59,8 pmol/l (s = 49,0). Der Anstieg der mittleren PTH- Konzentration ist nur bei den Patienten mit ACE- Hemmern signifikant.

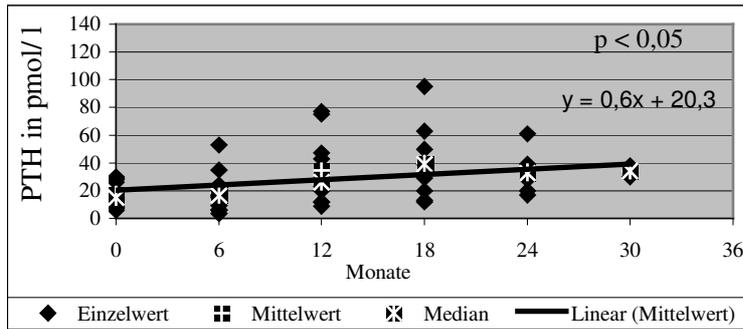


Abb.20a: PTH- Konzentration bei Pat. mit ACE- Hemmer- Therapie (n = 16)

Signifikanter Anstieg der mittleren PTH- Konzentration im Verlauf ($p < 0,05$)

Signifikant niedrigere Mittelwerte der PTH- Konzentration zum ZP I und ZP II

(0 bzw. 6 Monate) als bei Pat. ohne ACE- Hemmer ($p < 0,05$)

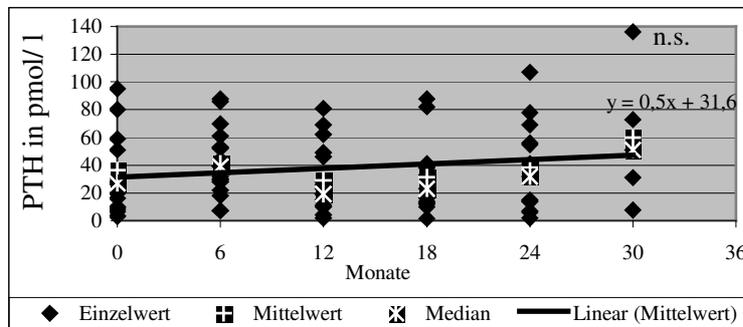


Abb.20b: PTH- Konzentration bei Pat. ohne ACE- Hemmer- Therapie (n = 24)

Keine signifikante Änderung des Mittelwertes im Verlauf

Signifikant höherer Mittelwert der PTH- Konzentration zum ZP I und ZP II

(0 bzw. 6 Monate) als bei Pat. mit ACE- Hemmern

Abb.20: PTH- Konzentration in Abhängigkeit einer ACE- Hemmer- Therapie.

Einzelparameter der Pat., Mittelwert und Median in 6-monatigen

Intervallen über einen Zeitraum von maximal 30 Monaten

Die Vitamin D₃- Derivaten korrelieren in beiden Gruppen nicht mit PTH.

Die Mittelwerte der Phosphat- Konzentration sind zum ZP II und IV signifikant niedriger bei den Patienten mit ACE- Hemmern. Nur zu diesen Zeitpunkten liegt die durchschnittliche Phosphat- Konzentration der Patienten mit ACE- Hemmern im Normbereich, sonst ist sie wie auch in der Vergleichsgruppe stets erhöht.

Die Phosphat- Konzentration korreliert mit Parathormon und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in beiden Gruppen gleich stark (P/PTH $r = +0,3$; P/ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ $r = -0,2$). Mit $25(\text{OH})\text{D}_3$ korreliert Phosphat nur in der Patientengruppe mit ACE- Hemmer- Substitution ($r = +0,2$).

Die Calcium- Konzentration zeigt im Verlauf keine signifikanten Unterschiede, korreliert aber im Gegensatz zu den Patienten ohne ACE- Hemmer unter der Therapie positiv mit den Vitamin D_3 - Derivaten ($r = 0,2$) und negativ mit Parathormon ($r = -0,3$). Der Mittelwert der alkalischen Phosphatase ist bei den Patienten mit ACE- Hemmern zu den ZP III bis VI signifikant höher als zum ZP I. Bei den Patienten ohne ACE-Hemmer-Therapie zeigt sich kein signifikanter Anstieg der mittleren Konzentration im Verlauf. Die alkalische Phosphatase korreliert unter ACE-Hemmern negativ mit Calcium ($r = -0,5$) und Phosphat ($r = -0,4$), nicht jedoch mit PTH oder den Vitamin D_3 - Derivaten. In der Gruppe ohne ACE- Hemmer- Gabe korreliert nur PTH mit der alkalischen Phosphatase ($r = 0,3$).

Der Verlauf der Ostase ist aufgrund der geringen Datenmengen nicht zu beurteilen. In der Gruppe mit ACE- Hemmern korrelieren die Vitamin D_3 - Derivate positiv mit der Ostase (bzgl. $25(\text{OH})\text{D}_3$ $r = 0,5$; bzgl. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ $r = 0,2$); in der Vergleichsgruppe korrelieren sie negativ mit der Ostase (bzgl. $25(\text{OH})\text{D}_3$ $r = -0,3$; bzgl. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ $r = -0,1$). Parathormon korreliert in der Patientengruppe mit ACE- Hemmern stärker positiv mit Ostase ($r = 0,8$) als in der Vergleichsgruppe ($r = 0,5$). Der Korrelationskoeffizient bzgl. Calcium und Ostase beträgt in beiden Gruppen $-0,2$. Phosphat korreliert mit Ostase in der Gruppe mit ACE- Hemmern nicht, in der Vergleichsgruppe lässt sich ein negativer Korrelationskoeffizient von $-0,3$ ermitteln.

3.7 Übersicht Ergebnisse

3.7.1 Verlauf der Parameter

Patientengruppe Laborparameter	Alle	Alfa- caldiol	Calcitriol	ohne Vit. D3	mit rHuEPO	ohne rHuEPO	DNP	GN	Sonstige	mit ACE- Hemmer	ohne ACE- Hemmer
25(OH)D ₃	–	↑	(↓)	(↑)	(↓)	(↑)	(↓)	(↓)	(↓)	–	–
1,25(OH) ₂ D ₃	↓	–	↓	↓	↓	(↓)	–	↓	↓	(↓)	↓
PTH	↑	(↑)	(↑)	(↑)	(↑)	(↑)	(↓)	↑	(↑)	↑	(↑)
Calcium	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Phosphat	↑	–	–	–	↑	(↓)	(↓)	↓	↑	–	–
alkalische Phosphatase	–	(↓)	(↑)	↑	–	↑	(↑)	(↑)	(↑)	↑	–

↓ signifikante Abnahme der mittleren Konzentration über den jeweils beurteilten Zeitraum (p< 0,05)

↑ signifikanter Anstieg der mittleren Konzentration über den jeweils beurteilten Zeitraum (p< 0,05)

(↑) / (↓) Tendenz bzgl. Anstieg oder Abfall zeigt sich; die Änderung ist jedoch nicht signifikant

– keine Änderung

3.7.2 Korrelation der Parameter

Pat.gruppen Korrel. Parameter	Alle	Pat. < 40 Jahre	Alfa- calcidol	Calcitriol	ohne Vit. D3	DNP	GN	Sonst.	mit rHuEPO	ohne rHuEPO	mit ACE- Hemmer	ohne ACE- Hemmer
25(OH)D ₃ / 1,25(OH) ₂ D ₃	–	POS.	–	–	POS.	–	–	–	–	–	–	POS.
25(OH)D ₃ / PTH	–	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	–	NEG.	–	–	NEG.	–	–
1,25(OH) ₂ D ₃ / PTH	–	NEG.	–	–	–	POS.	NEG.	–	–	NEG.	–	–
Vit D ₃ / Ca	–	–	–	POS.	–	–	POS.	–	–	–	POS.	–
Vit D ₃ / P	–	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	NEG.	–	–	–	–	NEG.	NEG.
PTH / Ca	–	–	NEG.	–	NEG.	NEG.	–	–	–	NEG.	–	–
PTH / P	–	POS.	POS.	POS.	–	–	POS.	–	–	POS.	POS.	POS.
Ostase / Vit D ₃	–	/	/	/	/	POS.	POS.	–	POS.	NEG.	POS.	NEG.
Ostase / PTH	POS.	/	/	/	/	POS.	POS.	POS.	–	POS.	POS.	POS.
Ostase / Ca	–	/	/	/	/	NEG.	NEG.	–	–	–	NEG.	NEG.
Ostase / P	–	/	/	/	/	–	NEG.	–	–	–	–	NEG.
AP / Vit D ₃	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
AP / PTH	POS.	POS.	POS.	–	–	–	POS.	–	–	POS.	–	POS.
AP / Ca	NEG.	–	–	NEG.	NEG.	–	NEG.	–	–	–	NEG.	–
AP / P	NEG.	–	–	–	–	–	NEG.	–	–	–	NEG.	–

In der ersten Spalte sind die Parameter- Paare aufgeführt, bei welchen jeweils die Korrelation berechnet wurde.

