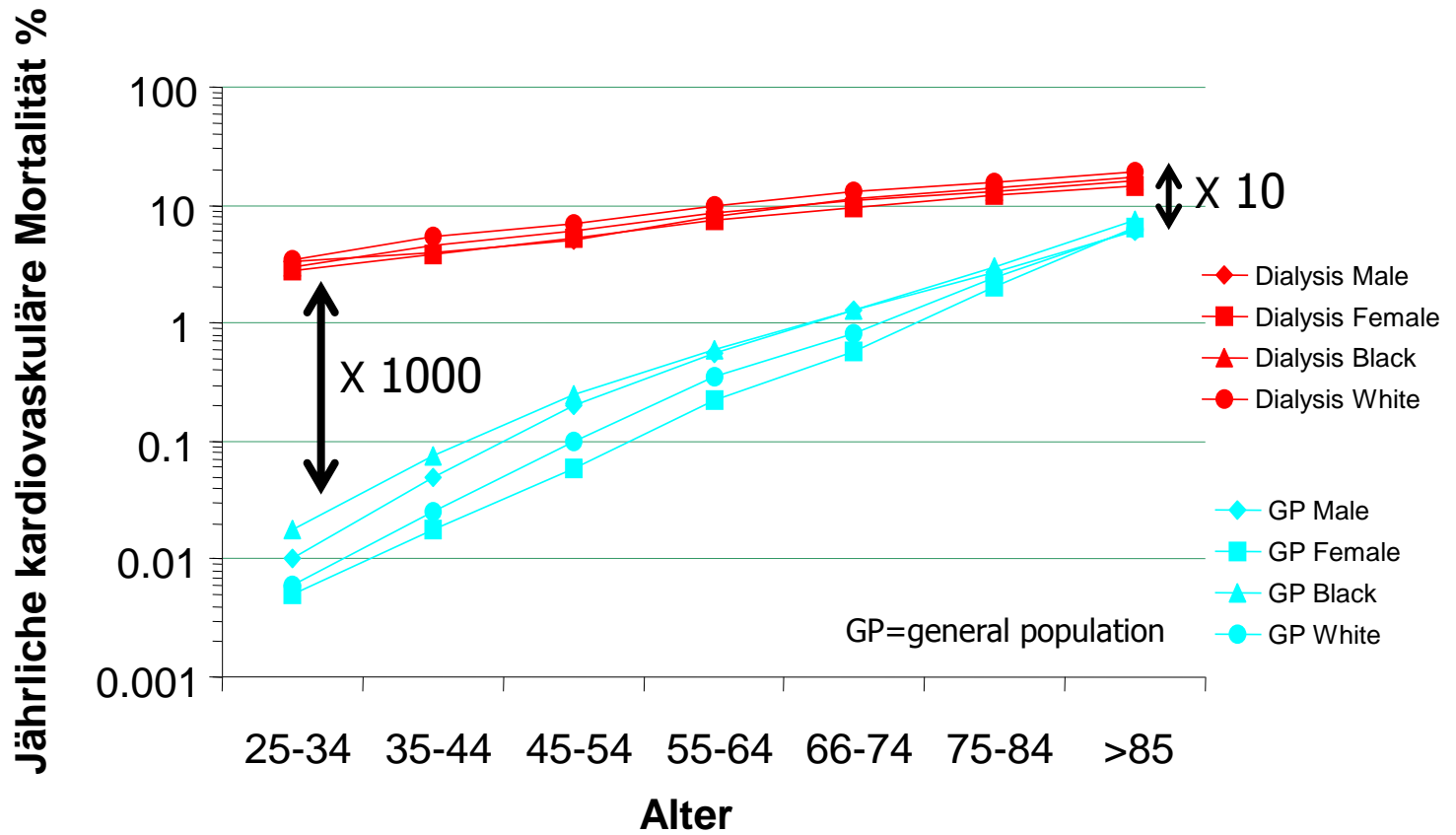


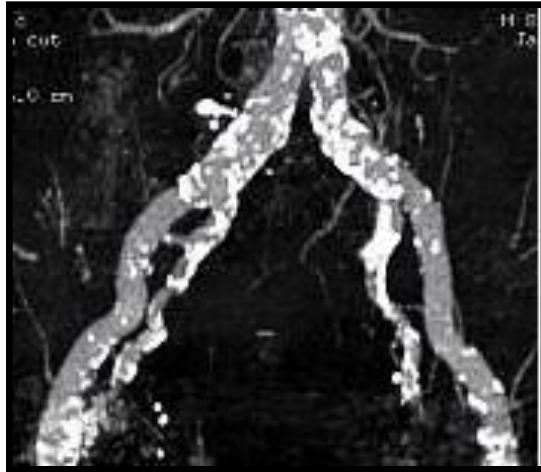
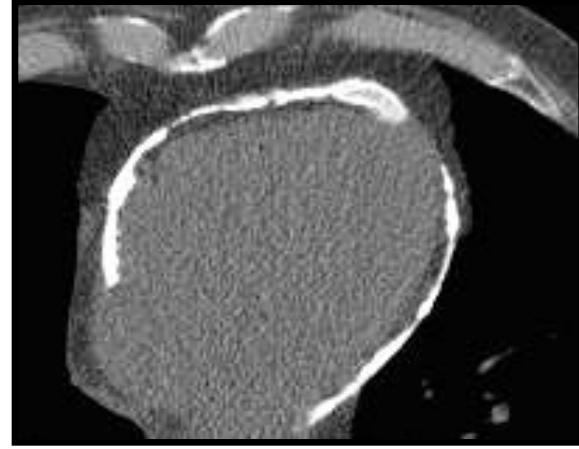
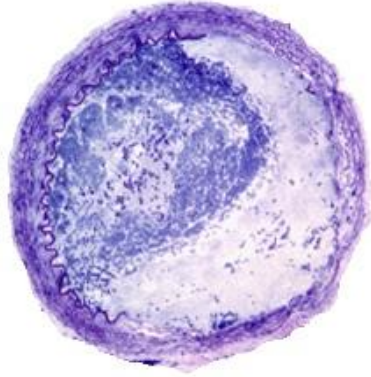
Vitamin D – renale Anämie ein Update



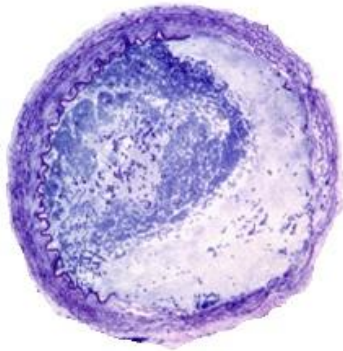
Mortalität Hämodialysepatienten



Foley RN, et al. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:S112-S119



Chronic Kidney Disease - Mineral Bone Disease CKD-MBD



↑
Vascular

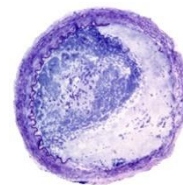


- Abweichungen Ca, Phosphat, Vitamin D, PTH
- Störungen Knochenstoffwechsel
- Gefäß- und Weichteilkalzifikationen

sek. Hyperparathyreoidismus (sHPT)
Osteodystrophia fibrosa
high turnover



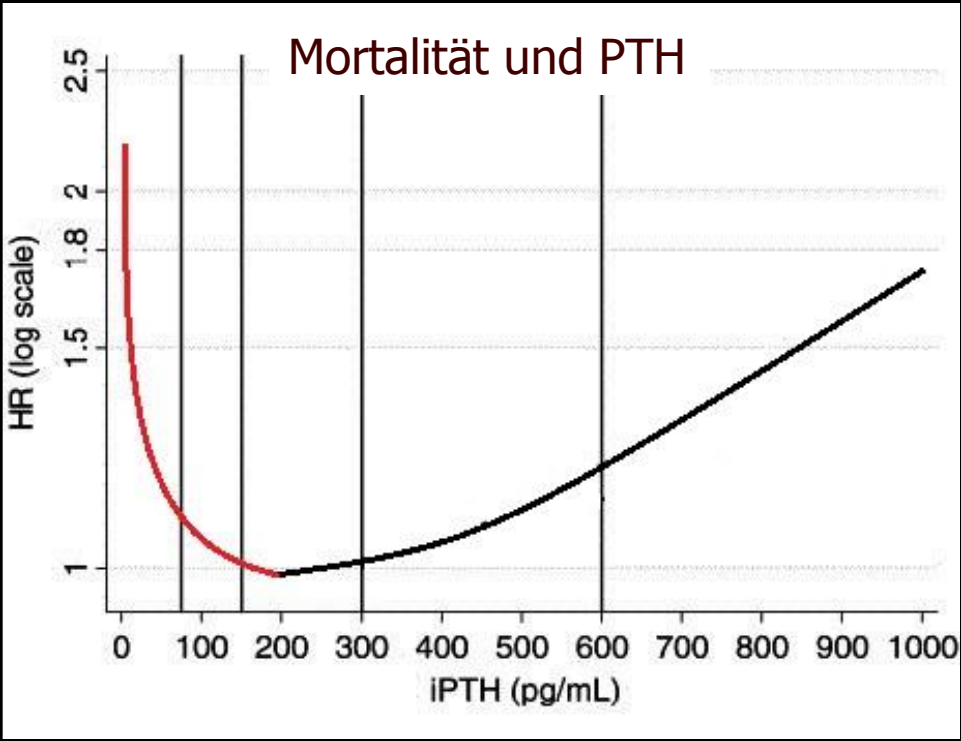
PTH ↑ →



← Calcium ↑
Phosphat ↑

PTH=Parathormon

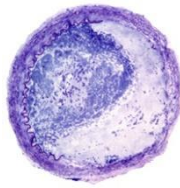
sek. Hyperparathyreoidismus (sHPT)
Osteodystrophia fibrosa
high turnover



