Die Nephrologie
vormals Der Nephrologe

Nephrologie
https://doi.org/10.1007/s11560-023-00677-z
Angenommen: 17. Juli 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2023

Redaktion
Kirsten de Groot, Offenbach
Roland Schmitt, Hannover

Vitamin-D-Therapie: Wer braucht Calcifediol?

Helga Frank
Sektion Nephrologie und Dialyse, ANregiomed Klinikum Ansbach, Ansbach, Deutschland

CKD-MBD: Risiko für Gefäße, Herz und Knochen

Die Entwicklung einer CKD-MBD („chronic kidney disease – mineral and bone disorder") ist eine typische Sekundärfolge bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) mit ernsten Folgen für die Morbidität und Mortalität nierenkranker Patienten.

CKD-MBD ist gekennzeichnet durch 3 Charakteristika [1]:

- laborchemische Veränderungen – diese umfassen Veränderungen der Konzentrationen im Serum von Kalzium, Phosphat, Vitamin D und Parathormon, aber auch weiterer biochemischer Parametern wie FGF („fibroblast growth factor")-23, die nicht routinemäßig in der Laborkontrolle vorkommen;
- Störungen des Knochenstoffwechsels, mit der klinischen Konsequenz von Abnormalitäten der Knochenstruktur und derFunktion (renale Osteopathie) mit erhöhtem Fraktur- und damit erhöhtem Mortalitätsrisiko;
- kardiovaskuläre Komplikationen, mit Kalzifikation von Gefäßen mit Mediasklerose, akzelerierter Atherosklerose, Verkalkung von Herzklappen (v. a. der Aortenklappe) und von Weichteilen.

Die pathophysiologischen Veränderungen mit Entwicklung einer Hyperplasie der Nebenschilddrüsen (sekundärer Hyperparathyreoidismus) beginnen früh, bereits ab dem Stadium G2–G3 der chronischen Niereninsuffizienz, und greifen kaskadenartig ineinander.

CKD-MBD: Protagonisten der Pathophysiologie

Bereits bei einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) von weniger als 60 ml/min und 1,73 m^2 Körperoberfläche (KO) wird eine Abnahme des Spiegels von 1,25-Dihydroxyvitamin D (1,25$[OH]_2$D) festgestellt, und es kommt bei vielen nierenkranken Patienten bereits ab CKD-Stadium G3 zu einem Anstieg des Parathormons (PTH) im Serum. Dass das Phosphat im Serum relativ spät (bei einer eGFR <30 ml/min und 1,73 m^2 KO) merklich ansteigt, liegt unter anderem an der Synthese von Phosphatoninen, FGF-23 u. a., welche die Phosphathomöostase bis zu fortgeschrittener Niereninsuffizienz regulieren [2].

Mit steigenden PTH-Werten und dem Fortschreiten der CKD erhöht sich das Frakturrisiko [3]. Bereits in der Prädialysephase (CKD-Stadien G3–G4) steigt auch das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen direkt mit zunehmenden Serum-PTH-Konzentrationen [4]. Hierbei sind Erhöhungen des Serum-PTH häufig assoziiert mit Vitamin-D-Insuffizienz, bestimmt als 25(OH)D von weniger als 30 ng/ml. So wiesen in einer Studie mit $n = 1610$ chronisch nierenkranken Patienten im Stadium G5 ohne Dialyse 50 % einen Vitamin-D-Mangel auf; gleichzeitig zeigten 54 % dieser Patienten eine PTH-Erhöhung auf mehr als 70 pg/ml, und 35 % gar auf mehr als 300 pg/ml [5].

