

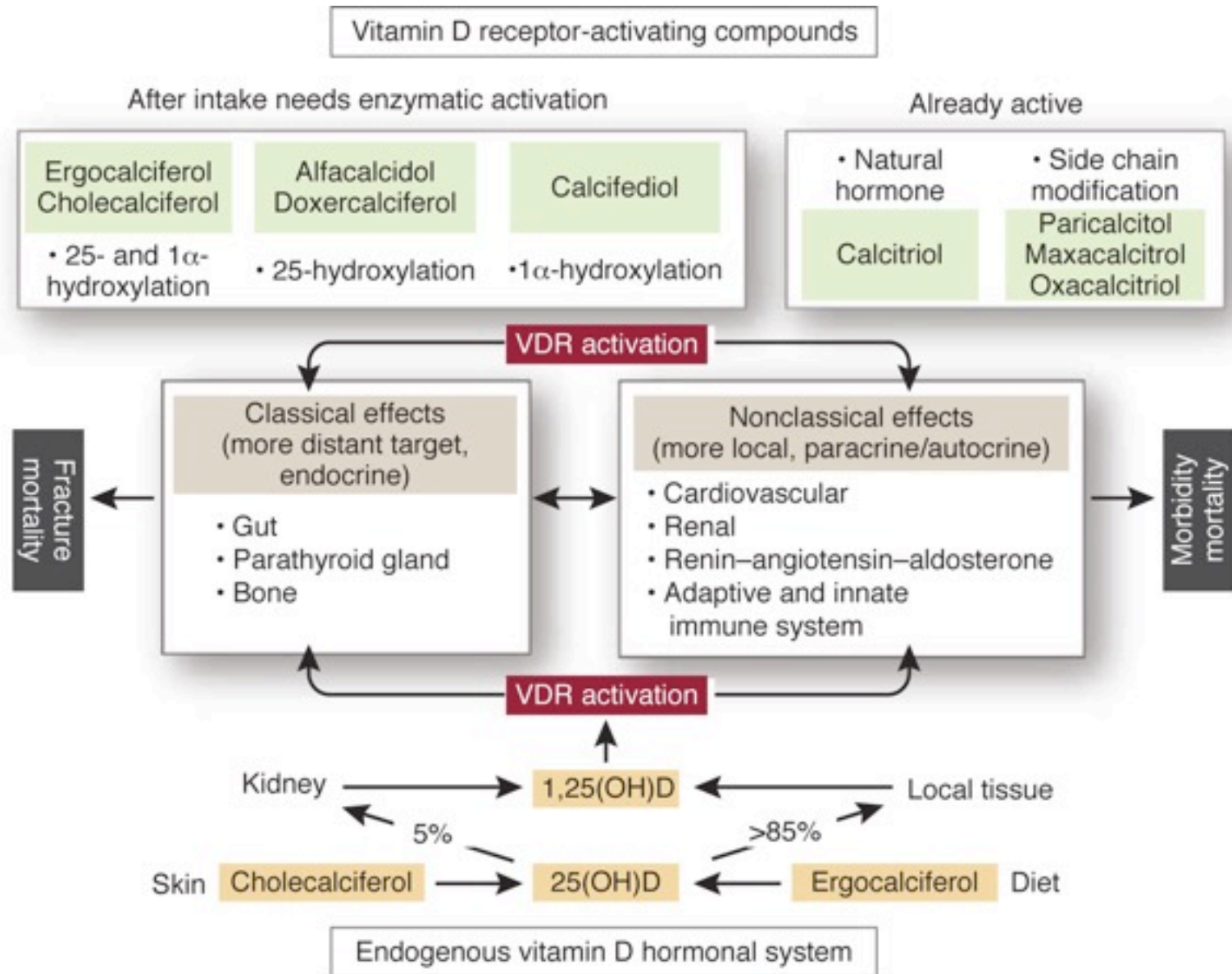
Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial

Dick de Zeeuw et al. Lancet 2010; 376:1543

Journal Club
19.5.2011

T. Hernandez

Introduction



Rationnel de l'étude

- Protéinurie est un déterminant majeur de la progression de l'IRC et de la mortalité CV.
- Albuminurie est associée par définition à la néphropathie diabétique.
- IECA / ARA2 n'ont en général qu'un effet partiel sur la protéinurie et de nouvelles stratégies thérapeutiques sont nécessaires.
- ***Vit D3 et protéinurie/ progression IRC :***
 - Hypovitaminose D3 corrèle avec UACR élevé et diminution de l'eGFR
 - Souris diabétiques VDRko présentent albuminurie sévère et glomérusclérose
 - Effet néphroprotecteur du paricalcitol dans modèles animaux progression IRC et fibrose.
 - Effet antiprotéinurique du paricalcitol dans un essai clinique évaluant efficacité du paricalcitol dans l'hyperpara secondaire.

Buts de l'étude

1. Evaluer l'efficacité du paricalcitol dans la réduction de l'albuminurie "résiduelle" chez des patients diabétiques traités par IECA/ARA2
2. Evaluer l'effet dose-réponse et le temps de réponse du traitement de même que les effets sur l'eGFR et sur la pression artérielle.