Die nächsten Spalten entsprechen den jeweils untersuchten Patientengruppen.

POS./ NEG. positive / negative Korrelation der Parameter

POS. / NEG. signifikante Korrelation

– keine Korrelation

/ nicht untersucht

4. Diskussion

4.1 Gesamtpatientengut

Wie aufgrund der Pathophysiologie der renalen Osteopathie zu erwarten, liegen erniedrigte Konzentrationen von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und entsprechend erhöhte Konzentrationen von PTH im Patientenkollektiv vor. Obwohl alle Patienten Vitamin D_3 - Präparate substituiert bekamen, zeigt sich im Verlauf ein signifikanter Abfall der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration und ein signifikanter Anstieg der PTH- Konzentration. Mögliche Erklärungen für diese Konstellation wären: 1. eine zu niedrige Dosierung der aktiven Vitamin D_3 - Präparate und 2. ein unzureichendes Ansprechen und beginnende Autonomie der Nebenschilddrüse. Es ist bekannt, dass sich infolge eines länger bestehendem sekundären Hyperparathyreoidismus eine Hyperplasie der Nebenschilddrüse mit Abnahme der Zahl an Calcium- und Calcitriolrezeptoren und damit eine Resistenz gegenüber $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ entwickelt [15,18,30]. Zum 3. kommt eine direkte Stimulation der Nebenschilddrüse durch erhöhte Phosphatkonzentrationen und durch die Urämie bedingte metabolische Azidose als Ursache in Frage [15,30,44]. Bei den hier untersuchten Patienten liegen 2/3 der gemessenen Phosphatkonzentrationen über der Norm und es finden sich bei den Patienten mit einem Alter unter 40 Jahre eine positive Korrelation zwischen PTH und Phosphat. Die Ausprägung der Azidose ist nicht untersucht worden.

Die Konzentration von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ist im Wesentlichen von den verbleibenden funktionstüchtigen Zellen der Nieren abhängig. Daneben ist die 1α - Hydroxylierung wiederum von einer Reihe extrarenaler Faktoren, wie der PTH- Konzentration und damit der Aktivität der Nebenschilddrüse, der Calcium- und Phosphatkonzentration und der Substratmenge ($25(\text{OH})\text{D}_3$) abhängig [29,30,36]. Die Abhängigkeit der Synthese von der Substratmenge sollte sich in einer positiven Korrelation zwischen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und $25(\text{OH})\text{D}_3$ zeigen, was lediglich bei den Patienten < 40 Jahren nachzuweisen ist; im gesamten Patientenkollektiv zeigt sich diesbezüglich kein Zusammenhang. Daraus lässt sich schließen, dass die endogene Synthese wahrscheinlich erschöpft ist. Der Verlauf der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - und PTH- Konzentration ist pathophysiologisch mit der Ausbildung eines sekundären Hyperparathyreoidismus und einer renalen Osteopathie vereinbar. Aussagen zur Ausprägung der Knochenveränderung lassen sich jedoch nur in Zusammenschau mit weiteren Faktoren treffen [34]. Kokot et al. beurteilen die alleinige

Bestimmung der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration mit geringem diagnostischen Wert in Hinblick auf den Knochenstoffwechsel [34]. Die Höhe der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration gibt zunächst nur Auskunft über die Restfunktion der Nieren und sollte bei Erniedrigung Anlass zur Substitution geben. Allgemein wird die Substitution von aktiven Vitamin D_3 - Präparaten schon im Prä- Dialyse- Stadium einer Niereninsuffizienz empfohlen, um die Homöostase so lang wie möglich aufrecht zu erhalten [16,30,47]. In welchem Stadium der Niereninsuffizienz bei den hier untersuchten Patienten die Substitution begonnen wurde, ist aus den vorliegenden Patientenunterlagen nicht zu entnehmen.

Die $25(\text{OH})\text{D}_3$ - Konzentration liegt bei $2/3$ der untersuchten Patienten im unteren Normbereich ($< 50 \text{ nmol/l}$) und ist daher nicht als befriedigend zu werten. Die $25(\text{OH})\text{D}_3$ - Konzentration ist ein Marker für die Vitamin D_3 - Versorgung [19,26]. Bei unzureichender UV- Bestrahlung, z.B. im Winterhalbjahr, kann die Konzentration erniedrigt sein, so dass bereits der gesunde Mensch auf die orale Zufuhr angewiesen ist [29,36]. Bosselmann et al. konnten eine Steigerung der $25(\text{OH})\text{D}_3$ - Konzentration auf 124 nmol/l bei Dialysepatienten durch eine Gabe von 1400 IE Vitamin D_3 täglich erreichen [4,52,53]. Holick et al. gelang neben dem Anstieg der $25(\text{OH})\text{D}_3$ - Konzentration ein Abfall der PTH- Konzentration durch eine wöchentliche Gabe von 50.000 IE Vitamin D_3 [26]. Demnach ist bei den hier untersuchten Patienten eine Unterversorgung mit Vitamin D_3 anzunehmen. Der Basisversorgung mit Vitamin D_3 wird unabhängig von der Gabe aktiver, 1α - hydroxylierter Vitamin D_3 - Metaboliten sowohl ein positiver Effekt auf die Verhinderung des Fortschreitens des sekundären Hyperparathyreoidismus zugeschrieben als auch eine Verbesserung des Knochenstoffwechsel, da $25(\text{OH})\text{D}_3$ auf Knochenebene in das mineralisierend wirkende $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ metabolisiert wird und dieser Weg auch bei urämischen Patienten noch zu über 50% aktiv ist [19,29,31,52]. Ghazali et al. bezeichnen eine niedrige $25(\text{OH})\text{D}_3$ - Konzentration als einen Hauptrisikofaktor für die Entwicklung des Hyperparathyreoidismus und das Auftreten von Looser- Zonen im Knochen [19]. Die regelmäßige Kontrolle des $25(\text{OH})\text{D}_3$ - Spiegels und eine entsprechende Substitution von Vitamin D_3 noch vor einem Therapiebeginn mit aktiven Vitamin D_3 - Präparaten erscheint sinnvoll und wird empfohlen [19,30]. Konkrete Rückschlüsse von der $25(\text{OH})\text{D}_3$ - Konzentration auf den Knochenstoffwechsel lassen sich jedoch nicht ziehen.

Die zu erwartenden Zusammenhänge zwischen den Konzentrationen der Vitamin D₃-Derivate und PTH können bei den untersuchten Patienten mittels Korrelationsberechnung nicht aufgezeigt werden. Lediglich bei den Patienten mit einem Alter < 40 Jahre ergibt sich, wie auch bei den Untersuchungen von Ghazali et al., ein gegenläufiger Zusammenhang zwischen 25(OH)D₃ und PTH, weshalb Ghazali et al. einen direkten Effekt von 25(OH)D₃ auf die Nebenschilddrüse vermuten [19].

