

Il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario con gli analoghi della vitamina D

M. Gallieni, S. Pasho, C. Crovetto, E. Missaglia

U.O. Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliera San Paolo, Polo Università degli Studi di Milano, Milano



M. Gallieni

Introduzione

L'iperparatiroidismo secondario è una complicanza comune e rilevante dell'insufficienza renale cronica. Le cause principali di questa patologia sono la ritenzione di fos-

sfati, l'ipocalcemia e il deficit di vitamina D, in particolare di 1,25(OH)₂D₃ (calcitriolo).

Livelli elevati di ormone paratorideo (PTH) causano un aumento del rimaneggiamento osseo, che determina efflusso di calcio e di fosfato dall'osso e quindi un aumento del rischio di calcificazioni cardio-vascolari.

La terapia dell'iperparatiroidismo secondario negli ultimi anni ha subito profondi cambiamenti, grazie all'introduzione di nuovi farmaci che agiscono sui diversi meccanismi responsabili di iperparatiroidismo:

- chelanti del fosforo privi di calcio;
- agenti calciomimetici che, modulando la sensibilità del recettore del calcio ai livelli ematici di calcio, sopprimono la secrezione e la sintesi di PTH determinando nel contempo un calo della calcemia e, nelle prime fasi di terapia, per effetto della riduzione del rimaneggiamento osseo, della fosforemia;
- analoghi della vitamina D a ridotta azione calcemica. Queste molecole sono state sviluppate in quanto la te-

rapia standard dell'iperparatiroidismo secondario, basata fino a circa 10 anni fa sull'uso di sali di calcio e calcitriolo, era spesso complicata da ipercalcemia e iperfosforemia. Inoltre in molti casi si osservava un'eccessiva soppressione del PTH, con lo sviluppo di una patologia ossea a basso rimaneggiamento denominata "osteopatia adinamica", anch'essa a rischio di sviluppo di calcificazioni cardiovascolari.

I livelli di PTH non devono quindi essere eccessivamente elevati, ma nemmeno troppo soppressi. Idealmente, dovrebbero essere compresi nell'intervallo di valori che consente un normale rimaneggiamento osseo e riduce al minimo il rischio di calcificazioni cardio-vascolari e di fratture.

Nel meccanismo di azione del calcitriolo e degli analoghi della vitamina D è cruciale la loro interazione con il recettore della vitamina D (VDR = vitamin D receptor), la cui capacità di interazione con il DNA (VDRE = vitamin D responsive element) è stimolata e modulata in modo diverso da queste molecole.

Analoghi della vitamina D (attivatori selettivi del VDR)

Le azioni fisiologiche della vitamina D sono molteplici e di conseguenza il potenziale terapeutico di analoghi della vitamina D che siano in grado di esercitare un'azione selettiva sui tessuti è molto vasto.

A oggi sono stati sviluppati analoghi della vitamina D a ridotta attività calcemica per la cura della psoriasi, dell'osteoporosi e dell'iperparatiroidismo secondario. Tuttavia, sono in fase di sperimentazione molecole per la cura di malattie autoimmuni, cancro della cute, della prostata, del colon, del seno e anche per la cura delle leucemie.

La selettività degli analoghi della vitamina D sviluppati per la terapia dell'iperparatiroidismo secondario si estrinseca nel mantenimento di una soppressione del gene del PTH, mentre l'attività sulla sintesi di altre proteine in altri tessuti, come l'intestino e l'osso, sono relativamente più basse. Si forma così una "finestra terapeutica" all'interno della quale la soppressione del PTH non si accompagna a un aumento clinicamente significativo dei livelli di calcio e di fosforo.

Il meccanismo preciso dell'azione selettiva non è ancora stato definito con certezza. Almeno fino a ora, è stata identificata una sola forma del recettore della vitamina D (VDR = vitamin D receptor). È quindi evidente che le azioni di intensità differente sui diversi tessuti non sono dovute alla presenza di recettori diversi, ma ad altri tipi di interazione nel corso della risposta del tessuto successiva all'interazione tra il metabolita della vitamina D e il suo recettore.