Dessin et méthode

- Randomisé, double aveugle, multicentrique international (Allemagne, Grèce, Italie, Hollande, Pologne, Portugal, Espagne, Taïwan et USA)
- **Critères d'inclusion :**
 - DM2 avec néphropathie
= albuminurie – UACR 11-339 mg/mmol (non-néphrotique)
+ eGFR 15-90 mL/min
 - Déjà sous IECA ou ARA2 à une dose stable > 3 mois
 - PTH = 35-500 ng/L
 - Ca < 2.45 mmol/L
- **Randomisation :**
 - Stratification selon eGFR < 40ml/min et UACR < 113mg/mmol (~1g/24h)
 - 3 groupes 1:1:1 dans chaque strate
 1. placebo
 2. paricalcitol 1ug/j
 3. paricalcitol 2ug/j

Dessin et méthode

- **Procédure :**
 - Traitement de 24 semaines
 - Contrôle TA pour une cible $< 130/80$ mmHg, mais pas de changement de dose IECA/ARA2 après recrutement
 - Suivi aux 4 semaines :
 - TA, FC, AEs, Rx, observance
 - Chimie sanguine (?)
 - UACR sur premières urines du matin 3 jours consécutifs
 - Taux plasmatiques de paricalcitol
 - Urine de 24h : baseline, 24 semaines et 60j après la fin du traitement

Dessin et méthode

- **Outcomes :**

- **Primaire :**

- diminution relative (pourcentage) de l'UACR (moyenne géographique) au terme du traitement

- **Secondaires :**

- diminution relative de l'albuminurie de 24h (U24h) au terme du traitement
 - Proportion de patient atteignant 15% de réduction de l'UACR
 - Effet sur l'eGFR
 - Effets 60j après arrêt du traitement

Dessin et méthode

Statistique

- **Calcul de puissance :**

Taille d'échantillon de 258 patients pour mesurer une différence absolue de 0.034 mg/mmol (SD 0.088)

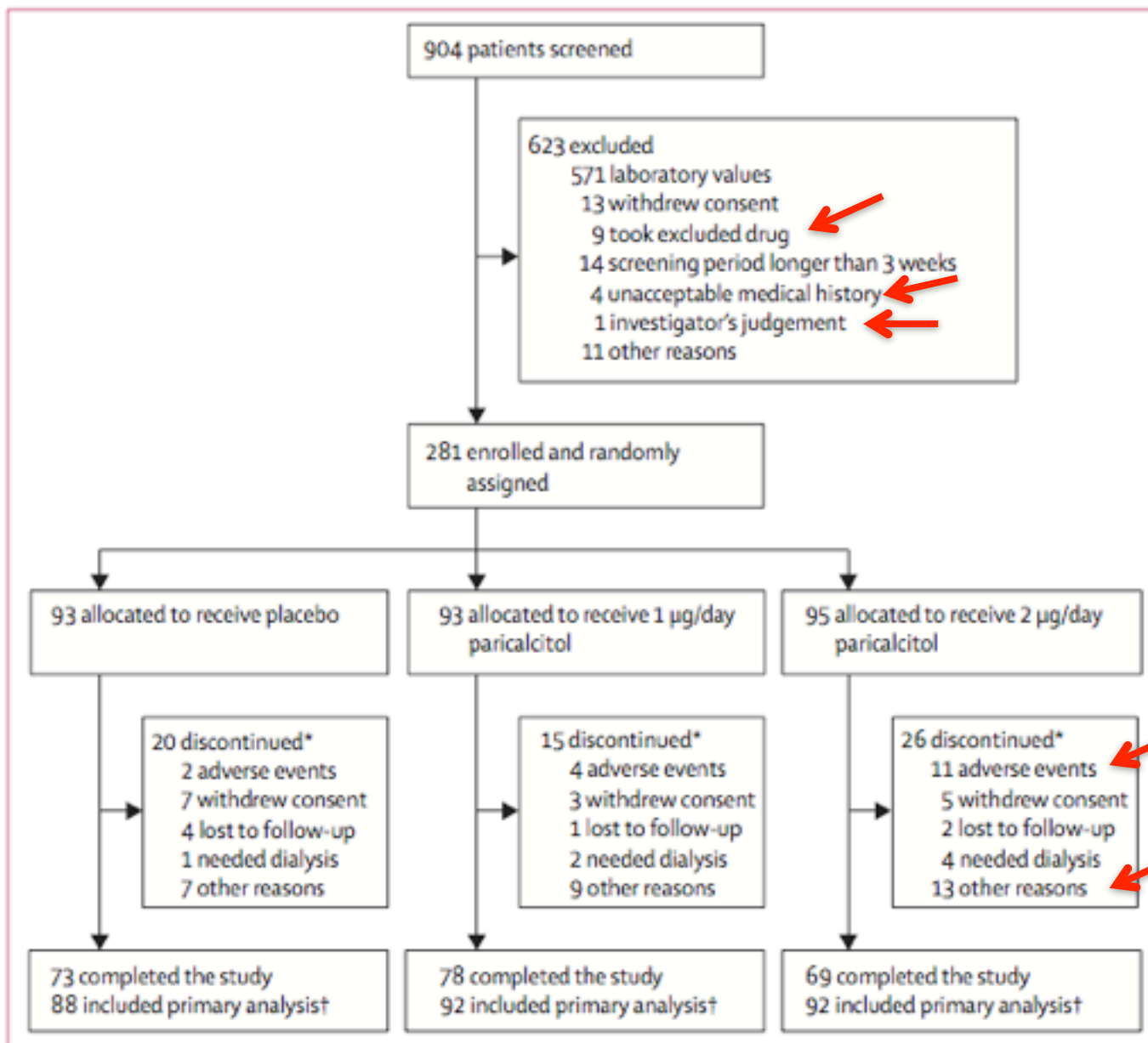
Pourquoi une différence absolue ?

Comment ont-il déterminé le SD ?

