

Wieviel Vitamin D braucht der nierenkranke Patient und welches?



Professor Dr. Markus Ketteler
Medizinische Klinik III
Klinikum Coburg GmbH
KfH Nierenzentrum Coburg

Vitamin D ist ein Schlüsselhormon des Calcium- und Knochenhaushalts und wird in diesem Kontext in der Niere aktiviert. Mit einer Nierenkrankheit und dem Verlust an Nierenmasse und -funktion findet auch eine fortschreitende Verminderung dieser Vitamin D-Aktivierung statt, was im Verlauf zu erniedrigten Calciumspiegeln (durch verminderte Calciumaufnahme im Darm) und zu einer Nebenschilddrüsenüberfunktion (erhöhte Parathormonwerte) führt. Diese Mechanismen sind schon seit vielen Jahren bekannt, insofern werden hier schon lange aktive Vitamin D-Analoga zur Behandlung eines sekundären Hyperparathyreoidismus und von Hypocalcämien von Nephrologen eingesetzt.

Was in den vergangenen Jahren mehr und mehr Aufmerksamkeit erregt hat, ist die Frage, ob auch das einfache, nicht aktive Vitamin D bei Nierenerkrankungen parallel ersetzt werden sollte und wenn ja, in welcher Dosis?

Vitamin D-Stoffwechsel

Normalerweise ist der menschliche Organismus dafür vorgesehen, das Vitamin D durch UVB-Lichteinstrahlung über die Haut zu bilden. Hier handelt es sich um das Vitamin D₃ (Cholecalciferol), welches dann in einem ersten Schritt in der Leber voraktiviert wird. Es wird das 25-hydroxy-Vitamin D (Calcidiol) gebildet, welches dem Vitamin D-Speicher des Körpers entspricht. Der zweite Schritt, die Aktivierung in das 1,25-dihydroxy-Vitamin D (Calcitriol), findet dann in der Niere statt. Das Calcitriol ist etwa tausendfach wirksamer als das Calcidiol, was die Calciumabsorption im Darm betrifft, hemmt die Parathormonfreisetzung aus der Nebenschilddrüse über einen spezifischen Vitamin D-Rezeptor (VDR) und fördert die Mineralisation der Knochenmatrix.

Bei chronischer Niereninsuffizienz, und insbesondere im Dialysestadium, verringern sich die zur Vitamin D-Aktivierung befähigten Nierenzellen so sehr, daß die Calcitriolspiegel im Blut nicht mehr ausreichen, um ausreichenden Calciumwerte und normale Parathormonwerte zu gewährleisten. Inzwischen weiß man zudem, daß die Calcitriolsynthese bereits früh in der Niereninsuffizienz zusätzlich über das phosphatregulierende Hormon Fibroblast Growth Factor-23 (FGF23) unterdrückt wird, schon bevor die Nierenmasse sich signifikant verringert.

Vitamin D in der nierengesunden Normalpopulation

In den letzten zehn Jahren ist immer mehr klar geworden, daß vor allem die Allgemeinbevölkerung der Industriestaaten durchschnittlich unter einem deutlichen Vitamin D-Mangel leidet (in Deutschland geschätzte 80 Prozent der Bevölkerung). Dieser wird definiert durch erniedrigte Werte für das 25-hydroxy-Vitamin D. Eine Vitamin D-Insuffizienz (relativer Mangel) wird derzeit definiert bei 25-hydroxy-Vitamin D-Spiegeln zwischen 20 bis 30 ng/ml, eine Defizienz (absoluter Mangel) bei Spiegeln < 20 ng/ml. Diese Definitionen basieren auf den biologischen Wirkungen von Vitamin D auf Calciumabsorption und Nebenschilddrüsenfunktion, die erst ab 30 ng/ml durchschnittlich optimal funktionieren. Ein nierengesunder Mensch kann allerdings bei einem Vitamin D-Mangel häufig noch recht lange über gute Calcitriolspiegel verfügen, da die Niere in der Lage ist, das aktivierende Enzym (1-alpha-Hydroxylase) zumindest vorübergehend zu stimulieren.