In sintesi, possiamo considerare 7 possibili meccanismi che possono produrre azioni specifiche per un particolare tipo di cellula o anche gene-specifiche. I primi sei meccanismi possono intervenire in uno dei passi della via di attivazione della vitamina D: 1) legame alla proteina di trasporto (DBP = Vitamin D binding protein); 2) ingresso nella cellula; 3) conversione a metabolita attivo; 4) catabolismo-inattivazione; 5) interazione con il VDR nucleare; 6) reclutamento di molecole che compongono il complesso trascrizionale. Il settimo prevede l'attivazione, attraverso l'interazione con un recettore di membrana, di meccanismi d'azione non gnomici, descritti per il trasporto di calcio a livello intestinale.

L'affinità per il recettore è di grande importanza, e tutti gli analoghi della vitamina D con azione clinicamente significativa hanno un'affinità per il VDR relativamente elevata, generalmente compresa all'interno di un ordine di grandezza. Di conseguenza, non è sorprendente che queste molecole abbiano azioni *in vivo* molto simili a quelle del calcitriolo. Tuttavia, la caratteristica peculiare, e terapeuticamente rilevante, di queste molecole consiste nella loro capacità di meglio mantenere le azioni su bersagli specifici, rispetto ad altri in cui l'attivazione del recettore è meno desiderabile. Anche all'interno dello stesso tessuto o della stessa cellula è possibile avere una selettività specifica per l'azione di un gene o di un pro-

cesso cellulare regolato dal VDR.

Nel caso della terapia dell'iperparatiroidismo secondario ovviamente è fondamentale il mantenimento dell'attività soppressiva della sintesi di PTH e dell'iperplasia paratiroidea, mentre il trasporto del calcio e del fosforo a livello intestinale deve essere idealmente poco stimolato. Nel caso della terapia della psoriasi è invece fondamentale una spiccata attività che favorisca il differenziamento cellulare, mentre per l'utilizzo in ambito oncologico, ancora in fase sperimentale, è fondamentale l'azione anti-proliferativa a scapito delle azioni di trasporto del calcio. Da quanto esposto emerge chiaramente che la caratteristica comune ai diversi analoghi sviluppati dall'industria farmaceutica è una potenza relativamente più bassa nella capacità di trasporto intestinale di calcio e fosforo e nella loro mobilitazione dall'osso.

Attivatori selettivi del VDR per la terapia dell'iperparatiroidismo secondario

Gli analoghi della vitamina D efficaci nella terapia dell'iperparatiroidismo sono stati realizzati seguendo criteri specifici. Il primo prevedeva che l'analogo mantenesse un'affinità per il VDR sufficientemente elevata, il che richiede la presenza di un idrossile in posizione 1. Il secondo criterio era che l'azione calcemica dell'analogo dovesse essere sostanzialmente inferiore rispetto al calcitriolo. Il terzo criterio era la capacità di mantenere la capacità di soppressione del PTH anche *in vivo*, dal momento che alcuni analoghi molto efficaci *in vitro*, una volta iniettati nell'organismo sono rapidamente metabolizzati e quindi inefficaci.

Un ulteriore criterio fondamentale consiste nel fatto che la molecola dimostri un'azione selettiva anche nell'uomo e un vantaggio clinico, in termini di soppressione dell'iperparatiroidismo, di riduzione delle sue complicazioni e come parametro più significativo di riduzione della mortalità dei pazienti rispetto al calcitriolo.

La Tabella I riassume le principali molecole (naturali e analoghi sintetici) in grado di attivare il VDR, di interesse clinico per la terapia dell'iperparatiroidismo.

Paracalcitolo

Il paracalcitolo è stato il primo analogo della vitamina D approvato per la terapia dell'iperparatiroidismo secondario. Questa molecola si distingue dal calcitriolo in quanto ha la catena laterale della vitamina D₂ e perché è stata privata della molecola di carbonio esociclica in posizione 19 (Fig.1).

Gli studi sperimentali su ratti normali hanno dimostrato che il paracalcitolo ha un'attività calcemica e fosfatemica

TABELLA I - ATTIVATORI DEL VDR (VITAMIN D RECEPTOR ACTIVATORS) NELL'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO

