

DANSKE GUIDELINES

FOR DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF FORSTYRRELSER I

KNOGLE- OG

MINERALOMSÆTNINGEN

VED KRONISK NYRESYGDOM: CKD - MBD

2011

CKD-MBD
RENAL
OSTEODYSTROPHY

**CHRONIC KIDNEY DISEASE
- MINERAL AND BONE DISORDER**
KDIGO CLINICAL PRACTICE GUIDELINE
FOR THE DIAGNOSIS, EVALUATION, AND
TREATMENT OF CKD-MBD

KDIGO
CLINICAL PRACTICE GUIDELINE
FOR THE DIAGNOSIS,
EVALUATION,
AND TREATMENT OF
CKD-MBD

**VITAMIN D
DEFICIENCY AND
INSUFFICIENCY**

**BONE TURNOVER
MINERALIZATION**

VOLUME
LINEAR GROWTH AND STRENGTH

OSTEOPOROSIS

**PHOSPHATE
BINDERS**

**VITAMIN D
ANALOGUES**

**SECONDARY
HYPERPARATHYROIDISM**

**PHOSPHORUS , PTH AND
VITAMIN D METABOLISM**

**VASCULAR
CALCIFICATION**

KDOQI



UDARBEJDET AF EN ARBEJDSGRUPPE NEDSAT AF DANSK NEFROLOGISK SELSKAB:

LISBET BRANDT · HENRIK DAUGAARD · JAMES HEAF · BENTE JESPERSEN · EWA LEWIN · PETER MARCKMANN · MARIANNE RIX · KLAUS ØLGAARD

INDHOLD

Forord	4
Kronisk nyresygdom (CKD)	6
Tabel I. Stadier af CKD	5
Guideline 1. Vurdering af calcium- og fosfatmetabolismen	8
Guideline 2. Bedømmelse af knoglesygdom og vaskulær kalcifikation ved CKD	10
Guideline 3. Vurdering af plasma fosfatniveau	12
Guideline 4. Begrænsning af fosfatindtaget med kosten hos patienter med CKD	13
Guideline 5. Brug af fosfatbindere ved CKD stadium 3-4	14
Guideline 6. Vurdering af plasma Ca^{2+} hos patienter med CKD	18
Guideline 7. Forebyggelse og behandling af D-vitamininsufficiens og D-vitaminmangel hos patienter med CKD	20
Guideline 8A. Behandling med aktivt D-vitamin hos patienter med CKD stadium 3 og 4	24
Guideline 8B. Behandling med aktivt D-vitamin hos patienter med CKD stadium 5 + 5d	26
Guideline 9. Calcimimetica	28
Guideline 10. Calciumkoncentration i dialysevandet	30
Guideline 11. Metabolisk acidose	31
Guideline 12. Behandling af renal osteodystrofi	32
Guideline 13. Parathyreoidektomi hos patienter med CKD	34
Guideline 14. Profylakse og behandling af knoglesygdom hos patienter med nyresygdom, der behandles med glukokortikoider	36
Guideline 15. Knoglesygdom efter nyretransplantation	40



Renal osteodystrofi og vaskulære kalcifikationer er et stort problem for patienter med nedsat eller ophævet nyrefunktion. Årsagen til disse tilstande er de ofte svære forstyrrelser i calcium-, fosfat-, PTH- og D-vitaminstofskiftet, som følger med kronisk nyreinsufficiens. I de seneste år har der i tiltagende grad været fokus på hyperfosfatæmi som en af de væsentlige årsager til den høje mortalitet blandt patienter i dialysebehandling. Nyere eksperimentelle og kliniske studier peger på en direkte sammenhæng mellem den renale osteodystrofi og de vaskulære kalcifikationer, som ses ved kronisk nyreinsufficiens.

I 2003 blev de første kliniske guidelines publiceret under National Kidney Foundation – K/DOQI¹. De blev udarbejdet med henblik på at optimere behandlingen af den metaboliske knoglesygdom, som er forbundet med kronisk nyreinsufficiens. Disse blev konverteret til danske forhold af en gruppe nedsat af Dansk Nefrologisk Selskab i 2005.

Med henblik på bedre at kunne understøtte kliniske beslutninger og fremme udviklingen af evidensbaserede kliniske praktiske guidelines blev der I 2006 i regi af KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) skabt konsensus om en ny klinisk definition som kombinerer de knoglemetaboliske forstyrrelser og de vaskulære kalcifikationer i én enhed CKD-MBD (Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder)².

I 2009 publiceredes de seneste internationale guidelines: KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)³. Disse guidelines adskiller sig fra de tidligere K/DOQI guidelines blandt andet ved stedvis ret vide rammer for behandlingsmål i erkendelse af lavt evidensniveau.

Dansk Nefrologisk Selskab har nedsat en arbejdsgruppe bestående af nefrologer med ekspertkendskab til renal osteodystrofi og forstyrrelserne i calcium-, fosfat-, PTH- og D-vitaminmetabolismen med det formål at tilvejebringe opdaterede danske guidelines.