- **Statistique :**

- ANCOVA de $\log(\text{UACR})$ des groupes paricalcitol combinés vs placebo (covariant = UACR baseline).
- Résultats exprimés en pourcentage de réduction de la moyenne géométrique de UACR

Résultats



Caractéristiques de la cohorte

	Placebo (n=93)	1 µg paricalcitol (n=93)	2 µg paricalcitol (n=95)
Demographic characteristics			
Age (years)	64 (11)	64 (10)	65 (10)
Male sex	60 (65%)	66 (71%)	69 (73%)
Ethnic origin			
White	72 (77%)	63 (68%)	66 (69%)
Black	11 (12%)	15 (16%)	14 (15%)
Asian	10 (11%)	14 (15%)	15 (16%)
Other	0	1 (1%)	0
Current smoker	10 (11%)	6 (6%)	14 (15%)
Body-mass index (kg/m ²)	32 (7)	31 (6)	32 (7)
Clinical characteristics			
Known duration of diabetes (years)	17 (9)	17 (10)	16 (9)
Blood pressure (mm Hg)			
Systolic	142 (17)	142 (18)	141 (16)
Diastolic	73 (12)	73 (12)	73 (9)
Medical history			
Hypertension	92 (99%)	93 (100%)	94 (99%)
Hyperlipidaemia	75 (81%)	69 (74%)	76 (80%)
Coronary artery disease	31 (33%)	30 (32%)	28 (29%)
Peripheral vascular disease (arterial)	18 (19%)	19 (20%)	18 (19%)
Congestive heart failure	13 (14%)	18 (19%)	17 (18%)
Urinary albumin-to-creatinine ratio (mg/mmol)			
Mean (SD)	94 (81)	101 (94)	92 (86)
Median (IQR)	73 (30-128)	71 (33-139)	68 (28-133)
24 h urinary albumin (mg)			
Mean (SD)	1033 (970)	1170 (1373)	1140 (1191)
Median (IQR)	705 (238-1534)	597 (314-1724)	819 (290-1447)
24 h sodium excretion (mmol)			
Mean (SD)	165 (79)	159 (82)	161 (73)
Median (IQR)	145 (109-202)	154 (99-200)	146 (105-208)

Serum albumin (g/L)	40 (3)	40 (4)	40 (4)
Serum creatinine (µmol/L)	180 (79)	172 (56)	170 (63)
eGFR (mL/min per 1.73 m ²)			
Mean (SD)	39 (17)	40 (15)	42 (18)
Median (IQR)	38 (25-50)	37 (27-52)	37 (28-55)
Haemoglobin (g/L)	120 (17)	118 (17)	121 (16)
HbA _{1c} (mmol/L)	7.6 (1.4)	7.3 (1.3)	7.6 (1.3)
Triglycerides (mmol/L)	1.7 (1.0)	1.8 (1.2)	2.2 (1.7)
Cholesterol (mmol/L)			
Total	4.2 (1.2)	4.2 (1.1)	4.5 (1.3)
LDL	2.3 (1.0)	2.4 (1.0)	2.5 (1.0)
HDL	1.1 (0.3)	1.1 (0.3)	1.1 (0.4)
Serum potassium (mmol/L)	4.7 (0.7)	4.9 (0.6)	4.8 (0.6)
Serum calcium (mmol/L)	2.3 (0.1)	2.3 (0.1)	2.3 (0.1)
Serum phosphorous (mmol/L)	1.2 (0.2)	1.3 (0.2)	1.2 (0.2)
Serum intact parathyroid hormone (ng/L)			
Mean (SD)	105 (91)	97 (77)	91 (65)
Median (IQR)	66 (48-120)	75 (46-114)	70 (49-110)
1,25-dihydroxy vitamin D (pmol/L)	85 (44)	85 (40)	87 (38)
25-hydroxy vitamin D (nmol/L)*	42 (21)	40 (20)	42 (21)
<37-44	52 (58%)	43 (46%)	53 (57%)

(Continues on next page)

Caractéristiques de la cohorte

	Placebo (n=93)	1 µg paricalcitol (n=93)	2 µg paricalcitol (n=95)
(Continued from previous page)			
Serum biomarkers			
Aldosterone (pmol/L)			
Mean (SD)	185 (181)	173 (198)	171 (172)
Median (IQR)	128 (58-230)	100 (54-211)	125 (61-219)
Plasma renin activity (nmol/L per h)			
Mean (SD)	4.8 (6.1)	5.5 (6.8)	6.6 (10.4)
Median (IQR)	2.9 (1.0-5.8)	2.9 (1.0-5.8)	3.1 (1.2-5.8)
Brain natriuretic peptide (ng/L)			
Mean (SD)	106 (150)	116 (353)	88 (104)
Median (IQR)	38 (25-50)	37 (27-57)	37 (28-55)
Fibrinogen (µmol/L)	13.4 (3.5)	14.1 (3.8)	13.6 (3.4)
Interleukin 6 (ng/L)	5.2 (3.2)	6.4 (14.3)	5.9 (7.2)
Tumour necrosis factor α (ng/L)	5.6 (8.3)	5.4 (6.8)	14.5 (79.6)
Glucose-lowering treatments			
Insulin or insulin analogues	57 (61%)	61 (66%)	61 (64%)
Other glucose-lowering drugs	58 (62%)	49 (53%)	64 (67%)
Lipid-lowering treatments			
	71 (76%)	68 (73%)	71 (75%)
Antihypertensive drugs			
ARB	47 (51%)	41 (44%)	42 (44%)
ACE inhibitor	24 (26%)	37 (40%)	34 (36%)
Combination of ARB and ACE inhibitor	20 (22%)	14 (15%)	14 (15%)
Maximum dose of ARB or ACE inhibitor	38 (41%)	40 (43%)	41 (43%)
Combination of ACE inhibitor and other RAAS inhibitor	2 (2%)	0	1 (1%)
Combination of ARB, ACE, and other RAAS inhibitor	0	1 (1%)	1 (1%)
Other RAAS inhibitor	0	0	1 (1%)
Not on ARB, ACE, or other RAAS inhibitor	0	0	2 (2%)
Diuretic	53 (57%)	52 (56%)	51 (54%)
Other antihypertensives, calcium channel blockers, and β blockers	74 (80%)	74 (80%)	82 (86%)
Erythropoietin	9 (10%)	13 (14%)	9 (9%)
Calcium supplements	6 (6%)	5 (5%)	7 (7%)
Aspirin	42 (45%)	45 (48%)	46 (48%)
Other antiplatelet drugs	13 (14%)	14 (15%)	15 (16%)

Data are mean (SD) or number (%), unless otherwise indicated. eGFR=estimated glomerular filtration rate. HbA_{1c}=glycosylated haemoglobin. ARB=angiotensin receptor blocker. ACE=angiotensin-converting enzyme. RAAS=renin-angiotensin-aldosterone system. *Data are missing for three patients in the placebo group and two patients in the 2 µg paricalcitol group because the centre did not submit the specimen.