Niedrige 1,25$(OH)_2$D-Spiegel resultieren bei CKD einerseits aus reduzierter Aktivität der renalen 1α-Hydroxylase (CYP27B1

QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Published online: 02 August 2023

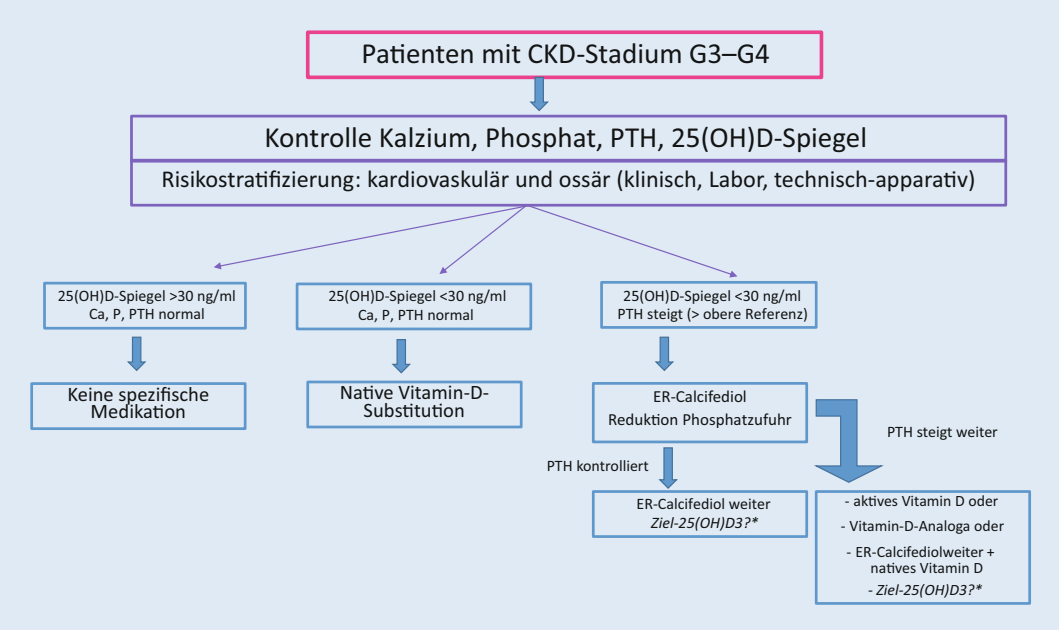


Abb. 1 ◄ Management der *CKD*-MBD („chronic kidney disease – mineral and bone disorder"), Vorgehen in der Prädialyse (Vorschlag; *Asterisk* zur Ermittlung des optimalen *25[OH]D3*[25-Hydroxyvitamin D3]-Zielwerts sind weitere Erkenntnisse notwendig; *Ca* Kalzium, *P* Phosphat, *PTH* Parathormon, *ER* „extended release"). (Modifiziert und ergänzt nach [15])

[„cytochrome P450, family 27, subfamily B, member 1"]), welche bei Progression der CKD und Entwicklung einer Hyperphosphatämie mit konsekutiv dazu steigendem FGF-23 weiter abnimmt [26]. Andererseits kommt es bei fortschreitender Niereninsuffizienz zur Steigerung des Katabolismus für aktives Vitamin D durch gesteigerten Abbau über das Enzym 24-Hydroxylase (CYP24A1; [26]).

Niedrige 25(OH)D-Serumspiegel können das Fortschreiten von sekundärem Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei Patienten mit CKD fördern und darüber hinaus das Risiko für Krankheitsprogression und Mortalität erhöhen [6, 7].

Das optimale Ziel für 1,25(OH)$_2$D-Spiegel für nierenkranke Patienten in der Prädialysephase (ND[„non-dialysis"]-CKD) ist derzeit nicht genau klar. Leitlinien sowohl von endokrinologischer Seite [8] als auch aus älterer nephrologischer Perspektive [9] empfehlen ein Mindestlevel von mehr als 30 ng/ml für 25(OH)D. Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass für eine effektive PTH-Senkung deutlich höhere 25(OH)D-Spiegel (> 50 ng/ml) nötig sind [10]. Strugnell et al. analysierten den Effekt verschieden hoher 25(OH)D3-Spiegel auf die PTH-Senkung bei Prädialysepatienten; eine effektive PTH-Senkung war erst ab 50 ng/ml signifikant, und bis zu einer Konzentration von 25(OH)D von etwa 92 ng/ml effektiv ($p < 0{,}0001$; [11]).