PTH ↑ →



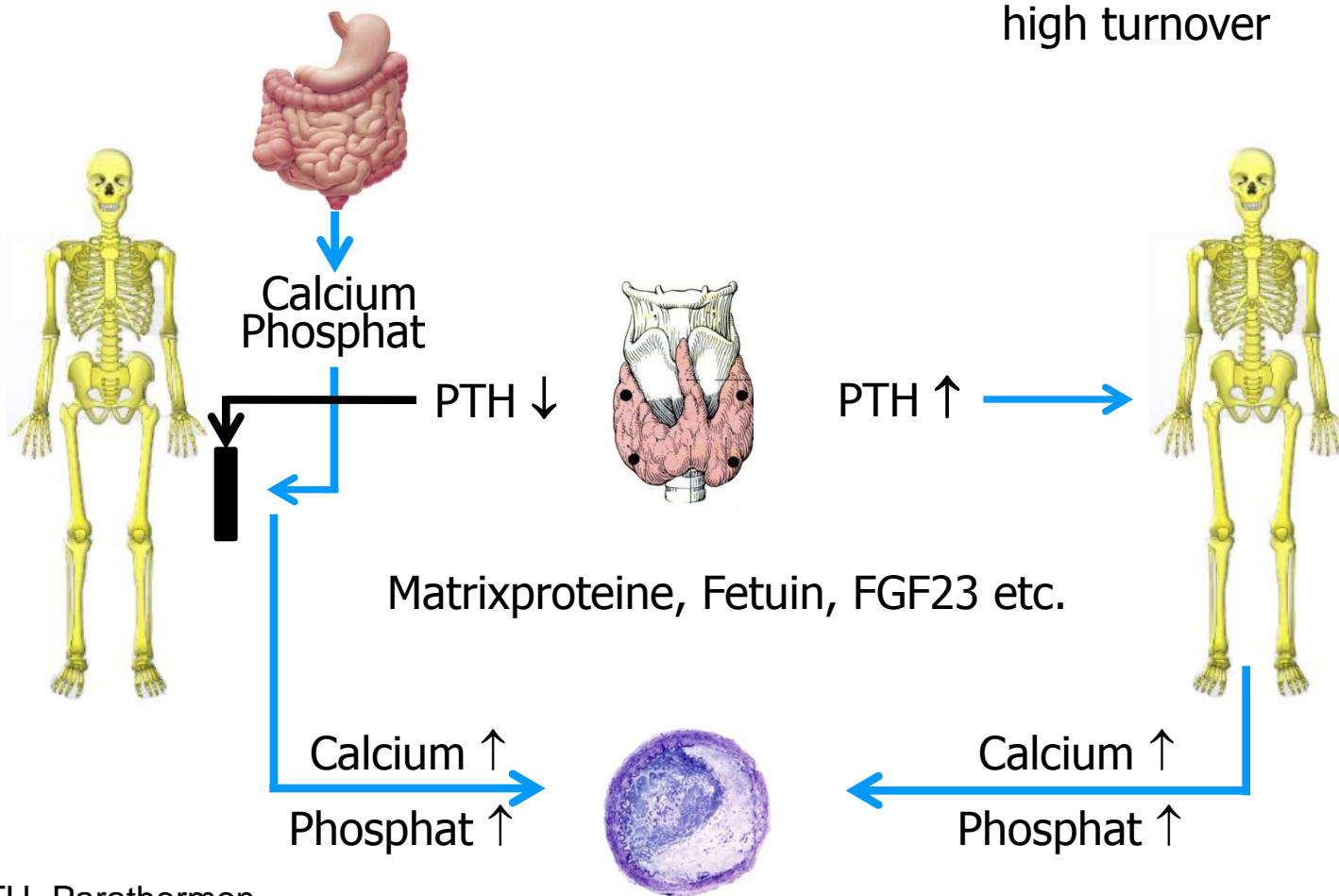
← Calcium ↑
Phosphat ↑



PTH=Parathormon

Adyname renale Osteopathie
low turnover

sek. Hyperparathyreoidismus (sHPT)
Osteodystrophia fibrosa
high turnover



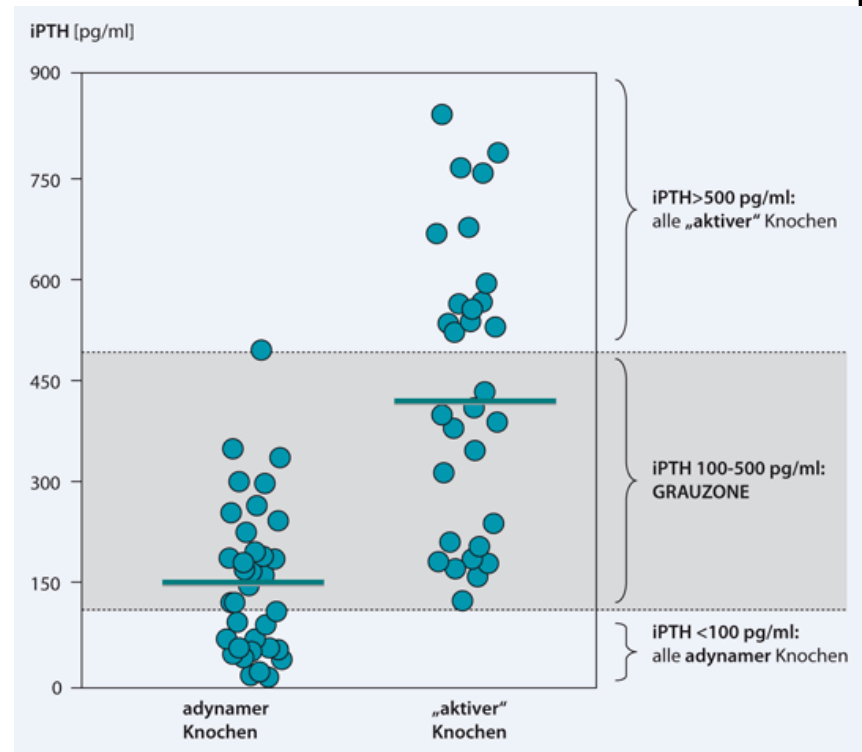
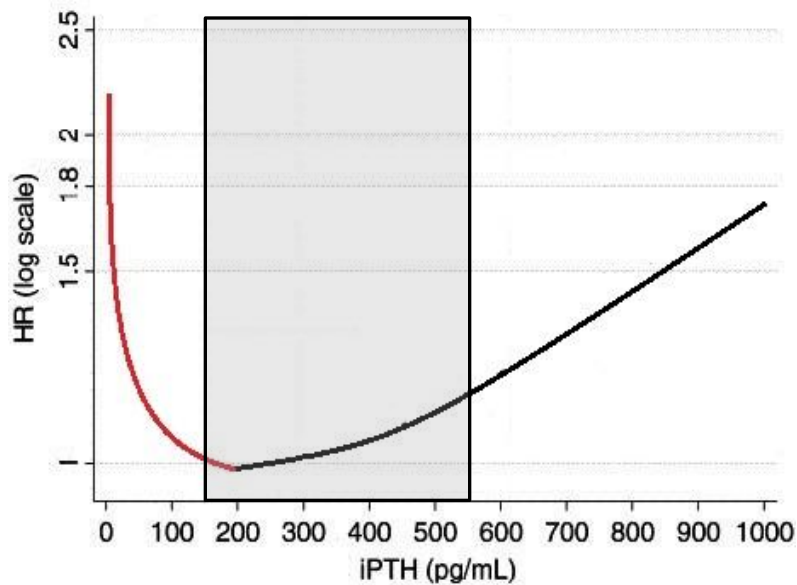
PTH=Parathormon

Kidney Disease - Improving Global Outcomes (KDIGO)

Calcium: „...das Serum-Kalzium im Normalbereich zu halten.“ (CKD 3-5)

Phosphat: „...das Serum-Phosphat im Normalbereich zu halten.“ (CKD 3-5)

Parathormon : „...zwischen ungefähr dem 2-fachen und dem 9-fachen des oberen Normalbereichs des jeweiligen Assays zu halten.“ (CKD 5)