Table 1: Characteristics of patients at baseline

- Traitement de vitamine D native ?

Résultats

UACR

AlbU 24h

	Placebo	Combined paricalcitol	1 µg paricalcitol	2 µg paricalcitol
Geometric mean urinary albumin-to-creatinine ratio				
Baseline to last measurement during treatment				
Patients	88	184	92	92
Baseline (mg/mmol)	61	62	63	61
Last measurement during treatment (mg/mmol)	60	51	54	49
Percentage change (95% CI)	-3% (-16 to 13)	-16% (-24 to -9)	-14% (-24 to -1)	-20% (-30 to -8)
Last measurement during treatment to 60 days after treatment completion				
Patients	72	139	71	68
Last measurement during treatment (mg/mmol)	60	51	57	45
60 days after treatment completion (mg/mmol)	55	63	75	52
Percentage change (95% CI)	-7% (-20 to 8)	23% (11 to 36)	34% (15 to 55)	13% (-3 to 32)
Mean 24 h urinary albumin				
Baseline to last measurement during treatment				
Patients	78	146	74	72
Baseline (mg)	609	662	613	717
Last measurement during treatment (mg)	564	507	554	463
Percentage change (95% CI)	-9% (-23 to 8)	-23% (-32 to -13)	-10% (-25 to 6)	-34% (-45 to -21)
Last measurement during treatment to 60 days after treatment completion				
Patients	71	143	73	70
Last measurement during treatment (mg)	623	486	531	444
60 days after treatment completion (mg)	599	614	694	540
Percentage change (95% CI)	-1% (-16 to 16)	25% (12 to 39)	31% (12 to 54)	19% (1 to 39)

Table 2: Efficacy analyses

Résultats

UACR

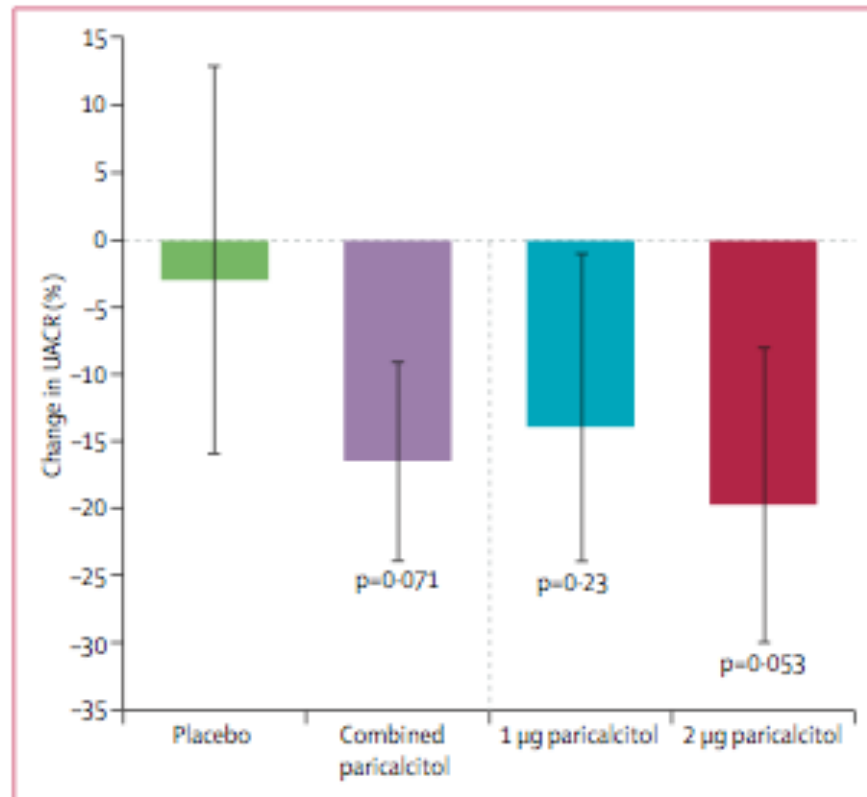


Figure 2: Change in urinary albumin-to-creatinine ratio from baseline to the last measurement during treatment

Error bars represent 95% CIs. p values are for the comparison of paricalcitol versus placebo. UACR=urinary albumin-to-creatinine ratio.