Management von CKD-MBD: Diagnostik

Labormedizinische Analysen für die CKD-MBD-Diagnostik sollten ab CKD-Stadium G3 beginnen und umfassen stadienabhängig die Bestimmung von

- Kalzium und Phosphat im Serum 6- bis 12-monatlich (CKD G3), 3- bis 6-monatlich (G4) und 1- bis 3-monatlich (G5);
- PTH im Serum, mit Monitoring im Stadium 3 je nach Spiegel und CKD-Progression, im Stadium 4 alle 6 bis 12 Monate und im Stadium 5 alle 3 bis 6 Monate;
- 25(OH)D-Spiegel sollten bei Patienten mit CKD-Stadium G3–G5 gemessen werden, Kontrollen je nach Ausgangswerten und therapeutischen Interventionen.

Für die Interpretation und die therapeutischen Entscheidungen sollten die Parameter in der Zusammenschau und in der Trendentwicklung berücksichtigt werden [1].

Für die Risikostratifizierung für Patienten mit CKD-MBD sollten folgende Parameter herangezogen werden:

- Für die Evaluation der Knochenkrankheit: Knochenspezifische alkalische Phosphatase als Marker für den Knochenstoffwechsel („turnover") bei CKD-Stadien 4–5D (Dialyse) mit Monitoring in Abhängigkeit von den PTH-Spiegeln. Eine Knochenbiopsie kann in speziellen Situationen (Schmerzen, unklare Frakturen u. a.) erfolgen; keine routinemäßige Bestimmung von Markern der Kollagensynthese bzw. des Kollagen-Turnover.
- Für die Evaluation der Kalzifikation von Herz und Gefäßen: Es sollten bildgebende Verfahren (Echokardiographie, Ultraschall für Gefäße, ggf. auch eine abdominelle Röntgenaufnahme) zum Einsatz kommen. Patienten im CKD-Stadium 3–5D und mit nachgewiesener vaskulärer oder valvulärer Verkalkung müssen als kardiovaskuläre Höchstrisikopatienten im therapeutischen Management betrachtet werden [1].

Aktuelle Therapieoptionen bei Dialyse und Prädialyse

Therapieziele bei CKD-MBD sind:

- Erreichen normaler Serumkonzentrationen für Kalzium und Phosphat.
- Erreichen optimaler Vitamin-D-Spiegel, mindestens der für die Allgemeinbevölkerung geltenden Zielwerte (> 30 ng/ml); vermutlich sind höhere Spiegel (≥ 50 ng/ml) sinnvoll.
- Für PTH-Spiegel in der Prädialysephase gibt es aktuell in der Leitlinie keine

Tab. 1 Übersicht über die medikamentöse Therapiemöglichkeiten bei *CKD*-MBD („chronic kidney disease – mineral and bone disorder")

Arzneimittelgr	Aktive Substanz	Zugelassen speziell für sHPT bei ND-CKD	Zugelassen speziell für sHPT bei HD
Natives Vitamin D	z. B. Cholecalciferol[1]	–	–
ER-Calcifediol (ERC)	Calcifediol[11]	✔ CKD-Stadien 3 und 4	–
Aktives Vitamin D/ Vitamin-D-Analoga	Calcitriol[2b]	–	–
	Paricalcitol[3]	✔	✔
	Alfacalcidol[4]	–	–
Calcimimetika[a]	Cinacalcet[5]	–	✔
	Etelcalcetid[6]		
P-Binder	„Sucroferric oxyhydroxide"[7]	–	–
	Ca-basiert[8]		
	Sevelamer[9]		
	Lanthanum[10]		

[a] Calcimimetika sind nur für CKD-Patienten unter Dialyse zugelassen

[b] indiziert für die Behandlung des sHPT bei Prädialysepatienten in den USA und Kanada, Zulassung in Europa ausstehend