London GM et al (2008) JASN

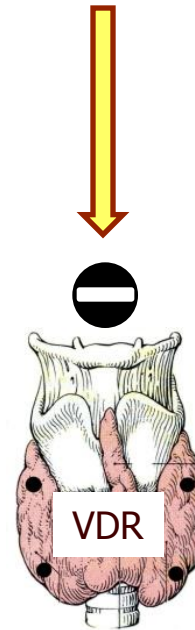
Vitamin D₃

- Cholecalciferol
- tierisches
- Eigensynthese

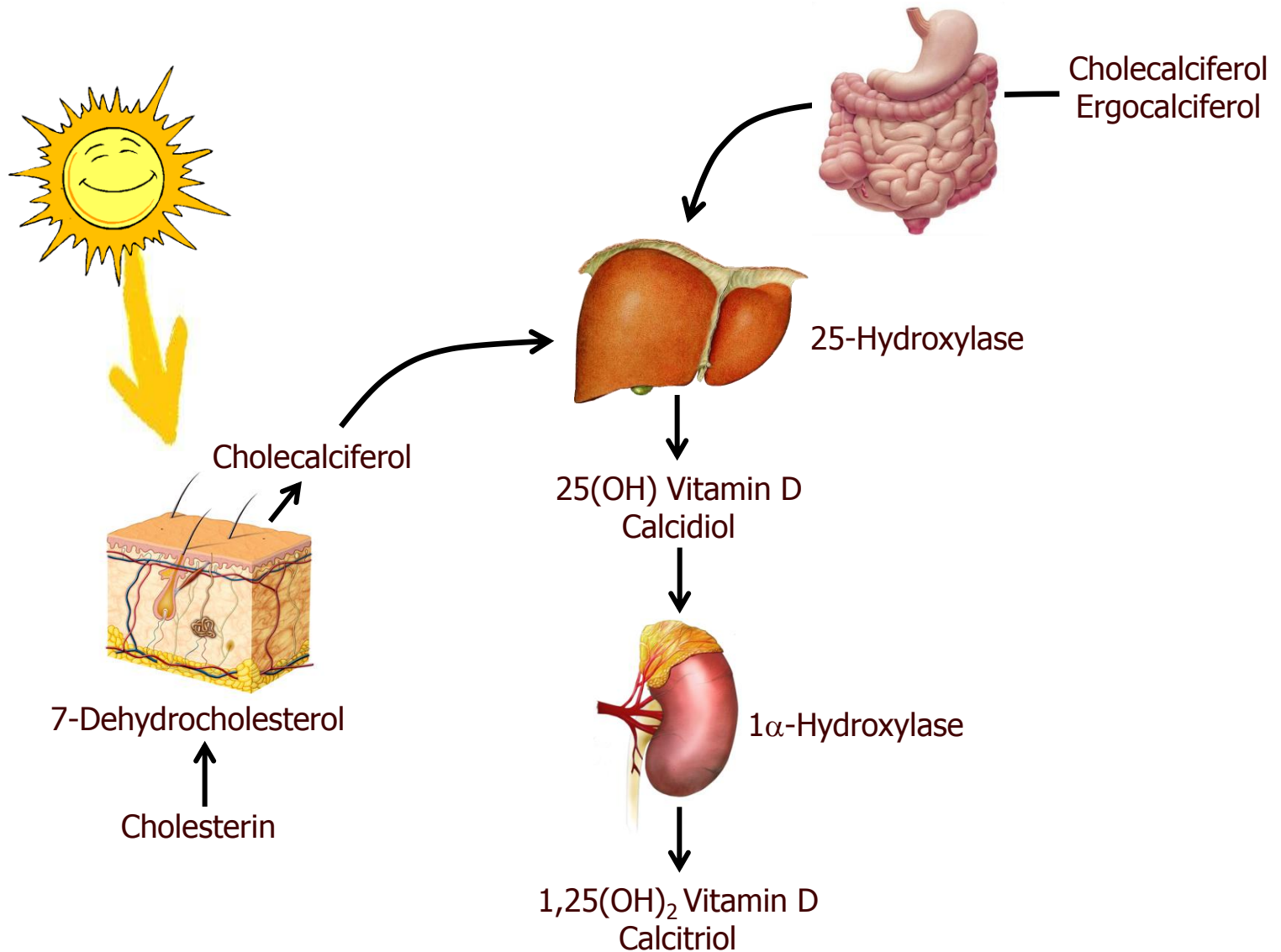
Vitamin D₂

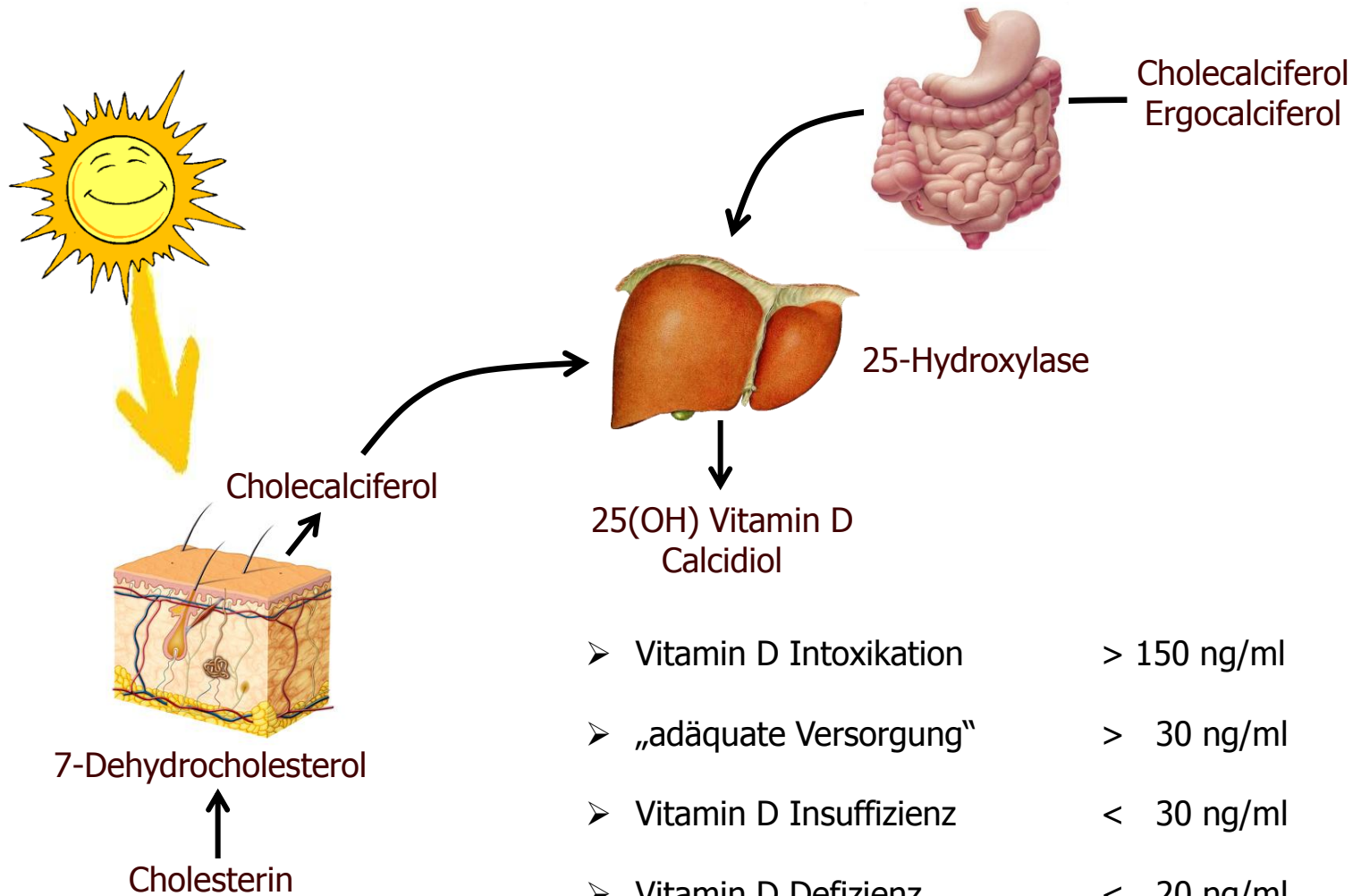
- Ergocalciferol
- pflanzlich

Vitamin D



VDR = Vitamin D Rezeptor





- Vitamin D Intoxikation > 150 ng/ml
- „adäquate Versorgung“ > 30 ng/ml
- Vitamin D Insuffizienz < 30 ng/ml
- Vitamin D Defizienz < 20 ng/ml
- schwerster Vitamin D Mangel < 8 ng/ml

Bone Mineralization Defects and Vitamin D Deficiency: Histomorphometric Analysis of Iliac Crest Bone Biopsies and Circulating 25-Hydroxyvitamin D in 675 Patients

Matthias Priemel,^{1,2} Christoph von Domarus,¹ Till Orla Klatter,¹ Steffen Kessler,¹ Julia Schlie,¹ Simon Meier,¹ Nils Proksch,¹ Frederic Pastor,¹ Clemens Netter,¹ Thomas Streichert,³ Klaus Püschel,⁴ and Michael Amling^{1,2}

- Vitamin D Intoxikation > 150 ng/ml
- „adäquate Versorgung“ > 30 ng/ml
- Vitamin D Insuffizienz < 30 ng/ml
- Vitamin D Defizienz < 20 ng/ml
- schwerster Vitamin D Mangel < 8 ng/ml

Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml)

Reinhold Vieth, Ph.D., F.C.A.C.B., Professor^{a,b,c,*}

- Vitamin D Intoxikation > 150 ng/ml
- „adäquate Versorgung“ > 30 ng/ml
- Vitamin D Insuffizienz < 30 ng/ml
- Vitamin D Defizienz < 20 ng/ml
- schwerster Vitamin D Mangel < 8 ng/ml

ARCH INTERN MED/VOL 169 (NO. 6), MAR 23, 2009

Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency

A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Heike A. Bischoff-Ferrari, DrPH; Walter C. Willett, DrPH; John B. Wong, MD; Andreas E. Stuck, MD;
Hannes B. Staehelin, MD; E. John Orav, PhD; Anna Thoma, MD; Douglas P. Kiel, MD; Jana Henschkowski, MD

BMJ

BMJ 2010;340:b5500 (Published 21 January 2010)

Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study

Mazda Jenab, scientist,¹ H Bas Bueno-de-Mesquita, senior scientist,^{2,33} Pietro Ferrari, scientist,^{1,3} Franzel J B

Am J Clin Nutr October 2011 vol. 94 no. 4 1104-1112

Vitamin D intake from foods and supplements and depressive symptoms in a diverse population of older women^{1,2,3,4}

Serum Vitamin D and the Risk of Parkinson Disease

Paul Knekt, DPH; Annamari Kilkinen, PhD; Harri Rissanen, MSc; Jukka Marniemi, PhD; Katri Sääksjärvi, MSc; Markku Heliövaara, PhD

ARCH INTERN MED/VOL 170 (NO. 13), JULY 12, 2010

Vitamin D and Risk of Cognitive Decline in Elderly Persons

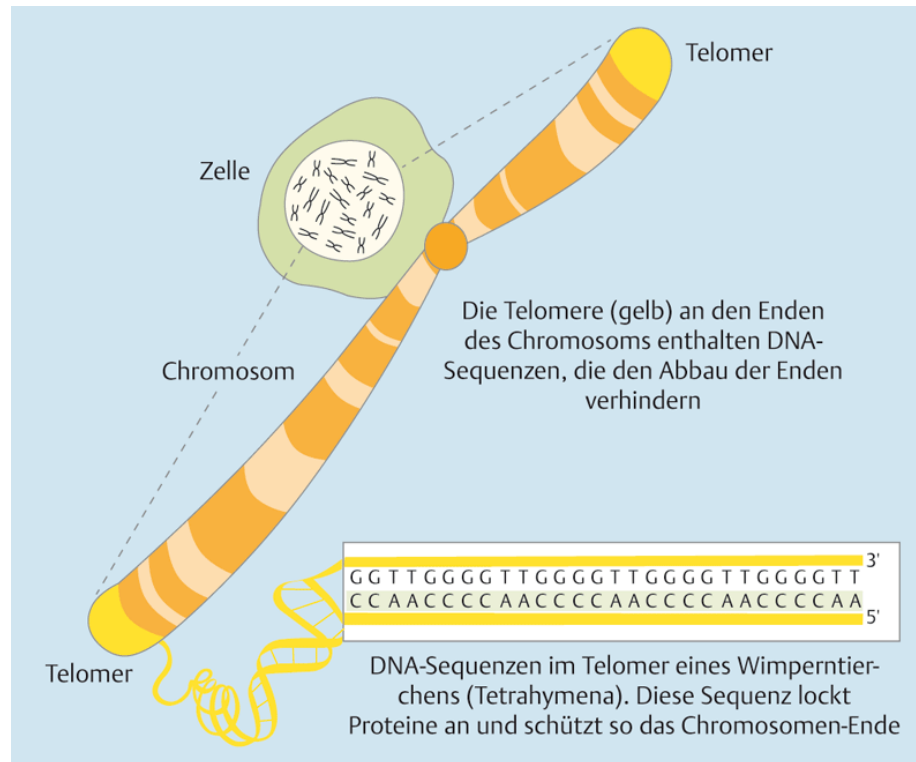
ARCH NEUROL/VOL 67 (NO. 7), JULY 2010

David J. Llewellyn, PhD; Iain A. Lang, PhD; Kenneth M. Langa, MD, PhD; Graciela Muniz-Terrera, PhD; Caroline L. Phillips, MS; Antonio Cherubini, MD; Luigi Ferrucci, MD, PhD; David Melzer, PhD

Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women¹⁻³

Am J Clin Nutr 2007;86:1420-5.

J Brent Richards, Ana M Valdes, Jeffrey P Gardner, Dimitri Paximadas, Masayuki Kimura, Ayrun Nessa, Xiaobin Lu, Gabriela L Surdulescu, Rami Swaminathan, Tim D Spector, and Abraham Aviv



Kidney Disease - Improving Global Outcomes (KDIGO)

Calcium: „...das Serum-Kalzium im Normalbereich zu halten.“ (CNI 3-5)

Phosphat: „...das Serum-Phosphat im Normalbereich zu halten.“ (CNI 3-5)

Parathormon : „...zwischen ungefähr dem 2-Fachen und dem 9-Fachen des oberen Normalbereichs des jeweiligen Assays zu halten.“ (CNI 5)

Vitamin D: „ ...Patienten in den Stadien 3-5... ein Vitamin-D-Mangel bzw. eine Vitamin-D-Insuffizienz entsprechend den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung korrigiert wird.“

Kidney International, Vol. 68 (2005), pp. 1840–1848

25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy

GIORGIO COEN, DANIELA MANTELLA, MICAELA MANNI, ALESSANDRO BALDUCCI, ITALO NOFRONI, DANIELA SARDELLA, PAOLA BALLANTI, and ERMANNO BONUCCI

Kidney Disease - Improving Global Outcomes (KDIGO)

Calcium: „...das Serum-Kalzium im Normalbereich zu halten.“ (CNI 3-5)

Phosphat: „...das Serum-Phosphat im Normalbereich zu halten.“ (CNI 3-5)

Parathormon : „...zwischen ungefähr dem 2-Fachen und dem 9-Fachen des oberen Normalbereichs des jeweiligen Assays zu halten.“ (CNI 5)

Vitamin D: „ ...Patienten in den Stadien 3-5... ein Vitamin-D-Mangel bzw. eine Vitamin-D-Insuffizienz entsprechend den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung korrigiert wird.“

Kidney International (2007) **72**, 1004–1013

<http://www.kidney-international.org>

© 2007 International Society of Nephrology

Vitamin D levels and early mortality among incident hemodialysis patients

M Wolf¹, A Shah¹, O Gutierrez¹, E Ankers¹, M Monroy¹, H Tamez¹, D Steele¹, Y Chang², CA Camargo Jr³, M Tonelli⁴ and R Thadhani¹



4.1 Anwendungsgebiete

Zur einmaligen Anwendung bei der Anfangsbehandlung von Vitamin-D-Mangelzuständen.

