

Utilizzo della vitamina D e analoghi, dei chelanti del fosforo e dei calciomimetici nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario e della patologia ossea nelle nefropatie croniche: Linea Guida

S. Mazzaferro, M. Cozzolino, M. Marangella, G.F.M. Strippoli, P. Messa

Calcimimetics, phosphate binders, vitamin D and its analogues for treating secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: guideline from the Italian Society of Nephrology

Background. The current 3rd edition of the Italian Society of Nephrology guidelines has been drawn up to summarize evidence of key intervention issues on the basis of systematic reviews (SR) of randomized trials (RCT) or RCT data only. In the present guideline, evidence of the use of calcimimetics, phosphate binders, vitamin D and vitamin D analogues for treating secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease (CKD) is presented.

Methods. SR of RCT and RCT on interventions for secondary hyperparathyroidism in CKD were identified referring to a Cochrane Library and Renal Health Library search (2005 update).

Results. Three SR and 8 RCT were found addressing this intervention issue. Methodological quality of available RCT was suboptimal according to current methodological standards. Calcimimetics used in patients receiving haemodialysis or peritoneal dialysis are more effective than placebo in controlling secondary hyperparathyroidism (reduced parathyroid hormone levels, calcium levels and phosphorus levels). All phosphate binders are effective in controlling hyperphosphatemia but different doses are to be used with different agents to achieve similar targets. Dosing needs to be adjusted according to phosphorus levels. Vitamin D and its analogues are recommended in CKD patients, although there is no significant evidence of superiority of individual agents in head-to-head comparisons. Dosing should be based on baseline parathyroid hormone levels, but the risk of hypercalcemia should also be considered.

Conclusion. Available evidence suggests that calcimimetics, phosphate binders and vitamin D or its analogues are effective in the treatment of secondary hyperparathyroidism. Superiority of individual agents or doses is still deeply debated. Further studies are necessary to test these issues. (*G Ital Nefrol* 2007; 24 (Suppl. 37): S107-24)

KEY WORDS: Calcimimetics, Vitamin D, Phosphate binders, Secondary hyperparathyroidism

PAROLE CHIAVE: Calciomimetici, Vitamina D, Chelanti del fosforo, Iperparatiroidismo secondario

LINEA GUIDA

Ruolo terapeutico della Vitamina D e analoghi

Nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) con segni di iperparatiroidismo secondario (IPS) è raccomandabile la somministrazione di calcitriolo, metaboliti attivi o analoghi della vitamina D (livello di evidenza 2).

Non vi è invece evidenza certa della superiore efficacia di un prodotto o di una modalità di somministrazione rispetto all'altro, con l'eccezione del colecalciferolo e del calcidiolo, meno efficaci nel controllo dell'IPS.

Le dosi dovrebbero essere tanto maggiori quanto più elevati sono i livelli di PTH, tenendo però presente il parallelo aumento del rischio di ipercalcemia (opinione).

Ruolo terapeutico dei chelanti del fosfato

Tutti i chelanti si sono dimostrati efficaci nel controllo della fosfatemia, sebbene a dosaggi differenti.

Le dosi dei chelanti vanno adeguate ai livelli di fosfato.

Per i chelanti contenenti Calcio è raccomandato l'uso di dosi che non apportino una quantità di Calcio elementare > 1.5-2.0 g/die (opinione).

Impiego dei calciomimetici

Vi è evidenza che il calciomimetico, in pazienti in emodialisi o dialisi peritoneale, è superiore al placebo nel controllo dell'IPS.

Vi è evidenza che la riduzione dei livelli di PTH così conseguita, si associa non infrequentemente a riduzione sia dei livelli di Calcio che di Fosforo.

Premesse

Dati epidemiologici sottolineano la crescita non solo del numero dei pazienti uremici in trattamento sostitutivo (dialisi e trapianto), ma anche di quello relativo ai soggetti con insufficienza renale cronica (IRC) predialisi. Si può stimare che in Italia, oltre ai circa 40000 pazienti dializzati e ai 12000 trapiantati, esistano circa un milione di nefropatici cronici. Anche in questo gruppo di pazienti sono spesso già evidenziabili in fasi relativamente precoci le alterazioni metaboliche configuranti il quadro dell'iperparatiroidismo secondario (IPS) e dell'osteopatia uremica, variabilmente e non obbligatoriamente associati ad alterazioni dei livelli ematici di Calcio (Ca), Fosforo (P) e Vitamina D (1-4).

I meccanismi patogenetici dell'IPS non sono ancora del tutto definiti, ma tra i fattori più rilevanti ricordiamo: la riduzione dei livelli di vitamina D attiva [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] e la resistenza ai suoi effetti, legata ad una ridotta espressione dei suoi recettori; la ridotta escrezione renale di fosfati; l'ipocalcemia e la ridotta sensibilità delle cellule paratiroidi al Ca, per la ridotta espressione del sensore del Ca; la resistenza scheletrica al Paratormone (PTH); l'acidosi metabolica.

Studi osservazionali hanno sottolineato la forte associazione tra i livelli di PTH e le alterazioni del metabolismo minerale da un lato e la morbilità e mortalità cardiovascolare dei pazienti uremici dall'altro. Sulla base dei risultati di questi studi, le Linee Guida K-DOQI 2003 (5) hanno suggerito *target* terapeutici più ristretti per i livelli di Ca, P e PTH.

Le terapie fino ad oggi impiegate [(metaboliti attivi della vitamina D, chelanti del fosforo a base di Ca o Alluminio (Al) o anche di supplementi di Ca)] non si sono dimostrate particolarmente efficaci nel raggiungimento di questi *target*. Inoltre, secondo alcune segnalazioni sperimentali e studi osservazionali di associazione, alcuni di questi presidi terapeutici sono stati considerati potenziali fattori causali delle calcificazioni vascolari e conseguentemente del-

l'aumento della mortalità. Recentemente nuovi farmaci si sono resi disponibili per la terapia dell'IPS e delle alterazioni metaboliche correlate.

Il presente studio ha costituito un'analisi delle evidenze presenti al momento in letteratura sull'uso della vitamina D e analoghi, dei chelanti del fosfato e dei calciomimetici, assumendo come punto di riferimento terapeutico il raggiungimento dei livelli di Ca, P e PTH proposti dalle Linee Guida KDOQI (Tab. I). Per ogni capitolo si è cercato di rispondere al quesito clinico: "Quale trattamento utilizzare (tipo di farmaco, efficacia, dose e modalità di somministrazione)?"

Avendo scelto di basare l'analisi presentata solo sull'evidenza derivante da revisioni sistematiche (livello di evidenza 1) e studi randomizzati e controllati [(RCT) (livello 2)], modello di studio ideale per rispondere ai quesiti di intervento, abbiamo dovuto prendere atto della impossibilità di rispondere ad altri due importanti quesiti pratici quali: "quando trattare il paziente?" e "quali e quanti controlli biochimici sono necessari per il monitoraggio terapeutico?" È auspicabile che una risposta a tali quesiti possa arrivare in un prossimo futuro da studi di *coorte* e da revisioni sistematiche.

Strategia di ricerca bibliografica

La strategia di ricerca bibliografica è stata centrata sulla individuazione delle revisioni sistematiche e degli RCT relativi all'impiego dei vari farmaci, disponibili nelle fonti *PubMed*, *Embase* e con il ricorso alla *Renal Health Library* (<http://www.update-software.com/Publications/renal/>) prodotta dal *Cochrane Renal Group*, che contiene il più aggiornato elenco degli RCT prodotti in nefrologia, dialisi e trapianto. Questo elenco deriva da ricerche bibliografiche condotte in *Medline*, *Embase*, numerosi altri *database* di studi clinici, la ricerca bibliografica manuale negli Atti dei principali Congressi di interesse Nefrologico e nelle pagine

di bibliografia degli RCT inclusi in revisioni sistematiche di tipo *Cochrane*. Infine la ricerca bibliografica è stata completata manualmente, facendo uso di Riviste Scientifiche, Atti Congressuali ed altre Linee Guida.

Il termine ultimo di tempo a cui è riferita la presente ricerca bibliografica, è stato quello del 01/09/2005. Per la vitamina D sono state impiegate le seguenti parole chiave: *vitamin D, cholecalciferol, 25-hydroxy-cholecalciferol, 1,25-dihydroxy-cholecalciferol, calcitriol, 1-alpha-hydroxy-cholecalciferol, ergocalciferol, paricalcitol, doxercalciferol, 22-oxa-calcitriol e falecalcitriol* combinandole con: *chronic renal failure or disease, hyperparathyroidism, osteodystrophy or bone disease*. Per i chelanti del fosfato le parole chiave erano: *phosphate, hyperphosphatemia, phosphate-binder, calcium acetate, calcium carbonate, aluminum, sevelamer HCl, lanthanum carbonate, hypercalcemia*, combinandole con: *chronic renal failure or disease, dialysis*. Per i calciomimetici: *calcimimetic OR cinacalcet AND renal osteodystrophy*.

Primo quesito: ruolo terapeutico della vitamina D e analoghi

Evidenza disponibile

La ricerca ha prodotto un totale di 1400 lavori, dei quali 1270 subito esclusi perché evidentemente non di tipo clinico, randomizzato e controllato; altri 70 sono stati esclusi dopo più attenta valutazione per motivi diversi (studi non randomizzati e controllati, articoli di revisione, lettere e casi clinici, studi di farmacocinetica, duplicazioni di studi già pubblicati). L'evidenza di quanto in seguito riportato si basa pertanto su un totale di 60 RCT.

Il termine di **vitamina D** è stato utilizzato in riferimento sia al capostipite metabolico, il colecalciferolo, che a ciascuna delle sostanze da esso derivate; il termine **metaboliti della vitamina D** fa riferimento ai prodotti metabolici naturali del colecalciferolo (es. 25-idrossicolecalciferolo o calcidiolo, 1,25-diidrossicolecalciferolo o calcitriolo e 1 α -idrossicolecalciferolo); il termine **analoghi** va riferito ai metaboliti sintetici, non naturali, del colecalciferolo.

Quale trattamento con vitamina D utilizzare

Sono stati considerati i tre seguenti punti:

1. La vitamina D, i suoi metaboliti o gli analoghi sono superiori al placebo nel controllo dell'IPS?
2. Qual è l'efficacia comparativa della vitamina D, dei suoi metaboliti e degli analoghi?
3. Quali sono le dosi e le modalità di somministrazione ottimali?

Le principali caratteristiche degli studi esaminati, raggruppati separatamente per ciascuno dei quesiti sopra ipotizzati, sono riportate nella Tabella II (6-26), Tabella III (27-40) e Tabella IV (41-64).

Risultati

Evidenza 1: vi è evidenza che la terapia con vitamina D sia superiore al placebo nel controllare l'IPS.