Durch die Substitution aktiver Vitamin D₃- Präparate wird der pathophysiologische Zusammenhang zwischen niedriger 1,25(OH)₂D₃- Konzentration und steigender PTH-Konzentration beeinflusst. Aber auch der gewünschte Effekt der Vitamin D₃-Substitution, nämlich die Suppression der Nebenschilddrüse und damit Senkung bzw. Verhinderung eines weiteren Anstieg der PTH- Konzentrationen, zeigt sich bei dem untersuchten Patienten nicht. Möglicherweise ließ sich der zeitliche Zusammenhang von Ursache und Wirkung nicht berücksichtigen. Zu einer erheblichen Verfälschung der Korrelation würde eine beginnende Autonomie der Nebenschilddrüse schon bei wenigen Patienten mit entsprechend unzureichendem Ansprechen auf die Vitamin D₃-Substitution führen. Bei einer von der 1,25(OH)₂D₃- Konzentration unabhängigen Wirkung der aktiven Vitamin D₃- Präparate wäre ebenfalls keine Korrelation zu erwarten [6,16]. Für eine Abschätzung des Ausmaßes eines sekundären Hyperparathyreoidismus ist die Konzentration an PTH am aussagekräftigsten [30].

Die Tatsache, dass sich bei den Patienten unter 40 Jahre Zusammenhänge zwischen den Vitamin D₃- Metaboliten und der PTH- Konzentration aufzeigen, während im Gesamtpatientengut der Korrelationskoeffizient annähernd Null ist, könnte für Inhomogenitäten im Gesamtpatientengut mit unterschiedlich ausgeprägten Einflussfaktoren sprechen. Beispielsweise wurde eine unterschiedliche Krankheitsdauer mit entsprechend fortgeschrittenem Hyperparathyreoidismus bei den Untersuchungen nicht berücksichtigt. Ebenso spielt die Compliance der Patienten bzgl. der Einnahme der Vitamin D₃- Präparate eine große Rolle. Eine zuverlässige orale Therapie ist gerade bei Dialyse- Patienten mit einer Vielzahl erforderlicher Medikamente sehr schwer möglich [13]. Stark schwankende Werte der 1,25(OH)₂D₃- Konzentration können aus unterschiedlichen Blutentnahmezeitpunkten im Verhältnis zum Einnahmezeitpunkt resultieren.

Die alkalische Phosphatase ist bei Ausschluss von Lebererkrankungen zusammen mit PTH ein ausreichender Parameter zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels [9,53].

Bei 72 % der untersuchten Patienten ist die alkalische Phosphatase auf das 10-fache der Norm erhöht und deutet damit auf gesteigerte Knochenumbauprozesse mit vermehrter Osteoblastenaktivität hin. Die mittleren Konzentrationen der Ostase und der alkalischen Phosphatase bleiben bei den untersuchten Patienten im Verlauf nahezu unverändert. Die wie von Coen et al. beschriebene starke Korrelation zwischen der alkalischen Phosphatase und der PTH- Konzentration zeigt sich bei den hier untersuchten Patienten nicht in dem Maße [9]. Eine stärkere, wenn auch in Bezug auf vergleichbare Studien nicht so starke Korrelation, besteht zwischen PTH und Ostase. Diese Korrelationen entsprechen denen einer high turnover- Osteopathie. Um nun von der Vitamin D₃- Serumkonzentration auf den Knochenstoffwechsel zu schließen, ist die Beziehung zwischen Vitamin D₃- und Ostase- Konzentration von Interesse. Auffällig ist, dass bei den Patienten bis einschließlich 60. Lebensjahr eine negative Korrelation zwischen den Vitamin D₃ und Ostase besteht, während bei den Patienten mit einem Alter > 60 Jahre eine positive Korrelation vorliegt. Da sich diese Zusammenhänge aber nicht zwischen der Konzentration der alkalischen Phosphatase und des Vitamin D₃ aufzeigen, ist am ehesten von einer Verfälschung, z.B. durch die geringe Datenmenge, auszugehen. Zu erwarten wäre ein Anstieg der Ostase mit steigender Vitamin D₃- Serumkonzentration, da Vitamin D₃ die Osteoblasten direkt aktiviert. Da die Aktivität der Ostase ganz entscheidend von der Konzentration des Parathormons abhängig ist, muss diese zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels herangezogen werden. PTH und Ostase korrelieren in hohem Maße miteinander und geben Auskunft über das Vorliegen einer high turnover- oder low turnover- Osteopathie [9]. Eine adyname Knochenerkrankung, einhergehend mit niedrigen Ostase- und PTH- Konzentrationen, kann sich auch unter der Therapie mit aktiven Vitamin D₃- Metaboliten und entsprechend normwertigen Vitamin D₃- Konzentrationen entwickeln [21]. Die Konstellation der Konzentrationen von Ostase und Vitamin D₃ bei den jungen Patienten mit niedrigen Vitamin D₃- Konzentrationen bei hohen Ostase- Konzentrationen lässt sich als Folge eines sekundären Hyperparathyreoidismus mit high turnover- Osteopathie erklären. Allein durch Bestimmung der Serumkonzentrationen von 1,25(OH)₂D₃ und 25(OH)D₃ können keine verlässlichen Aussagen zum Knochenstoffwechsel getroffen werden.

Während des gesamten Beobachtungszeitraumes zeigt sich keine signifikante Änderungen der Calcium- Konzentration im Serum. Die Calciumkonzentration unterliegt komplexen Regulationsmechanismen und Einflüssen, so dass der hohe Anteil

der im Normbereich liegenden Werte (84%) nur zum Teil auf die Vitamin D₃-Substitution zurückzuführen ist. Die Indikation zur Therapie mit aktiven Vitamin D₃-Präparaten wird u.a. auch nach der Höhe des Serumcalciumspiegels gestellt. Bei den hier untersuchten Patienten erfolgten Änderungen der Dosierungen der Vitamin D₃-Präparate in 6-monatigen Abständen. In kürzeren Intervallen kann die Calcium-Konzentration auch durch Regulation der orale Calcium- Zufuhr und dem Gehalt an Calcium im Dialysat korrigiert werden. Bei den hier untersuchten Patienten blieb die Dialysatcalciumkonzentration während des Beobachtungszeitraumes konstant bei 1,75 mmol/l. Es ist daher davon auszugehen, dass die externe Zufuhr von Calcium einen wesentlichen Beitrag an der Aufrechterhaltung der Calciumkonzentration leistet. Auch Parathormon hat durch Steigerung der Calcium- Konzentration einen Einfluss. Zusammenhänge zwischen Calcium und Vitamin D₃ bzw. PTH zeigen sich bei den Korrelationsberechnungen nicht, was das Confounding, also die Vermischung verschiedener Faktoren, nochmals nahe legt.

Auch auf die Phosphat- Konzentration haben unterschiedliche Faktoren Einfluss. Nur ein Drittel der ermittelten Werte liegen im Normbereich. Die erhöhten Konzentrationen sind vor allem Folge der verminderten renalen Ausscheidung. Zusätzlich erfolgt eine gesteigerte Phosphatfreisetzung aus dem Knochen aufgrund der durch Parathormon vermittelten, die Calcium- Homöostase aufrechterhaltenden gesteigerten Knochenresorption. Bei allen Patienten wurde der Phosphaterhöhung durch Phosphatbinder in Kombination mit phosphatarmer Diät entgegengewirkt. Trotzdem steigt im Verlauf die mittlere Phosphat- Konzentration aller Patienten signifikant an.

4.2 Alfalcidol versus Calcitriol

Die 25(OH)D₃- Konzentration zeigt im Verlauf keine signifikanten Unterschiede bei den Patienten mit Substitution aktiver Vitamin D₃- Präparate im Gegensatz zu den Patienten ohne Substitution. Da bei den vorliegenden Daten eine Abhängigkeit der 25(OH)D₃- Konzentration von der Gabe aktiver Vitamin D₃- Präparate nicht nachzuweisen ist, ist die Bestimmung der 25(OH)D₃- Konzentration offenbar kein geeigneter Parameter zur Beurteilung der Therapie. Dass die 25(OH)D₃- Konzentration hauptsächlich durch die Aufnahme von Cholecalciferol (Vitamin D₃) gesteigert wird, wurde in einigen Studien gezeigt [4,26,53]. Sogar eine Abnahme der 25(OH)D₃- Konzentration unter langzeitiger Substitution von Calcitriol wurde beschrieben und durch eine gesteigerte metabolische Clearance begründet [22]. In der vorliegenden Studie steigt bei den Patienten mit Alfalcidol- Gabe der Mittelwert der 25(OH)D₃- Konzentration signifikant an, der prozentuale Anteil der Patienten mit Konzentrationen im Normbereich ist aber mit > 60% im Verlauf von 1,5 Jahren nicht anders als in den beiden anderen Gruppen. Ebenso befinden sich die Mittelwerte zum größten Teil in allen drei Gruppen zwischen 20 und 40 nmol/l. Möglicherweise wirkt sich der jahreszeitliche Effekt, nämlich die gesteigerte endogene Synthese im Sommer, bei den Patienten unter Alfalcidol- Substitution gerade zum ZP IV stärker aus, woraus bei allen Patienten dieser Gruppe ein Anstieg der Konzentration resultieren könnte. Der höhere Mittelwert könnte aber auch Folge der geringen Datenmenge in dieser Patientengruppe zum ZP IV sein.