CA Kalzium, *P* Phosphat, *sHPT* sekundärer Hyperparathyreoidismus, *ND-CKD* nicht dialysepflichtige chronische Nierenerkrankung, *HD* Hämodialyse, *ER* „extended release"

1 Mibe Arzneimittel GmbH, Dekristol®, Fachinformation 09/2015; *2* Roche Pharma AG, Rocaltrol®, Fachinformation 11/2018; *3* AbbVie, Zemplar®, Fachinformation 04/2018; *4* LEO Pharma GmbH, EinsAlpha® 2 g/ml Injektionslösung, Fachinformation 06/2016; *5* AMGEN GmbH, Mimpara®, Fachinformation 07/2019; *6* AMGEN GmbH, Parsabiv®, Fachinformation 02/2019; *7* VFMCRP, Velphoro®, Fachinformation 02/2018; *8* MEDICE Arzneimittel Putter GmbH & Co. KG, Calciumacetat-Nefro®, Fachinformation 08/2018; *9* Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Renagel®, Fachinformation 08/2019; *10* Shire Pharmaceuticals Ireland Ltd., Fosrenol®, Fachinformation 11/2018; *11* https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/r/rayaldee-30-microgramm-weichkapsel-retardiert, Rote Liste, 08/2022

Empfehlung bezüglich der optimal anzustrebenden Spiegel; für Patienten mit CKD im Stadium G5D sollte ein PTH-Level in Höhe des 2- bis 9-Fachen des oberen Normbereichs angestrebt werden.

Abb. 1 gibt einen Überblick über die aktuellen etablierten Behandlungsansätze.

Für die Therapie des sHPT in der Prädialysephase (ND-CKD) gibt es folgende Limitationen:

- Die aktiven Vitamin-D-Präparate sind ebenso wie Vitamin-D-Analoga häufig assoziiert mit den Nebenwirkungen Hyperkalzämie und Hyperphosphatämie sowie mit einer Erhöhung des FGF-23-Spiegels [12].
- Calcimimetika sind effektiv, aber für die ND-CKD nicht zugelassen.
- Natives Vitamin D erhöht den 25(OH)D-Spiegel, kann aber nicht konsistent die Serumspiegel von PTH senken (**Tab. 1**).

Calcifediol – Charakteristika

25(OH)D, auch bezeichnet als Calcifediol oder Calcidiol, ist eine teilaktive Hormonvorstufe des aktiven Vitamin D. In der Präparation mit oral verfügbarer langsamer Wirkungsfreisetzung („extended Release", ER) ist ER-Calcifediol (ERC; Rayaldee®) zugelassen zur Therapie des sHPT bei Erwachsenen mit CKD-Stadium G3 und G4 und Vitamin-D-Mangel (25[OH]D-Spiegel < 30 ng/ml). Bei Dialysepatienten besteht derzeit keine Zulassung [13].

2 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Phase-III-Studien und eine 26-wöchige folgende Verlängerungsstudie zeigten, dass ERC dosisabhängig bei einer 1-maligen oralen abendlichen Einnahme von 30 oder 60 µg im Vergleich zu Placebo effektiv und nachhaltig eine signifikante Steigerung von Serum-25(OH)D und eine wirksame Suppression des Serum-PTH-Spiegels bei Patientinnen mit sHPT und Vitamin-D-Mangel in der Prädialyse bewirkt [14, 15]. Dies hat insbesondere für die frühzeitige und wirksame Behandlung des sHPT eine große Bedeutung. ERC war in diesen Studien gut verträglich [14, 15]. Ein relevanter Effekt auf Serumkalzium- und Phosphatkonzentrationen oder FGF-23-Spiegel ist hierbei nicht aufgetreten. Die Ergebnisse der effektiven, nachhaltigen und sicheren PTH-Senkung wurden ebenso wie die wirksame Steigerung der 25(OH)D-Spiegel in einem Real-world-Assessment belegt [16]. Der PTH-senkende Effekt war bei höherem PTH-Ausgangswert stärker [10].