Evidenza 2: non vi è evidenza della superiorità di uno dei metaboliti o analoghi rispetto agli altri, con l'eccezione del colecalciferolo e del calcidiolo che risultano in genere meno attivi degli altri metaboliti.

Evidenza 3: non vi è evidenza della superiorità di una delle modalità di somministrazione dei metaboliti o analoghi della vitamina D rispetto agli altri.

Sintesi dell'evidenza

Dagli studi di confronto con il placebo emerge l'efficacia della vitamina D, dei metaboliti e degli analoghi nel sopprimere l'ipersecrezione paratiroidea. Tale effetto è comunque almeno in parte legato all'incremento dei livelli di calcemia, a volte anche oltre i limiti consigliati dalle K/DOQI.

Più controversi sono i risultati sull'efficacia comparativa dei differenti composti. Il calcitriolo è il prodotto di riferimento per quanto riguarda l'effetto di controllo sull'IPS. Il colecalciferolo non risulta efficace nel controllo dell'IPS, ma può essere utile come supplementazione negli stati carenziali. Il calcidiolo (25-idrossivitamina D3) è un metabolita meno efficace nella soppressione paratiroidea. Tutti gli altri metaboliti ed analoghi hanno mostrato efficacia comparabile a quella del calcitriolo, se utilizzati a dosaggi equivalenti.

La via orale (PO) e quella endovenosa (EV) possono essere utilizzate entrambe, con posologia sia quotidiana che a boli refratti (una-tre volte la settimana). Non vi è dimostrazione di superiorità dell'una rispetto all'altra. Rimane comunque da considerare la migliore *compliance* garantita dalla via EV.

Le dosi utilizzabili variano in media tra 0.75 e 9.0 $\mu\text{g}/\text{setta}$ per il calcitriolo, 0.75 e 12 $\mu\text{g}/\text{setta}$ per l'alfacalcidiolo e 6 e 36 $\mu\text{g}/\text{setta}$ per il paracalcitolo. L'orientamento attuale dovrebbe contemplare l'uso di dosi che garantiscano il contemporaneo controllo dei livelli di PTH, Ca e P, entro gli intervalli suggeriti dalle K/DOQI.

Sebbene non sia definito il fabbisogno nel paziente uremico, dosi fisiologiche di colecalciferolo (400 UI/die) possono essere raccomandate nei pazienti con IRC, in considerazione del loro maggior rischio carenziale (diete a basso contenuto vitaminico D, scarsa esposizione al sole).

Occorre infine sottolineare che la totalità degli studi disponibili valuta gli effetti della terapia vitaminica D sui parametri biochimici o, in una minoranza dei casi, su quelli istologici ossei. Mancano del tutto dati prospettici controllati sull'impatto della terapia con vitamina D sugli *outcomes* clinici (fratture, morbilità cardio-vascolare, mortalità). Le recenti segnalazioni che riportano una ridotta mor-

TABELLA I - RANGE DI RIFERIMENTO PER I LIVELLI DI PTH, P, CA E CA X P INDICATI NELLE LINEE GUIDA KDOQI GUIDELINES DEL 2003

Stadio IRC	Range GFR	PTHi (pg/mL)	P (mg/dL)	Ca (mg/dL)	CaxP (mg ² /dL ²)
3	30-59	35-70	2.7-4.6	Valori normali*	< 55
4	15-29	70-110	2.7-4.6	Valori normali*	< 55
5	< 15 o D	150-300	3.5-5.5	8.4-9.5	< 55

* Valori normali, corretti, del laboratorio di riferimento

talità nei pazienti trattati con vitamina D si basano esclusivamente su dati retrospettivi (65).

Secondo quesito: ruolo terapeutico dei chelanti del fosfato

Evidenza disponibile

Dal totale di 500 lavori disponibili ne sono stati esclusi 488, sulla base dei criteri di selezione (studi clinici randomizzati e controllati). L'analisi è stata pertanto limitata a 12 RCT.

Quale trattamento con chelanti del fosfato utilizzare

Le evidenze che definivano l'efficacia comparativa dei differenti chelanti del fosfato sono riportate nella Tabella V (66-77). Diversi studi valutano l'efficacia di un chelante del fosfato rispetto ad un altro chelante nel controllo della fosforemia.

Risultati

In generale tutti i prodotti sono efficaci, così come mostra l'analisi dettagliata di ogni singolo studio preso in considerazione.

Evidenza 1: non emerge alcuna differenza tra i diversi chelanti nel controllo della fosfatemia.

Evidenza 2: i chelanti a base di sali di calcio inducono una maggiore riduzione dei livelli di PTH e provocano più frequentemente ipercalcemia.

Sintesi dell'evidenza

Per il trattamento dell'iperfosforemia nei pazienti affetti da IRC e in dialisi al momento attuale sono disponibili 4 opzioni terapeutiche per quanto riguarda i chelanti del fosforo:

- chelanti a base di Ca;
- sevelamer* HCl;
- carbonato di lantanio;
- idrossido di alluminio.

Dai 12 RCT analizzati non emerge alcuna differenza tra i diversi chelanti nel controllo dell'iperfosforemia. Infatti,

in tutti gli studi, i chelanti a base di calcio risultano parimenti efficaci rispetto al *sevelamer* e al carbonato di lantanio. Non esistono studi di confronto tra *sevelamer* e lantanio. I chelanti del fosfato a base di Ca inducono con maggior frequenza ipercalcemia, con riduzione dei livelli di PTH anche al di sotto del *range* consigliato dalle K/DOQI (< 150 pg/mL), e determinano una maggior incidenza di calcificazioni cardio-vascolari quando confrontati con *sevelamer*. Il carbonato di lantanio non produce ipercalcemia rispetto al Ca carbonato e al Ca acetato. Ad oggi non esiste ancora alcuno studio che documenti gli effetti del carbonato di lantanio sulle calcificazioni cardiovascolari.

I dosaggi massimi raccomandati sono (**opinione**):

- Ca carbonato/Ca acetato < 1.5 g/die di Ca elemento;
- *sevelamer* 800 mg 9 cp distribuite ai pasti;
- carbonato di lantanio sino a 3.0 g/die distribuiti ai pasti.

Terzo quesito: impiego dei calciomimetici

Evidenza disponibile

In totale sono stati estratti 89 lavori. Dopo lettura del titolo ne sono stati eliminati 58. Dopo lettura dell'*abstract* sono stati eliminati 13 lavori. Dei 18 lavori letti "*in extenso*", ne sono stati eliminati 8, in quanto sperimentali o *review* relative a pubblicazioni che sono state recensite singolarmente. Sono stati pertanto recensiti e considerati 10 lavori, i cui risultati sono schematizzati nella Tabella VI (78-87).

Come utilizzare i calciomimetici

Abbiamo affrontato la problematica relativa ai calciomimetici rispondendo ad alcuni quesiti:

- Il *cinacalcet* è superiore al placebo nel controllo dell'IPS?
- Quali sono le dosi e le modalità di somministrazione ottimali, quali gli effetti collaterali?
- È consigliabile il loro uso in associazione con i presidi terapeutici classici (vitamina e derivati, chelanti del fosfato)?
- Quali e quanti controlli biochimici sono necessari per il monitoraggio terapeutico?

TABELLA II - CARATTERISTICHE DI POPOLAZIONE ED INTERVENTI NEGLI RCT DI CONFRONTO DELLA VITAMINA D, DEI SUOI METABOLITI O DEGLI ANALOGHI CON UN GRUPPO CONTROLLO O CON PLACEBO

Autore ed anno	N. pazienti	Caratteristiche di popolazione	Setting	Intervento	Co intervento	Follow-up (mesi)
Akizawa T, 2004 (6)	176	Donne= 71/176; glomerulonefrite= 152/176; diabete 5/176	HD	22-oxacalcitriolo 5 µg, 10 µg or 15 µg trisettimanale IV	Ca-Al	3
Baker LR, 1986 (7)	76	42 anni; istologia ossea normale= 28/52; dialisi= 20 mesi	HD	Calcitriolo 0.25-1 µg/d PO	Al	60
Baker LR, 1989 (8)	16	52 aa; donne= 6/13; glomerulonefrite= 8/13	IRC	Calcitriolo 0.25-0.5 µg/d PO	Al-D	12
Coburn JW, 2004 (9)	55	Donne= 10/55; Afro-American= 22/55;	IRC	Doxercalciferolo 1-5 µg/d PO	Ca	6
Coen G, 1994 (10)	60	49 aa; CrCl 28 mL/min; donne= 21/60; glomerulonefrite= 30/60	IRC	Calcitriolo 0.25 µg/d PO	Ca-D	27-29
Delmez JA, 2000 (11)	15	Donne= 9/15; diabete= 8/15	HD	Calcitriolo 0.5-2 µg/ trisettimanale IV	Ca-Al-D	12
Fournier A, 1993 (12)	47	62 anni; donne= 13/47	HD	1-α-OH vit D ₃ 1-4 µg/ trisettimanale IV vs CaCO ₃ PO	Mg	6
Frazao JM, 2000 (13)	138	Donne= 70/138; Afro-American= 111/138	HD	Doxercalciferolo 10 µg/HD PO titolato al PTH	Ca	2
Hamdy NA, 1995 (3)	176	52 aa; donne= 69/176; glomerulonefrite o diabete = 107/176; normale istologia ossea= 44/176	IRC	1-α-OH vit D ₃ 0.25-1 µg/d PO	Ca-D	24
Koshikawa S, 2002 (14)	162	Donne= 63/151; glomerulonefrite= 115/151; diabete= 11/151	HD	Calcitriolo 1, 1,5 or 2µg/trisettimanale IV	Ca	3
Llach F, 1998 (15)	35	50 aa; donne= 17/35; Afro-American= 30/35	HD	Paracalcitolo 0.04-0.24 µg/kg trisettimanale IV		1
Martin KJ, 1998 (16)	78	54 aa; donne= 38/78; Afro-American= 62/78	HD	Paracalcitolo 0.04-0.24 µg/kg trisettimanale IV ‡	Ca	3
Memmos DE, 1981 (17)	64	49 aa; dialisi= 55 m; donne= 20/57; anomalie Rx= 36/57	HD	Calcitriolo 0.5 µg/d PO	Al	24
Moe SM, 2001 (18)	32	Donne= 11/31; diabete= 14/31; Afro-American= 19/31	HD	Paracalcitolo 1-4 µg trisettimanale IV	Sev-CaD	3
Moriniere P, 1985 (19)	27	54 aa; donne= 11/27; dialisi= 58 m	HD	1-α-OH vit D ₃ 0.3-1 µg/d PO	Ca	6
Nordal KP, 1988 (20)	30	47 aa; donne= 10/20; glomerulonefrite= 14/30; diabete= 2/30	IRC	Calcitriolo 0.25-0.5 µg/d PO	Al	8
Pecovnik-B, 1995 (21)	57	Donne= 15/25; glomerulonefrite= 7/25	HD	Calcitriolo 0.25 µg/d PO	Ca-Al-D	12
Przedlacki J, 1995 (22)	26	52 aa; donne= 34/66; glomerulonefrite= 20/66	IRC	Calcitriolo 0.25 µg/d PO	Ca-D	12
Ritz E, 1995 (23)	45	45 aa; donne= 11/36; post menopausa= 3/36; diabete= 15/36	IRC	Calcitriolo 0.125 µg/d PO	Ca	12
Rix M, 2004 (24)	36	Donne= 15/24; CrCl= 5-25 mL/min	IRC	1-α-OH vit D ₃ 0.25-0.75 µg/d PO	Ca	18
Tougaard L, 1976 (25)	24	11 aa; donne= 4/12	IRC	1-α-OH vit D ₃ 1 µg/d PO	Ca	3
Watson AR, 1989 (26)	12		PD	1-α-OH vit D ₃ 10 - 20 ng/kg/d PO ‡	Ca-Al-D	6