Bei der Beurteilung der 1,25(OH)₂D₃- Konzentration stellt sich die Frage, warum unter Calcitriol- Substitution die Konzentration abfällt. Anhand der verfügbaren Daten kann kein Zusammenhang zwischen der 1,25(OH)₂D₃- Konzentration und der Dosierung von Calcitriol festgestellt werden. Die durchschnittliche Konzentrationsänderung ist unter den zu vergleichenden Dosierungen (0,5 bzw. 1 µg/ Woche) gleich. Zwar sind unter höherer Dosierung bei einigen Patienten auch höhere 1,25(OH)₂D₃- Konzentrationen zu verzeichnen, gleichzeitig fällt bei anderen Patienten die Konzentration stärker ab. Die pharmakokinetische Halbwertszeit des Calcitriols beträgt 5-30 Stunden [11,43]. Spitzenkonzentrationen von 1,25(OH)₂D₃ werden je nach Angaben 3-6 bzw. 4-8 Stunden nach Applikation von Calcitriol erreicht [25,38]. Dies bedeutet, dass bereits wenige Stunden nach Calcitriol- Substitution die 1,25(OH)₂D₃- Konzentration wieder

auf die Ausgangswerte absinkt. In der Studie von Levine et al. ist dies innerhalb von 24 Stunden eingetreten [38]. Eine Konzentrationszunahme ergibt sich demnach nur, wenn Calcitriol häufiger und in höherer Dosierung verabreicht. Gleichzeitig kommt es jedoch zu einem gesteigerten Abbau von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ nach Applikation hoher Dosen von Calcitriol. Die Wirkdauer von Calcitriol wird unterschiedlich angegeben. Sie beträgt zwischen 3-5 bzw. 1-10 Tage [11,25]. Calcitriol entfaltet unabhängig vom Plasmaspiegel seine Wirkungen, so dass höhere Konzentrationen nicht notwendig sind und man anhand der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration den Therapieerfolg nicht abschätzen kann.

Unter Alfacalcidol- Substitution liegen über 90% der erfassten $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Werte unter der Norm. Ein Anstieg der Konzentration ist unter Substitution nicht zu verzeichnen. Brandi et al. fanden nur einen geringfügigen Anstieg der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration unter intravenöser Alfacalcidol- Therapie [5]. Koskimies et al. verzeichneten keinen Anstieg der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration unter Alfacalcidol- Gabe [35]. Bei der Substitution von Alfacalcidol wird der Spitzenspiegel von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 12 Stunden nach oraler bzw. 2-3 Stunden nach intravenöser Verabreichung erreicht [37,45]. Die Wirkdauer (pharmakodynamische Halbwertszeit) ist wesentlich länger und beträgt 3-10 Tagen [11]. Somit ist von einem therapeutischen Ansprechen unabhängig von der Serumkonzentration auszugehen. Eine Suppression der Nebenschilddrüse trotz niedriger $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentrationen unter der Therapie mit Alfacalcidol wurde in einigen Studien beschrieben [5,35]. Bemerkenswert ist, dass trotz der niedrigeren $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentrationen unter Alfacalcidol die Suppression der Nebenschilddrüse ausgeprägter ist als unter der Therapie mit Calcitriol. Brandi et al. fanden eine gleichermaßen ausgeprägte Senkung des PTH- Spiegels nach Gabe von Alfacalcidol bzw. Calcitriol, und dies obwohl auch hier die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration nach Alfacalcidol- Gabe niedriger war [6]. Sie postulierten bereits für Alfacalcidol eine von der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Serumkonzentration unabhängige Wirkung. Bei den hier untersuchten Patienten mit Alfacalcidol- Substitution zeigt sich kein Zusammenhang zwischen der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - und der PTH- Konzentration, was die Vermutung der unabhängigen Wirkung bekräftigt. Alfacalcidol scheint sich im Knochen anzureichern und beeinflusst damit den Knochenstoffwechsel länger. Möglicherweise erfolgt ebenfalls eine Anreicherung in der Nebenschilddrüse [16].

Die Einstellung der Vitamin D₃- Dosierung erfolgt häufig nach der Calcium-Konzentration, wobei eine Normocalcämie das Ziel ist. Diesbezüglich kann man bei beiden Präparaten, trotz niedriger 1,25(OH)₂D₃- Konzentrationen, von einer suffizienten Therapie sprechen, da bei den untersuchten Patienten der weitaus größte Teil normwertige Calcium- Konzentrationen aufweist. Allerdings ist dieser Erfolg nicht allein der Vitamin D₃- Therapie zuzuschreiben, sondern auch den kurzfristig regulierenden Maßnahmen wie der orale Calciumzufuhr. Den Korrelationskoeffizienten zufolge besteht unter Calcitriol- Substitution der stärkste Zusammenhang zwischen 1,25(OH)₂D₃ und Calcium.

Bezüglich der Phosphat- Konzentrationen finden sich im Verlauf keine Unterschiede in Abhängigkeit von dem verabreichten Vitamin D₃- Präparat. Die Phosphat-Konzentration ist bei den untersuchten Patientengruppen durchschnittlich gleichermaßen erhöht. Jedoch zeigt sich bei den Patienten mit Vitamin D₃- Substitution ein Zusammenhang zwischen der Phosphatkonzentration und Parathormon, was sich in der Vergleichsgruppe nicht nachweisen lässt. Als Ursache wäre z.B. denkbar, dass bei den Patienten ohne Vitamin D₃- Substitution die Phosphatkonzentration noch keinen ausgeprägten stimulierenden Effekt auf die Nebenschilddrüse ausübt, dadurch der sekundären Hyperparathyreoidismus nicht so stark ausgeprägt ist und somit eine Vitamin D₃- Substitution nicht notwendig macht. Hingegen zeigte sich in allen drei Gruppen eine negative, bei den Patienten mit Calcitriol- Substitution signifikante Korrelation zwischen Phosphat- Konzentration und 1,25(OH)₂D₃- Konzentration. Pathophysiologisch wäre dies zum Einen durch eine noch funktionierende Hemmung der 1 α - Hydroxylase aufgrund einer erhöhten Phosphat- Konzentration und folgender Verminderung der 1,25(OH)₂D₃- Konzentration erklärbar. Zum Anderen wäre eine mit niedrigen 1,25(OH)₂D₃- Konzentrationen einhergehende fortgeschrittene Niereninsuffizienz und folglich verminderter Hemmung der Parathormon-Ausschüttung und vermehrter Phosphatfreisetzung aus dem Knochen bei gleichzeitiger verminderter Phosphatexkretion denkbar.

4.3 Dosierung von Vitamin D₃- Präparaten

Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patienten lässt sich kein Zusammenhang zwischen der Dosierung der Vitamin D₃- Präparate und den Konzentrationen der Vitamin D₃- Derivate nachweisen. Mögliche Ursachen sind sowohl in der unregelmäßigen Medikamenteneinnahme infolge mangelnder Patientencompliance, als auch in unterschiedlichen Einnahmezeitpunkte und Blutentnahmezeitpunkten zu suchen. Die Vermutung, dass die genannten Faktoren zur Verfälschung der Korrelation führen, wird durch das Ergebnis einer Studie von Brandi et al. verstärkt. In dieser Studie fand sich eine Korrelation zwischen Dosierung von Alfacalcidol und der 1,25(OH)₂D₃- Konzentration, wobei Alfacalcidol intravenös zu definierten Zeitpunkten verabreicht wurde [5].