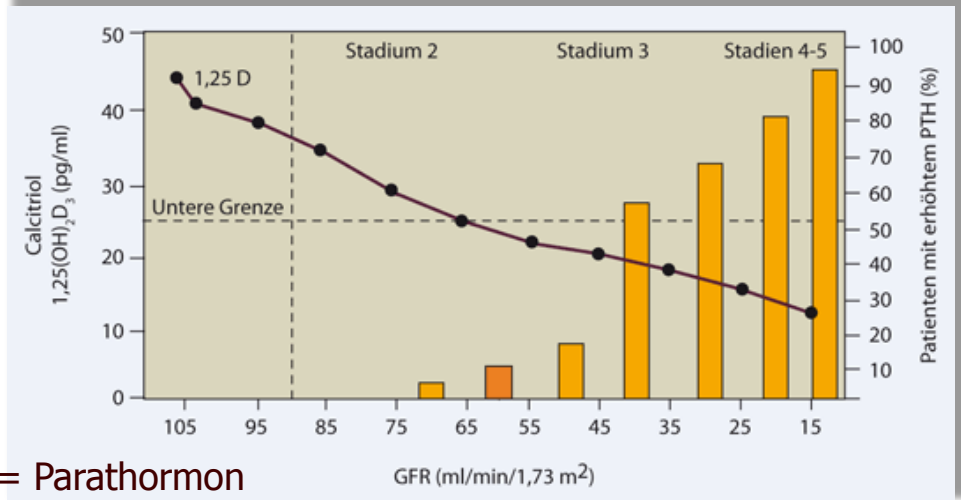
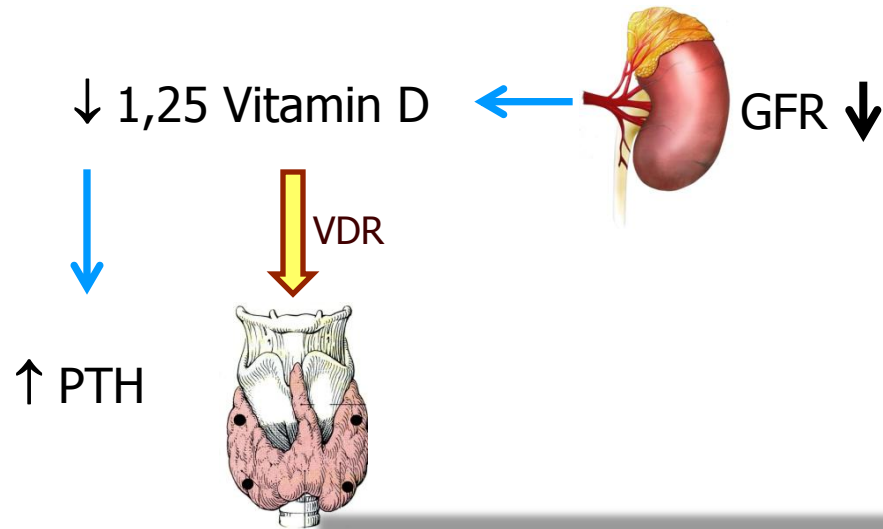
4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

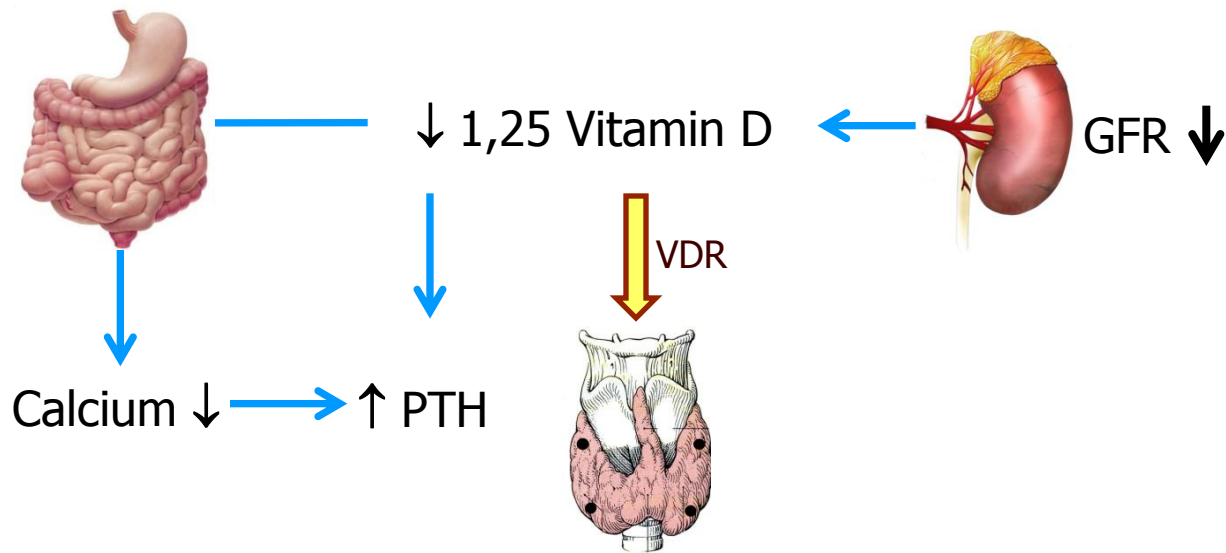
Zur Einleitung der Behandlung von Vitamin-D-Mangelzuständen können nach ärztlicher Anweisung **einmalig** 10 Weichkapseln **Dekristol® 20 000 I.E.** gegeben werden (entsprechend 5 mg oder 200.000 I.E. Vitamin D) (siehe 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Eine eventuell notwendige weitere Behandlung mit **Dekristol® 20 000 I.E** muss individuell vom Arzt festgelegt werden.