Der Umstand, daß wir in einem großen Maße eine Vitamin D-Mangelbevölkerung sind, ist letztendlich nicht überraschend. Die Sonneneinstrahlung in der nordwestlichen Hemisphäre ist ohnehin nur in den Sommermonaten zur Vitamin D₃-Bildung in der Haut ausreichend, dazu läßt ein übliches Arbeitsleben wenig Gelegenheit, sich der Sonne ausreichend auszusetzen. Eine Sonnencreme schon mit dem Lichtschutzfaktor 8 reduziert die Vitamin D₃-Bildung in der Haut um 95 Prozent. Vitamin D₃ kann in der Ernährung überwiegend mit Fischprodukten aufgenommen werden, alternativ findet sich Vitamin D₂ in Getreiden, jedoch wären hier irrsinnig große Nahrungsmengen erforderlich, um den tatsächlichen Vitamin D-Bedarf zu decken. Insofern empfehlen die Osteoporosegesellschaften eine ständige Vitamin D₃-Zufuhr bei Risikopatienten für diese Knochenerkrankung und 25-hydroxy-Vitamin D-Spiegel von > 30 ng/ml, das amerikanische „Institute of Medicine“ empfahl 2010 25-hydroxy-Vitamin D-Spiegel von 20 bis 60 ng/ml und eine tägliche Vitamin D₃-Substitution von mindestens 600 bis 800 Internationalen Einheiten (IE) täglich praktisch für jedermann.

Vitamin D als Therapie in der chronischen Niereninsuffizienz

Über Jahrzehnte galt in der Nephrologie das Dogma, daß die Beseitigung der Folgen des Calcitriolmangels ausreichend sind in der Therapie, und daß den 25-hydroxy-Vitamin D-Spiegeln dabei allenfalls eine untergeordnete oder gar keine Bedeutung zukommt. Aktive Vitamin D-Analoga (Calcitriol, Alfacalcidol, Paricalcitol) werden nach wie vor zur Behandlung des sogenannten sekundären Hyperparathyreoidismus eingesetzt, das heißt bei Patienten mit progressiv steigenden beziehungsweise deutlich erhöhten Parathormonspiegeln. Der Zeitpunkt eines Therapiestarts muß dabei individuell festgelegt werden, da insbesondere der durch das hohe Parathormon gesteigerte Knochenumsatz und -abbau gebremst werden soll, und damit eine solche Therapie erst sinnvoll erscheint, wenn ein solcher auch tatsächlich vorliegt. Diese Situation ist je nach Patient bei Parathormonwerten etwa zwischen 300 bis 600 pg/ml gegeben, in der Zeit vor Dialysebeginn gegebenenfalls auch schon bei niedrigeren Werten – hier existieren Leitlinienempfehlungen (KDIGO-Initiative).

Als Nebenwirkungen der aktiven Vitamin D-Analoga besteht das Risiko der Erhöhung von Calcium- (Hypercalcämie) und Phosphat-Werten (Hyperphosphatämie), welche wiederum mit der Gefahr von Gefäßverkalkungen in Zusammenhang gebracht werden. Paricalcitol besitzt in dieser Hinsicht möglicherweise Vorteile gegenüber Calcitriol oder Alphacalcidol. Jedenfalls bedarf es in der Regel einer Dosisreduktion, falls Erhöhungen von Calcium und/oder Phosphat unter der Therapie beobachtet werden.

Die KDIGO-Leitlinien haben aber auch zu der Basisversorgung mit Vitamin D3 Stellung genommen. Hier wird von der Voraussetzung ausgegangen, daß es keinen Grund zu der Annahme gibt, daß sich nierenkranke Patienten in ihrem Vitamin D-Bedarf von nierengesunden Menschen unterscheiden. Hintergrund dieser Einschätzung ist, daß Vitamin D weit über die alleinige Regulation der Mineral- und Knochenhaushalts bedeutsam ist, was in den weiteren Abschnitten dieses Artikels beispielhaft dargelegt wird.

Vitamin D und Epidemiologie

Zahlreiche Studien bei Dialysepatienten, aber auch bei noch nicht dialysepflichtigen Patienten mit Nierenerkrankungen, haben untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit aktiven Vitamin D-Analoga und dem Überleben der Patienten bestehen könnte. In der Tat haben alle diese Untersuchungen ergeben, daß eine solche Behandlung mit einer verbesserten Langlebigkeit der Patienten assoziiert war. Das Problem bei der Interpretation solcher Studien ist allerdings, daß sie „retrospektiv“ durchgeführt wurden, was bedeuten kann, daß die Patienten unter Therapie nicht mit denjenigen ohne Therapie unmittelbar vergleichbar waren. Es wäre beispielsweise denkbar, daß einzelne Patienten nicht aktiv behandelt wurden, weil sie von ihrem behandelnden Arzt als zu krank

eingeschätzt wurden, um von der Therapie zu profitieren – solche Entscheidungen könnten die Ergebnisse verzerrt haben. Nichtsdestotrotz sind solche positiven Assoziationsergebnisse erste Hinweise, daß sich die aktiven Vitamin D-Analoga über deren Knochenwirkungen hinaus günstig auf den Organismus auswirken.