In vielen Studien wurden die Vitamin D₃- Präparate anhand des Parathormon- Spiegels dosiert. Koskimies und Ala- Houhala konnten die PTH- Konzentration durch eine jeweils wöchentlich der Konzentration angepassten Alfacalcidol- Dosis auf weniger als 50% der Ausgangswerte innerhalb von 6 Monaten senken. Dabei stiegen die Serumkonzentrationen von 1,25(OH)₂D₃ und 25(OH)D₃ nicht an [35]. Eine wie in vorangegangenen Studien gezeigte, mit höherer Dosierung der aktiven Vitamin D₃- Präparaten einhergehenden verstärkten Suppression des sekundären Hyperparathyreoidismus, zeigt sich in der hier vorliegenden Arbeit nicht [33]. Mögliche Einflussfaktoren wären z.B. Phosphatretenion mit entsprechender Stimulation der Nebenschilddrüse oder aber die Entwicklung einer Autonomie.

4.4 Diabetische Nephropathie versus Glomerulonephritis

Bei Patienten mit DNP sind niedrigere Serumkonzentrationen von $25(\text{OH})\text{D}_3$ und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ als bei Patienten mit Glomerulonephritiden oder anderen Ursachen der Niereninsuffizienz festzustellen. Die $25(\text{OH})\text{D}_3$ -Konzentration fällt bei diesen Patienten deutlich im Verlauf ab. Die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration bleibt annähernd gleich. Auffallend ist, dass PTH trotz niedriger Vitamin D_3 -Konzentrationen erheblich niedriger ist als in den beiden Vergleichsgruppen. Lediglich 4% aller erfassten PTH-Werte liegen über einer Konzentration von 30 pmol/l. Niedrige PTH-Konzentrationen finden sich einerseits im Frühstadium der renalen Osteopathie, andererseits bei einer adynamen Osteopathie. Die stark erniedrigte Serumkonzentration von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ spricht eher gegen ein frühes Krankheitsstadium. Es wurde in vielen Untersuchungen gezeigt, dass Patienten mit DNP eher dazu neigen, eine adynamische Osteopathie zu entwickeln, wobei nicht nur der Diabetes mellitus per se sondern auch eine höhere Lebenserwartung und damit längere Dialysepflichtigkeit eine Rolle spielen [10,14,46,49,53]. Ebenso wurde die Konstellation mit niedrigen PTH-Konzentrationen und adynamischer Knochenerkrankung bei Diabetikern bereits in vielen Studien beschrieben [2,56,57]. Sugimoto et al. konnten bei der Untersuchung von kultivierten bovinen Zellen der Nebenschilddrüse eine Suppression der PTH-Sekretion durch hohe Glucosekonzentrationen oder Insulinmangel nachweisen [56]. Die Pathogenese ist dabei aufgrund der Vielzahl der Einflussfaktoren noch nicht vollständig geklärt. Ursächlich wird einerseits eine verminderte PTH-Ausschüttung bei Hyperglycämie diskutiert [46,56,58]. Andererseits wird eine direkte Minderung der Osteoblastenaktivität durch einen Insulinmangel diskutiert [49]. Vincenti et al. vermuten aufgrund fehlender Korrelation zwischen PTH und alkalischer Phosphatase bzw. zwischen PTH und einem aus radiologischen Untersuchungen hervorgehendem bone scan score ein vermindertes Ansprechen des Knochens auf PTH bei Diabetikern [58].

Allerdings können auch bei Diabetikern die Vitamin D_3 -Konzentrationen im Serum keine Informationen über den sekundären Hyperparathyreoidismus und den Knochenstoffwechsel liefern, insbesondere da die direkte Wirkung der diabetischen Stoffwechsellage auf die Nebenschilddrüse nicht von der Hand zu weisen ist [56]. Die die PTH-Sekretion stimulierenden Faktoren wie niedrige $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration, niedrige Calcium- bzw. hohe Phosphatkonzentration sind nicht geringer ausgeprägt als in den anderen Patientengruppen.

Bei den Patienten mit GN findet sich ein signifikanter Abfall der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Konzentration und ein signifikanter Anstieg der PTH- Konzentration im Verlauf. In dieser Patientengruppe ist Parathormon am stärksten erhöht. Die pathophysiologischen Zusammenhänge zeigen sich in den Ergebnissen der Korrelationsberechnung. Möglicherweise verursacht die Glomerulonephritis ein schnelleres Fortschreiten der Insuffizienz hormoneller Nierenfunktionen. Bei den Untersuchungen von Vincenti et al. konnte eine Abhängigkeit der PTH- Konzentration von der Krankheitsdauer nicht nachgewiesen werden [58]. Auffallend ist zudem, dass die Phosphatkonzentration bei den Patienten mit GN im Verlauf signifikant abnimmt und nicht wie zu erwarten ansteigt. Dies kann nicht ausschließlich durch schnelle Krankheitsprogression begründet werden; möglicherweise ist ein Einfluss durch unterschiedlichen Einsatz von Phosphatbindern anzunehmen.

4.5 Therapie mit rHuEPO

In zahlreichen Studien konnte eine deutliche Verbesserung der renalen Anämie durch Gabe aktiver Vitamin D_3 - Präparate gezeigt werden [1,3,20,39]. Es ist jedoch unbekannt, ob der Effekt durch das Vitamin D_3 selbst oder durch die Suppression der Nebenschilddrüse hervorgerufen wird.

Bei den hier untersuchten Patienten zeigt sich, dass die mittlere PTH- Konzentration unter rHuEPO- Therapie signifikant niedriger ist als bei den Patienten ohne rHuEPO- Substitution. Die niedrigere PTH- Konzentration wird dabei trotz signifikant abfallender $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration und höherer Phosphatkonzentration erreicht. Zudem zeigt sich bei den Patienten, die kein rHuEPO erhielten ein nicht linearer Zusammenhang zwischen PTH und Vitamin D_3 . Möglicherweise besteht grundsätzlich kein linearer Zusammenhang dieser Parameter bei niereninsuffizienten Patienten. Da bei den Patienten mit rHuEPO- Substitution die PTH- und Vitamin D_3 - Konzentration in keiner Weise korrelieren, wird die Vermutung, dass die rHuEPO- Substitution in die Wechselbeziehung eingreift, bekräftigt. Unter rHuEPO- Substitution ist ebenso keine Korrelation zwischen PTH und der alkalischen Phosphatase bzw. Ostase nachzuweisen. Eine höhere Dosierung der aktiven Vitamin D_3 - Präparate als mögliche Ursache kann ausgeschlossen werden. Somit stellt sich die Frage, ob nicht auch ein umgekehrter

Effekt im Sinne einer verstärkten Suppression der Nebenschilddrüse bei gleichzeitiger Gabe von Vitamin D₃- Präparaten und rHuEPO besteht.

4.6 Therapie mit ACE- Hemmern

Die Mittelwerte der PTH- Konzentration sind unter ACE- Hemmer- Substitution zum Teil signifikant niedriger als bei Patienten ohne ACE- Hemmer. Außerdem finden sich seltener Konzentrationen über 30 pmol/l. Dass der Mittelwert im Verlauf ansteigt, könnte allein durch die geringe Datenmenge am Studienende bedingt sein. Daneben können Vermutungen angestellt werden, dass ACE- Hemmer auf alle Organe antiproliferativ wirken. Die antiproliferative Wirkung auf Myokard und Gefäße ist seit langem bekannt und ergibt sich aus der Hemmung der durch Angiotensin II und Aldosteron vermittelten gesteigerten Kollagensynthese [7,28,48]. Eine derartige Wirkung auf die Nebenschilddrüse ist bislang offenbar nicht erforscht.