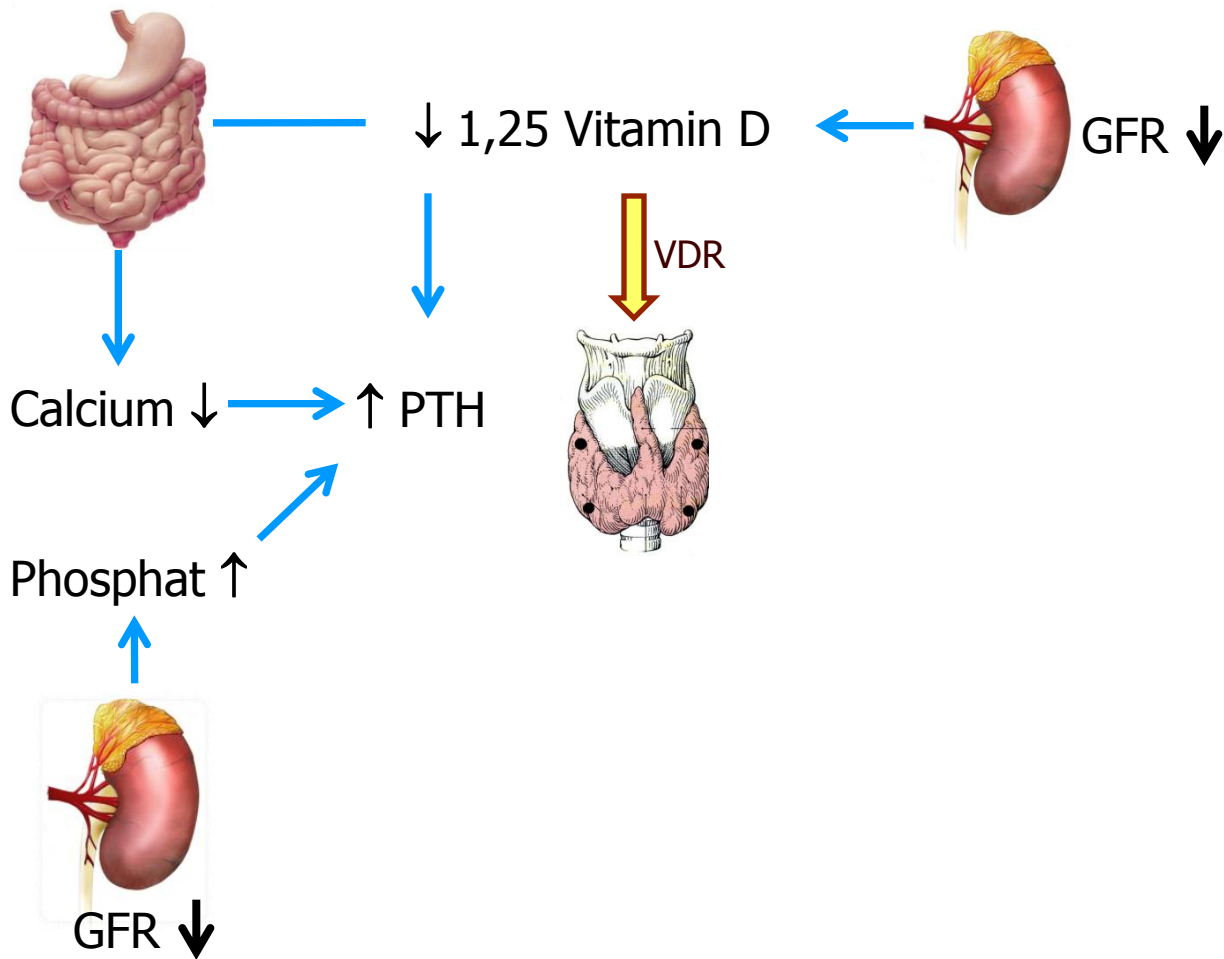
VDR = Vitamin D Rezeptor

PTH = Parathormon



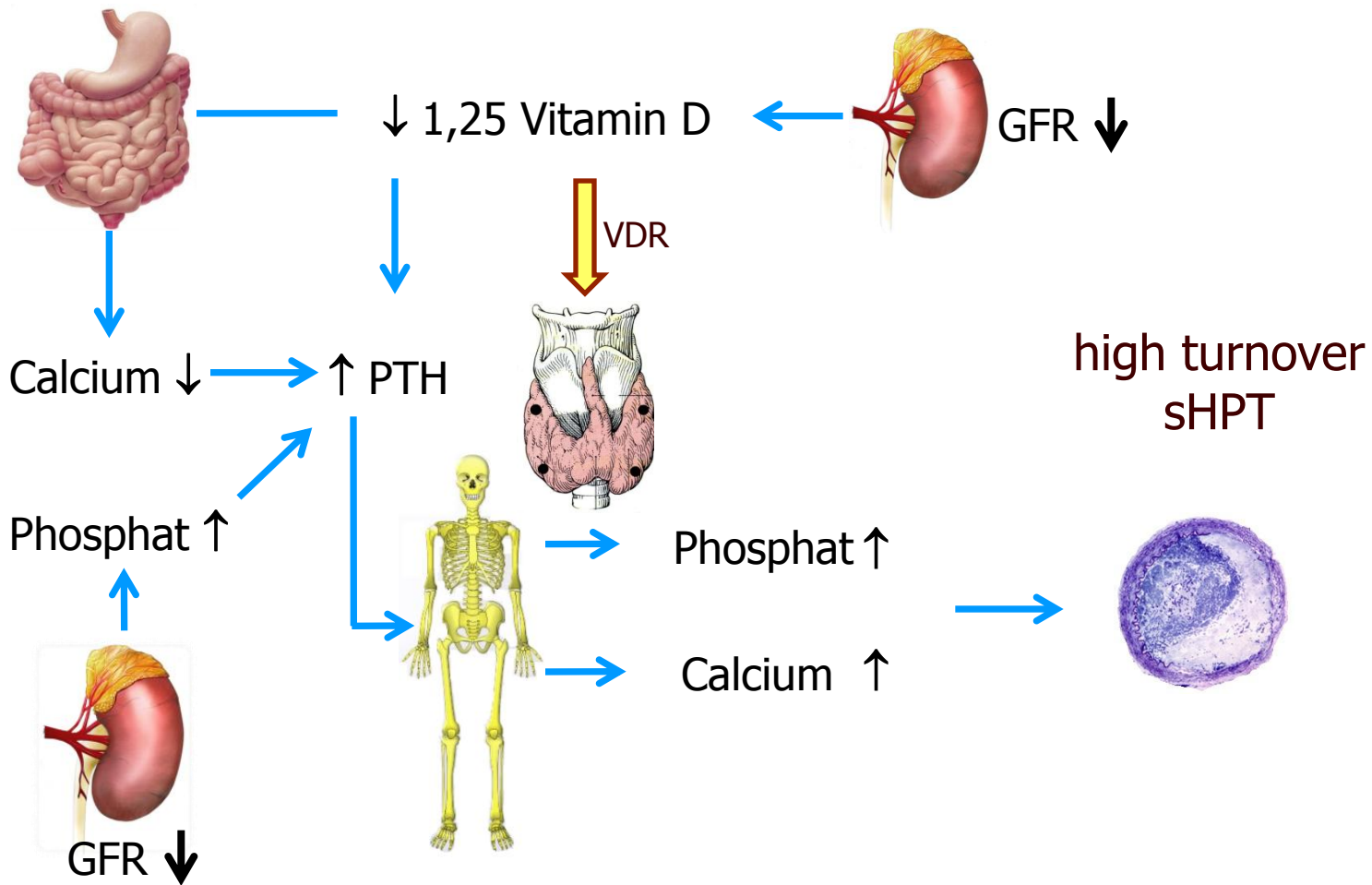
VDR = Vitamin D Rezeptor

PTH = Parathormon



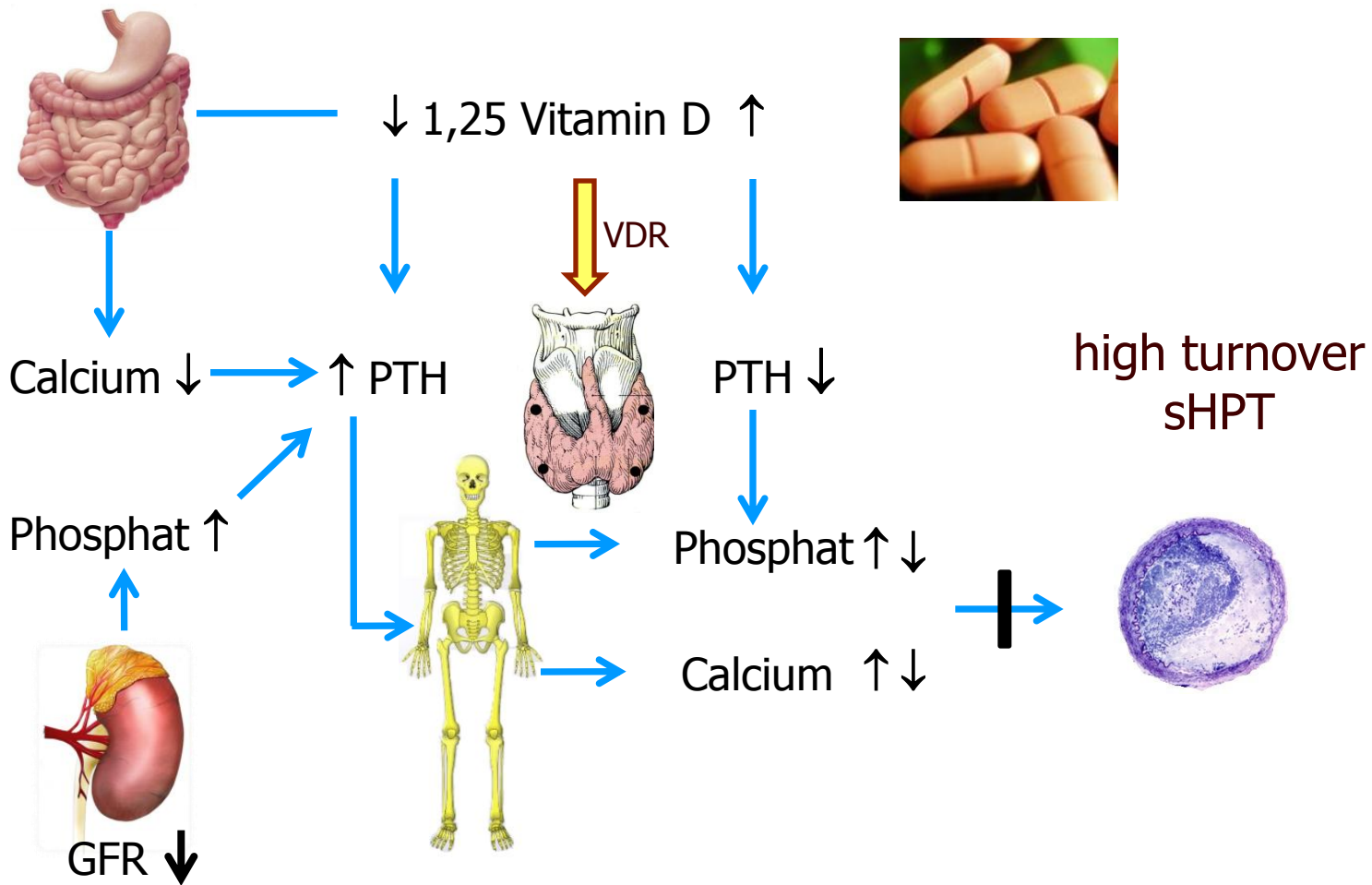
VDR = Vitamin D Rezeptor

PTH = Parathormon



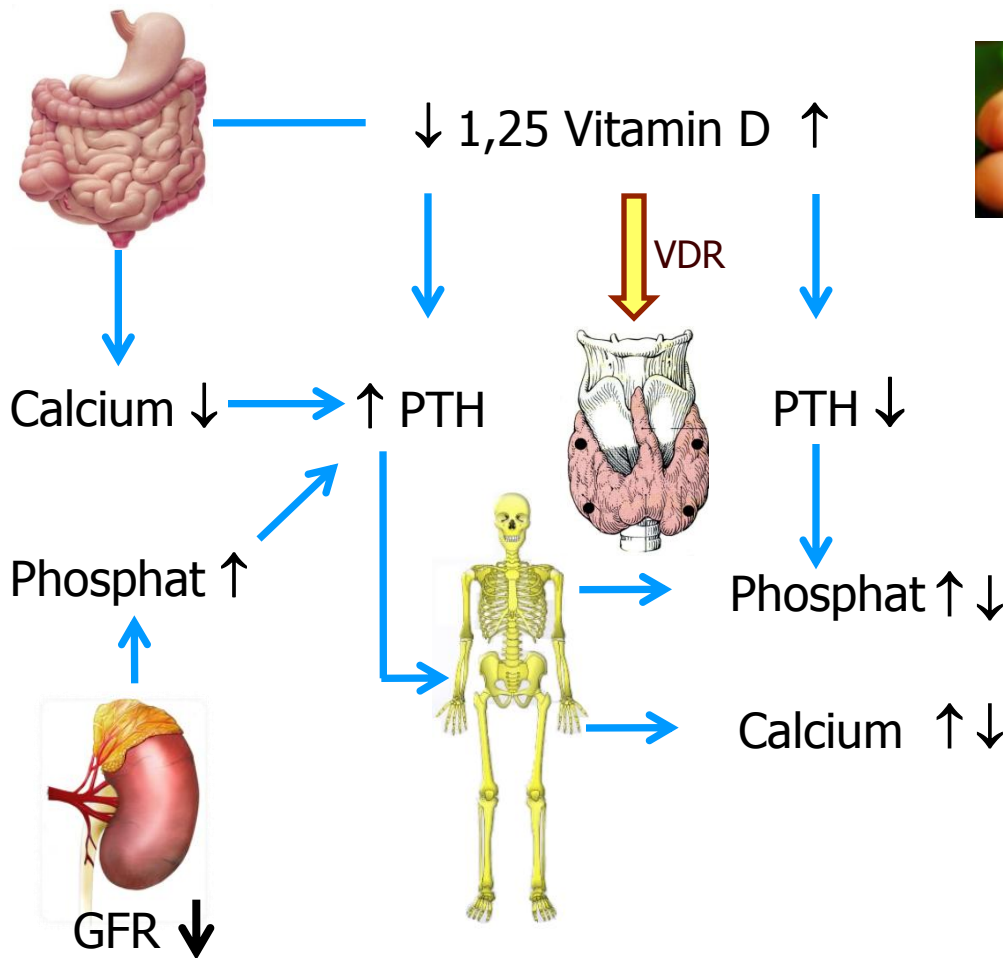
VDR = Vitamin D Receptor

PTH = Parathormon



VDR = Vitamin D Rezeptor

PTH = Parathormon

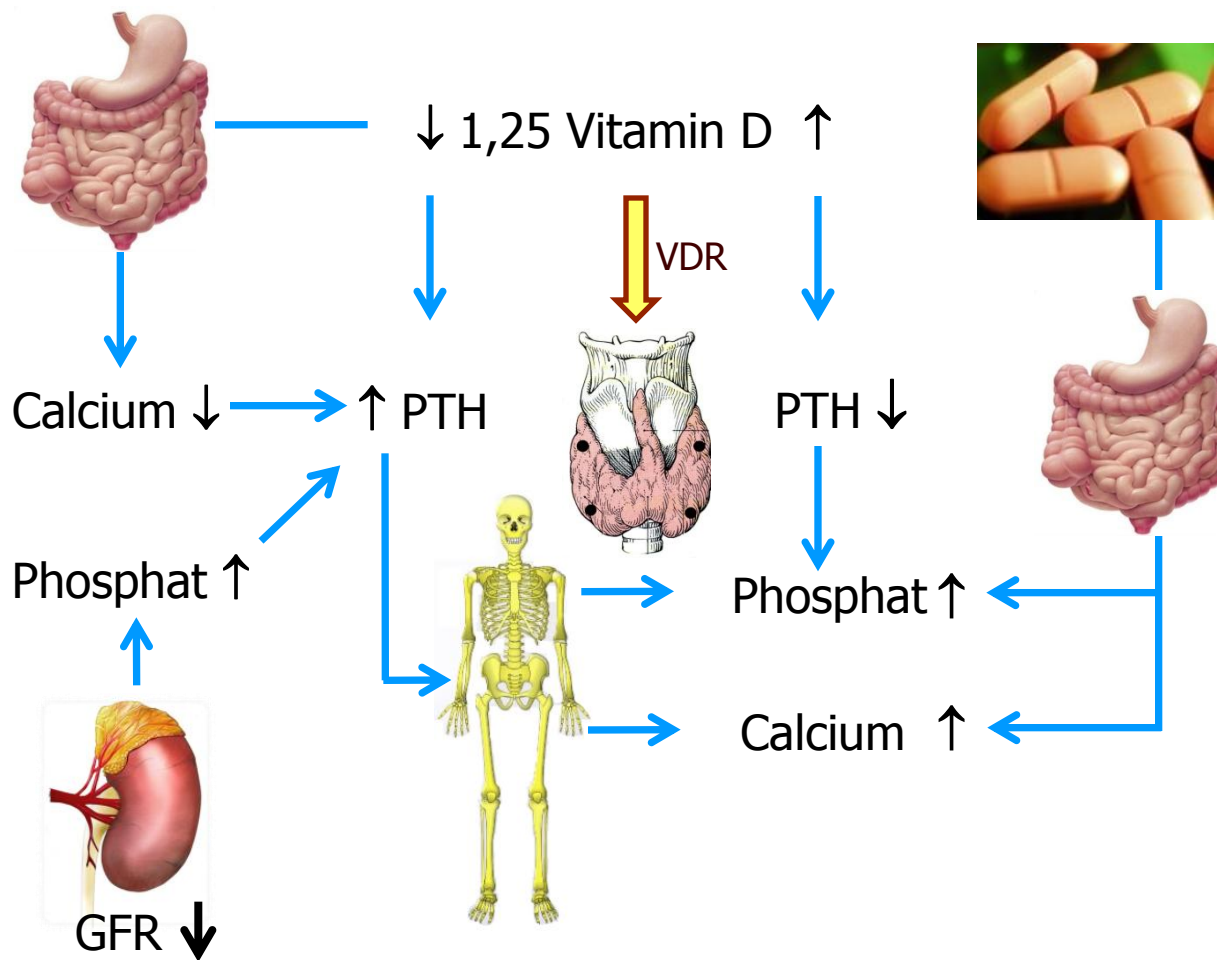


1,25-(OH)₂ Vitamin D₃
 Calcitriol®
 Rocaltrol®
 Osteotriol®
 Decostriol®

1-(OH) Vitamin D₃
 Bondiol®
 Eins alpha®
 Alfacalcidol®
 Doss®

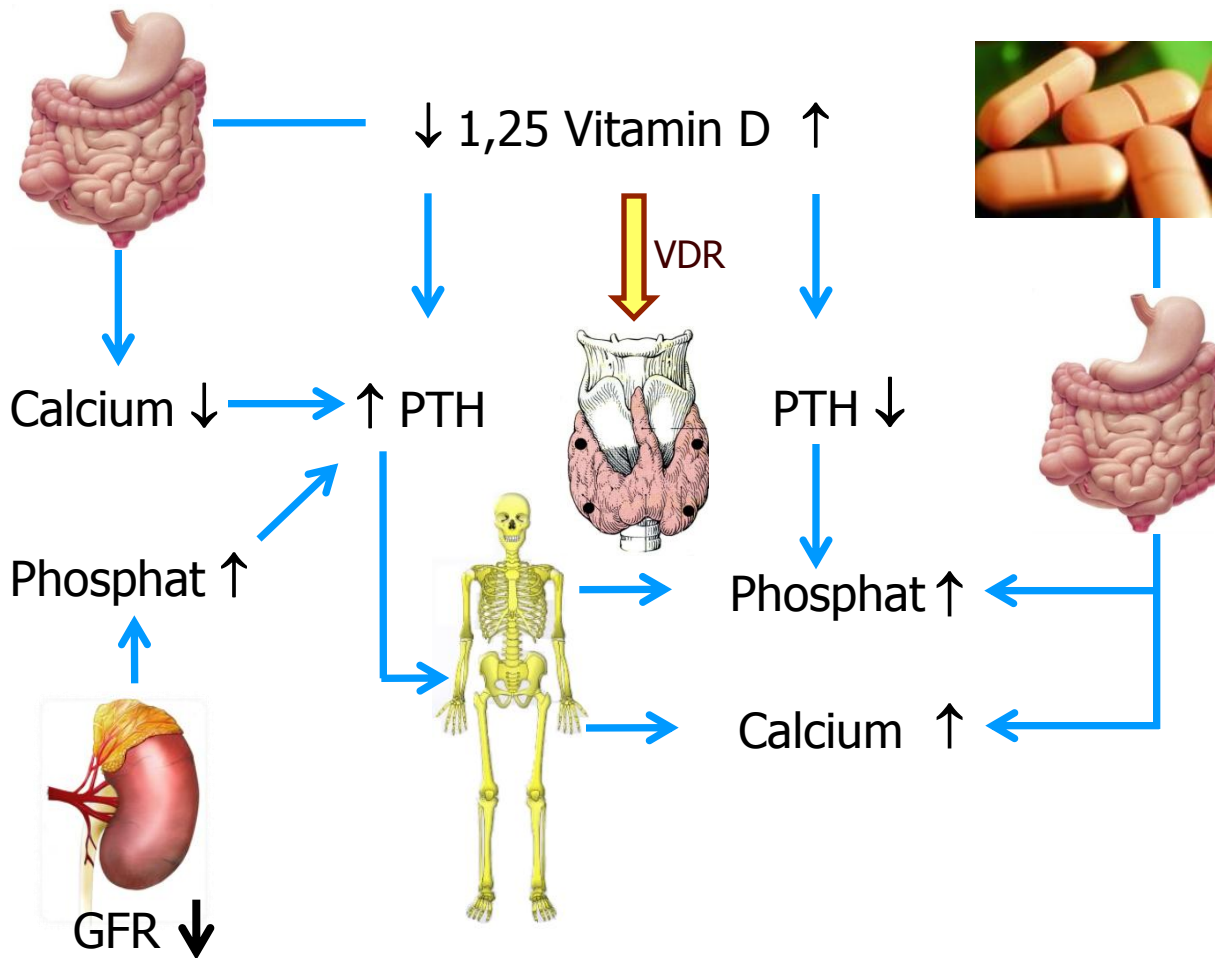
VDR = Vitamin D Rezeptor

PTH = Parathormon



VDR = Vitamin D Rezeptor

PTH = Parathormon



Intensivierung
und
Optimierung
Dialyse

Phosphatbinder
Aluminium
Calcium
Sevalamer