Die ER-Formulierung wird erreicht durch Implementierung von Calcifediol in eine wachsartige, lipophile Füllsubstanz, sodass eine graduelle Freisetzung über 12 h erreicht wird. Steady-state-Werte für 25(OH)D-Spiegel werden erst nach rund 3 Monaten erreicht [16]. Während durch eine Formulierung mit schneller Freisetzung („immediate release", IR) von Calcifediol der Abbau von Vitamin D durch reaktive Beeinflussung von Enzymen, die den Vitamin D-Katabolismus steigern, gefördert wird (Suppression der 1α-Hydroxylase, Stimulation der 24-Hydroxylase), führt die die ER-Formulierung zu einem zwar langsameren, aber stetigen Anstieg des 25(OH)D-Spiegel. Dies wird durch Vermeidung eines überschießenden Vitamin-D-Katabolismus erreicht; durch den ER-Mechanismus wird im Vitamin-D-Stoffwechsel das Enzym 1α-Hydroxylase (CYP27B1) nicht supprimiert, und die abbauende 24-Hydroxylase (CYP24A1) wird nicht stimuliert [11]. ERC wird in einer Dosierung von 30 µg 1-mal täglich verabreicht [13].

Unterschiedliche Charakteristika der verfügbaren Vitamin-D-Präparationen

Zur sHPT-Behandlung in der Prädialyse sind natives Vitamin D (Cholecalciferol, 25[OH]D) wie auch 25(OH)D in ER-Formulierung (ERC) und das Vitamin-D-Analogon Paricalcitol verfügbar. Einfaches Cholecalciferol ist gut verträglich, führt jedoch erst in hohen Konzentrationen zu einer meist eher schwachen Senkung der Serum-PTH-Spiegel, sodass bei manifestem sHPT ein

	Medikament	Aktiver Wirkstoff	25(OH)D	Ca	P	PTH	FGF-23
ND-CKD	Natives Vitamin D	Cholecalciferol[1,5–7] Ergocalciferol[1,5–7]	↑	–	–	– ↓	–
ND-CKD	ER-Calcifediol (ERC)	Calcifediol[8]	↑	–	–	↓	–
ND-CKD	Vitamin-D-Analoga	Paricalcitol[1]	↓	↑	↑	↓	↑
sHPT Behandlungsziel bei ND-CKD:[1]			↑	–	–	↓	–
Dialyse	Aktives Vitamin D	Calcitriol[1]	↓	↑	↑	↓	↑
Dialyse	Calcimimetika	Cinacalcet[2–4] Etelcalcetid[2–4]	–	↓	↓	↓	↓

Abb. 2 ▲ Wirkung aktueller Behandlungsansätze bei *CKD*-MBD („chronic kidney disease – mineral and bone disorder"; *FGF* „fibroblast growth factor"; *ER* „extended release", *ND-CKD* nicht dialysepflichtige chronische Nierenerkrankung; *Ca* Kalzium; *P* Phosphat; *PTH* Parathormon; *sHPT* sekundärer Hyperparathyreoidismus; *25(OH)D* 25-Hydroxyvitamin D; *1* Sprague et al. 2017 [18]; *2* Chertow et al. 2012 [19]; *3* Moe et al. 2015 [20]; *4* Block et al. 2017 [21]; *5* Agarwal und Georgianos 2016 [22], Erratum in [23]; *6* Bover et al. 2021 [24]; *7* Westerberg et al. 2018 [25]; *8* Fadda et al. 2021 [16])