Résultats

UACR

eGFR

TAsys

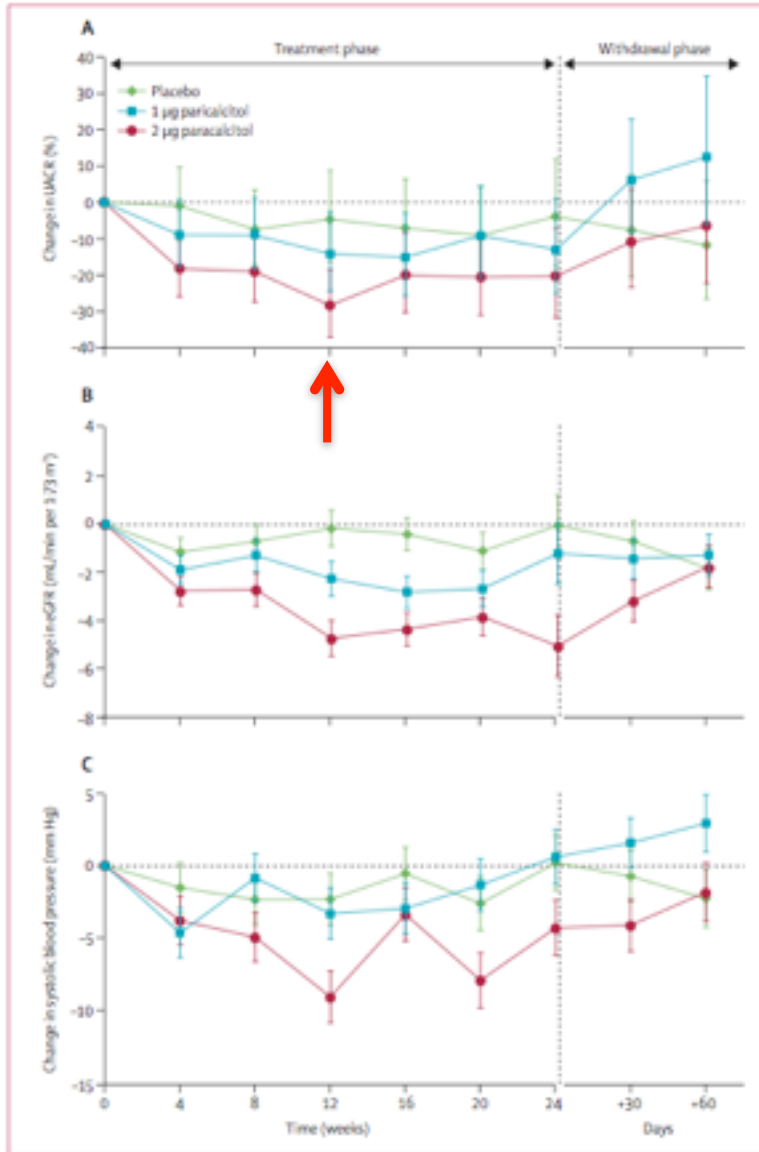


Figure 3: Change in urinary albumin-to-creatinine ratio, estimated glomerular filtration rate, and systolic blood pressure during treatment and withdrawal. Error bars represent 95% CIs in part A, and SEs in parts B and C. UACR=urinary albumin-to-creatinine ratio. eGFR=estimated glomerular filtration rate.

- Effet paricalcitol indépendant du “degré” de blocage du RAAS ou d’un trt diurétique
- Pas de changement dosage aldo / rénine
- Regression analysis corrigé pour la variation de TAsys = 84% effet direct du paricalcitol (mais p non-sign !)