1 Metaboliti naturali della vitamina D a bassa affinità per il recettore:
Calcifediolo: 25(OH)D ₃ 24,25(OH) ₂ D ₃
2 Ligando naturale ad alta affinità:
Calcitriolo: 1,25(OH) ₂ D ₃
3 Sintetici con variazioni minime della fisiologica struttura molecolare (assenza dell'idrossile in posizione 25, che viene aggiunto dalla 25-idrossilasi epatica)
Alfacalcidolo: 1-alfa-25(OH)D ₃ Doxercalciferolo: 1-alfa-25(OH)D ₂ 1,24(OH) ₂ D ₂ (metabolismo endogeno del Doxercalciferolo)
4 Sintetici con alterazione della struttura molecolare, ma mantenimento delle caratteristiche di secosteroidi
Paracalcitolo: 19-nor-1,25(OH) ₂ D ₂ Maxacalcitolo (OCT): 22-oxa-calcitriolo Falecalcitriolo: 1,25(OH) ₂ -26,27-F ₆ -D ₃

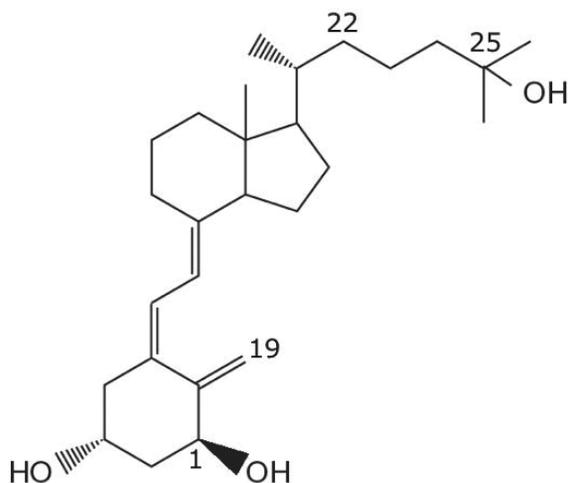


Fig. 1 - Struttura del 1,25(OH)₂D₃ (calcitriolo). I numeri indicano le molecole di carbonio cruciali per l'attività della molecola (idrossilazioni in posizione 1 e 25) e quelle modificate da due dei principali analoghi disponibili per la cura dell'iperparatiroidismo, il 19-nor-1,25(OH)₂D₂ (paracalcitolo) e il 22-oxa-calcitriolo (maxacalcitolo). Inoltre alcuni analoghi derivano dalla vitamina D₃, altri dalla vitamina D₂.

di circa 10 volte inferiore a quella del calcitriolo, mentre in esperimenti *in vitro* su culture di cellule paratiroidi bovine le due molecole sopprimono in modo analogo la secrezione di PTH (1). Nei ratti uremici il paracalcitolo ha dimostrato di avere una buona finestra terapeutica, in quanto sopprime il PTH 3 volte meno del calcitriolo, ma la sua attività calcemica è di 10 volte inferiore.

Gli studi sui pazienti hanno dato risultati contrastanti. Martin et al (2) in uno studio controllato contro placebo hanno dimostrato che il paracalcitolo è sicuro ed efficace nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario in pazienti emodializzati. Alcuni episodi di ipercalcemia sono stati attribuiti a un'eccessiva soppressione del PTH e quindi a un'eccessiva soppressione del rimaneggiamento osseo. La dose efficace del farmaco può variare nel singolo paziente. Infatti, dopo un'iniziale indicazione di un rapporto di dose 1:3 - 1:4 rispetto al calcitriolo (il che riflette la diversa potenza di soppressione del PTH), la letteratura ha indicato che è preferibile stabilire la dose da somministrare a ogni dialisi in base ai livelli di PTH, dividendoli per 80 (3) e più recentemente per 120 (4).

Gli studi di confronto con il calcitriolo sono limitati e di disegno diverso. Uno studio con controlli storici su 37 pazienti non responsivi al calcitriolo ha dato risultati molto positivi, con normalizzazione del PTH senza va-

riazioni di calcemia e fosforemia (5). Tuttavia, in uno studio randomizzato e controllato calcitriolo vs paracalcitolo su 263 pazienti con l'obiettivo di ridurre i livelli di PTH del 50% ha dimostrato differenze molto più sfumate (6). I pazienti trattati con paracalcitolo raggiungevano più rapidamente il PTH desiderato e avevano livelli di PTH più bassi (il che rende il confronto con il calcitriolo più difficile, in quanto le dosi utilizzate non sono equipotenti). L'articolo conclude che il numero di episodi di ipercalcemia è inferiore nei pazienti trattati con paracalcitolo, ma da una lettura attenta del lavoro emerge che gli Autori hanno utilizzato parametri non più attuali (l'ipercalcemia era definita $> 11.5 \text{ mg/dL}$ e l'eccesso del prodotto $\text{Ca} \times \text{P} > 70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$). L'obiettivo primario dello studio, il numero di singoli episodi di ipercalcemia o di un elevato prodotto $\text{Ca} \times \text{P}$, non era diverso nei due gruppi di pazienti: il numero di pazienti con almeno un episodio di ipercalcemia era simile (68% vs 64%); ed è stata trovata una differenza statisticamente significativa solo se venivano considerati periodi di ipercalcemia prolungati, su almeno due controlli consecutivi degli esami. In sintesi, l'evidenza di una superiorità del paracalcitolo sul calcitriolo era alquanto debole. Drueke e McCarron (7) segnalano inoltre come ci siano almeno due studi controllati non pubblicati che non hanno evidenziato differenze clinicamente rilevanti tra calcitriolo e paracalcitolo.