unzureichender therapeutischer Effekt auf das Serum-PTH erreicht wird. Paricalcitol führt zu einer guten Senkung von PTH im Serum, aber leider auch zu einer Stimulation von FGF-23, und ist häufig assoziiert mit Steigerung der Konzentrationen von Kalzium und Phosphat im Serum. ERC ist oral verfügbar, erreicht durch die graduelle Freisetzung eine Reduktion des Vitamin-D-Katabolismus, weswegen effektive Erhöhungen von 25(OH)D-Spiegel erreicht werden können, die nachweislich zu einer effektiven PTH-Senkung führen. Eine relevante Erhöhung von Kalzium oder Phosphat im Serum unter der Therapie mit ERC ist bislang nicht beschrieben (◘ **Abb. 2**). Aktive Vitamin-D-Präparate wie Calcitriol sind für die Prädialysephase nicht zugelassen und können zu Nebenwirkungen mit Steigerung von Kalzium und Phosphat im Serum sowie der FGF-23-Spiegel führen. ◘ **Tab. 1** und ◘ **Abb. 2** geben einen Überblick über die aktuellen etablierten Behandlungsansätze und die jeweiligen Wirkungen.

Differenziertes Vorgehen bei CKD-MBD bei nierenkranken Patienten ohne Dialyse (ND-CKD)

CKD-MBD ist als Kontinuum aufzufassen (in frühen Stadien beginnend, fortschreitend mit Progression der Niereninsuffizienz) und führt zu ernsthaften Komplikationen mit Arterienverkalkung, Herzklappenkalzifikationen und Osteopathie mit Frakturrisiko. Therapeutisch soll eine Optimierung des 25(OH)D-Spiegels erfolgen. Hierbei sind höhere Konzentrationen (> 50 ng/ml) für eine effektive Senkung des PTH wahrscheinlich notwendig. ERC mit spezieller Wachsmatrixformulierung wird retardiert freigesetzt, führt zu einem wirksamen Anstieg von Vitamin D und bewirkt eine effektive und kontinuierliche Senkung des Plasma-PTH in der Prädialysephase. Bisherige Daten zeigen nur geringe, nichtsignifikante Wirkungen auf Serumkalzium und -phosphat [16]. Der Einsatz von ERC bietet in der Prädialysephase eine interessante Erweiterung des Therapiespektrums zur frühzeitigen Behandlung des sHPT bei Erwachsenen mit CKD G3 oder G4 und Vitamin-D-Mangel.

Diese neue Möglichkeit der frühzeitigen Therapie bei sHPT bietet die Chance, schwere CKD-MBD-assoziierte Komplikationen an Herz, Gefäßen und Knochen insbesondere bei Risikopatienten zu verhindern und eine optimale Modifizierung des Risikoprofils bereits in der Prädialyse zu erreichen. Der Einsatz von ERC zeigte eine Verbesserung der Knochenstoffwechselparameter (alkalische Phosphatase und knochenspezifische alkalische Phosphatase, Beta-Cross-Flaps und Prokollagenpeptid). Insbesondere bei rasch ansteigenden Serumspiegeln von PTH in der Prädialyse und bei Patienten mit hohem kardiovaskulären oder ossären Risiko sollten eine frühzeitige Diagnostik und rechtzeitige Therapie des sHPT begonnen werden. Die orale Einnahmemöglichkeit mit 1 Tablette pro Tag ist geeignet für den Patientenkomfort und eine gute Adhärenz. Einen Vorschlag für das therapeutische Vorgehen ist in ◘ **Abb. 1** dargestellt.

Endpunktstudien bezüglich der Verbesserung des kardiovaskulären Risikos durch frühzeitige Therapie des sHPT unter ERC sowie Vergleichsstudien für die medikamentöse Effizienz der Behandlung des sHPT sind wünschenswert.