Résultats

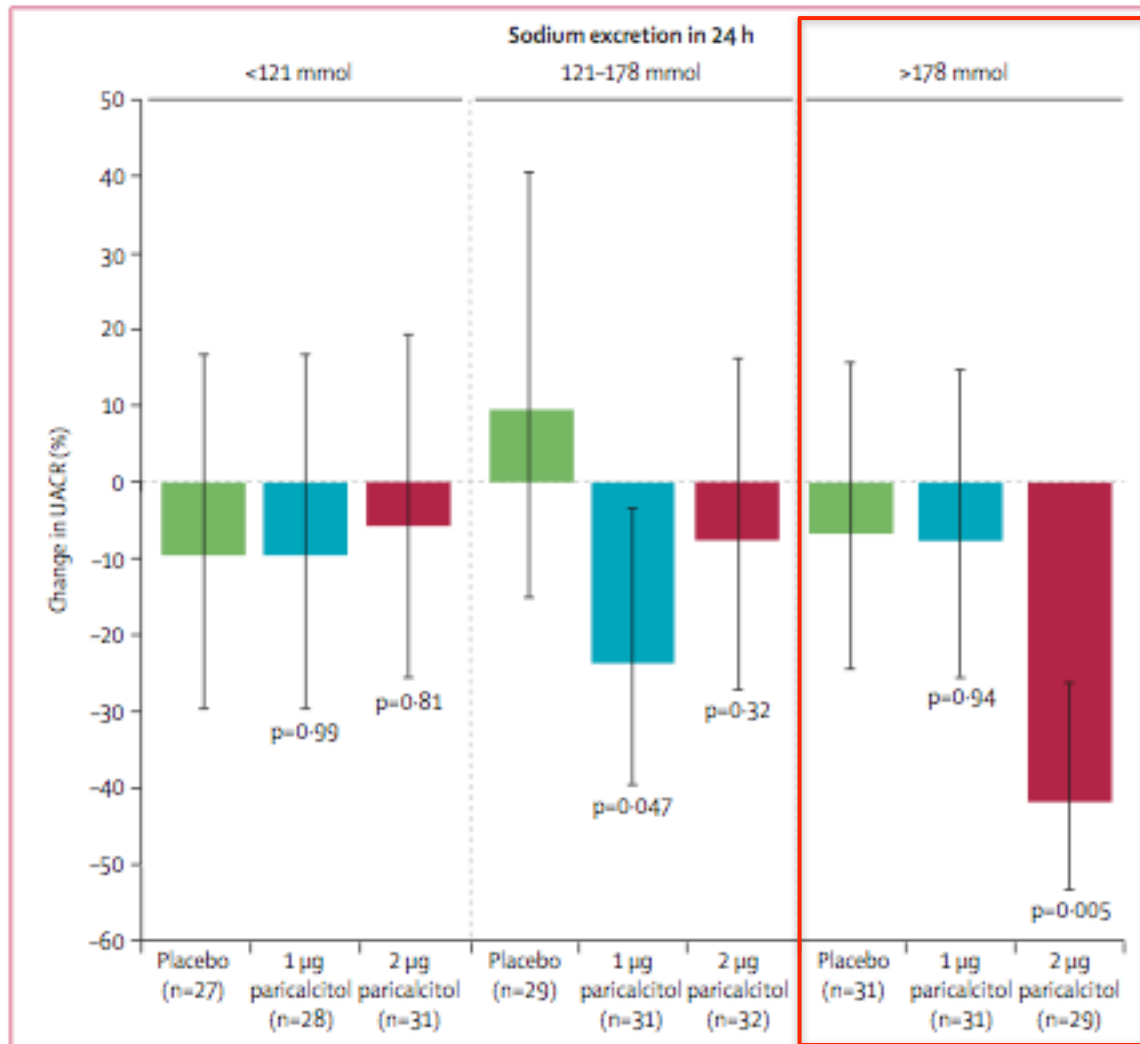


Figure 4: Change in urinary albumin-to-creatinine ratio from baseline to the last measurement during treatment, by 24 h sodium intake at baseline

Error bars represent 95% CIs. p values are for the comparison of paricalcitol versus placebo. UACR=urinary albumin-to-creatinine ratio.

Résultats

AEs

	Placebo (n=93)	1 µg paricalcitol (n=93)	2 µg paricalcitol (n=95)
Any event	5 (5%)	3 (3%)	8 (8%)
Blood parathyroid hormone decreased	0	2 (2%)	3 (3%)
Hypoparathyroidism	0	0	2 (2%)
Blood calcium increased	0	0	1 (1%)
Blood parathyroid hormone increased	0	0	1 (1%)
Diabetic gastroparesis	0	0	1 (1%)
Hypercalcaemia	0	0	1 (1%)
Malaise	0	0	1 (1%)
Myalgia	0	0	1 (1%)
Pain	0	0	1 (1%)
Drug intolerance	0	1 (1%)	0
Erectile dysfunction	1 (1%)	0	0
Hypertension	1 (1%)	0	0
Laboratory test abnormal	1 (1%)	0	0
Muscle spasms	1 (1%)	0	0
Peripheral oedema	1 (1%)	0	0
Platelet morphology abnormal	1 (1%)	0	0
Red blood burr cells present	1 (1%)	0	0

Data are number (%). Relation of adverse events with the study drug was assessed by the investigator. Some patients had more than one type of treatment-related adverse event and so have been listed against more than one preferred term; patients who had the same type of adverse event more than once are listed only once.

Table 3: Treatment-emergent adverse events possibly or probably related to treatment in at least 1% of patients (intention-to-treat population)

Seul 58% des patients ont pu recevoir 2ug/j !

Association avec réponse au trt pas mentionnée, mais relation inverse entre taux plasmatiques de paricalcitol et UACR

...

Résultats

AEs

	Placebo (n=93)	1 µg paricalcitol (n=93)	2 µg paricalcitol (n=95)
Any event	2 (2%)	4 (4%)	11 (12%)
Acute renal failure	0	1 (1%)	2 (2%)*
Blood parathyroid hormone decreased	0	0	2 (2%)
Drug intolerance	0	1 (1%)	1 (1%)
Dyspnoea	0	1 (1%)	1 (1%)
Nausea	0	2 (2%)	0
Blood pressure increased	0	0	1 (1%)
Congestive cardiac failure	0	0	1 (1%)
Haemorrhagic gastrointestinal angiodysplasia	0	0	1 (1%)
Inadequate control of diabetes mellitus	0	0	1 (1%)
Death	0	0	1 (1%)†
Exertional dyspnoea	0	0	1 (1%)
Malaise	0	0	1 (1%)
Myalgia	0	0	1 (1%)
Nervousness	0	0	1 (1%)
Pain	0	0	1 (1%)
Pollakiuria	0	0	1 (1%)
Urinary incontinence	0	0	1 (1%)
Respiratory failure	0	0	1 (1%)*
Hypotension	0	0	1 (1%)
Chronic renal failure	1 (1%)	0	1 (1%)
Dizziness	0	1 (1%)	0
Dyspepsia	0	1 (1%)	0
Fatigue	0	1 (1%)	0
Vomiting	0	1 (1%)	0
Peripheral oedema	1 (1%)	0	0
Postoperative wound infection	1 (1%)	0	0
Thrombosis	1 (1%)	0	0

Data are number (%). One patient who fainted suddenly at home, was diagnosed with cerebral stroke in hospital, and died 3 days later has not been reported in this table. *One patient was assigned to MedDRA preferred terms of acute renal failure and respiratory failure, and died of cardiopulmonary arrest, but has not been listed under the MedDRA preferred term of death. †The MedDRA preferred term of death was associated with the patient who died of cardiac arrest.

Table 4: Treatment-emergent adverse events leading to discontinuation of treatment (intention-to-treat population)

Conclusion des auteurs

- Effet bénéfique du paricalcitol sur la réduction de l'albuminurie chez patient DM2 traités par IECA / ARA2.
- Effet particulièrement significatif chez patient avec apports sodés élevés (>10g/j)
- Différence entre UACR et albuminurie de 24h possiblement expliquée par un effet « fin de dose ».
- **Mécanismes proposés (hypothétiques) :**
 - possible effet hémodynamique spécifique (cf. baisse Tasy et eGFR ...)
 - Dans modèles animaux, effets anti-fibrotiques (suppression TGF β , diminution recrutement macrophages), anti-inflammatoire (réduction activité NF κ B), inhibition RAAS (inhibition transcription rénine)
 - Effet sur activation RAAS intra-rénal (AT2 local)
 - Effet sur les podocytes (induction expression de la néphrine)

Limitations (auteurs)

- **Absence d'outcome clinique (“hard renal outcome”)**
- Taille de l'étude limitée
- Albuminurie comme seul marqueur de la progression de la maladie rénale
- Pas de mesure directe du GFR
- Pas de mesure ambulatoire de la TA
- Tous les patients ne bénéficiaient pas d'un trt max d'IECA/ARA2 = effet confondant. Mais analyse post-hoc suggère un effet indépendant du paricalcitol selon la degré de blocage du RAAS.