La scelta della dose può aver influenzato negativamente l'esito di questo studio. Infatti la dose di entrambi i farmaci è elevata: la dose iniziale di calcitriolo era 0.01 mcg/kg , ovvero 0.7 mcg per un soggetto di 70 kg , e veniva progressivamente innalzata fino allo sviluppo di ipercalcemia marcata, superiore a 11.5 mg/dL ; la dose di paracalcitolo era in rapporto di 3:1 rispetto al calcitriolo, una dose anch'essa elevata e più potente rispetto alla dose di calcitriolo, come gli stessi risultati dello studio hanno dimostrato.

Il nostro Gruppo già nel 1992 aveva dimostrato in uno studio non controllato che anche con il calcitriolo e.v., se si utilizzano basse dosi per periodi prolungati, si possono ottenere buoni risultati nel controllo del PTH nella maggioranza dei pazienti, senza significative variazioni della calcemia e della fosforemia (8). Pertanto un nuovo studio di confronto tra calcitriolo e paracalcitolo a basse dosi, in un contesto in cui sia possibile anche utilizzare il calcimimetico e i chelanti privi di calcio, potrebbe fornire dati più rilevanti per la pratica clinica sull'incidenza di ipercalcemia e iperfosfatemia.

Tuttavia, l'interesse del clinico per la terapia con paracalcitolo è stato ravvivato dalla pubblicazione di uno studio retrospettivo che ha indicato che rispetto ai pazienti trattati con calcitriolo, i pazienti trattati con paracalcitolo

hanno una migliore sopravvivenza (9). Lo studio ha analizzato un'enorme coorte di pazienti emodializzati (paracalcitolo 29021, calcitriolo 38378), osservati per 36 mesi e la mortalità annuale nei due gruppi era rispettivamente del 18% e del 22.3%. In risposta alla critica che la diversa mortalità fosse dovuta alla nocività del calcitriolo più che a virtù del paracalcitolo, gli stessi Autori (10) hanno riportato che dopo correzione per i fattori di confondimento la sopravvivenza dei pazienti trattati con qualsiasi tipo di vitamina D è superiore del 20% a quella di pazienti non trattati. Sono stati studiati 37 173 pazienti che avevano ricevuto almeno una somministrazione di un attivatore del VDR, confrontati con 13 864 pazienti mai trattati con vitamina D. Solo i pazienti con una sopravvivenza di almeno 90 giorni sono stati inclusi nell'analisi. La mortalità nei due gruppi di pazienti, non corretta per i fattori di confondimento, era rispettivamente 13.8% e 28.6% (mortalità cardiovascolare 7.6% e 14.6%).

Non è stata trovata alcuna spiegazione del meccanismo alla base di questo importante vantaggio clinico, e in particolare l'effetto favorevole della terapia sembra essere indipendente dalle concentrazioni di calcio, fosforo e PTH. Questi risultati andrebbero verificati con uno studio controllato, in cui venga eliminato il possibile bias di selezione dei pazienti, e che possa con maggior probabilità spiegare il meccanismo dell'effetto terapeutico.

Doxercalciferolo

Questa molecola, derivata dalla vitamina D_2 , è un farmaco disponibile sia in forma orale che endovenosa e come il suo equivalente derivato dalla vitamina D_3 , l'alfacalcidolo, deve essere attivato dal fegato con un'idrossilazione in posizione 25. Tuttavia, a differenza dell'alfacalcidolo, il doxercalciferolo viene anche metabolizzato a $1,24(\text{OH})_2\text{D}_2$, che ha un'attività calcemica nettamente inferiore rispetto a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ o $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (11). Questo particolare potrebbe spiegare almeno in parte perché il doxercalciferolo determina meno episodi di ipercalcemia dell'alfacalcidolo, nel ratto (12). Come per il paracalcitolo, i dati sui pazienti sono molto scarsi e non consentono di stabilire con chiarezza una superiorità clinica sui derivati naturali della vitamina D. La formulazione endovenosa sembra essere più efficace di quella orale in quanto determina meno episodi di ipercalcemia (13).

