

Vitamine D-analogen voor chronisch nierlijden

- **Klinische vraag** Wat is het effect van vitamine D-sterolen en nieuwe analogen op de biochemische merkers van het botmetabolisme en op de cardiovasculaire en totale mortaliteit bij patiënten met chronisch nierlijden in vergelijking met placebo en andere behandelingen?
- **Achtergrond** De stoornissen in de huishouding van de botmineralen (hypocalcemie, hyperfosfatemie, hyperparathyroïdie) bij patiënten met chronisch nierlijden veroorzaken niet alleen botziekten, maar zijn ook geassocieerd met een verhoogde cardiovasculaire en globale mortaliteit¹. Vitamine D-sterolen (calcitriol of alfacalcidol) en nieuwe analogen (oxacalcitriol, doxercalciferol, paricalcitol, falecalcitriol) worden gebruikt om hyperparathyroïdie te behandelen.

Analyse

G. A. Verpooten

Referentie

Palmer SC, McGregor DO, Macaskill P, et al. Meta-analysis: vitamin D compounds in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2007;147:840-53.

Methodologie

Systematische review en meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE (januari 1966 tot juli 2007), EMBASE (januari 1980 tot juli 2007), Cochrane Renal Group Renal Health Library en Cochrane Central Register of Controlled Trials.

Geselecteerde studies

- 76 gerandomiseerde en quasi-gerandomiseerde, gecontroleerde, klinische studies met vergelijking van vitamine D versus placebo, van verschillende vormen van vitamine D onderling en van verschillende doses of toedieningsschema's van vitamine D
- met surrogaat biochemische eindpunten en harde patiëntgebonden eindpunten
- exclusie: studies met uitsluitend patiënten met niertransplantatie of parathyroïdectomie, studies met vitamine D voor osteoporose.

Bestudeerde populatie

- 3667 patiënten met chronisch nierlijden in om het even welk stadium
- 6 tot 266 patiënten per studie; 79% van de studies inclusie minder dan 60 patiënten.

Uitkomstmeting

- verschil tussen vitamine D en placebo, tussen verschillende vormen van vitamine D onderling en tussen verschillende doses of toedieningsschema's van vitamine D in:
 - biochemische parameters (calcemie, fosfatemie, calcium x fosforproduct, serumactiviteit van alkalische fosfatase en serumconcentratie van het parathyroïd hormoon (PTH))
 - patiëntgebonden uitkomstmaten (globale en cardiovasculaire mortaliteit, fracturen, parathyroïdectomie en botpijn)
- relatief risico (RR) voor dichotome en gewogen gemiddeld verschil (WMD) voor continue variabelen
- analyse volgens random effects model.

Resultaten

- geen enkel significant verschil voor patiëntgebonden uitkomstmaten (mortaliteit, botpijn, vasculaire verkalking of parathyroïdectomie) tussen vitamine D en placebo, verschillende vormen van vitamine D onderling en verschillende toedieningsschema's van vitamine D (8 studies)
- vitamine D-sterolen versus placebo: verhoogd risico van hypercalcemie (RR 2,37; 95% BI van 1,16 tot 4,85) en hyperfosfatemie (RR 1,77; 95% BI van 1,15 tot 2,74) zonder daling van PTH-serumconcentratie
- nieuwe vitamine D-analogen versus placebo: verhoogd risico van hypercalcemie (RR 5,15; 95% BI van 1,06 tot 24,97) maar niet van hyperfosfatemie; significante daling van PTH-serumconcentratie (WMD -10,77 pmol/l; 95% BI van -20,51 tot -1,03)
- geen significante verschillen in biochemische eindpunten tussen vitamine D-sterolen en nieuwe vitamine D-analogen (5 studies)
- geen significante verschillen in biochemische eindpunten tussen dagelijkse of intermitterende toediening van vitamine D
- significant grotere daling van PTH met intraveneuze toediening van hogere doses versus orale toediening van lagere doses vitamine D (WMD -9,47 pmol/l; 95% BI van -18,14 tot -0,80).

Besluit van de auteurs

Vitamine D doet de serumconcentratie van PTH niet op een consistente manier dalen en de winst op het vlak van klinische uitkomstmaten is onduidelijk. Voor patiënten met een chronische nierziekte blijft de waarde van een behandeling met vitamine D onzeker.

Financiering: partiële financiering door de Cochrane Renal Group die niet is tussengekomen in de opzet of het verloop van de studie.

Belangenvermenging: één van de auteurs was werknemer bij Diavrum; een andere deed 'consultancies' en ontving honoraria van Abbott.

1. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006;70:771-80.
2. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115-25.
3. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008;168:397-403.
4. Spasovski CB, Bervoets AR, Behets CJ, et al. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1159-66.

5. Couttenye MM, D'Haese PC, Deng JT, et al. High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2144-50.
6. Bushinsky DA. Disorders of calcium and phosphorus homeostasis. In: *Primer on Kidney Diseases, 4th edition*. Greenberg A (editor); National Kidney Foundation, Elsevier Saunders 2005, p. 120-130.
7. Drüeke TB, Lacour B. Disorders of calcium, phosphate, and magnesium metabolism. In: *Comprehensive Clinical Nephrology, 3rd edition*. Freehally J, Floege J and Johnson RJ (editors); Mosby 2007, p. 123-140.
8. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, guideline 7.
9. KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease, guideline 14.3d.



Samenvatting van de studie



Referenties

Methodologische beschouwingen

De zoektocht in de literatuur, data-extractie en meta-analyse van de resultaten gebeurden op een correcte manier. Voor alle uitkomstmaten werd de statistische heterogeniteit tussen de studies onderzocht met de Chi^2 - en de I^2 -test. In het geval van heterogeniteit voerden de onderzoekers een meta-regressieanalyse uit. De reden van heterogeniteit kon echter niet altijd gevonden worden. Selectiebias is niet onderzocht.

Resultaten in perspectief

De onderzoekers kozen terecht voor mortaliteit als voorname patiëntgebonden uitkomstmaat. Na pooling was er geen winst van vitamine D op het vlak van mortaliteit. Slechts drie van de in totaal 76 geïncludeerde studies onderzochten dit eindpunt. De RCT's waren bovendien te beperkt in aantal deelnemers en de follow-up was te kort om mortaliteit te kunnen evalueren. In observationele studies met dialysepatiënten is daarentegen wel een gunstig effect van vitamine D op de mortaliteit aangetoond². Ook een recente observationele studie bij 520 patiënten met chronisch nierlijden toonde na twee jaar een winst in overleving en een daling in het risico van dialyse bij de groep die calcitriol ($n=258$) had gekregen³.

Deze meta-analyse levert geen bijkomende informatie op over het effect van vitamine D op het botmetabolisme bij patiënten met chronisch nierlijden. Het gebruik van biochemische surrogaateindpunten om het effect van vitamine D op het bot na te gaan is weinig relevant. Ook de relatie tussen fosfatemie en mortaliteit is niet lineair. Zowel hypofosfatemie als hyperfosfatemie zijn geassocieerd met een verhoogde mortaliteit. De relatie tussen de concentratie parathyroïd hormoon (PTH) en het botmetabolisme is complex. De hypothese dat botziekte bij nierfalen steeds wordt veroorzaakt door een versnelde bot turn-over (botaafbraak + botopbouw) als gevolg van hyperparathyroïdie, is meermaals door goed uitgevoerde studies weerlegd^{4,5}. Een laag PTH bij een patiënt met chronisch nierlijden kan een teken zijn van adynamische botziekte, waarbij zowel botaafbraak als botopbouw zijn stilgevallen. Studies met botbiopsie toonden aan dat adynamische botziekte en osteomalacie (verminderde botmineralisatie door vitamine D-deficiëntie) bij patiënten met chronisch nierlijden zeer frequent zijn⁴.

De belangrijkste bevinding van deze meta-analyse is dat hypercalcemie een belangrijk ongewenst effect is van elke vorm van vitamine D. Hypercalcemie is niet ongevaarlijk: naast de effecten op het vaatstelsel kan hypercalcemie aanleiding geven tot stoornissen in het centrale zenuwstelsel en tot hartritmestoornissen^{6,7}.

Voor de praktijk

In het licht van de huidige gegevens is de rol van vitamine D voor de behandeling van stoornissen in de botmineraalhuishouding bij patiënten met chronisch nierlijden beperkt, vooral wegens het gevaar van hypercalcemie. In het geval van ernstige hypocalcemie door hypovitaminose D, vastgesteld door meting van het 25(OH)-vitamine D, kan ook bij nierpatiënten 'gewone' vitamine D3 (colecalfiferol) gebruikt worden⁸. In het geval van ernstige hypocalcemie na parathyroïdectomie worden best vitamine D-analogen gebruikt⁹. In België zijn de intraveneuze vormen van vitamine D-analogen echter niet beschikbaar.

● Besluit Minerva

Deze meta-analyse onderlijnt dat bij chronische nierinsufficiëntie het systematische gebruik van vitamine D-sterolen en nieuwe analogen geen winst oplevert op het vlak van mortaliteit en gepaard gaat met een toegenomen risico van hypercalcemie.