Auch die Phosphat-Konzentration ist durchschnittlich unter ACE- Hemmern niedriger als bei Patienten ohne ACE- Hemmer. Dies könnte genauso die Ursache für geringer erhöhte PTH- Werte sein. Die Korrelation zwischen Phosphat und PTH ist mit oder ohne ACE- Hemmer gleichermaßen ausgeprägt.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage zur Aussagekraft von $25(\text{OH})\text{D}_3$ und $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ in Hinblick auf die Diagnostik der renalen Osteopathie und der therapeutischen Substitution aktiver Vitamin D_3 - Präparate. Hierzu wurden die Serumkonzentrationen von $25(\text{OH})\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, PTH, Ca, P, AP und Ostase sowie die Medikation mit Alfacalcidol, Calcitriol, rHuEPO und ACE- Hemmern von 50 dialysepflichtigen Patienten in 6-monatigen Abständen erhoben und über einen Zeitraum von maximal 3 Jahren ausgewertet.

Im gesamten Patientenkollektiv zeigt sich trotz Vitamin D_3 - Substitution ein signifikanter Abfall der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration und ein signifikanter Anstieg der PTH- Konzentration. Als Ursache hierfür sind anzunehmen: 1. eine unzureichende Dosierung der Vitamin D_3 - Präparate, 2. eine zunehmende Autonomie der Nebenschilddrüse und 3. ein übermäßiger Einfluss von Faktoren, welche die Nebenschilddrüse direkt stimulieren, wie Hypocalcämie oder Hyperphosphatämie. Die $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration ist zunächst nur ein Maß für das verbleibende funktionstüchtige Nierengewebe und lässt ohne Bestimmung weitere Faktoren keine Aussagen zum Knochenstoffwechsel zu. Die $25(\text{OH})\text{D}_3$ - Konzentration stellt sich klar als Marker für die Vitamin D_3 - Versorgung dar und liegt bei den Patienten durchschnittlich im suboptimalen Bereich. Die Serumkonzentration von PTH korreliert in hohem Maße mit der alkalischen Phosphatase bzw. der Ostase, woraus sich die in vielen Studien bewiesene hohe Aussagekraft zum Knochenstoffwechsel durch gleichzeitige Bestimmung von PTH und alkalischer Phosphatase bzw. Ostase ergibt.

Im Vergleich der Patientengruppen mit Alfacalcidol- oder Calcitriol- Gabe fällt der signifikante Abfall der $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration unter Calcitriol auf, wobei nur Vermutungen zur Ursache aufgeführt werden können. Des Weiteren lässt sich eine stärkere Suppression der Nebenschilddrüse bei den Patienten mit Alfacalcidol trotz niedriger $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - Konzentration nachweisen.

Anhand der Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Literatur lässt sich postulieren, dass die halbjährliche Bestimmung der Serumkonzentrationen der Vitamin D_3 - Derivate zur Therapieeinstellung mit aktiven Vitamin D_3 - Präparaten wenig sinnvoll ist. Dafür gibt es folgende Gründe: Erstens steigen selbst unter hoher Dosierung die Serumkonzentrationen nur geringfügig an. Zweitens sind bereits gute Therapieerfolge trotz niedriger Konzentrationen nachvollziehbar, was einen von der Serumkonzentration

unabhängigen Effekt der Vitamin D₃- Metabolite vermuten lässt. Allgemein anerkannte Therapieschemata richten sich nach der Parathormon- Konzentration und in kürzeren Abständen nach der Calciumkonzentration. Vorrangig sollte die gemeinsame Bestimmung von PTH und alkalischer Phosphatase bzw. Ostase zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels herangezogen werden. Vergleichende Studien zur Aussagekraft der Serumkonzentration von 1,25(OH)₂D₃ finden sich nicht. Unabhängig davon sollte jedoch die Basisversorgung mit Vitamin D₃ durch die Bestimmung der 25(OH)D₃- Konzentration vor Therapiebeginn mit aktiven Vitamin D₃- Präparaten überprüft werden.

Eine weitere Aufgabenstellung der vorliegenden Arbeit ist die Suche nach Unterschieden im Knochenstoffwechsel in Abhängigkeit von der Ursache der Niereninsuffizienz. Zu diesem Zweck wurden die Daten von Patienten mit DNP, GN und sonstigen Ursachen der Niereninsuffizienz verglichen. Hierbei fallen die deutlich niedrigeren PTH- Konzentrationen bei den Patienten mit DNP und die positive Korrelation zwischen der PTH- und der 1,25(OH)₂D₃- Konzentration auf. Dies ist mit dem in zahlreichen Studien beschriebenen gehäuftem Auftreten einer adynamen Knochenerkrankung bei Patienten mit Diabetes mellitus vereinbar. Die Ursachen hierfür sind noch nicht vollständig geklärt. Die Patienten mit GN weisen einen signifikanten Abfall der 1,25(OH)₂D₃- Konzentration und einen signifikanten Anstieg der PTH- Konzentration im Verlauf sowie eine negative Korrelationen zwischen beiden Parametern auf.

Bei den Patienten, die rHuEPO erhielten, sind zum Einen signifikant niedrigere PTH- Konzentrationen zu verzeichnen und zum Anderen korreliert PTH weder mit den Vitamin D₃- Derivaten noch mit der alkalischen Phosphatase bzw. Ostase. Es ist davon auszugehen, dass rHuEPO einen wesentlichen Effekt auf den Knochenstoffwechsel besitzt. Wo dabei der Angriffspunkt ist, bleibt derzeit noch offen.

Auch unter der Substitution von ACE- Hemmern sind niedrigere PTH- Konzentration zu verzeichnen, deren Ursache in weiteren Untersuchungen geklärt werden sollte.

6. Literaturverzeichnis

- [1] Albitar S., Genin R., Fen- Chong M., Serveaux M.O., Schon D., Chuet C.: High dose alfalcidol improves anaemia in patients on haemodialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 12 (1997) 514-518
- [2] Andress D.L., Hercz G., Kopp J.B., Endres D.B., Norris K.C., Coburn J.W., Sherrard D.J.: Bone histomorphometry of renal osteodystrophy in diabetic patients. *J Bone Miner Res* 2 (1987) 525-531
- [3] Argiles A., Mourad G., Lorho R., Kerr P.G., Flavier J.L., Canaud B., Mion C.M.: Medical treatment of severe hyperparathyroidism and its influence on anaemia in end-stage renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 9 (1994) 1809-1812
- [4] Bosselmann H.P., Bondick D., Dornröse U., Neumann K.H., Schmidt- Gayk H.: Wirkung einer physiologischen Substitution von Vitamin D₃ auf Marker des Knochenstoffwechsels bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Hämodialysebehandlung. 11. Workshop on Vitamin D Nashville 2000. Poster 40 *Osteologie forum* 7 (2001) 26-27
- [5] Brandi L., Daugaard H., Nielsen P.K., Jensen L.T., Egsmose C., Olgaard K.: Long term effects of intravenous 1 α (OH) D₃ combined with CaCO₃ and low-calcium dialysis on secondary hyperparathyroidism and biochemical bone markers in patients on chronic haemodialysis. *Nephron* 74 (1996) 89-103
- [6] Brandi L., Egfjord M., Olgaard K.: Pharmacokinetics of 1,25(OH)₂ - D₃ und 1 α -(OH) D₃ in normal and uraemic men. *Nephrol. Dial. Transplant.* 17 (2002) 829-842
- [7] Brilla C.G.: Hochdruck und hypertensive Herzkrankheit- Pathophysiologie, Klinik, Diagnostik und Therapie. Walter de Gruyter Verlag. Berlin, New York, 1994, S. 33- 51
- [8] Carozzi S., Nasini M.G., Schelotto C., Santoni O.: 1,25 (OH)₂ D₃ and human recombinant erythropoetin: effects on erythropoiesis in CAPD. Abstract. *Nephrol. Dial. Transplant.* 8 (1993) 956
- [9] Coen G., Ballanti P., Bonucci E., Calabria S., Centorrino M., Fassino V., Manni M., Mantella D., Mazzaferro S., Napoletano I., Sardella D., Taggi F.: Bone markers in the diagnosis of low turnover osteodystrophy in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 13 (1998) 2294-2302