 Renagel®
 Renvela®
Lanthan
 Fosrenol®

VDR = Vitamin D Rezeptor

PTH = Parathormon

Paricalcitol

19-nor-1 α ,25 Vitamin D₂

Vitamin D Analogon

selektiver VDR-Aktivator

1985 entwickelt, Einführung 1998 den USA

Geringere Bindung an Darm-VDR-Rezeptor



Zemplar[®]

5 Mikrogramm/ml Injektionslösung
Paricalcitol

1 ml

Injektionslösung
Eine Packung enthält 5 Glasampullen mit
jeweils **1 ml** Injektionslösung



Abbott



Cinacalcet

Calcimimetikum

allosterischer Modulator des calciumsensitiven
Rezeptors (CaSR)

Konformationsänderung der Tertiärstruktur

Wirkung auf CaSR Nebenschilddrüse > CaSR extraparathyreoidal

PTH ↓ Calcium ↓ Phosphat ↓

Cave: Prädialyse + Z.n. NTX → off label, Hyperphosphatämie

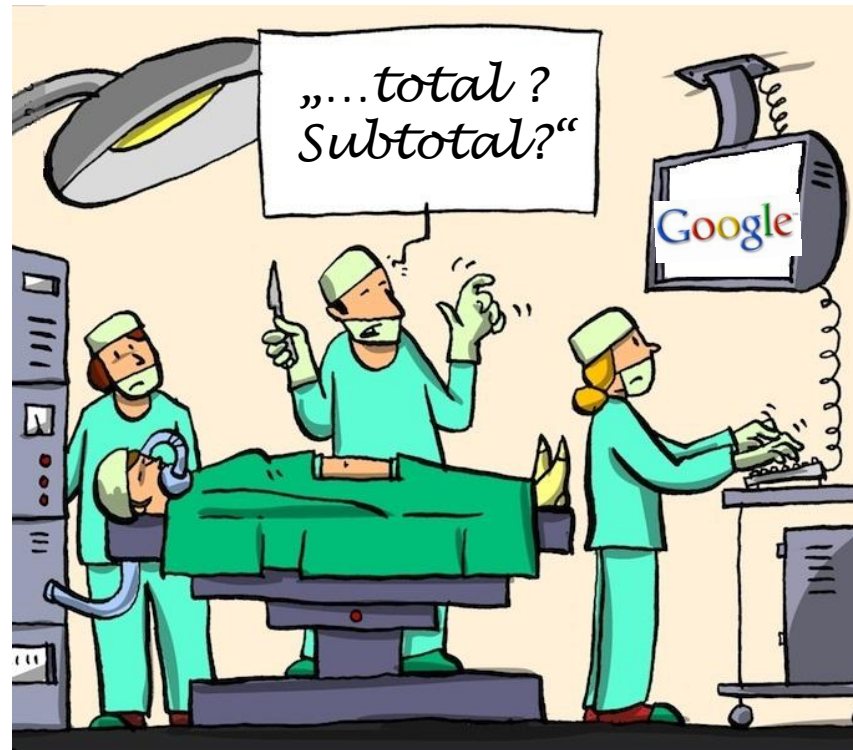


Total ?

Subtotal ?

Autotransplantation ?