HD = Emodialisi; IRC = Insufficienza Renale Cronica, predialisi; PD = Peritoneodialisi; IV = intravena; PO = per os; vit D= vitamina D; Al= chelanti a base di alluminio; D= modifiche dietetiche;
Ca = chelanti con calcio acetato o bicarbonato; sev = *sevelamer*; CaD = modifica Calcio nel dialisato; P = chelante non specificato; Mg= idrossido di magnesio
‡ Trial con soli pazienti pediatrici

Risultati

Evidenza 1: il *cinacalcet* è in grado di ridurre in modo significativamente superiore al placebo i livelli di PTH, in associazione ad un migliore controllo del prodotto Ca x P.

Evidenza 2: le dosi da somministrare possono variare da 30 a 180 mg al dì, attraverso l'esclusiva via orale. Il pasto influenza l'assorbimento del farmaco, quindi è consigliabile somministrare il farmaco sempre nella stessa condizione. Gli effetti collaterali riportati con incidenza superiore al placebo sono: ipocalcemia, nausea, vomito.

Evidenza 3: non vi è incompatibilità nella somministrazione di *cinacalcet* in associazione agli altri presidi terapeutici (Vitamina D e analoghi, chelanti del fosfato). Manca evidenza di quale schema di associazione sia più efficace in termini di raggiungimento dei *target* delle K/DOQI e del raggiungimento di *outcomes* clinici.

Opinione: si consiglia nelle fasi di inizio della terapia o di modificazione dei dosaggi un controllo del Ca e P ogni 15 giorni e del PTH almeno ogni 30 giorni.

Sintesi dell'evidenza

Il *cinacalcet* è attualmente utilizzabile esclusivamente nei pazienti in emodialisi e dialisi peritoneale.

Il *cinacalcet* è più efficace del placebo nel controllo dell'IPS. A dosi comprese fra 30-120 mg/die, in unica somministrazione orale, riduce il PTH in media del 30-40% rispetto al basale, consentendo di portarne i livelli entro il *target* di 300 pg/mL in oltre il 50% dei pazienti. Tuttavia la quota di questi ultimi si riduce con l'aumentare dei livelli basali di PTH. La riduzione del PTH è dose-dipendente. A questa corrisponde una riduzione dei livelli di calcemia e di prodotto Ca x P.

L'associazione con chelanti del fosfato e con metaboliti della vitamina D non influenza l'efficacia di *cinacalcet*, ma l'uso del *cinacalcet* può comportare un maggior fabbisogno di chelanti a base di Ca. Gli effetti collaterali più significativi sono nausea e vomito, più frequenti rispetto a placebo.

Non disponiamo ad oggi di dati sufficienti circa il suo profilo di efficacia/sicurezza nei pazienti con insufficienza renale cronica pre-dialitica, ed in quelli con iperparatiroidismo persistente post-trapianto.

Occorre un *follow-up* di più lungo periodo per stabilire i suoi vantaggi rispetto all'incidenza di paratiroidectomia, fratture ossee, patologia cardio-vascolare.

Applicabilità

L'ampia libertà di accesso a tutti i presidi terapeutici elencati nella stesura della Linea Guida ed utilizzabili nell'ambito del metabolismo minerale, consente, nel nostro paese,

la piena applicabilità teorica delle varie opzioni terapeutiche, fatta eccezione, al momento della stesura di questo elaborato, del carbonato di lantanio.

Implicazioni per la ricerca

La scarsità delle evidenze deve spingere a produrre dati controllati e prospettici che rispondano ad almeno i seguenti quesiti:

1. Quando iniziare la supplementazione vitaminica D.
2. Quale metabolita è preferibile impiegare nel singolo paziente.
3. Quali sono le dosi e la modalità ottimali.
4. Quali sono i dosaggi migliori in termini di efficacia e sicurezza di tutti i chelanti disponibili.
5. Quando ed in quali pazienti è necessario utilizzare il calciomimetico.
6. Quali sono gli schemi e la sequenza di associazione ottimali tra vitamina D, chelanti e calciomimetici.
7. Qual è l'impatto sugli *outcomes* clinici di ognuno di questi interventi terapeutici.
8. Quali sono i parametri da monitorare e con quale cadenza.

Appendice

Commenti sull'uso di Vitamina D, composti e analoghi
Commenti al punto 1: La vitamina D, i suoi metaboliti o i cosiddetti analoghi sono superiori al placebo nel controllo dell'IPS?

La Tabella II riporta gli studi di efficacia del calcitriolo o dei suoi metaboliti nel modificare i parametri biochimici di IPS rispetto al placebo o ad un gruppo di controllo, dai quali la superiorità del trattamento emerge con chiarezza.

Sin dal 1981 Memmos et al. (17) dimostrarono che un anno di terapia con calcitriolo è in grado di ridurre i livelli di PTH del 57%, in confronto ad un aumento del 29% nel gruppo trattato con placebo. Inoltre in una percentuale significativamente maggiore di pazienti del gruppo trattato con calcitriolo si osservava un calo di fosfatasi alcalina (FA). Da segnalare, però, che in tale studio si ottenevano livelli calcemici elevati (una riduzione della dose del farmaco era prevista solo per livelli > 12 mg/dL), associati ad un significativo aumento dei livelli di P nel gruppo trattato con calcitriolo.

L'efficacia dell'1- α -vitamina D₃, somministrata insieme ad una dose fissa di calcio carbonato (3 g/die) e una dose variabile di idrossido di alluminio, è stata confrontata con quella del solo chelante a base di Ca, somministrato in dosi crescenti, adeguate a contenere la fosforemia (19). I livelli di PTH, dopo 6 mesi di terapia, erano parimenti ridotti nei due gruppi, ma con l'impiego di una dose media piuttosto bassa di farmaco (0.35 ± 0.05 µg/die) ed a fronte di una

TABELLA III - CARATTERISTICHE DI POPOLAZIONE ED INTERVENTI NEGLI RCT DI CONFRONTO TRA METABOLITI E ANALOGHI DELLA VITAMINA D

Autore ed anno	N. pazienti	Caratteristiche di popolazione	Setting	Intervento 1	Intervento 2	Co intervento	Follow-up (mesi)
Akiba T, 1998 (27)	21	Donne= 11/25; glomerulonefrite= 22/25;	HD	Falecalcitriolo 0.15-0.3 µg/d PO	1-α-OH vit D ₃ 0.25-0.5 µg/d PO	Ca-Al	6
Berl T, 1980 (28)	31	47 aa; glomerulonefrite= 21/31	HD	Calcitriolo 0.5-1.5 µg/d PO	Vitamina D ₃ 400 IU/d PO	Al-Ca-	3
Bucciantti G, 1981 (29)	48	47 aa; donne= 23/65	HD	Calcitriolo 0.5 µg/d PO	25(OH)D ₃ 50 µg/d PO*		6
Chan JC, 1994 (30)	82	5 aa; uropatia ostruttiva= 61/82; Afro-Americani= 12/82	IRC	Calcitriolo 20 ng/kg/d PO	Diidrotachisterolo 15 µg/kg/d PO‡	Ca	6
Christiansen C, 1978 (31)	18		IRC	Calcitriolo 0.25-1 µg/d	Vit D 4000 IU/d PO	Ca	9
Coen G, 1982 (32)	15		HD	Calcitriolo 0.25-1 µ/d PO	Calcitriolo 0.5-2 µg/d PO + 25(OH)D ₃ 0.5-0.75 µg/kg/d PO		12
Deuber HJ, 2003 (33)	50	35-75 aa; donne= 22/50; dialisi= 3-10 aa	HD	Calcitriolo 2.7 ± 0.5µg/sett PO	1-α-OH D ₃ 3.8 ± 0.4 µg/sett PO		36
El-Reshaid K, 1997 (34)	20		HD	Calcitriolo 1 µg trisettimanale IV	1-α-OH vit D ₃ 1 µg IV trisettimanale	Ca-P	3
Hayashi M, 2004 (35)	73	Donne= 15/73; glomerulonefrite = 44/73; diabete= 13/73	HD	22-oxacalcitriolo 5-10 µg trisettimanale IV	Calcitriolo 1µg trisettimanale	Ca	12
Juttmann JR, 1979 (36)	10	Diagnosi istopatologica ossea	IRC	Calcitriolo 0.5 µg/d PO	1-α-OH vit D ₃ 0.5 µg/d PO		0.5
Kihara T, 2004 (37)	17	60 aa; donne= 7/17; dialisi= 141 m; diabete= 3/17	HD	22-oxacalcitriolo 5 µg trisettimanale IV	Calcitriolo 0.5 µg trisettimanale IV	Ca	20
Martin KJ, 2001 (38)	125	Donne= 60/125; Afro-Americani= 105/125;	HD	Paracalcitolo vaseline PTH/80 µg	Paracalcitolo 0.04 µg/kg IV trisettimanale	P-Al	2.9
Maxwell DR, 1978 (39)	22	49 aa; donne= 4/22;	HD	Calcitriolo 0.25-1.5 µg/d PO	Vit D 400 IU/d PO	Al-Ca	3
Sprague SM, 2003 (40)	263	Donne= 113/263; Afro-Americani = 157/263	HD	Paracalcitolo 0.04-0.24 µg/kg/ trisettimanale IV	Calcitriolo 0.01-0.06 µg/kg/ trisettimanale IV	Ca	8

HD= dialisi; IRC= predialisi; PD= Peritoneodialisi; IV= intravena; PO= per os; vit D= vitamina D; Al= chelanti a base di alluminio; D= modifiche dietetiche; Ca= chelanti con calcio acetato o bicarbonato; sev= *sevelamer*; CaD= modifica Calcio nel dialisato; P= chelante non specificato; Mg= idrossido di magnesio

* Braccio di controllo con calcitonina

somministrazione di dosi triple di chelante a base di Ca nel gruppo di controllo.