Anche per il doxercalciferolo, come per il paracalcitolo, sono state descritte una migliore sopravvivenza (14) e una minore ospedalizzazione (15) rispetto al calcitriolo. Dal confronto tra pazienti trattati con i due analoghi, paracalcitolo e doxercalciferolo, non sono emerse differenze, in questi stessi studi.

Maxacalcitolo

Il maxacalcitolo (22-Oxacalcitriolo) è stato il primo analogo a essere studiato, anche se poi la fase di sperimentazione sui pazienti è stata eseguita in Giappone e il farmaco al momento è disponibile solo in quel Paese. Ha buone credenziali sperimentali sul suo ridotto effetto calcemico nel ratto uremico (16), sebbene in un disegno sperimentale analogo l'effetto non sia stato riprodotto (17). Anche in questo caso gli studi sui pazienti sembrano raccontare una storia diversa: in uno studio che prevedeva la somministrazione di dosi crescenti di maxacalcitolo (0, 5, 10, 15 mcg x 3 volte alla settimana) si osservava anche un aumento dose-dipendente dei livelli ematici di calcio, di fosforo e degli episodi di ipercalcemia (18); uno studio multicentrico di confronto tra maxacalcitolo e calcitriolo in pazienti emodializzati non ha mostrato differenze tra le due molecole (19).

Falecalcitriolo

L'analogo della vitamina D di più recente immissione in commercio (in Giappone, come il maxacalcitolo) per la terapia dell'iperparatiroidismo secondario è il falecalcitriolo (1,25(OH)₂-26,27-F₆-D₃). A differenza dei precedenti, per la presenza delle 6 molecole di fluoro nella catena laterale, questo farmaco viene metabolizzato più lentamente e ha quindi un'attività superiore a quella del calcitriolo. Anche in questo caso gli studi clinici (20) dimostrano efficacia nella soppressione del PTH, ma senza la dimostrazione di un evidente vantaggio clinico rispetto all'uso dei derivati naturali della vitamina D.

Terapia di associazione

La trattazione dell'uso degli attivatori del VDR in associazione ad altri farmaci attivi sul metabolismo calcio-fosforo è complessa e non è oggetto di questo articolo. Tuttavia, va segnalato che l'introduzione del calciomimetico ha ridato spazio alla terapia con calcitriolo (*per os* o e.v.). Anche l'uso dei chelanti privi di calcio favorisce un ritorno del calcitriolo, che in passato ha avuto importanti limitazioni per il frequente riscontro di ipercalcemia. D'altra parte va ricordato che i valori desiderabili di calcemia e fosforemia nei pazienti dializzati si sono sostanzialmente ridotti rispetto al passato, il che potrebbe rendere comunque difficile l'uso estensivo del calcitriolo.

Possibili sviluppi futuri

L'esperienza complessivamente positiva della terapia dell'iperparatiroidismo con metaboliti della vitamina D, naturali e artificiali, e i dati derivanti da studi osservazionali che dimostrano una migliore sopravvivenza dei pazienti trattati con paracalcitolo (9) o doxercalciferolo (14) rispetto ai pazienti trattati con calcitriolo, rappresentano una spinta a cercare di sviluppare nuovi analoghi della vitamina D, che migliorino ulteriormente la finestra terapeutica utile a sopprimere i livelli di PTH senza influenzare la calcemia e la fosforemia.

Ci sono tre principali linee di ricerca (Tab. II) per lo sviluppo di molecole con un miglior profilo efficacia-sicurezza:

- 1) Nuovi analoghi 1alfa-idrossilati con modifiche della struttura molecolare, ma che mantengono la forma di secosteroidi.