Limitations

- Outcome primaire n'est pas significatif !
 - Réduction moyenne de l'albuminurie 254mg (U24h) = bénéfice clinique douteux qui d'ailleurs n'est pas évalué dans cette étude ...
- La plupart des patients présentaient un déficit en vitamine D !
 - Pour rappel, substitution en vit D native recommandée si $25(\text{OH})\text{D}_3 < 75 \text{ nmol/L}$ (30ng/L) (KDIGO 2009)
 - Impossible de distinguer effet propre du paricalcitol de l'effet substitutif du déficit en vit D.
- De même, effet propre de la molécule ou autres agonistes auraient le même effet. Le rapport coût-efficacité est très discutable !

paricalcitol (Zemplar®) 2ug 28cp = 360CHF

calcitriol (Rocaltrol®) 0.25hg 30cp = 34.40CHF

colécalciférol (Vi De 3®) 10mL/45'000UI = 4.60CHF

Limitations

- Sécurité d'un traitement de paricalcitol au long cours n'est pas discutée / évaluée
 - Potentiel bénéfique observé uniquement dans le groupe 2ug/j. Mais seuls 58% des patients ont reçu cette dose en raison suppression supraphysiologique PTH ...
(étude en double aveugle ?)
 - Risque non-négligeable d'augmenter l'incidence d'os adynamique (en particulier chez patients DM).
 - Dans les résultats : relation inverse entre les concentrations plasmatiques de paricalcitol et l'UACR.
Bénéfice du paricalcitol est dose dépendant. 1ug/j ne semble pas être efficace sur Ualb. Bénéfice de 2ug 3x/sem non évalué en soit ...

Limitations

Conflicts of interest

DdZ has been a consultant for and his institution has received honoraria from Abbott, Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Noxxon, Johnson & Johnson, Hemocue, and Merck Sharp & Dohme. RA has been a board member for Abbott, has been a consultant for Watson, and has received honoraria from Abbott, Watson, and Merck; RA's institution has received research funding from Abbott, and travel and accommodation expenses from Abbott, Watson, and Merck. DC has been a consultant for and has received travel and accommodation expenses from Abbott and has received honoraria from Abbott and Merck; DC's institution has received research funding from Abbott. H-HP has been a consultant for and has received honoraria from Abbott, Novartis, and AstraZeneca. GR has been a board member and was a consultant for Abbott, Amgen, and AstraZeneca, with associated honoraria paid to GR's institution; GR's institution has received research funding from AstraZeneca and Abbott. ER has been a consultant and has received honoraria and travel and accommodation expenses from Abbott, Daiichi Sankyo, and Roche. MA, DA, PA, TG, and YP are employed by Abbott, and have stock and stock options in Abbott.