Nella fase predialitica Przedlacki et al. (22) hanno dimostrato che il calcitriolo è efficace nel ridurre significativamente i livelli di PTH e FA, che invece aumentavano nel gruppo trattato con placebo, senza modificazioni significative dei livelli di Ca e P.

Ancora in pazienti in fase predialitica, l'1- α -coleciferolo alla dose media di 0.44 $\mu\text{g}/\text{die}$ (24) si è dimostrato efficace nel ridurre i livelli di PTH e di FA ossea che invece aumentavano nel gruppo controllo, a fronte però di un aumento significativo dei livelli di calcio ionizzato.

Gli studi di efficacia degli analoghi della vitamina D rispetto al placebo, più recenti e meglio disegnati, si caratterizzano per la diversa attenzione ai livelli calcemici, il cui aumento non è più visto come effetto terapeutico desiderato, ma piuttosto come effetto collaterale da evitare.

Martin et al. (16) hanno valutato in un gruppo di 40 pazienti in dialisi l'effetto del paracalcitolo rispetto al placebo somministrato a 38 soggetti. Dopo 12 settimane di terapia, i livelli di PTH risultavano ridotti rispetto ai valori basali del 60% nei pazienti trattati con paracalcitolo e stabili nei controlli, con analogo comportamento dei livelli di FA. La calcemia, stabile nel gruppo placebo, aumentava nei trattati, pur rimanendo nell'ambito della normalità ($9.56 \pm 0.15 \text{ mg/dL}$). I livelli di fosfatemia, stabili nei due gruppi rispetto al basale, mostravano valori medi significativamente superiori nel corso della terapia con paracalcitolo.

L'efficacia di un altro analogo della vitamina D, il doxercalciferolo (o 1- α -vitamina D₂, non disponibile in Italia), rispetto al placebo è documentata in uno studio condotto in fase predialitica (9). In questo studio, i livelli di PTH si riducevano significativamente nei pazienti trattati con il doxercalciferolo (il 74% dei pazienti trattati aveva una riduzione di almeno il 30% vs il 7% nei casi controllo), a fronte di livelli calcemici che oscillano sempre nella norma e che in uno solo degli otto controlli previsti nel *follow-up* superavano i limiti della normalità. Analoga stabilità veniva descritta per la fosfatemia. In questo studio si dimostrava anche l'assenza di effetti significativi sulla escrezione urinaria di calcio e sulla velocità di progressione della insufficienza renale.

Commenti al punto 2: Qual è l'efficacia relativa della vitamina D, dei suoi metaboliti e degli analoghi?

Gli studi di confronto tra i metaboliti della vitamina D sono riportati nella Tabella III. Gli effetti terapeutici del calcitriolo, 0.5-1.5 $\mu\text{g}/\text{die}$, sono stati paragonati a quelli del coleciferolo, 400-1200 UI/*die*, in 31 pazienti in dialisi con iperparatiroidismo florido (28). La superiorità del calcitriolo nel ridurre i livelli di PTH e nel migliorare la lesione ossea emerge chiaramente (entrambe questi parametri peggiorano nel gruppo trattato con coleciferolo); è tuttavia evidente un rapido effetto ipercalcemizzante del calcitriolo, che potrebbe spiegare almeno

in parte il maggior calo del PTH. Uno studio molto simile effettuato in fase predialitica (31) con dosi di 1 $\mu\text{g}/\text{die}$ di 1,25(OH)₂D₃ vs 4000 UI/*die* di coleciferolo, ha evidenziato un effetto ancora più marcato sull'IPS, ma con un altrettanto marcato effetto calcemico, al quale era stato imputato il riscontro di un peggioramento della funzione renale. Quest'ultimo effetto negativo del calcitriolo non è stato tuttavia confermato da studi successivi (10), con posologie minori, con minore prevalenza di ipercalcemia e con diverso metodo di valutazione della riduzione della funzione renale.

Il confronto tra calcitriolo (0.5 $\mu\text{g}/\text{die}$) e 25-idrossicolecalciferolo (50 $\mu\text{g}/\text{die}$) è stato effettuato in dialisi, con evidenza di un aumento dei livelli calcemici, di una simile riduzione della FA e di un miglioramento delle lesioni ossee con entrambe le terapie (29).

Il calcitriolo è stato confrontato con l'1- α -idrossivitamina D₃, entrambe somministrati EV, in 20 pazienti, a fine dialisi, riscontrando una sostanziale sovrapposibilità nella capacità di sopprimere i livelli di PTH (34). In questo studio, che include anche un braccio terapeutico con 1- α -idrossivitamina D₃ PO, viene segnalato che con la somministrazione EV, i livelli di 1,25(OH)₂D sono più bassi rispetto alla somministrazione orale, ma con pari efficacia nella soppressione paratiroidea.

Di rilievo, anche per la numerosità dei casi trattati (263 pazienti) il lavoro che confronta il paracalcitolo con il calcitriolo, entrambi somministrati per via EV (40). I pazienti, tutti in trattamento emodialitico, avevano livelli basali di PTH > 300 pg/mL e prodotto Ca x P < 75. L'obiettivo terapeutico di questo studio, da raggiungere con dosi crescenti dei farmaci, era una riduzione dei livelli di PTH > 50%. Entrambi i prodotti risultavano efficaci, ma con due differenze: nel gruppo paracalcitolo il calo era raggiunto prima (87 vs 107 giorni) e con livelli di PTH compresi, durante trattamento, nel *range* ottimale di 100-300 pg/mL, mentre nel gruppo calcitriolo erano numerosi i casi con livelli di PTH > 300. Inoltre, nel gruppo paracalcitolo, gli episodi di ipercalcemia e di prodotto Ca x P > 75 sono risultati tendenzialmente meno frequenti. Da precisare che però sia la definizione di ipercalcemia che del prodotto Ca x P da considerare elevato sono decisamente superiori ai limiti consigliati dalle K/DOQI.

Commenti al punto 3: Quali sono le dosi e le modalità di somministrazione ottimali?

Rispetto alle dosi di vitamina D, non esistono studi con l'obiettivo di definire la dose ottimale. L'approccio è stato per lo più quello di utilizzare dosi crescenti, con l'obiettivo di ridurre i livelli di PTH, limitandone l'uso, quando compare l'ipercalcemia. Quest'ultima, nella maggior parte degli studi prodotti negli anni precedenti la pubblicazione delle Linee Guida K/DOQI, è stata definita come valori di calcemia > 11-12 mg/dL. Per tale motivo è difficile proporre oggi i dosaggi terapeutici efficaci proposti da questi studi

in cui venivano tollerati valori calcemici oggi non più accettabili.

È utile invece considerare la differenza tra dosaggi “fisiologici” (per la correzione dello stato carenziale) e dosaggi farmacologici (per sopprimere la ipersecrezione paratiroidea). Per i primi si può avere come limite di riferimento massimo la velocità di sintesi endogena del calcitriolo, pari a circa 1 $\mu\text{g}/\text{die}$. È comunque da precisare che mancano dati sulla sintesi e biodisponibilità della vitamina D in corso di IRC. Per i dosaggi farmacologici, in attesa di studi controllati che forniscano dati indipendenti, non si può che fare riferimento a quanto riportato nelle schede tecniche dei differenti farmaci.

Rispetto alla modalità di somministrazione (giornaliera, in boli, EV o PO), i numerosi studi esistenti sono riportati nella Tabella IV.

L'efficacia della somministrazione di calcitriolo in boli EV o PO, *post dialisi*, a dosi comprese tra 2 e 4 μg , è stata confrontata in 19 pazienti (51). Malgrado la differente farmacocinetica (picchi più elevati e precoci di calcitriolo nella somministrazione EV), la soppressione paratiroidea è risultata simile nei due gruppi che presentavano simile tendenza ad ipercalcemia ed iperfosforemia, con limitazione all'impiego di dosi maggiori dei farmaci. In questo studio i pazienti avevano un florido iperparatiroidismo (PTH basale circa 900 pg/mL nei due gruppi) e livelli fosforemici costantemente elevati ($> 5.0\text{-}5.5 \text{ mg/dL}$).

Il calcitriolo per via orale giornaliera ($n=20$) è stato confrontato al calcitriolo EV in boli dopo dialisi (21 pazienti) ed al solo chelante a base di Ca (11 pazienti) in pazienti con PTH compreso tra 150 e 600 pg/mL (46). In tutti i gruppi si è osservato un calo significativo del PTH, senza differenze statistiche tra di loro. Peraltro la FA ossea risultava ridotta nei primi due gruppi ed aumentata nel terzo che pure aveva livelli migliori di P.

Nel confronto tra somministrazione quotidiana (0.75 $\mu\text{g}/\text{die}$) o due volte a settimana (3 $\mu\text{g} \times 2/\text{sett}$), il calcitriolo ha mostrato pari efficacia in 18 pazienti in dialisi peritoneale (61).

In pazienti pediatrici, invece, i boli orali sono stati confrontati con quelli intraperitoneali (1 $\mu\text{g} \times 3$ a settimana, titolando in base alla risposta) e si è osservato un calo più netto del PTH con la seconda modalità. I livelli di Ca erano più alti e quelli di P più bassi, ma la lesione istologica non ha mostrato differenze. Gli Autori concludevano che i parametri biochimici non erano adeguati a valutare la risposta terapeutica (55).

L'importanza dell'intervallo di somministrazione è stata studiata in emodialisi, evidenziando pari efficacia per le somministrazioni EV due o tre volte a settimana (57); mentre in predialisi l'intervallo è stato allungato con successo fino ad una singola dose settimanale PO (62).

Commenti sull'uso dei chelanti del fosfato

Sevelamer vs Sali di calcio (Tab. V)

Nello studio di Bleyer et al. (66) è messo a confronto l'uso del *sevelamer* HCl con il Ca acetato, sul piano dell'efficacia e della sicurezza nel controllo dell'iperfosfatemia in 84 pazienti emodializzati. L'efficacia dei 2 trattamenti è simile, ma il trattamento con il Ca acetato provoca ipercalcemia nel 22% dei pazienti rispetto al 5% dei pazienti trattati con *sevelamer*. Inoltre, il *sevelamer* riduce del 24% i livelli di Colesterolo-LDL. Lo studio dimostra la pari efficacia dei 2 chelanti del fosfato, con minori effetti collaterali per il *sevelamer*; il valore dello studio è però limitato dal numero relativamente basso di pazienti (84) e dalla sua breve durata (8 settimane).