- [10] Couttenye M.M., D'Haese P.C., Van Hoof V.O., LEMONIATOU E., GOODMAN W., VERPOOTEN G.A., DE BROE M.E.: Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 11 (1996) 1065-1072
- [11] Czock D., Keller F.: Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Vitamin D und seinen Metaboliten. *Osteologie forum* 4 (1998) 64-66
- [12] Deuber H.J.: „ High turnover-“ und „ Low turnover-“ Osteopathie. In: Jehle P.M., Deuber H.J.: *Renale Osteopathie*. Thieme, Stuttgart, New York, 2001, S. 25-27
- [13] Deuber H.J.: Alfacalcidol zur Therapie der renalen Osteopathie. *Dialyse aktuell* 3 (1999) 46-47
- [14] Deuber H.J.: Die renale Osteopathie. Arbeitstagung für Nephrologen in Berlin und Brandenburg 1998. *Osteologie forum* 2 (1998) 33
- [15] Deuber H.J.: Pathogenese und Therapieansätze der renalen Osteopathie. 3. Hyperparathyreoidismus. *Osteologie forum* 7 (2001) 30-37
- [16] Deuber H.J.: Vitamin D. In: Jehle P.M., Deuber H.J.: *Renale Osteopathie*. Thieme, Stuttgart, New York, 2001, S. 59-62
- [17] Dunlay R., Rodriguez M., Felsenfeld A., Llach F.: Parathyroid function in aplastic bone disease without aluminium overload. *Abstract. Kidney Int.* 37 (1990) 37-294
- [18] Fukagawa M., Kazama J.J., Kurokawa K.: Renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism. *Nephrol. Dial. Transplant.* 17 (2002) [Suppl 10] 2-5
- [19] Ghazali A., Fardellone P., Pruna A., Atik A., Achard J.-M., Oprisiu R., Brazier M., Remond A., Moriniere P., Garabedian M., Eastwood J., Fournier A.: Is low plasma 25-(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int.* 55 (1999) 2169-2177
- [20] Goicoechea M., Vazquez M.I., Ruiz M.A., Gomez- Campdera F., Perez- Garcia R., Valderrabano F.: Intravenous Calcitriol improves anaemia and reduces the need for Erythropoetin in haemodialysis patients. *Nephron* 78 (1998) 23-27
- [21] Goodman W.G., Ramirez J.A., Belin T.R., Chon Y., Gales B., Segre G.V., Saluski I.B.: Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int.* 46 (1994) 1160-1166

- [22] Halloran B.P., Bikle D.D., Levens M.J., Castro M.E., Globus R.K., Holton E.: Chronic 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ administration in the rat reduces the serum concentration of 25 hydroxyvitamin D by increasing metabolic clearance rate. *J Clin Invest* 78 (1986) 622-628
- [23] Hammerschmidt M., Deuber H.J., Pelz T., Bunnemann U., Osten B.: Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus mit Alfacalcidol oder Calcitriol? Symposium Osteoporose/ renale Osteopathie. Abstract. *Osteologie forum* 4 (1998) 83
- [24] Hercz G., Pei Y., Greenwood C., Manuel A., Saiphoo C., Goodman W.G., Serge G.V., Fenton S., Sherrard D.J.: Aplastic osteodystrophy without aluminium: The role of „suppressed“ parathyroid function. *Kidney Int.* 44 (1993) 860-866
- [25] Hoffmann- La Roche AG: Rocaltrol ® Calcitriol, Standardinformation für Krankenhausapotheker 1993
- [26] Holick M.F.: Das D- Lemma: Wieviel Vitamin D ist gesund für Knochen und Zellen? 11. Workshop on Vitamin D Nashville 2000 Abstract *Osteologie forum* 7 (2001) 11
- [27] Hruska K.A., Teitelbaum S.L.: Renal Osteodystrophy. *N Engl J Med* 333 (1995) 165-175
- [28] Huber K., Pachinger O., Pilcher M., Klein W.: Pathophysiological mechanism of the renin- angiotensin system and its pharmacologic modification by ACE inhibitors or angiotensin II (type I) receptor blockers in cardiovascular diseases. *Kardiologie* 86 (1997) 239-250
- [29] Jehle P.M., Deuber H.J.: Pathophysiologie. In: Jehle P.M., Deuber H.J.: *Renale Osteopathie*. Thieme, Stuttgart, New York, 2001, S. 3-13
- [30] Jehle P.M.: Prävention von metabolischen Knochenkrankheiten beim Prädialysepatienten. *Nephrologie für Klinik und Praxis* 3 (2000), S. 1-11
- [31] Jehle P.M.: Prophylaxe des sekundären (renalen) Hyperparathyreoidismus. *Osteologie forum* 8 (2002) 4-6
- [32] Keller C.K.: *Praxis der Nephrologie*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2002, S. 430- 446
- [33] Koch K.M.: *Klinische Nephrologie*. Urban & Fischer, München, Jena, 2000, S. 658- 677

- [34] Kokot F., Wiecek A., Drab M.: Diagnostische Wertigkeit von 25- Hydroxy-, 1,25- Dihydroxy- und 24,25- Dihydroxy- Vitamin D₃ bei Nierenkranken. In: Schulz W., Hümpfner A.: Knochen, kalziumregulierende Hormone und Niere. Dustri- Verlag, München- Deisenhofen, 1992, S. 69-73
- [35] Koskimies O., Ala- Houhala M.: Alphacalcidol oral pulses are effective in secondary hyperparathyroidism prior to dialysis. *Clinical Nephrology* 46 (1996) 70-71
- [36] Kuhlmann U., Walb D., Luft F.C.: *Nephrologie- Pathophysiologie- Klinik- Praxis*. Thieme, Stuttgart, New York, 1998, S. 221-248 und 253-259
- [37] LEO Pharma GmbH: EinsAlpha® alfacalcidol. Bei renaler Osteopathie und Osteoporose. Informationsbroschüre (1999)
- [38] Levine B.S., Singer F.R., Bryce G.F., Mallon J.P., Miller O.N., Coburn J.W.: Pharmacokinetics and biologic effects of calcitriol in normal humans. *J. Lab. Clin. Med.* 106 (1985) 239-246
- [39] Liebl R., Leingärtner T.: Renale Anämie und Erythropoetinbedarf: Einflußfaktoren Parathormonspiegel und Vitamin D- Therapie. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 5 (2002) 181-185
- [40] Macdougall I.C: Optimizing erythropoetin therapy. *Current opinion in Hematology* 6 (1999) 121-126
- [41] Malluche H.H., Mawad H., Koszeweski N.J.: Update on vitamin D and its newer analogues: Actions and rationale for treatment in chronic renal failure. *Kidney Int.* 62 (2002) 367-374
- [42] Malluche H.H., Monier- Faugare M.C.: Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int.* 42 [Suppl.38] (1992) 62-67
- [43] Malluche H.H., Sawaya P.: Renale Knochenerkrankung. In: Franz,H.E.; Hörl,W.H.: *Blutreinigungsverfahren*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1997, S.272-293
- [44] Naveh- Many T.: Post- transcriptional regulation of the parathyroid hormone gene by calcium and phosphate. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 8 (1999) 415- 419
- [45] Papapoulos S.E., v.d. Berg H., Frölich M., Valentijn R.M.: Circulating 1,25 Dihydroxycholecalciferol after intravenous injections of 1 α - Hydroxycholecalciferol in patients on regular haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 3 (1988) 647-650