TABELLA II - ATTIVATORI DEL VDR IN FASE DI STUDIO SPERIMENTALE

1) Analoghi 1alfa-idrossilati – secosteroidi

1 α ,25(OH)₂-dihydrotachysterol (ref 21)

CB1093; EB1213; GS1725 (ref 22)

1 α ,25(OH)₂-16-ene,23-yne-D₃ (ref 23)

1 α (OH)-3-epi-D₃ (ref 24)

2MbisP, o (20S)-1 α -hydroxy-2-methylene-19-nor-bishomopregnacalciferol (ref 25)

2) Analoghi 1-alfa idrossilati non secosteroidi (ref 26)

LY2108491

LY2109866

3) Analoghi non 1-alfa idrossilati (ref 27)

Tutti gli analoghi fino a oggi sviluppati per l'utilizzo clinico mantengono la struttura di base della vitamina D, ovvero sono classificabili come secosteroidi. La ricerca di nuove molecole di questa classe è molto attiva (vedi l'elenco delle molecole già descritte in letteratura in Tab. II) (21-25).

2) Analoghi 1-alfa idrossilati non secosteroidi.

Ma et al (26) hanno descritto lo sviluppo di due analoghi della vitamina D non secosteroidi e li hanno definiti come "modulatori del VDR". Queste due molecole (LY2108491 e LY2109866) hanno una potente azione agonista sui cheratinociti, sugli osteoblasti e sui monociti, mentre dimostrano una scarsa attività *in vitro* sulle cellule intestinali e una ridotta azione calcemizzante anche *in vivo*. In particolare, nel caso di LY2108491 la finestra terapeutica *in vivo* tra le azioni desiderate e l'azione sulle cellule intestinali è stata ampliata di 270 volte rispetto al calcitriolo in un modello animale di psoriasi.

3) Analoghi non 1-alfa idrossilati, per sfruttare l'attività enzimatica (1-alfa idrossilasi) paratiroidea (27).

La descrizione della presenza di mRNA per 1-alfa idrossilasi e della relativa proteina (28, 29) hanno dato una spiegazione parziale dell'efficacia dei precursori non 1-alfa idrossilati del calcitriolo nella soppressione del PTH in assenza dell'enzima renale. Inoltre hanno fatto ipotizzare l'utilizzo di analoghi del 25-idrossi-colecalciferolo, che verrebbero attivati solo da cellule dotate di attività enzimatica 1-alfa idrossilasi, tra cui i macrofagi (30) e appunto le cellule paratiroidee. L'azione di questi analoghi sarebbe quindi in parte sistemica e in parte sito-specifica. Tuttavia, non è certo che le cellule intestinali siano prive di attività enzimatica 1-alfa idrossilasi.

Conclusioni

La maggior parte dei dati comparativi tra analoghi e metaboliti naturali della vitamina D derivano da studi sperimentali su animali. Questi dati indicano una buona

efficacia terapeutica con minore tendenza all'ipercalcemia e iperfosfatemia.

Nei pazienti, la maggior parte degli studi sono non controllati o verso placebo. Gli studi prospettici controllati pubblicati forniscono evidenze deboli di un vantaggio clinico degli analoghi della vitamina D rispetto al calcitriolo. Non esistono studi di confronto tra diversi analoghi della vitamina D nella terapia dell'iperparatiroidismo secondario.

Studi retrospettivi su grandi popolazioni di pazienti dializzati indicano che l'uso di paracalcitolo e di doxercalciferolo, rispetto al calcitriolo, si associa a un significativo miglioramento della sopravvivenza. Anche l'uso del calcitriolo, rispetto all'assenza di terapia con vitamina D, fornisce un vantaggio di sopravvivenza.

Dato che la mortalità è l'esito clinico più importante nella valutazione dell'efficacia di una terapia, questo dato non può essere trascurato nella decisione sulle modalità di trattamento dell'iperparatiroidismo secondario. Tuttavia, la natura di questi studi induce a prudenza nell'interpretazione dei risultati, che andrebbero considerati come indicativi di un'ipotesi, più che una dimostrazione di una relazione causa-effetto.

Servono evidenze più solide per trattare in modo estensivo pazienti dializzati con una terapia la cui superiorità clinica non è provata con certezza.