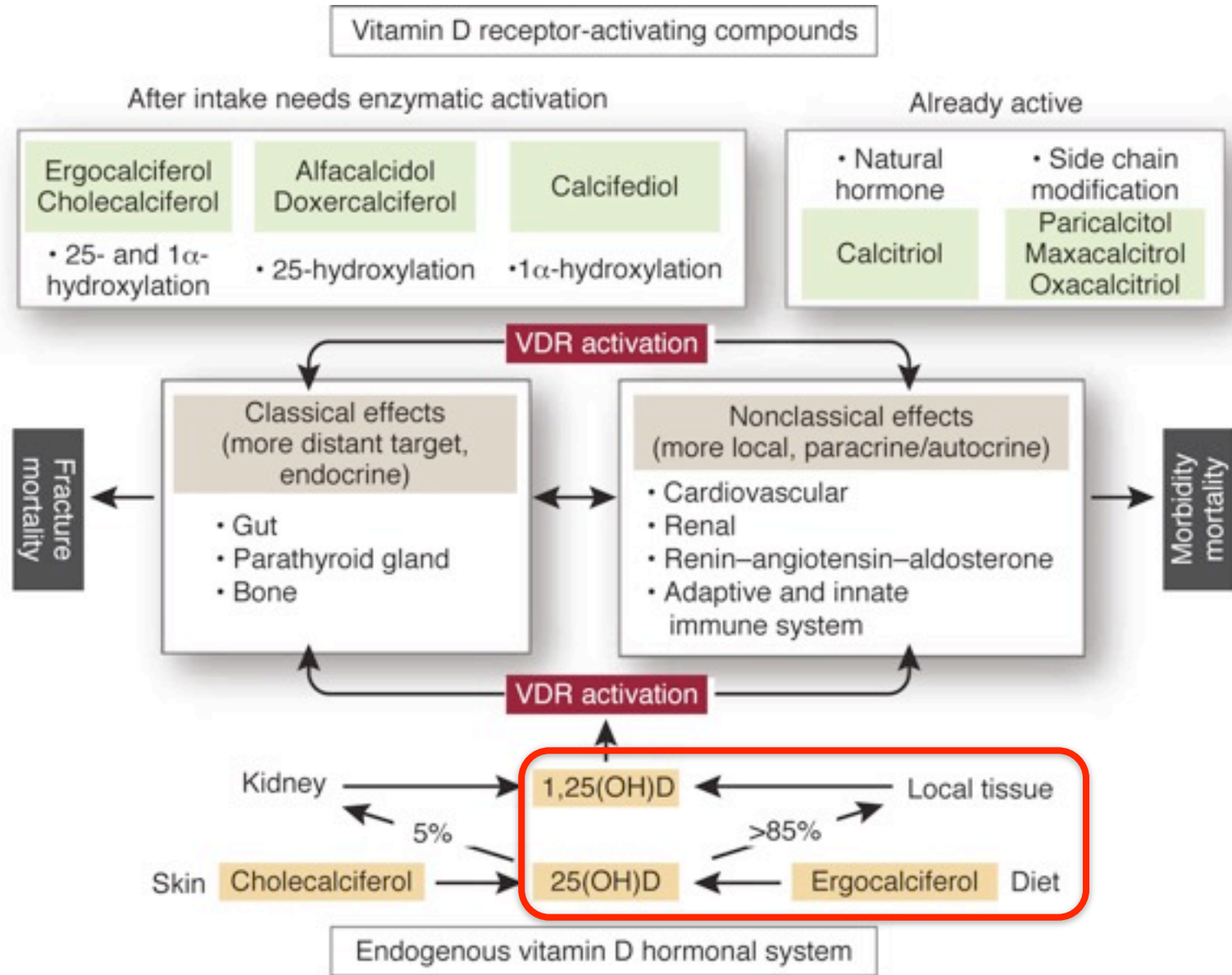
Conclusions

- Possible effet bénéfique paricalcitol sur albuminurie mais effet spécifique de la molécule n'est pas établi.
- Bénéfice cliniquement relevant et sécurité au long cours restent également largement incertains.

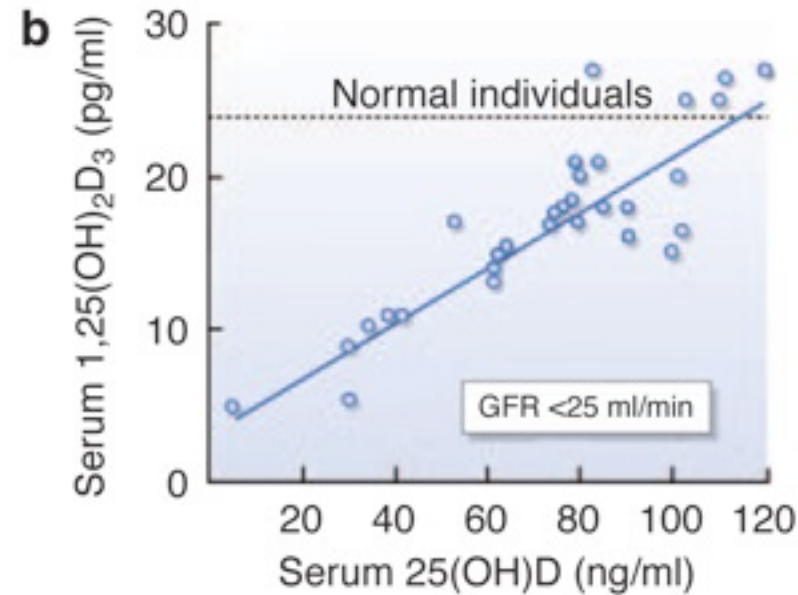
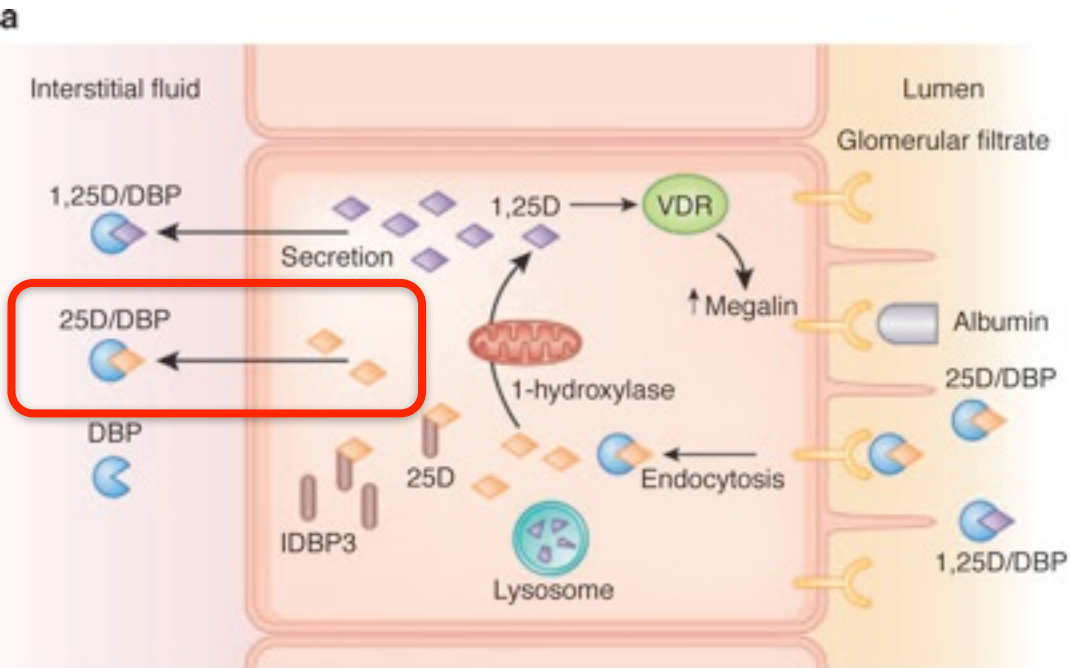
A
prospective randomised trial assessing the composite endpoint of doubling of serum creatinine, end-stage renal disease, and death is needed for final verification of paricalcitol's renoprotective effects.

- En pratique, la correction d'un déficit en vitamine D peut possiblement participer à améliorer la protéinurie ... La place du paricalcitol n'est de loin pas établie dans ce contexte. En premier lieu, normalisation du déficit en calcifediol comme déjà recommandé.

Physiopathologie



Physiopathologie



A.S. Dusso et al. KI 2011;79:715-729