Lo studio condotto da Chertow et al. (68) ha messo in confronto l'efficacia di *sevelamer* in confronto a quella di altri chelanti del fosfato contenenti Ca, valutando come parametri di sicurezza l'incidenza di ipercalcemia e la progressione delle calcificazioni coronariche. Lo studio è stato condotto su 200 pazienti emodializzati seguiti per un periodo di 53 settimane. L'efficacia dei 2 trattamenti è risultata simile nel raggiungere il controllo della fosfatemia secondo gli obiettivi proposti dalle Linee Guida K/DOQI (fosfatemia tra 3.5 e 5.5 mg/dL). Entrambi i trattamenti mantenevano i livelli di prodotto Ca x P entro il *range* raccomandato dalle Linee Guida K/DOQI ($< 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$). Solo il gruppo trattato con *sevelamer* raggiungeva e manteneva i livelli di calcemia raccomandati per tutta la durata dello studio, mentre i chelanti del fosfato a base di Ca causavano frequenti episodi di ipercalcemia. I pazienti trattati con Ca carbonato dimostravano inoltre un aumento significativo delle calcificazioni coronariche (+25%) e aortiche (+28%) rispetto a quelli trattati con *sevelamer*.

Raggi et al. (75) hanno condotto un'analisi *post-hoc* degli studi di Chertow et al. (68, 70), valutando gli effetti di *sevelamer* e di chelanti del fosfato a base di Ca sulla densità minerale ossea a livello delle vertebre toraciche e su *markers di turnover* osseo. I 2 trattamenti riducevano i livelli di prodotto Ca x P in maniera simile, ma i pazienti trattati con Ca carbonato mostravano una riduzione dell'attenuazione ossea trabecolare a livello delle vertebre toraciche ($p=0.01$), rispetto a quelli trattati con *sevelamer*. Inoltre, i pazienti in terapia con *sevelamer* avevano livelli di FA totale e ossea, di osteocalcina e di PTH maggiori ($p < 0.01$) rispetto al gruppo di pazienti trattati con chelanti del fosfato a base di Ca.

Nello studio di Sadek et al. (69) è stata valutata l'efficacia di *sevelamer* in confronto ad altri chelanti del fosfato contenenti Ca in 200 pazienti emodializzati seguiti per un periodo di 53 settimane. L'efficacia dei 2 trattamenti è risultata simile nel raggiungere gli obiettivi proposti dalle Linee Guida K/DOQI (fosfatemia tra 3.5 e 5.5 mg/dL e prodotto Ca x P $< 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$). Chertow et al. (70), hanno osservato 108 pazienti emodializzati seguiti per un periodo di un

TABELLA IV - CARATTERISTICHE DI POPOLAZIONE ED INTERVENTI NEGLI RCT DI CONFRONTO TRA DIVERSE MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE DELLA VITAMINA D O DEGLI ANALOGHI

Autore ed anno	N. pazienti	Caratteristiche di popolazione	Setting	Intervento 1	Intervento 2	Co intervento	Follow-up (mesi)
Bacchini G, 1997 (41)	20	52 aa; diabete= 3/20; dialisi= 85 m	HD	Calcitriolo 0,5-1 µg/trisettimanale IV	PO	Ca-CaD	4
Borazan A, 2003 (42)	34	39 aa; dialisi= 3-90 m; donne= 18/34	HD	Calcitriolo 0,5 µg/d PO	Calcitriolo 1 µg/trisettimanale IV	D	6
Caravaca F, 1995 (43)	33	49 aa; donne= 15/33; dialisi= 88 m	HD	Calcitriolo 0,045 µg/sett intermittente IV	intermittente PO v gironaliero PO	Al	2.5
Fischer ER, 1993 (44)	6	46 aa; dialisi= 56 m	HD	Calcitriolo 2 µg trisettimanale IV	PO	CaD	4
Haddad A, 2004 (45)	26		HD	1-α-OH vit D ₃ 2 µg trisettimanale IV	1-α-OH vit D ₃ 2 µg trisettimanale PO		3
Indridason OS, 2000 (46)	50	Diabete= 24/50; Afro-Americani= 46/50	HD	Calcitriolo 1 µg trisettimanale IV	Calcitriolo 0,5 µg/d PO†	D-Ca-Al	9
Lee WT, 1994 (47)	16	24-78 aa; dialisi= 0,3-14 aa; donne= 5/16	HD	1-α-OH vit D ₃ 4µg trisettimanale IV	PO	Al-Ca	1.5
Levin A, 1995 (48)	76	54 aa; dialisi < 3 aa	HD	Calcitriolo 0,5 µg trisettimanale IV	Calcitriolo 2 µg trisettimanale PO	Ca	6
Levine BS, 1996 (49)	8	Donne= 0/16	HD	Calcitriolo 2-4 µg trisettimanale IV	PO	Ca-Al-CaD	6
Liou HH, 1994 (50)	10	50 aa; donne= 4/10; patologia ossea alla istologia o alla Rx	HD	Calcitriolo 0,5 µg trisettimanale IV	Calcitriolo 0,25-1,5 µg/d PO	Al	3
Quarles LD, 1994 (51)	19	40 aa; donne= 13/19	HD	Calcitriolo 2-4 µg trisettimanale IV	PO	Ca-Al-D-CaD	9
Turk S, 2002 (52)	28	40 aa; donne= 15/28	HD	Calcitriolo 1-2,5 µg trisettimanale IV	1-3 µg trisettimanale PO	Ca-Al	6
Gadallah MF, 2000 (53)	34	Osteodistrofia Rx= 8/34	PD	Calcitriolo 1-2 µg/trisettimanale IP	PO	CaD	48
Jones CL, 1994 (54)	7	1,8-16 aa; dialisi= 16 m	PD	Calcitriolo 0,01-0,02 µg/kg/d IP	PO‡	Ca-D	3
Salusky IB, 1998 (55)	33	1,3 aa; Normale istologia ossea = 6/33	PD	Calcitriolo 1 µg/trisettimanale IP	PO‡	Ca-D	12
Ardissino G, 2000 (56)	59	8,4 aa; CrCl = 22,4 mL/min; donne = 14/59	IRC	Calcitriolo 10 ng/kg/d PO	Calcitriolo 35 ng/kg/bisettimanale PO‡	P	2

segue

TABELLA IV - CARATTERISTICHE DI POPOLAZIONE ED INTERVENTI NEGLI RCT DI CONFRONTO TRA DIVERSE MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE DELLA VITAMINA D O DEGLI ANALOGHI (segue)

Autore ed anno	N. pazienti	Caratteristiche di popolazione	Setting	Intervento 1	Intervento 2	Co intervento	Follow-up (mesi)
Gallieni M, 2000 (57)	22		HD	Calcitriolo 1,5-3 µg bisettimanale IV	Calcitriolo 1-2 µg trisettimanale IV	Ca-Al	3
Herrmann P, 1994 (58)	45	25-81 aa; dialisi= 0.5-1.5 aa	HD	Calcitriolo 0.75 µg/d PO	Calcitriolo 5.25 µg/week PO dosi refratte	Ca-Al	3
Klaus G, 1995 (59)	21		HD	Calcitriolo 0.5 µg/d PO	Calcitriolo 1.0 µg trisettimanale PO‡	Ca	0.5-9
Martinez J, 1996 (60)	13		HD	Calcitriolo 6 µg/monosettimanale IV	Calcitriolo 2 µg/trisettimanale IV	Ca	3
Moe SM, 1998 (61)	21	Diabete= 3/18; Afro-Americani= 14/18; donne= 9/18	PD	Calcitriolo 0.25-0.75 µg/d PO	Calcitriolo 1-3 µg bisettimanale PO	Ca-CaD	24
Panichi V, 1998 (62)	16	47 aa; glomerulonefrite= 9/16	IRC	Calcitriolo 0.5 µg/d PO	2 µg trisettimanale PO v 2 µg/sett	Ca-Al	3
Sanchez Perales MC, 1999 (63)	22		HD	Calcitriolo 1-3 µg trisettimanale IV	3-9 µg/settimana IV	Ca-Al	3
Van der Merwe WM, 1990 (64)	19		HD	Calcitriolo 0.25 µg/d PO	0.5 µg trisettimanale PO	D-Ca-Al-CaD	3

HD= dialisi; IRC= predialisi; PD= Peritoneodialisi; IV= intravena; PO= per os; IP= intraperitoneale; vit D= vitamina D; Al= chelanti a base di alluminio; D= modifiche dietetiche; Ca= chelanti con calcio acetato o bicarbonato; sev= *sevelamer*; CaD= modifica Calcio nel dialisato; P= chelante non specificato; Mg= idrossido di magnesio

* Braccio di controllo con calcio carbonato

‡ Trial con soli pazienti pediatrici

anno, al fine di determinare se lo specifico trattamento con Ca acetato o con *sevelamer* nella terapia dell'iperfosforemia fosse associato ad ipercalcemia e alla progressione delle calcificazioni arteriose. L'efficacia dei 2 trattamenti è simile nel raggiungere gli obiettivi proposti dalle Linee Guida K/DOQI (fosforemia= 3.5-5.5 mg/dL). I soggetti trattati con calcio acetato sviluppano ipercalcemia in misura maggiore (36%) rispetto a coloro trattati con *sevelamer* (13%). Inoltre, i pazienti trattati con Ca acetato presentavano più calcificazioni coronariche (+20%, $p=0.002$) e aortiche (+73%, $p < 0.0001$), rispetto a quelli trattati con *sevelamer*.

Braun et al. (67) hanno confrontato l'uso del *sevelamer* con il Ca carbonato. Anche in questo studio condotto in 114 pazienti emodializzati, tra i parametri di sicurezza valutati, era compresa la determinazione dell'evoluzione delle calcificazioni cardiovascolari, con *Electron Beam Computed Tomography* (EBCT) eseguita all'inizio dello studio e dopo 52 settimane di terapia con i 2 chelanti. L'efficacia dei 2 trattamenti era simile, ma il trattamento con il Ca acetato provocava ipercalcemia nel 19% dei pazienti rispetto allo 0% dei pazienti trattati con *sevelamer*. Inoltre, il *sevelamer* riduce del 24% i livelli di colesterolo totale e del 30% i livelli di colesterolo-LDL. I pazienti trattati con Ca carbonato avevano un aumento significativo delle calcificazioni coronariche (+34%) e aortiche (+32%) rispetto a quelli trattati con *sevelamer*. Per raggiungere gli stessi livelli di P, il trattamento con *sevelamer* richiede però un maggior numero di compresse e provoca maggiori effetti collaterali a livello gastroenterico.