Eine zweite Gruppe solcher sogenannter Beobachtungsstudien haben Hinweise erbracht, daß ein basaler Vitamin D-Mangel (niedrige 25-hydroxy-Vitamin D-Spiegel) einen Risikofaktor für Patienten mit Nierenerkrankungen darstellt. Hier kann kein absoluter „Sicherheitsbereich“ angegeben werden, aber die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Spiegel definitiv nach Möglichkeit über 15 bis 20 ng/ml gehalten werden sollten. Die Befunde sind im Übrigen absolut vergleichbar mit Studienergebnissen aus großen Kohorten der nierengesunden Allgemeinbevölkerung, die ebenfalls eine erhöhte Rate kardiovaskulärer Ereignisse und eine gesteigerte Mortalität bei Vitamin D-Mangel zeigen.

Vitamin D-System auf Zellebene

Eine der ganz wichtigen Erkenntnisse der letzten Jahre war die Feststellung, daß sowohl das entscheidende Enzym der Vitamin D-Aktivierung (1-alpha-Hydroxylase) als auch der Vitamin D-Rezeptor (VDR) nicht nur in der Niere, im Darm und in der Nebenschilddrüse, sondern in den meisten Organen und Zellen des Körpers zu finden sind. Diese Tatsache bedeutet, daß die meisten Zellen des Körpers in der Lage sind, aus dem verfügbaren 25-hydroxy-Vitamin D lokal aktives 1,25-dihydroxy-Vitamin D zu bilden, welches dann vor Ort biologische Funktionen erfüllt. Ganz wichtig sind hier vermutlich Herzmuskel- und Entzündungszellen. Das Vitamin D-System spielt darüber hinaus eine Rolle in der Abwehr gegen Tumorerkrankungen, ein gewisser Schutz gegen die Alzheimer-Erkrankung wird vermutet und vieles mehr.

Vitamin D und das Herz-Kreislauf-System

Experimentelle Studien haben gezeigt, daß, wenn am Herzen die VDR's fehlen, der Herzmuskel sich krankhaft vergrößert. Wenn generell im Organismus das Vitamin D-System ausgeschaltet wird, kommt es zu Bluthochdruck über die Ausschüttung beziehungsweise Aktivierung der Blutdruckhormone Renin und Angiotensin II. Diese Phänomene lassen sich experimentell durch Therapie mit aktiven Vitamin D-Analoga (in diesem Fall mit Paricalcitol) effektiv therapeutisch normalisieren. Eine erste Studie an Patienten mit noch nicht dialysepflichtiger Nierenerkrankung (PRIMO-Studie) konnte diesen Effekt allerdings nicht bestätigen, wobei hier möglicherweise der Beobachtungszeitraum zu kurz und die verabreichte Dosis zu hoch waren. In der VITAL-Studie konnte dahingegen aber gezeigt werden, daß Paricalcitol die Eiweißausscheidung bei diabetischer Nephropathie zu senken in der Lage war, was vermutlich auch mit einer Senkung der Reninproduktion im Zusammenhang stehen könnte.

Vitamin D und das Immunsystem

Einer der spannendsten Zusammenhänge besteht zwischen Vitamin D-System und dem Immunsystem. Zum einen existieren umfangreiche klinisch-epidemiologische Daten, daß eine gute basale Vitamin D-Versorgung vor Autoimmunerkrankungen schützt beziehungsweise deren Aktivität herunterreguliert. Hier liegen Ergebnisse für die rheumatoide Arthritis, den systemische Lupus erythematodes, den Morbus Crohn, den Typ I (Insulinmangel-)Diabetes mellitus und vor allem für die Multiple Sklerose vor.

Darüber hinaus scheint eine gute Vitamin D-Versorgung aber auch vor bestimmten Infektionen zu schützen. Eine bahnbrechende Arbeit aus dem Jahr 2006 hatte gezeigt, daß bei ausreichender Verfügbarkeit von 25-hydroxy-Vitamin D die sogenannten Makrophagen des Körpers in der Lage waren, selbst Calcitriol zu synthetisieren, welches über Stimulation des zelleigenen VDR zu der Bildung von Cathelicidin führte. Makrophagen sind zentral wichtige Zellen in der Gewebeabwehr gegen zahlreiche Bakterien, und letzteres Molekül ist dabei in der Lage, Tuberkulosebakterien und möglicherweise auch noch weitere krankmachende Keime abzutöten. Ist zu wenig Cathelicidin vorhanden, ist die antibakterielle Abwehr des Körpers geschwächt. Mittlerweile konnte nachgewiesen werden, daß dieses Prinzip auch bei Dialysepatienten exakt in dieser Weise funktioniert. Diese Erkenntnisse sind umso bedeutender, da gerade Dialysepatienten nicht selten an bakteriellen Infekten (Shunt- und Katheterinfektionen, Peritonitis, Pneumonien) ernsthaft erkranken.