Zusammenfassung

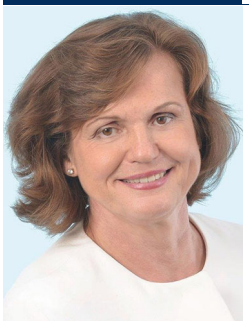
Störungen des Mineralstoffwechsels und damit verbundene Risiken für das Knochensystem sowie für Herz und Kreislauf sind ein Kontinuum kaskadenartig ablaufender pathophysiologische Prozesse und eine typische Sekundärfolge bei chronischer Niereninsuffizienz; sie beginnen bereits ab dem Stadium G3–G4. Eine frühzeitige Diagnostik ist zur Vermeidung von Komplikationen für den Patienten von großer Bedeutung. Bezüglich des verfügbaren medikamentösen Arsenals muss zwischen Prädialyse und Dialysephase unterschieden werden. Bei erwachsenen nierenkranken Patienten mit CKD im Stadium 3 oder 4 und sHPT sowie bestehendem Vitamin-D-Mangel bietet ERC in einer Formulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung über 12 h und damit Vermeidung eines überschießenden Vitamin-D-Katabolismus die therapeutische Möglichkeit, die 25(OH)D-Spiegel langsam, aber nachhaltig zu erhöhen. Es kommt zu einer dosisabhängigen und wirksamen Senkung der Plasmaspiegel von PTH sowie zu einer Verbesserung der Knochenstoffwechselparameter über 26 Wochen im Sinne einer Verbesserung der Kontrolle der High-turnover-Osteopathie. Veränderungen von Serumkalzium und -phosphat werden nur in geringem Maße beobachtet.

Somit eignet sich ERC v. a. für die frühzeitige Behandlung des sHPT, insbesondere bei Patienten mit rasch steigenden PTH-Spiegeln. Aber auch Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre oder Knochenkomplikationen, bei denen eine optimale Einstellung der Gefäßrisikofaktoren angestrebt werden muss, können durch die Möglichkeit der frühzeitigen und effektiven Behandlung des sHPT mit ERC im Sinne einer Progressionshemmung von Herz-K reislauf- und Knochenkomplikationen profitieren.

Fazit für die Praxis

- **Der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT) und Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts sind eine ernste Folge bei chronischer Nierenerkrankung (CKD)**
- **Eine frühzeitige Diagnostik und Behandlung sollten insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulärer Hochrisikokonstellation, bei akzelerierte Atherosklerose oder hohem ossären Risiko zum Einsatz kommen.**
- **Calcifediol in ER („extended release“)-Formulierung (ERC) bietet eine neue und interessante Erweiterung des Therapiespektrums für Patienten mit sHPT und Vitamin-D-Mangel in der Prädialysephase. V. a. Patienten mit schnellem dynamischen Anstieg von Parathormon in den CKD-Stadien 3 und 4 können besonders profitieren.**

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. med. Helga Frank, MHBA
Sektion Nephrologie und Dialyse, ANregiomed Klinikum Ansbach
Escherichstraße 1, 91522 Ansbach, Deutschland
Helga.Frank@anregiomed.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Frank gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