Più recentemente, è stato condotto uno studio da Asmus et al. (74) su 72 pazienti emodializzati seguiti per un periodo di 2 anni, per valutare gli effetti di *sevelamer* e di Ca carbonato sulle calcificazioni cardiovascolari e la densità minerale ossea. I 2 trattamenti riducevano i livelli di prodotto Ca x P in maniera simile, ma i pazienti trattati con Ca carbonato avevano livelli di PTH più bassi ($p < 0.01$) e un maggior numero di episodi di ipercalcemia ($p=0.03$). Inoltre i pazienti trattati con Ca carbonato dimostravano un aumento significativo delle calcificazioni coronariche ($p=0.0178$) e aortiche ($p=0.0039$) e una maggiore riduzione della densità trabecolare ossea ($p=0.0049$) rispetto a quelli trattati con *sevelamer*.

Block et al. (76) hanno confrontato l'uso del *sevelamer* con quello dei chelanti del fosfato a base di Ca, valutandone la sicurezza sull'induzione di calcificazioni cardiovascolari in 129 pazienti "incidenti" in emodialisi. L'esame con EBCT è stato eseguito all'inizio dello studio e dopo 6, 12 e 18 settimane di terapia con i 2 tipi di chelante. All'inizio dello studio il 37% dei pazienti trattati con *sevelamer* e il 31% di coloro trattati con sali di Ca non aveva calcificazioni vascolari evidenziate all'EBCT. I soggetti con uno score di calcificazione arterioso > 30 all'inizio dello studio mostravano una progressione delle calcificazioni vascolari indipendentemente dal tipo di chelante, ma coloro in tera-

pia con chelanti a base di Ca mostravano un più rapido e più severo aumento delle calcificazioni arteriose ($p=0.01$ a 18 mesi) rispetto al gruppo in terapia con *sevelamer*.

Carbonato di Lantanio vs altri chelanti (Tab. V)

D'Haese et al. (71) hanno invece studiato gli effetti del carbonato di lantanio. Questo studio è stato condotto su 98 pazienti emodializzati per un periodo di 12 mesi ed ha valutato l'efficacia del carbonato di lantanio e del Ca carbonato nell'evoluzione dell'osteodistrofia renale in questi soggetti. Dopo la randomizzazione di 49 pazienti per ogni gruppo, sono stati analizzati per l'analisi statica e dinamica di istomorfometria, rispettivamente 33 biopsie ossee nel gruppo trattato con carbonato di lantanio e 30 in quello trattato con Ca carbonato. Risulta evidente come sia il carbonato di lantanio che il Ca carbonato risultavano efficaci nel ridurre l'iperfosfemia nel range proposto dalle Linee Guida K/DOQI. L'incidenza di ipercalcemia era minore nel gruppo trattato con il lantanio (6%) rispetto a quello trattato con Ca carbonato (49%). Inoltre, il carbonato di lantanio dopo un anno di terapia non causava una patologia ossea a basso turnover.

Joy et al. (77) hanno condotto uno studio su 126 pazienti in emodialisi per un periodo di 3 mesi, valutando l'efficacia e la sicurezza del carbonato di lantanio nel trattamento dell'iperfosfemia. Dopo le prime 8 settimane di trattamento in cui tutti i soggetti avevano raggiunto una fosfemia ≤ 5.9 mg/dL, i pazienti venivano suddivisi in un primo gruppo che continuava il trattamento con il lantanio e un secondo gruppo che riceveva placebo per un periodo di ulteriori 4 settimane. Alla fine dello studio, la differenza di fosfemia tra i 2 gruppi è risultata di 1.91 mg/dL ($p < 0.0001$), più bassa nel gruppo trattato con carbonato di lantanio, con differenze statisticamente significative anche per il prodotto Ca x P e per il PTH. Gli effetti collaterali del carbonato di lantanio erano sovrapponibili a quelli del placebo, soprattutto a livello dell'apparato gastro-intestinale.

Al Baaj et al. (72) hanno valutato l'efficacia del carbonato di lantanio verso il placebo nel controllo dell'iperfosfemia in 59 pazienti in emodialisi o in dialisi peritoneale per un periodo di 8 settimane. Dopo le prime 4 settimane di trattamento in cui tutti i soggetti avevano raggiunto una fosfemia tra 4.03 e 5.58 mg/dL, i pazienti erano suddivisi in 2 gruppi: 17 continuavano con il carbonato di lantanio, mentre 19 ricevevano il placebo per un periodo di ulteriori 4 settimane. Alla fine dello studio, il 64.7% dei pazienti trattati con il carbonato di lantanio avevano una fosforemia < 5.58 mg/dL, mentre solo il 21.4% dei soggetti trattati con il placebo raggiungeva tale obiettivo. Questi risultati erano sovrapponibili sia per i pazienti in emodialisi che per quelli in dialisi peritoneale.

Hutchison et al. (73) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del carbonato di lantanio e del Ca carbonato nel controllo dell'iperfosfemia in 800 pazienti in emodialisi per un periodo di 6 mesi. L'efficacia dei 2 trattamenti è risulta-

TABELLA V - CARATTERISTICHE DEGLI RCT INCLUSI NELLA VALUTAZIONE DI EFFICACIA DEI CHELANTI DEL FOSFORO

Autore ed anno	N. pazienti	Disegno studio	Caratteristiche partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up (mesi)	Commenti
Bleyer AJ, 1999 (66)	84	RCT, Open-label, Crossover	Emodialisi	Sevelamer (S)	Ca acetato (Ca)	2	Ipercalcemia con Ca S riduce LDL colesterolo
Braun J, 2004 (67)	114	RCT, Open-label	Emodialisi	Sevelamer	Ca carbonato	12	Ipercalcemia con Ca S riduce LDL colesterolo
Chertow GM, 2003 (68)	200	RCT	Emodialisi	Sevelamer	Ca salts	12	Ipercalcemia con Ca PTH < 150 g/mL con Ca Calc vasc con Ca
Sadek T, 2003 (69)	42	RCT, Open-label	Emodialisi	Sevelamer	Ca carbonato	5	
Chertow GM, 2003 (70)	108	RCT	Emodialisi	Sevelamer	Ca acetato	12	Ipercalcemia con Ca
D'Haese PC, 2003 (71)	98	RCT, Open-label	Emodialisi	Lantanio	Ca carbonato	12	Ipercalcemia con Ca
Al Baaj F, 2005 (72)	59	RCT, Open-label, Double-blind	Dialisi peritoneale	Lantanio	Placebo	2	
Hutchison AJ, 2005 (73)	800	RCT	Emodialisi	Lantanio	Ca carbonato	6	Ipercalcemia con Ca
Asmus HG, 2005 (74)	72	RCT	Emodialisi	Sevelamer	Ca carbonato	24	Ipercalcemia con Ca PTH < 150 g/mL con Ca Calc vasc con Ca
Raggi P, 2005 (75)	200	Post-hoc analysis	Emodialisi	Sevelamer	Sali di Ca	12	Ipercalcemia con Ca PTH < 150 g/mL con Ca Calc vasc con Ca Ridotta densità ossea con Ca
Block GA, 2005 (76)	129	RCT	Emodialisi	Sevelamer	Sali di Ca	18	Ipercalcemia con Ca PTH < 150 g/mL con Ca Calc vasc con Ca
Joy MS, 2003 (77)	126	RCT, Double-blind, Dose-ritration, Phase III	Emodialisi	Lantanio	Placebo	3	

TABELLA VI - CARATTERISTICHE DEGLI RCT INCLUSI NELLA VALUTAZIONE DI EFFICACIA DEI CALCIOMIMETICI

Autore ed anno	N. pazienti	Disegno studio	Setting	Caratteristiche partecipanti	Intervento sperimentale	Intervento di controllo	Follow-up	Commenti Dosi
Goodman WG, 2002 (78)		RCT	HD	HD > 18 aa. HD da > 3 mesi	40 monodose 23-8 gg	12 7	8 giorni	Studio preclinico per una valutazione dose risposta
Quarles LD, 2003 (79)	71	RCT, multicentrico, USA	HD con PTH \geq 300 pg/mL	HD > 18 aa. HD da > 3 mesi	AMG 073 36	Placebo 35	12+6 settimane	12 <i>dose-titration</i> + 6 mantenimento Dose media finale 74 \pm 5 mg/die
Block GA, 2004 (80)	741	RCT multicentrico	HD	HD > 18 aa. HD da > 3 mesi. Trisettimanale	CNC 371	Placebo 370	26 settimane	30-180mg. <i>Dose-titration</i> 30 mg/3sett. Vit. D data a 82% e 78% CNC vs Plac.
Moe SM, 2005 (81)	1136	RCT, multicentrico	HD (1044) PD (46)	In dialisi da > 3 mesi	CNC 665	Placebo 471	26 settimane	30-180mg. Dose titration 30 mg/3 sett.
Cunningham J, 2005 (82)	1184	RCT, multicentrico	HD + PD	HD > 18 aa. HD da > 3 mesi Trisettimanale	CNC 697	Placebo 487	6 mesi +12 mesi	Maschi 62%. Età 53.7 \pm 14.4 anni
Lindberg JS, 2004 (83)	395	RCT, multicentrico	HD + PD (12% dei paz)	HD > 18 aa. HD da > 3 mesi Trisettimanale PTH \geq 300 pg/mL	294 dose media 60 mg	101	26 settimane (16+10)	<i>Dose-titration</i> 16 settimane Efficacia 10 settimane
Moe SM, 2005 (84)	170	RCT, <i>Open-label</i>	HD	HD > 18 aa. HD da > 3 mesi. Dopo studi fase II CNC o placebo	59 e 16 pz nel <i>long-term</i> a 2 e 3 aa.	Da placebo a CNC <i>Long-term</i> CNC	1+2 anni 3 anni (16 pz)	Dose media= 70 e 90 mg/die
Kruse AE, 2005 (85)	14	RCT, <i>Open-label</i>	Post Tx	HPT <i>post-Tx</i> renale	CNC 30 mg/die	No	3 mesi	30 mg/die
Serra AL, 2005 (86)	11	RCT, <i>Open-label</i>	Post Tx	HPT <i>post-Tx</i> renale		No		30 mg/die in 8, 15 mg in 1 pz e 60 in 1 pz.
Charytan C, 2005 (87)	54 (27+27)	RCT	IRC non in HD	IRC 15-50 mL/min (stadio 3 e 4)	CNC 30-180 mg/die	Placebo	12 settimane 6+6 settimane	Dose media 30 mg/die (52%)-60 mg/die 30%

HD: Emodialisi; PD: Peritoneodialisi; Tx: trapianto renale; CNC (AMG073): *Cinacalcet*

ta simile (65% dei pazienti trattati) nel raggiungimento degli obiettivi proposti dalle Linee Guida K-DOQI. I soggetti trattati con Ca carbonato sviluppavano ipercalcemia più frequentemente (20.2%) rispetto a coloro trattati con lantanio (0.4%).