- [46] Pei Y., Hercz G., Greenwood C., Segre G., Manuel A., Saiphoo C., Fenton S., Sherrard D.: Renal osteodystrophy in diabetic patients. *Kidney Int.* 44 (1993) 159-164.
- [47] Reichel H.: Therapie des renalen Hyperparathyreoidismus mit Vitamin D. *Osteologie forum* 4 (1998) 2-7.
- [48] Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperez M., Egido J.: ACE inhibitors and AT₁ receptor antagonists- beyond the haemodynamic effect. *Nephrol. Dial. Transplant.* 15 (2000) 561-565
- [49] Salusky I.B., Goodman W.G.: Adynamic Renal Osteodystrophy: Is there a Problem? *J Am Soc Nephrol* 12 (2001) 1978-1985.
- [50] Sachs L.: *Angewandte Statistik*. 4. Aufl. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 2004
- [51] Schäffer J., Floege J., Koch K.M.: Langzeitbetreuung von Dialysepatienten- I. Hochdruck und Anämie. *Internist* 40 (1999) 55-63
- [52] Schmidt- Gayk H., Reichel H., Halleen J., Bosselmann P., Blind E., Roth H.J.: Labordiagnostik. In: Jehle P.M., Deuber H.J.: *Renale Osteopathie*. Thieme, Stuttgart, New York, 2001, S. 35-44
- [53] Schmidt-Gayk H., Roth H.J., Krug A., Kaiser R., Reichel H.: Parathormon und nicht invasive Parameter in der Diagnostik der renalen Osteopathie. *Osteologie forum* 5 (1999) 48-58
- [54] Scholze J.: *Hypertonie- Risikokonstellationen & Begleiterkrankungen*. Blackwell Wissenschafts- Verlag, Berlin, Wien, 1999, S. 99-119
- [55] Siegenthaler W.: *Klinische Pathophysiologie*. Thieme, Stuttgart, New York, 2001, S. 951-962
- [56] Sugimoto T., Ritter C., Morrissey J., Hayes C., Slatopolsky E.: Effects of high concentration of glucose on PTH secretion in parathyroid cells. *Kidney Int.* 37 (1990) 1522-1527.
- [57] Vincenti F., Arnaud S.B., Recker R., Genant H. Amend W.J.Jr, Feduska N.J., Salvatierra O.Jr: Parathyroid and bone response of the diabetic patient to uremia. *Kidney Int.* 25 (1984)677-682.
- [58] Vincenti F., Hattner R., Amend W.J. Jr, Feduska N.J., Duca R.M., Salvatierra O. Jr: Decreased secondary hyperparathyroidism in diabetic patients receiving hemodialysis. *JAMA* 245 (1981) [9] 930-933.

7. Thesen

1. Die vorliegende Arbeit untersucht die diagnostische Wertigkeit der Konzentrationsbestimmung von 25- Hydroxycholecalciferol [25(OH)D₃] und 1,25- Dihydroxycholecalciferol [1,25(OH)₂D₃] im Serum bezüglich der Aussagefähigkeit zum Knochenstoffwechsel und Hyperparathyreoidismus bei chronisch niereninsuffizienten Patienten. Dazu wurden die Daten von 14 Peritonealdialysepatienten und 36 ambulanten Hämodialysepatienten über einen Zeitraum von maximal 3 Jahren unter Berücksichtigung einer Substitution aktiver Vitamin D₃- Präparate ausgewertet.
2. Die 25(OH)D₃- Serumkonzentration liegt bei 2/3 der untersuchten Patienten im unteren Normbereich und zeigt damit eine Unterversorgung an Vitamin D₃ an.
3. Trotz Substitution von aktiven Vitamin D₃- Präparaten fällt die Serumkonzentration von 1,25(OH)₂D₃ im gesamten Patientenkollektiv im Verlauf signifikant ab. Dabei ist kein Unterschied in Abhängigkeit des verabreichten Vitamin D₃- Präparates (Alfacalcidol versus Calcitriol) oder der Dosierung zu verzeichnen.
4. Trotz Substitution von aktiven Vitamin D₃- Präparaten steigt die Serumkonzentration von Parathormon im gesamten Patientenkollektiv im Verlauf signifikant an.
5. Die durchschnittliche Calciumserumkonzentration ändert sich im Beobachtungszeitraum im gesamten Patientenkollektiv nicht. Eine Abhängigkeit von der Vitamin D₃- Substitution liegt bei den hier untersuchten Patienten nicht vor.
6. Bei den Patienten mit diabetischer Nephropathie finden sich niedrigere Parathormon- Serumkonzentrationen als bei den Patienten mit Glomerulonephritis oder Niereninsuffizienz sonstiger Genese, was auf die Entwicklung einer adynamen Knochenerkrankung hinweist.
7. Bei den Patienten mit Glomerulonephritis fällt im Gegensatz zu den Patienten mit diabetischer Nephropathie und den Patienten mit Niereninsuffizienz sonstiger Genese die 1,25(OH)₂D₃- Konzentration im Verlauf signifikant ab, während die Parathormon- Serumkonzentration signifikant ansteigt.

8. Bei den Patienten mit Substitution von rekombinantem humanen Erythropoetin sind signifikant niedrigere Parathormon- Serumkonzentrationen als bei Patienten ohne Erythropoetin- Substitution zu verzeichnen. Während bei den Patienten ohne Erythropoetin- Substitution ein nicht linearer Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von Parathormon und der Serumkonzentration der Vitamin D₃- Derivate vorliegt, zeigt sich bei den Patienten mit Erythropoetin kein Zusammenhang auf.
9. Bei den Patienten mit ACE- Hemmer- Therapie sind niedrigere Parathormon- Serumkonzentrationen als bei den Patienten ohne ACE- Hemmer- Therapie zu finden.
10. Die halbjährliche Bestimmung der Serumkonzentrationen der Vitamin D₃- Derivate [25(OH)D₃ und 1,25(OH)₂D₃] zur Therapieüberwachung mit aktiven Vitamin D₃- Präparaten bei renaler Osteopathie erscheint nicht sinnvoll. Allerdings sollte vor Therapiebeginn mit aktiven Vitamin D₃- Präparaten der Versorgungszustand mit Vitamin D₃ durch Messung der 25(OH)D₃- Serumkonzentration überprüft werden, da 25(OH)D₃ zu 1,25(OH)₂D₃, dem aktivsten Vitamin D₃- Metaboliten, beim Nierengesunden umgewandelt wird und gleichzeitig eine von der 1,25(OH)₂D₃- Serumkonzentration unabhängige positive Wirkung von 25(OH)D₃ auf den Knochenstoffwechsel angenommen wird. Die Bestimmung der 1,25(OH)₂D₃- Serumkonzentration vor Therapiebeginn gibt Auskunft über die verbleibende Aktivität der 1 α -Hydroxylase der Nierenzellen.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: John
Vorname: Susen
Geburtsdatum, -ort: 14. 04. 1977 , Halle/ Saale
Familienstand: ledig

Schulbildung

1983 – 1986 J. Gagarin- Schule Merseburg
1986 – 1991 Gesamtschule Roßbach
1991 – 1995 J. G. Herder- Gymnasium Merseburg
06/ 1995 Abitur

Hochschulbildung

1995 Studium der Medizin
Martin- Luther- Universität Halle- Wittenberg
09/ 1997 ärztliche Vorprüfung
08/ 1998 Erster Abschnitt Ärztliche Prüfung
03/ 2001 Zweiter Abschnitt Ärztliche Prüfung
05.11. 2002 Dritter Abschnitt Ärztliche Prüfung

Beruflicher Werdegang

01.04.03 – 30.09.04 Ärztin im Praktikum
Medizinische Klinik, Berufsgenossenschaftlichen Kliniken
Bergmannstrost Halle
Seit 01.10.04 Assistenzärztin
Medizinische Klinik, Berufsgenossenschaftlichen Kliniken
Bergmannstrost

9. Selbstständigkeitserklärung

Ich versichere hiermit, dass ich die dieser Arbeit zugrundeliegende Datenerhebung und Auswertung selbstständig durchgeführt und niedergeschrieben habe. Ich habe keine anderen als die von mir aufgeführten Quellen und Hilfsmittel benutzt und die inhaltlich übernommenen Abschnitte des verwendeten Schrifttums einzeln kenntlich gemacht.

Ich versichere, dass ich die Dissertation bisher keiner anderen Fakultät zur Zulassung vorgelegt und keine weiteren Promotionsversuche unternommen habe.

Halle, den 24.03.2005

Susen John

10. Danksagung

Herrn Professor Dr. med. B. Osten danke ich für die interessante Themenstellung.

Ich danke Herrn PD Dr. med. H.J. Deuber für die Betreuung, hilfreiche Unterstützung und die wertvollen Anregungen zum Thema.

Weiterhin möchte ich dem Personal des Dialysezentrums der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und des Kuratoriums für Dialyse und Transplantation für freundliche Unterstützung bei der Datenerhebung danken.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern, Frau Dr. med. S. John und Herrn Dr. L. John sowie meinem Lebensgefährten, Herrn T. Bernerth für die liebevolle persönliche Unterstützung und Herrn Dr. med. R. Klunker für die zahlreichen Ratschläge meinen Dank aussprechen.