Indirizzo degli Autori:

Dr. Maurizio Gallieni

Via di Rudini, 8

20142 Milano

maurizio.gallieni@fastwebnet.it

maurizio.gallieni@ao-sanpaolo.it

Bibliografia

1. Slatopolsky E, et al. A new analog of calcitriol, 19-nor-1,25-(OH)₂D₂, suppresses parathyroid hormone secretion in uremic rats in the absence of hypercalcemia. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 852-60.
2. Martin KJ, et al. 19-Nor-1,25-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.
3. Martin KJ, et al. Paricalcitol dosing according to body weight or severity of hyperparathyroidism: a double-blind,

- multicenter, randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (Suppl 5): S57-63.
4. Mitsopoulos E, et al. Initial dosing of paricalcitol based on PTH levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 114-21.
 5. Llach F, Yudd M. Paricalcitol in dialysis patients with calcitriol-resistant secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (Suppl 5): S45-50.
 6. Sprague SM et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003 63: 1483-90.
 7. Drueke TB, McCarron DA. Paricalcitol as compared with calcitriol in patients undergoing hemodialysis. *New Engl J Med* 2003; 349: 496-9.
 8. Gallieni M, et al. Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Italian Group for the Study of Intravenous Calcitriol. *Kidney Int* 1992; 42: 1191-8.
 9. Teng M, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446-56.
 10. Teng M, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1115-25.
 11. Brown A, et al. Vitamin D analogues for secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transpl* 2002; 17 (Suppl 10): S10-9.
 12. Sjoden G, et al. 1-Hydroxyvitamin D2 is less toxic than 1-hydroxyvitamin D3 in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985; 178: 432-6.
 13. Maung HM, et al. Efficacy and side effects of intermittent intravenous and oral doxercalciferol (1-hydroxyvitamin D₂) in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism: a sequential comparison. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 532-43.
 14. Tentori F, et al. Survival among hemodialysis patients receiving intravenous doxercalciferol and paricalcitol versus calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 279A.
 15. Tentori F, et al. Decreased odds of hospitalization among hemodialysis patients receiving doxercalciferol and paricalcitol versus calcitriolo. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 279A.
 16. Brown AJ, et al. The noncalcemic analogue of vitamin D, 22-oxacalcitriol, suppresses parathyroid hormone synthesis and secretion. *J Clin Invest* 1989; 84: 728-32.
 17. Kubrusly M, et al. Effect of 22-oxa-calcitriol on calcium metabolism in rats with severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1993; 44: 551-6.
 18. Akizawa T, et al. Dose-response study of 22-oxacalcitriol in patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2004; 8: 480-91.
 19. Hayashi M, et al. Comparison of the effects of calcitriol and maxacalcitol on secondary hyperparathyroidism in patients on chronic haemodialysis: a randomized prospective multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2067-73.
 20. Nishizawa Y, et al. Clinical trial of 26,26,26,27,27,27-hexafluoro-1,25-dihydroxyvitamin D₃ in uremic patients on hemodialysis: preliminary report. *Contrib Nephrol* 1991; 90: 196-203.
 21. Fan SLS. et al. Potent suppression of the parathyroid glands by hydroxylated metabolites of dihydrotachysterol. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1943-9.
 22. Hruby M, et al. Effects of new vitamin D analogues on parathyroid function in chronically uraemic rats with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11: 1781-6.
 23. Lippuner K, et al. 1,25-(OH)₂-16ene-23yne-D₃ reduces secondary hyperparathyroidism in uremic rats with little calcemic effect. *Horm Res* 2004 ; 61: 7-16.
 24. Brown AJ, et al. Isolation and identification of 1-hydroxy-3-epi-vitamin D₃, a potent suppressor of parathyroid hormone secretion. *J Cell Biochem* 2005 ; 96: 569-78.
 25. Plum LA, et al. Biologically active noncalcemic analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D with an abbreviated side chain containing no hydroxyl. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 6900-04.
 26. Ma Y, et al. Identification and characterization of noncalcemic, tissue-selective, nonsecosteroidal vitamin D receptor modulators. *J Clin Invest* 2006;116: 892-904.
 27. Brown AJ, Slatopolsky E. Drug Insight: vitamin D analogs in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Nature Clin Practice Endocrinol Metabol* 2007; 3: 134-44.
 28. Segersten U, et al. 25-hydroxyvitamin D₃-1-hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2967-72.
 29. Ritter CS, et al. 25-Hydroxyvitamin D₃ suppresses PTH synthesis and secretion by cultured bovine parathyroid cells: potential role for intracrine 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Kidney Int* 2006; 70: 654-9.
 30. Gallieni M, et al. Kinetics of monocyte 1 alpha-hydroxylase in renal failure. *Am J Physiol* 1995; 268: F746-53.