Commenti sull'impiego dei Calcimimetici

I calcimimetici sono farmaci capaci di attivare il recettore sensibile al Calcio "calcium sensing receptor" (CaR). La loro azione aumenta la sensibilità del CaR al calcio extracellulare, attivando il recettore a più bassi livelli di calcio. Il CaR è espresso a livello di molti organi ed apparati, ma in particolare nelle cellule paratiroidi e in quelle tubulari renali. La sua attivazione induce una pronta riduzione della secrezione del PTH e, a livello renale, un aumento della calciuria.

Il primo, e per ora unico, calcimimetico impiegato nella terapia dell'IPS è il *cinacalcet*-HCl (Tab. VI). Questo composto, sperimentato in studi preclinici con il nome di AMG 073 (78), ha dato buoni risultati in studi clinici di fase I (79), fase II (80, 81, 83) e fase III (82, 84). È stato arruolato un gran numero di pazienti in emodialisi extracorporea ed in dialisi peritoneale, secondo un disegno di studio e con criteri di arruolamento sostanzialmente simili. In quasi tutti è esplicitato un conflitto di interessi, in quanto alcuni degli Autori erano dipendenti o consulenti della Amgen. Due studi, non randomizzati, hanno valutato l'effetto del *cinacalcet* sull'IPS persistente post-trapianto renale (85, 86). Un solo studio placebo-controllato, ma di breve periodo e con un arruolamento limitato, ha valutato l'efficacia del farmaco in pazienti con IRC predialisi (87).

Disponiamo dei risultati di 3 studi multicentrici (tutti finanziati da Amgen) che hanno arruolato pazienti in Nord America, Europa ed Australia (80, 81, 83). Tutti hanno lo stesso disegno, nell'arruolamento dei pazienti, nelle modalità di somministrazione del *cinacalcet*, negli *endpoints* primari e secondari. La valutazione riassuntiva dei 3 studi è nel lavoro di Moe et al. (81). Su un totale di 665 pazienti trattati con *cinacalcet* per un periodo complessivo di 26 settimane (12-16 di aggiustamento posologico, e 14-10 di mantenimento e di misura di efficacia), confrontati con 471 cui è stato dato placebo, il *cinacalcet* si è dimostrato superiore al placebo nell'indurre una riduzione $\geq 30\%$ del PTH basale (*endpoint* primario). Il *cinacalcet* ha ridotto il PTH di circa il 40% rispetto ai valori basali vs un aumento del 4-9% del placebo. La quota di pazienti con $PTH \leq 300$ pg/mL o con PTH fra $150 \geq PTH \leq 300$ pg/mL era del 56% e 33% rispettivamente vs 10% e 9% con placebo ($p < 0.001$). La riduzione del PTH si associava ad una moderata ma significativa riduzione del prodotto $Ca \times P$ (-15% circa). La riduzione era indipendente da sesso, razza e modalità dialitica (emodialisi o dialisi peritoneale). La percentuale di pazienti che alla fine dello studio raggiungevano l'*endpoint*

primario si riduceva con l'aumentare dei livelli basali di PTH.

Nei lavori suddetti l'efficacia del *cinacalcet* è stata valutata durante un *follow-up* breve, non superiore a 14 settimane. La terapia con *cinacalcet* è stata prolungata in una parte dei pazienti che avevano partecipato agli studi precedenti. Per questo sono stati progettati studi "open-label", in cui sia pazienti inizialmente in terapia con *cinacalcet*, sia altri in placebo, sono stati trattati con calcimimetico per un *follow-up* di 2 e 3 anni (84). Il *cinacalcet* mantiene la sua efficacia, riducendo i livelli di PTH a $\geq 30\%$ in circa il 60% dei pazienti, con valori di $PTH \leq 250$ pg/mL in circa il 50% dei casi. La probabilità di mantenere $PTH < 250$ pg/mL è maggiore nei pazienti con PTH iniziali più bassi.

Nello studio di fase III (82) la terapia con calcimimetico per 6 e 12 mesi, ha prodotto una riduzione significativa del numero di paratiroidectomie, di fratture e di ospedalizzazioni da causa cardio-vascolare.

Sulla base di studi preliminari di farmacocinetica, il *cinacalcet* è stato impiegato a dosi variabili fra 30 e 180 mg in unica somministrazione giornaliera. In studi preclinici era stata osservata una buona relazione dose-risposta, con un effetto massimo dopo 4 ore dalla singola dose orale, seguito da un progressivo decremento fino alla 24^a ora, a livelli pari al 30-40% del PTH basale (78). Il protocollo sperimentale usato in tutti gli studi pubblicati prevedeva una dose iniziale di 30 mg/die, incrementata ogni 3-4 settimane fino a raggiungimento del *target* di PTH stabilito (250 o 300 pg/mL). La dose media di mantenimento è stata di 70-90 mg/die, ed è stata mantenuta fino ad un massimo di 3 anni. La dose di mantenimento, nell'ambito della posologia fin qui sperimentata, deve essere personalizzata sulla base della risposta individuale sia del PTH, che della calcemia. Non risultano fin qui impiegati dosaggi < 30 mg/die o > 180 mg/die. È stata consigliata la sospensione del farmaco quando il PTH si riduca a < 100 pg/mL o quando la calcemia si riduca a < 2.1 mmol/L, anche dopo istituzione di terapia con vitamina D e/o chelanti del fosfato. Tuttavia, non vi è alcuna indicazione sui livelli minimi di calcemia che ne impongano la sospensione.

Gli effetti collaterali fin qui osservati sono soprattutto a carico dell'apparato gastroenterico, con una incidenza di nausea (32% vs 19%) e vomito (30% vs 16%) più elevati rispetto a placebo (80). Nausea e vomito colpivano il 34% e 44% dei pazienti nello studio di lungo periodo (81).

Negli studi prospettici fin qui pubblicati la terapia con chelanti del fosfato, sia contenenti Ca sia non, e quella con metaboliti attivi della vitamina D, non costituiva motivo di esclusione dall'arruolamento. Nello studio di lungo periodo il 71% dei pazienti ammessi era in terapia con vitamina D al momento dell'arruolamento, il 92% ne ricevette durante il *follow-up* (84). Per i chelanti del fosfato le percentuali erano di 84% e 90%, rispettivamente. Le variazioni di terapia/dose di vitamina D e chelanti erano simili tra gruppo terapeutico e placebo, anche se in terapia con *cina-*

calcet è aumentato il numero di pazienti che hanno iniziato la terapia con chelanti a base di Ca (13% vs 8%). L'efficacia del calcimimetico non è influenzata dalla presenza o meno di terapia concomitante.

Ringraziamenti

Gli Autori ringraziano i Dottori S. Palmer (Christchurch, New Zealand) e S. Navaneethan (Rochester, NY, USA) per la condivisione di dati relativi a studi di meta-analisi in corso.

Indirizzo degli Autori:

Prof. Sandro Mazzaferro
Dipartimento di Scienze Cliniche, Nefrologia
Policlinico Umberto I
Viale del Policlinico, 155
00161 Roma
e-mail: sandro.mazzaferro@uniroma1.it

Bibliografia

1. Pitts TO, Piraino BH, et al. Hyperparathyroidism and 1,25-dihydroxyvitamin D deficiency in mild, moderate, and severe renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 876-81.
2. Reichel H, Deibert B, Schmidt-Gayk H, Ritz E. Calcium metabolism in early chronic renal failure: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 162-9.
3. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995; 310: 358-63.
4. Spasovski GB, Bervoets AR, Behets GJ, 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. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease: *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl. 3): S7-9.
6. Akizawa T, Ohashi Y, Akiba T, et al. Dose-response study of 22-oxacalcitriol in patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher* 2004; 8: 480-91.
7. Baker LR, Muir JW, Sharman VL, et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1986; 26: 185-91.
8. Baker LR, Abrams L, Roe CJ, et al. 1,25(OH)2D3 administration in moderate renal failure: a prospective double-blind trial. *Kidney Int* 1989; 35: 661-9.
9. Coburn JW, Maung HM, Elangovan L, et al. Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 877-90.
10. Coen G, Mazzaferro S, Manni M, et al. Treatment with small doses of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in predialysis chronic renal failure may lower the rate of decline of renal function. *Italian Min Electrolyte Metab* 1994; 8: 117-21.
11. Delmez JA, Kelber J, Norwood KY, Giles KS, Slatopolsky E. A controlled trial of the early treatment of secondary hyperparathyroidism with calcitriol in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000; 54: 301-8.
12. Fournier A, Moriniere P, Boudailliez B, et al. Prevention of radiologically obvious hyperparathyroidism in dialysis patients by i.v. 1alphaOH vitamin D3 (Etalpa) in association with Mg(OH)2 as sole phosphate binder. *Nieren-und Hochdruckkrankheiten* 1993; 22 (Suppl.): S39-44.
13. Frazao JM, Elangovan L, Maung HM, et al. Intermittent doxercalciferol (1 α -hydroxyvitamin D2) therapy for secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 550-61.
14. Koshikawa S, Akizawa T, Kurokawa K, et al. Clinical effect of intravenous calcitriol administration on secondary hyperparathyroidism: A Double-Blind Study among 4 Doses. *Nephron* 2002; 90: 413-23.
15. Llach F, Keshav G, Goldblat MV, et al. Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients by a novel vitamin D analogue: 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D2. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl.): S48-5.
16. Martin KJ, González EA, Gellens M, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1427-32.
17. Memmos DE, Eastwood JB, Talner LB, et al. Double-blind trial of oral 1,25-dihydroxy vitamin D3 versus placebo in asymptomatic hyperparathyroidism in patients receiving maintenance hemodialysis. *BMJ* 1981; 282: 1919-24.
18. Moe SM, Zekonis M, Harezlak J, et al. A placebo-controlled trial to evaluate immunomodulatory effects of paricalcitol. *Am J Kidney Dis* 2002; 38: 792-802.
19. Moriniere P, Fournier A, Leflon A. Comparison of 1alpha-OH-vitamin D3 and high doses of calcium carbonate for the control of hyperparathyroidism and hyperaluminemia in patients on maintenance dialysis. *Nephron* 1985; 39: 309-15.
20. Nordal KP, Dahl E. Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 929-36.
21. Pecovnik-Balon B. The effect of peroral calcitriol in small doses on mild secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 1995; 15: 401-6.
22. Przedlacki J, Manelius J, Huttunen K. Bone mineral density evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry after one-year treatment with calcitriol started in the predialysis phase of chronic renal failure. *Nephron* 1995; 69: 433-7.
23. Ritz E, Kuster S, Schmidt-Gayk H, et al. Low-dose calcitriol prevents the rise in 1.84 iPTH without affecting serum calcium and phosphate in patients with moderate renal failure (prospective placebo-controlled multicenter trial). *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2228-34.
24. Rix M, Eskildsen P, Olgaard K. Effect of 18 months of treatment with alfacalcidol on bone in patients with mild to moderate chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 870-6.
25. Tougaard L, Sorensen E, Brochner-Mortensen J, Christensen MS, Rodbro P, Sorensen AW. Controlled trial of 1-alpha-hydroxycholecalciferol in chronic renal failure. *Lancet* 1976; 1: 1044-7.
26. Watson AR, Kooh SW, Tam CS, Reilly BJ, Balfe JW, Vieth R. Renal osteodystrophy in children on CAPD: A prospective trial of 1-alpha-hydroxycholecalciferol therapy. *Child Nephrol Urol* 1988; 9: 220-7.
27. Akiba T, Marumo F, Owada A, et al. Controlled trial of falecalcitriol versus alfacalcidol in suppression of parathyroid hormone in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism.