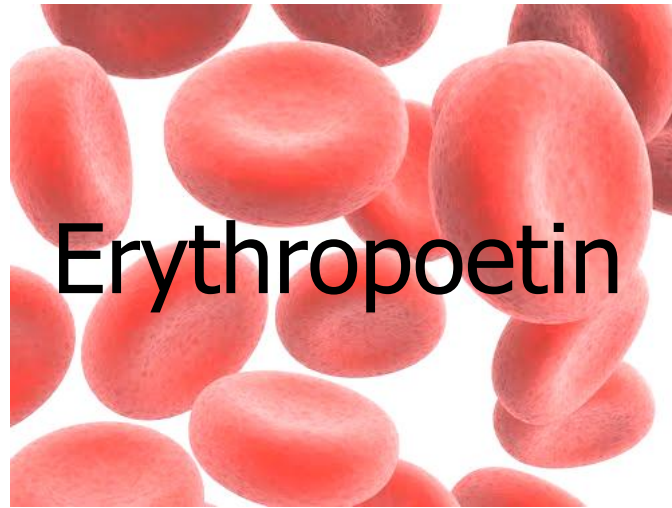
Parathyreoidektomie



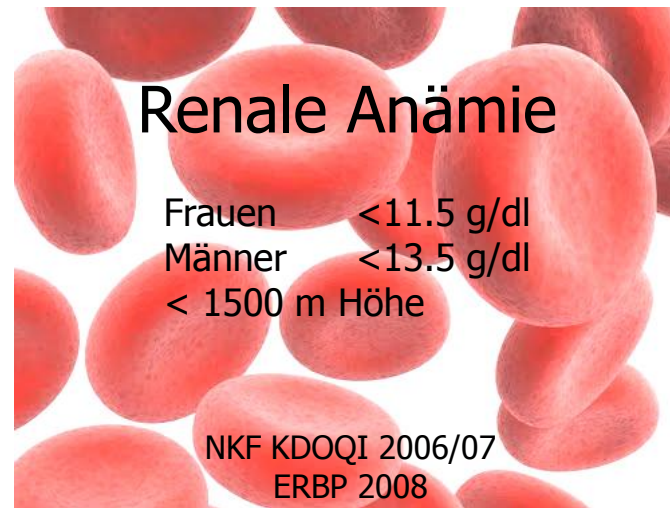
Zusammenfassung Vitamin D

- Zentrale Rolle Therapie CKD-MBD
Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disease
- Medikament, kein Ernährungsergänzungsmittel
- Cave NW Hypercalcämie-Hyperphosphatämie
- Cave Übersuppression der Nebenschilddrüsen
- Pleiotrope Wirkungen





relativer Erythropoetinmangel



„Urämiehämolyse“

Erythropoesehemmung

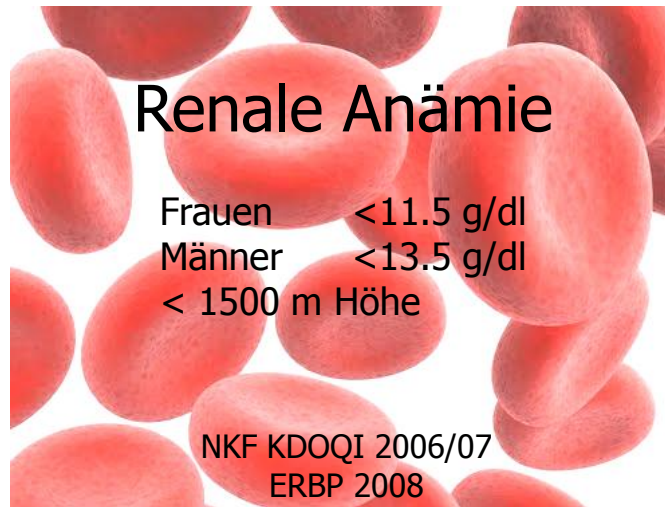
Chronische
Entzündung

Blutverluste

Vitamin B₁₂ - Mangel
Folsäuremangel

Eisenmangel

Medikamente
ACE-Hemmer
AT-I-Antagonisten
Chemotherapie
Immunsuppressiva



Hämolyse

Systemerkrankungen

Lupus erythematodes
etc.

Hämatologische/onkologische Erkrankungen

KM-Affektionen

Seltene
Blei etc.

Eisenparameter

Ferritin	100 ng/ml 200 - 500 ng/ml	CKD 3-5 HD Patienten
Transferrinsättigung TSAT	> 20%	
Retikulozyten Hb-Gehalt CHr <small>celluar hemoglobin in retikulocytes</small>	> 29 pg	
Hypochrome Erys	< 2.5%, > 10% eisendefizitär	

Intravenöse Eisenpräparate

Name	Substanz	Stabilität	Anaphylaxie	Testdosis	Dosis/Zeit Infusion	Dosis/Zeit Injektion	Kosten 500 mg Eisenion
CosmoFer®	Eisen-Dextran	+++	+++++	25 mg 15 min	200 mg in 30 min	-----	84.33 €
Ferinject®	Fe-carboxymaltose	+++	(+)	-----	100 mg in 1 min	100 mg in 1 min	190.57 €
Venofer® FerMed®	Eisen-saccharose	++	+	25 mg 15 min	100 mg in 15 min	100 mg in 5 min	105.58 € 81.67 €
Ferrlecit®	Eisen-gluconat	+	++	-----	40.0 - 62.5 mg in 20-30 min	sehr langsam	42.33 € 69.44 €
MonoFer®	Eisen-isomaltosid	+++++	((+))	-----	5mg/kg in 15 min	50mg/min	182.87 €

1 g/dl Hämoglobinanstieg \cong 150 mg Eisen



Wurstebrot

Möpkenbrot (Südwestfalen)

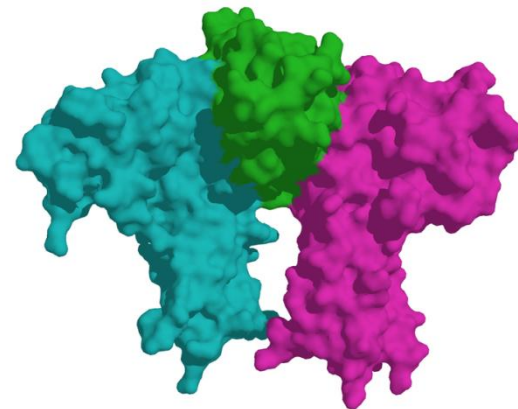
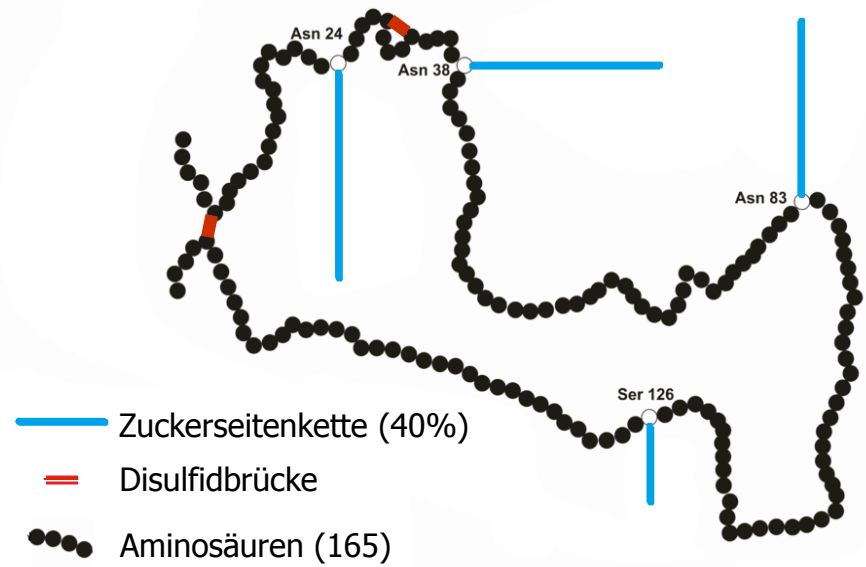
Wöbkenbrot (Westfalen)

Wöbkebraut (Artland)

Panhas (Rheinland)

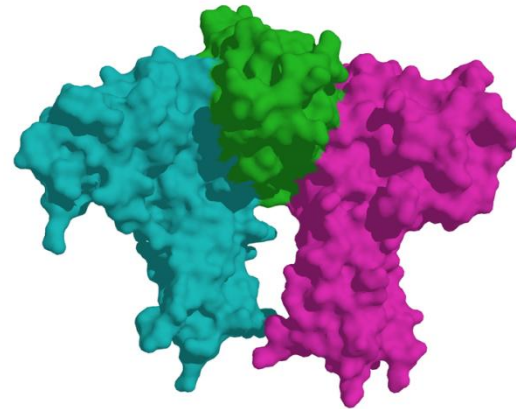
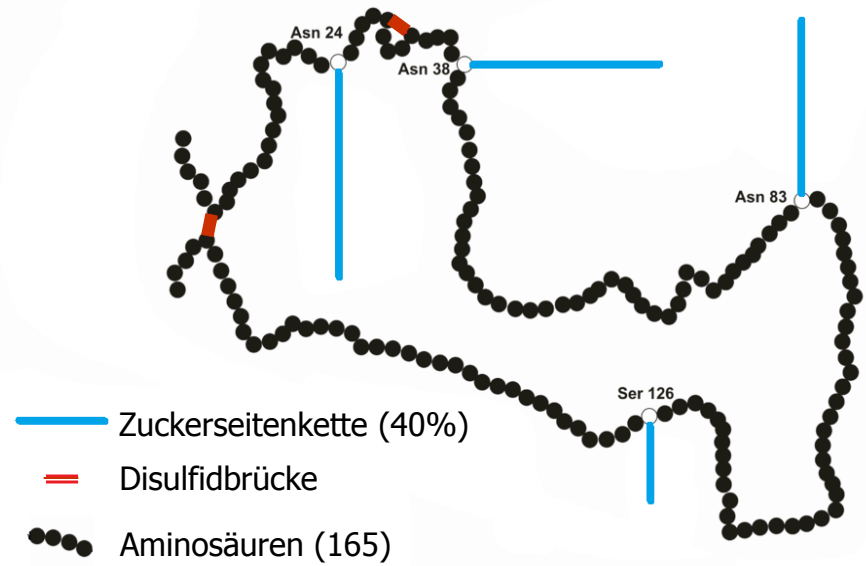
Balkenbrij (Ostholland)