Verwendete Literatur

1. KDIGO 2017 (2017) Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int 7:1–59. https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001
2. Lehmann G, Ott U, Kaemmerer D, Schuetze J, Wolf G (2008) Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease stages 3–5. Clin Nephrol 70(4):296–305. https://doi.org/10.5414/cnp70296
3. Geng S (2019) Parathyroid hormone independently predicts fracture, vascular events, and death in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. Osteoporos Int 30:2019–2025. https://doi.org/10.1007/s00198-019-05033-3
4. Khan S (2007) Secondary hyperparathyroidism is associated with higher cost of care among chronic kidney disease patients with cardiovascular comorbidities. Nephron Clin Pract 105:c159–c164
5. Port FK, Morgenstern H, Bieber BA, Karaboyas A, McCullough KP, Tentori F, Pisoni RL, Robinson BM (2017) Understanding associations of hemodialysis practices with clinical and patient-reported outcomes: examples from the DOPPS. Nephrol Dial Transplant 32(suppl 2):ii106–ii112. https://doi.org/10.1093/ndt/gfw287
6. Cunningham J et al (2011) Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol 6:913–921
7. Ravani P et al (2009) Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. Kidney Int 75:89–95
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM, Endocrine Society (2011) Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 96:1911–1930
9. National Kidney Foundation (2003) K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 42(4):1–201
10. Sprague SM et al (2017) Poster presented at Kidney Week 2017, Oct 31–Nov 5, 2017, New Orleans (USA abstract TH-PO515)
11. Strugnell SA, Sprague SM, Ashfaq A, Petkovich M, Bishop CW (2019) Extended-release calcifediol for secondary hyperparathyroidism in stage 3-4 chronic kidney disease. Am J Nephrol 49(4):284–293
12. Ketteler M, Hahn K (2021) CKD-MBD und sekundärer Hyperparathyreoidismus Teil1 und 2. Dial Aktuell: 403–417. https://doi.org/10.1055/a-1559-6564
13. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma, CGL Vifor, Rayaldee (2021) Rayaldee 30 Mikrogramm Weichkapsel retardiert – PatientenInfo-Service, im Internet: Fachinformation für Humanarzneimittel (rayaldee.eu. https://www.patienteninfo-service.de/a-z-liste/r/rayaldee-30-microgramm-weichkapsel-retardiert (Erstellt: 08.2020). Zugegriffen: 31.05.2023
14. Sprague SM, Silva AL, Al-Saghir F, Damle R, Tabash SP, Petkovich M, Messner EJ, White JA, Melnick JZ, Bishop CW (2014) Modified-release calcifediol effectively controls secondary hyperparathyroidism associated with vitamin D insufficiency in chronic kidney disease. Am J Nephrol 40:535–545
15. Sprague SM et al (2016) Use of Extended-Release Calcifediol to Treat Secondary Hyperparathyroidism in Stages 3 and 4 Chronic Kidney Disease. Am J Nephrol 44:316–325
16. Fadda G, Germain MJ, Broumand V, Nguyen A, McGarvey N, Gitlin M, Bishop CW, Ashfaq A (2021) Real-world assessment: clinical effectiveness and safety of extended-release calcifediol. Am J Nephrol 52(10–11):798–807. https://doi.org/10.1159/000518545
17. Cozzolino M, Minghetti P, Navarra P (2022) Extended-release calcifediol in stage 3–4 chronic kidney disease: a new therapy for the treatment of secondary hyperparathyroidismassociated with hypovitaminosis D. J Nephrol 35:863–873
18. Sprague SM et al (2017) Extended-release calcifediol for secondary hyperparathyroidism in stage 3-4 chronic kidney disease. Exp Rev. Endocrinol Metab 12:289–301

19. Chertow GM et al (2012) Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med 367:2482–2494 (& Supplementary Appendix)
20. Moe SM et al (2015) Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. Circulation 132:27–39
21. Block GA et al (2017) Effect of Etelcalcetide vs Cinacalcet on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: A Randomized Clinical Trial. JAMA 317:156–164
22. Agarwal R, Georgianos PI (2016) Con: Nutritional vitamin D replacement in chronic kidney disease and end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 31:706–713
23. Martínez-Arias L, Panizo S, Alonso-Montes C, Martín-Vírgala J, Martín-Carro B, Fernández-Villabrille S, García Gil-Albert C, Palomo-Antequera C, Fernández-Martín JL, Ruiz-Torres MP, Dusso AS, Carrillo-López N, Cannata-Andía JB, Naves-Díaz M (2021) Effects of calcitriol and paricalcitol on renal fibrosis in CKD. Nephrol Dial Transplant 36(5):793–803. https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa373
24. Bover J, Gunnarsson J, Csomor P, Kaiser E, Cianciolo G, Lauppe R (2021) Impact of nutritional vitamin D supplementation on parathyroid hormone and 25-hydroxyvitamin D levels in non-dialysis chronic kidney disease: a meta-analysis. Clin Kidney J 14(10):2177–2186. doi: 10.1093/ckj/sfab035
25. Westerberg P-A et al (2018) High doses of cholecalciferol alleviate the progression of hyperparathyroidism in patients with CKD Stages 3-4: results of a 12-week double-blind, randomized, controlled study. Nephrol Dial Transplant 33:466–471

Weiterführende Literatur

26. Cozzolino M, Ketteler M (2019) Evaluating extended-release calcifediol as a treatment option for chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Expert Opin Pharmacother 20:2081–2093
27. Fadda G (2020) Poster presented at National Kidney Foundation (NKF) Virtual Congress, 26–29 March 2020 (Poster #206)