- Am J Kidney Dis 1998; 32: 238-46.
28. Berl T, Berns AS, Huffer WE, Alfrey AC, Arnaud CD, Schrier RR. Controlled trial of the effects of 1,25-dihydroxycholecalciferol in patients treated with regular dialysis. *Contrib Nephrol* 1980; 18: 72-81.
 29. Buccianti G, Valenti G, Miradoli R. Treatment of uremic osteodystrophy. A clinical trial with calcitonin, 25-hydroxycholecalciferol and 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Dial Transplant* 1981; 10: 523-8.
 30. Chan JC, McEnery PT, Chinchilli VM, et al. A prospective, double-blind study of growth failure in children with chronic renal insufficiency and the effectiveness of treatment with calcitriol versus dihydrotachysterol. *J Pediatr* 1994; 124: 520-8.
 31. Christiansen C, Rodbro P, Christensen MS, Hartnack B, Transbol I. Deterioration of renal function during treatment of chronic renal failure with 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Lancet* 1978; 2: 700-3.
 32. Coen G, Gallucci MT, Bonucci E. Treatment of renal osteodystrophy (ROD) with 25-OHD3 and 1,25 (OH)2D3: Synergic effect unrelated to 24,25 (OH)2D3 synthesis. *Kidney Int* 1982; 22: 96.
 33. Deuber HJ. Oral and intravenous application of alfacalcidol in the therapy of renal hyperparathyroidism (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 142.
 34. El-Reshaid K, El-Reshaid W, Sugathan T, Al Mohannadi S, Sivanandan R. Comparison of the efficacy of two injectable forms of vitamin D3 and oral One-Alpha in treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on maintenance hemodialysis. *Am J Nephrol* 1997; 17: 505-10.
 35. Hayashi M, Tsuchiya Y, Itaya Y, et al. Comparison of the effects of calcitriol and maxacalcitol on secondary hyperparathyroidism in patients on chronic hemodialysis: a randomized prospective multicenter trial. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2067-73.
 36. Juttmann JR, Birkenhager JC. Calcium and phosphate balance studies and serum PTH and calcitonine (CT) during treatment of predialysis renal bone disease (RBD) with 1alpha (OH)-Vit.D3 and 1,25-(OH)2Vit.D3. *Calcif Tissue Res* 1979; 27.
 37. Kihara T, Ichikawa H, Morimoto H, et al. Intravenous vitamin D therapy reduces PTH-(1-84)/large C fragments ratio in chronic hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2004; 98: c93-100.
 38. Martin KJ, Gonzalez E, Lindberg JS, et al. Paricalcitol dosing according to body weight or severity of hyperparathyroidism: A double-blind, multicenter, randomized study. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (Suppl.): S57-63.
 39. Maxwell DR, Benjamin DM, Donahay SL, Allen MK, Hamburger RJ, Luft FC. Calcitriol in dialysis patients. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 515-9.
 40. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003; 63: 1483-90.
 41. Bacchini G, Fabrizi F, Pontoriero G, Marcelli D, Di Filippo S, Locatelli F. 'Pulse oral' versus intravenous calcitriol therapy in chronic hemodialysis patients. A prospective and randomized study. *Nephron* 1997; 77: 267-72.
 42. Borazan A, Ustün H, Cefle A, Sekitmez N, Yilmaz A. Comparative efficacy of oral and intravenous calcitriol treatment in hemodialysis patients: effects on serum biochemistry and cytokine levels. *J Int Med Res* 2003; 31: 489-96.
 43. Caravaca F, Cubero JJ, Jimenez F, et al. Effect of the mode of calcitriol administration on PTH-ionized calcium relationship in uremic patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 665-70.
 44. Fischer ER, Harris DC. Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 1993; 40: 216-20.
 45. Haddad A, Abbadi R, Marji A, Akash N. Pulse intravenous vs. pulse oral alfacalcidol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Dial Transplant* 2004; 33: 492-8.
 46. Indridason OS, Quarles LD. Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 282-92.
 47. Lee WT, Padayachi K, Collins JF, Cundy T. A comparison of oral and intravenous alfacalcidol in the treatment of uremic hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 1344-8.
 48. Levin A, Carlisle E, Mendelssohn D, Jindal K, Fine A. Canadian multicenter randomized control trial comparing pulse iv and pulse oral calcitriol therapy in hyperparathyroid hemodialysis patients (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 937.
 49. Levine BS, Song M. Pharmacokinetics and efficacy of pulse oral versus intravenous calcitriol in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 488-96.
 50. Liou HH, Chiang SS, Huang TP, Shieh SD, Akmal M. Comparative effect of oral or intravenous calcitriol on secondary hyperparathyroidism in chronic hemodialysis patients. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 97-102.
 51. Quarles LD, Yohay DA, Carroll BA, et al. Prospective trial of pulse oral versus intravenous calcitriol treatment of hyperparathyroidism in ESRD. *Kidney Int* 1994; 45: 1710-21.
 52. Turk S, Akbuluta M, Yildiz A, et al. Comparative effect of oral pulse and intravenous calcitriol treatment in hemodialysis patients: The effect on serum IL-1 and IL-6 levels and bone mineral density. *Nephron* 2002; 90: 188-94.
 53. Gadallah MF, Arora N, Torres C, Ramdeen G, Schaeffer-Pautz A, Moles K. Pulse oral versus pulse intraperitoneal calcitriol: a comparison of efficacy in the treatment of hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2000; 16: 303-7.
 54. Jones CL, Vieth R, Spino M, et al. Comparisons between oral and intraperitoneal 1.25-dihydroxyvitamin D3 therapy in children treated with peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 1994; 42: 44-9.
 55. Salusky IB, Kuizon BD, Belin TR, et al. Intermittent calcitriol therapy in secondary hyperparathyroidism: A comparison between oral and intraperitoneal administration. *Kidney Int* 1998; 54: 907-14.
 56. Ardissino G, Schmitt CP, Testa S, Claris-Appiani A, Mehls O. Calcitriol pulse therapy is not more effective than daily calcitriol therapy in controlling secondary hyperparathyroidism in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 664-8.
 57. Gallieni M, and Gruppo Italiano di Studio dell'Osteodistrofia Renale. Twice versus thrice weekly administration of intravenous calcitriol in dialysis patients: a randomized prospective trial. *Clin Nephrol* 2000; 53: 188-93.
 58. Herrmann P, Ritz E, Schmidt-Gayk H, et al. Comparison of intermittent and continuous oral administration of calcitriol in dialysis patients: A randomized prospective trial. *Nephron* 1994; 67: 48-53.
 59. Klaus G, Hinderer JLBK, Mehls O. Comparison of intermittent and continuous (daily) oral calcitriol for treatment of renal hyperparathyroidism in children on dialysis (abstract). *Pediatr Nephrol* 1995; 9.
 60. Martinez J, Ballarin J. Once a week pulse of intravenous calcitriol in hemodialysis patients (HD) (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1206.
 61. Moe SM, Kraus MA, Gassensmith CM, Fineberg NS, Gannon FH, Peacock M. Safety and efficacy of pulse and daily calcitriol in patients on CAPD: a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1234-41.
 62. Panichi V, Andreini B, De Pietro S, et al. Calcitriol oral therapy for the prevention of secondary hyperparathyroidism in patients with predialytic renal failure. *Clin Nephrol* 1998; 49: 245-50.
 63. Sanchez Perales MC, Garcia Cortes MJ, Liebana A, Borrego FJ, Perez BV. Efficacy of a single weekly bolus of intravenous calcitriol in severe secondary hyperparathyroidism. *Nefrologia* 1999; 19: 237-43.
 64. Van der Merwe WM, Rodger RSC, et al. Low calcium dialysate and high-dose oral calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 874-7.
 65. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446-56.
 66. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, et al. A comparison of the cal-

- cium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 694-701.
67. Braun J, Asmus HG, Holzer H, et al. Long-term comparison of a calcium-free phosphate binder and calcium carbonate: phosphorus metabolism and cardiovascular calcification. *Clin Nephrol* 2004; 62: 104-15.
 68. Chertow GM, and Treat to Goal Working Group. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 62: 245-52.
 69. Sadek T, Mazouz H, Bahloul H, et al. Sevelamer hydrochloride with or without alphacalcidol or higher dialysate calcium vs calcium carbonate in dialysis patients: an open-label, randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 3: 582-8.
 70. Chertow GM, Raggi P, McCarthy JT, et al. The effects of sevelamer and calcium acetate on proxies of atherosclerotic and arteriosclerotic vascular disease in hemodialysis patients *Am J Nephrol* 2003; 5: 307-14.
 71. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, et al. A multicenter study on the effect of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 85 (Suppl. 1): S73-8.
 72. Al Baaj F, Speake M, Hutchison AJ. Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term placebo-controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 775-82.
 73. Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin Pract* 2005; 100: 8-19.
 74. Asmus HG, Braun J, Krause R, et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate affects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1653-61.
 75. Raggi P, James G, Burke SK, et al. Decrease in thoracic vertebral bone attenuation with calcium-based phosphate binders in hemodialysis. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 764-72.
 76. Block GA, Spiegel DM, Ehrich J, et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 68: 1815-24.
 77. Joy MS, and LAM-302 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 96-107.
 78. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA, et al. The Calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1017-24.
 79. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, et al. The calcimimetic AMG073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 575-83.
 80. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350: 1516-25.
 81. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005; 67: 760-71.
 82. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68: 1793-800.
 83. Lindberg JS, Culleton B, Wong G, et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 800-7.
 84. Moe SM, Cunningham J, Bommer J, et al. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2186-93.
 85. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1311-4.
 86. Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, Marti HP, Wuthrich RP. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1315-9.
 87. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 58-67.