Therapieempfehlung?

Die KDIGO-Leitlinien empfehlen, die 25-hydroxy-Vitamin D-Werte gemäß den Empfehlungen für die Normalbevölkerung zu korrigieren, was einem Spiegel von mindestens über 20, eher über 30 ng/ml entsprechen würde. Diese Leitlinien empfehlen dazu die Therapie mit aktiven Vitamin D-Analoga in der Indikation der Nebenschilddrüsenüberfunktion (sekundärer Hyperparathyreoidismus), sofern keine zu hohen Calcium- oder Phosphatwerte vorliegen. Hier wären ansonsten Kombinationen mit dem Calcimimetikum Cinacalcet und natürlich die Anpassung der Phosphatbindertherapie möglich.

Bei deutlichem 25-hydroxy-Vitamin D-Mangel (deutlich < 20 ng/ml) bedarf es einer vorübergehend erhöhten Substitution, mit > 2.000 IE pro Tag oder beispielsweise 20.000 IE Vitamin D3 (Cholecalciferol) einmal pro Woche. Wenn die Spiegel in einem erwünschten Bereich eingependelt sind, reichen vermutlich bei den meisten Menschen zum Beispiel 1.000 bis 1.500 IE pro Tag oder 20.000 IE alle 14 Tage aus. Die Wirkung dieser Substitution ist zwar durch sogenannte kontrollierte, randomisierte Studien noch nicht zweifelsfrei nachgewiesen, aber die Risiko-Nutzen-Kosten-Abwägung spricht für ein sehr geringes Risiko, einen plausiblen und eher wahrscheinlichen positiven Nutzen bei geringen Kosten dieser Therapie.

VIP - Dialysereisen

Inh. Frau Dominique Ponsard

**Ihr Dialysereisespezialist seit mehr als 17 Jahren!
Fordern Sie unser Reise- und Kreuzfahrtenprogramm an!**

- Vermittlung weltweiter Reisen
- Information und Beratung kostenlos



– Entfliehen Sie dem Alltag, wir sind für Sie da –

Neumühler Str. 62 • 46149 Oberhausen
Tel. 02 08 / 3 30 57 bis 59 • Fax 38 02 14
ponsard@vip-reisen-mh.de

Wir freuen uns auf Sie!

In der Diskussion ist aufgrund der retrospektiven Überlebensdaten auch eine niedrigdosierte „Hormonersatz“-Therapie mit niedrigdosierten aktiven Vitamin D-Analoga für alle Patienten mit fortgeschrittener Nierenerkrankung und gegebenenfalls unabhängig von der Nebenschilddrüsenfunktion. Hier ist die Risiko-Nutzen-Abwägung aber weniger eindeutig, da immerhin die Gefahr einer chronisch positiven Calciumbilanz und der Entstehung eines adynamen Knochens (mit zu niedrigem Umsatz der Knochensubstanz) besteht, was insbesondere für Patienten mit schweren Herz- und Gefäßkrankungen nachteilig sein könnte. Um eine solche Empfehlung aussprechen zu können, würden zunächst weitere prospektive Studienergebnisse benötigt.

Weiterführende Literatur:

Biggar PH, Liangos O, Fey H, et al. Vitamin D, chronic kidney disease and survival: a pluripotent hormone or just another bone drug? *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 7-18
www.iom.edu
www.dgfn.eu
www.kdigo.org

Anmerkung der Redaktion:

Wissen Sie, liebe Dialysepatienten und Nierentransplantierte, wie hoch Ihr Vitamin D-Spiegel ist? Vielleicht steht es auf dem Ausdruck Ihrer Blut- und weiterer Kontrollwerte, die Sie immer von Ihrem Zentrum erbitten sollten. Trifft dies nicht zu, sollten Sie Ihrem Nephrologen die von Professor Ketteler vorgenannten Erkenntnisse zur Ansicht geben.

Wenn Sie an **Professor Dr. Markus Ketteler** Fragen zum Vitamin D stellen möchten, ebenso zu anderen nephrologischen Themen, steht er Ihnen am Donnerstag, **23. Mai 2013**, innerhalb der „**Diatra-Journal-Telefon-Sprechstunde**“ zur Verfügung. Sehen Sie dazu die Seiten 6 und 7.

Nur der informierte Patient kann sich aktiv in Therapieentscheidungen einbringen und selbstbestimmt handeln.

PD Dr. Karl Wagner, Hamburg