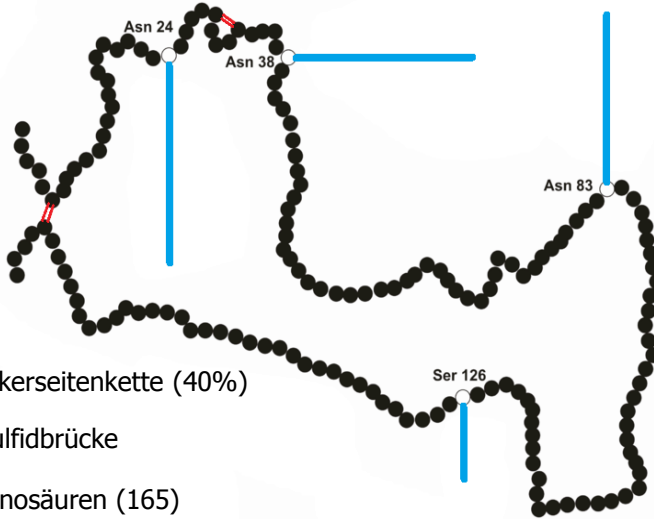
Erythropoietin



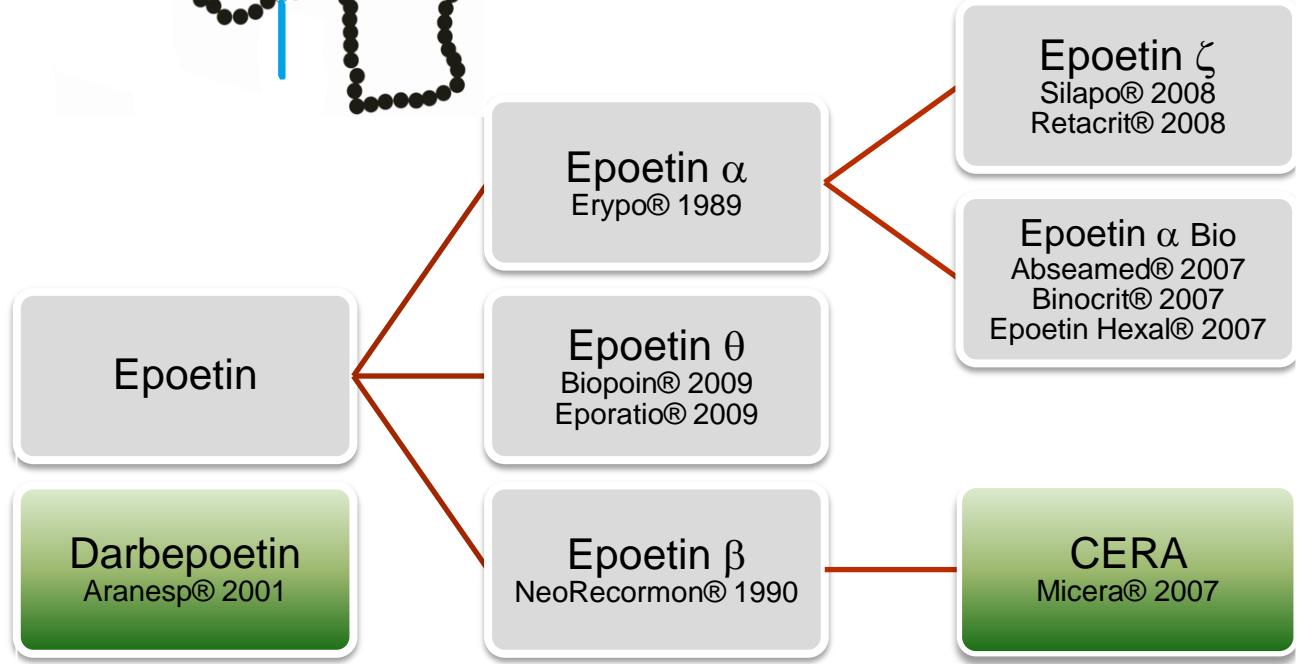


Dr. Fu-Kuen Lin, Amgen 1983
→ Johnson & Johnson
→ Janssen-Cilag **Erypo**® 1989





Amgen
 CT
 Medice
 Sandoz
 Hexal
 Janssen-Cilag
 Hoffman-La Roche
 Ratiopharm
 Stada



Bio = Biosimilar CERA = Continuous Erythropoiesis Receptor Activator

Therapiebeginn

< 11.0 g/dl

< 10.0 g/dl DM, Apoplex

Therapieziel

11.0 – 12.0 g/dl

10.0 – 12.0 mg/dl DM, Apoplex

ERBP 2008

European Renal Best Practice

NKF KDOQI 2006/07

The National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL *of* **MEDICINE**

**THE EFFECTS OF NORMAL AS COMPARED WITH LOW HEMATOCRIT VALUES
IN PATIENTS WITH CARDIAC DISEASE WHO ARE RECEIVING HEMODIALYSIS
AND EPOETIN**

ANATOLE BESARAB, M.D., W. KLINE BOLTON, M.D., JEFFREY K. BROWNE, PH.D., JOAN C. EGRIE, PH.D.,
ALLEN R. NISSENSON, M.D., DOUGLAS M. OKAMOTO, PH.D., STEVE J. SCHWAB, M.D., AND DAVID A. GOODKIN, M.D.

**Normal Haematocrit
Study 1998**
30 vs 42 %

**Normalization of Hemoglobin Level in Patients
with Chronic Kidney Disease and Anemia**

Tilman B. Drüeke, M.D., Francesco Locatelli, M.D., Naomi Clyne, M.D., Kai-Uwe Eckardt, M.D.,
Iain C. Macdougall, M.D., Dimitrios Tsakiris, M.D., Hans-Ulrich Burger, Ph.D.,
and Armin Scherhag, M.D., for the CREATE Investigators*

CREATE 2006
10.5 -11.5 vs 13.0-15.0 g/dl

**Correction of Anemia with Epoetin Alfa
in Chronic Kidney Disease**

Ajay K. Singh, M.B., B.S., Lynda Szczech, M.D., Kezhen L. Tang, Ph.D.,
Huiman Barnhart, Ph.D., Shelly Sapp, M.S., Marsha Wolfson, M.D.,
and Donal Reddan, M.B., B.S., for the CHOIR Investigators*

CHOIR 2006
11.3 vs 13.5 g/dl

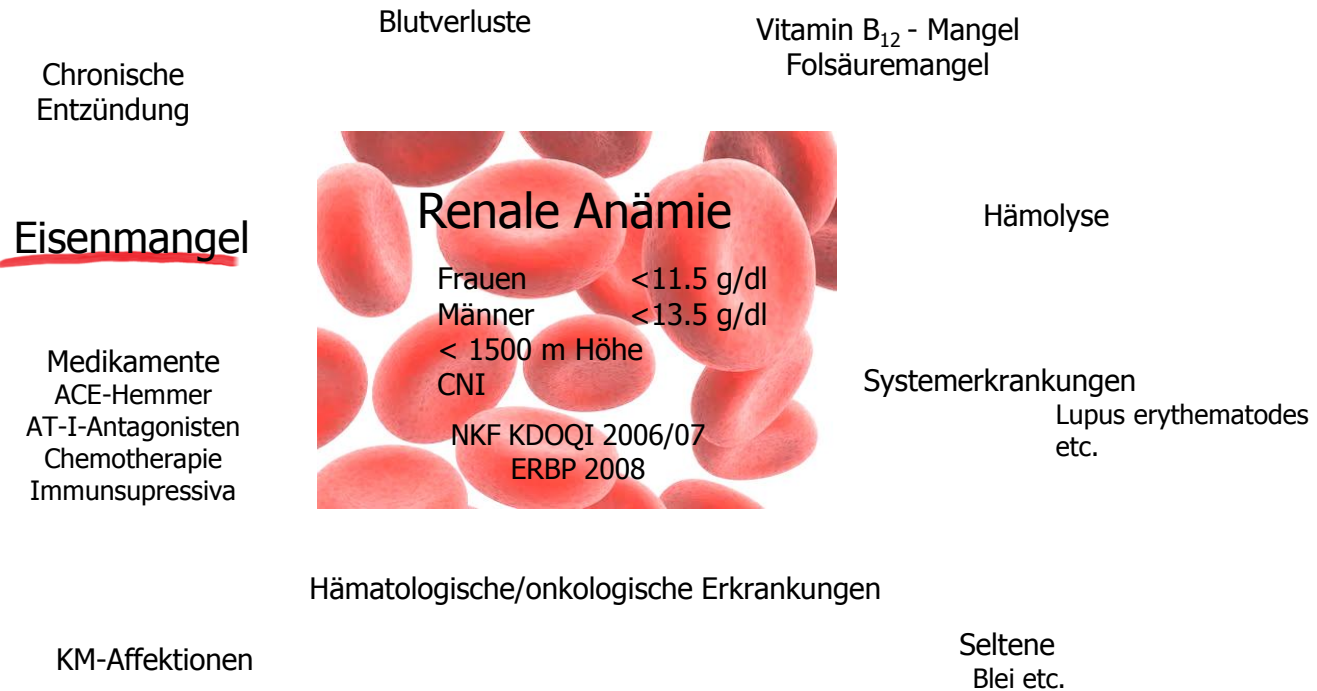
**A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes
and Chronic Kidney Disease**

Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Emmanuel A. Burdmann, M.D., Ph.D., Chao-Yin Chen, Ph.D., Mark E. Cooper, M.D.,
Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Kai-Uwe Eckardt, M.D., Jan M. Feyzi, M.S., Peter Ivanovich, M.D.,
Reshma Kewalramani, M.D., Andrew S. Levey, M.D., Eldrin F. Lewis, M.D., M.P.H., Janet B. McGill, M.D.,
John J.V. McMurray, M.D., Patrick Parfrey, M.D., Hans-Henrik Parving, M.D., Giuseppe Remuzzi, M.D.,
Ajay K. Singh, M.D., Scott D. Solomon, M.D., and Robert Toto, M.D., for the TREAT Investigators*

TREAT 2009
< 9.0 vs 13.0 g/dl

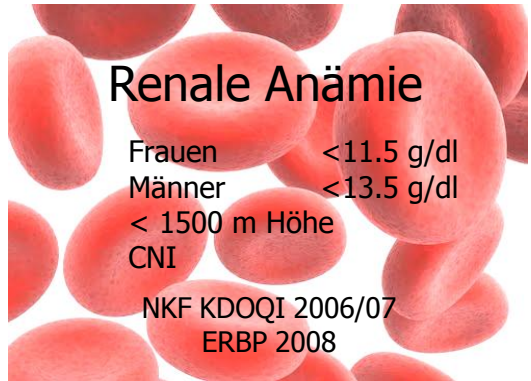
ESA-Resistenz

Epoetin	300 IE/kg KG/Woche
Darbepoetin	1.5 µg/kg KG/Woche



Eisenmangel

Medikamente
ACE-Hemmer
AT-I-Antagonisten
Chemotherapie
Immunsuppressiva



Hämatologische/onkologische Erkrankungen

KM-Affektionen

Seltene
Blei etc.

ERBP 2008
European Renal Best Practice

ESA-Resistenz

Epoetin	300 IE/kg KG/Woche
Darbepoetin	1.5 µg/kg KG/Woche

Erythropoietic Response and Outcomes in Kidney Disease and Type 2 Diabetes

N ENGL J MED 363;12 NEJM.ORG SEPTEMBER 16, 2010

Scott D. Solomon, M.D., Hajime Uno, Ph.D., Eldrin F. Lewis, M.D., M.P.H.,
Kai-Uwe Eckardt, M.D., Julie Lin, M.D., M.P.H.,
Emmanuel A. Burdmann, M.D., Ph.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D.,
Peter Ivanovich, M.D., Andrew S. Levey, M.D., Patrick Parfrey, M.D.,
Giuseppe Remuzzi, M.D., Ajay K. Singh, M.D., Robert Toto, M.D.,
Fannie Huang, M.S., Jerome Rossert, M.D., Ph.D., John J.V. McMurray, M.D.,
and Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., for the Trial to Reduce Cardiovascular Events
with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators

ERBP 2008

European Renal Best Practice

Zusammenfassung + Ausblick

- renale Anämie = Ausschlussdiagnose
- Korrektur Eisenmangel
- umfangreiche Zahl rekombinater EPO Präparate
- EPO-Mimetika ?
- Zielkorridor ?
- ESA-Resistenz ?

Vielen Dank
für Ihre
Aufmerksamkeit!