Arbejdsgruppen har bearbejdet KDIGO guidelines og tilpasset dem danske forhold. Med henblik på at få skabt et sæt praktisk anvendelige guidelines til brug i den daglige klinik på landets nefrologiske afdelinger, gives der flere steder mere konkrete anbefalinger end KDIGO.

I forhold til den tidligere udgave er der nu inkluderet et afsnit om calcimimetica og om forebyggelse af steroidinduceret osteoporose.

Det er arbejdsgruppens håb, at disse guidelines kan bidrage til bedre profylakse og behandling af forstyrrelserne i knogle- og mineralomsætningen ved kronisk nyresygdom.

Arbejdsgruppen har ikke modtaget økonomisk støtte til udarbejdelsen af disse guidelines.

MARTS 2011

¹National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis 2003 (Suppl 3); 42: S1-S202.

²Moe et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006; 69: 1945-1953.

³KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int 2009 (Suppl 113); 76: S1-S130.



KRONISK NYRESYGDOM (CKD)

De efterfølgende guidelines vedrører alene voksne patienter (alder 18 år og derover) med kronisk nyreinsufficiens. Disse guidelines anvender den inddeling af kronisk nyresygdom i stadier, som er defineret af K/DOQI Clinical Practice Guidelines (Tabel I).

TABEL I. STADIER AF CKD

CKD stadium	Beskrivelse	GFR (ml/min/1,73 m ²)*
1	Nyreskade med normal eller ↑ GFR	≥ 90
2	Nyreskade med let ↓ GFR	60 - 89
3	Moderat ↓ GFR	30 - 59
4	Svært ↓ GFR	15 - 29
5	Nyresvigt	< 15
5d	Dialyse	-
Transplanteret (T1-T5)	Nyretransplanteret	Grænser som ovenfor

Nyreskade defineres som patoanatomiske abnormiteter eller markører for skade, herunder abnormiteter i blod- eller urinprøver eller ved billeddiagnostiske undersøgelser.

*Den glomerulære filtrationsrate (GFR) er den reelle, anført som ml/min/1,73 m². Der måles sjældent ⁵¹Cr-EDTA clearance i daglig klinik. Kreatininclearance overestimerer GFR. Laboratoriesvar med GFR/1,73m² estimeret på baggrund af plasma kreatinin, alder og køn skal tolkes i forhold til den enkelte patients muskelmasse.



VURDERING AF CALCIUM- OG FOSFATMETABOLISMEN

Det er vigtigt at påbegynde behandlingen tidligt, så hyperplasi og autonom vækst af parathyroideaglandlerne undgås. Med de aktuelle behandlinger kan det hos mange dialysepatienter være svært at opretholde 'intakt' parathyroideahormon (PTH) niveauer på 150-300 pg/ml (16-32 pmol/l). Diætetisk og medicinsk behandling kan evt. suppleres med mere dialyse.

Det anbefales, at terapeutiske beslutninger baserer sig mere på tendenser i laboratorieværdierne end på enkeltstående målinger, således at kun konsistente ændringer i den ene eller anden retning medfører behandlingsændringer for at undgå progression til værdier uden for målområdet.

- 1.1** Plasmaniveauer af calcium, fosfat, PTH, 25-hydroxycholecalciferol 25(OH)D og basiske fosfataser måles hos alle patienter med CKD og GFR < 60 ml/min/1,73 m². Hyppigheden af disse målinger baseres på stadiet af CKD (Tabel 2).
Udover de kendte effekter på knoglerne er abnormiteter i de målte plasmaniveauer ved CKD forbundet med øget kardiovaskulær kalcifikation og mortalitet.
- 1.2** Målingerne foretages hyppigere, hvis patienten er i aktiv behandling for abnormiteter i plasmaniveauerne af calcium, fosfat, PTH eller 25(OH)D, jævnfør Guidelines 4, 5, 7, 8, samt hos nyretransplanterede, Guideline 15.
- 1.3** Måling af plasma PTH niveauer kan foretages sjældnere hos patienter, der har værdier i den lave ende af målområdet (Tabel 2).
- 1.4** Målområderne for plasma niveauer af PTH, 25(OH)D og basiske fosfataser ved forskellige stadier af CKD fremgår af Tabel 3.

De opstillede mål for PTH er baseret på assays, der måler 'intakt' PTH, men som medbestemmer visse PTH metabolitter ud over biologisk aktivt PTH 1-84. Nyere PTH assays, der specifikt kvantiterer PTH 1-84, anvendes i stigende grad, men har endnu ikke vist sig at være mere informative, og de fleste undersøgelser baserer sig fortsat på resultater fra det 'intakte' PTH assay.

TABEL 2. HYPPIGHEDEN AF MÅLING AF PTH, CALCIUM, FOSFAT, BASISKE FOSFATASER OG 25-OHD I FORHOLD TIL CKD STADIUM

Stadium	Måling af PTH	Måling af calcium og fosfat	Måling af basiske fosfataser	Måling af 25-OHD
	Interval, mdr.	Interval, mdr.	Interval, mdr.	Interval, mdr.
3,T3	12	12	12	6
4,T4	3	3	3	6
5,T5	3	1	1	6
5d	3	1	1	6

TABEL 3. MÅLOMRÅDER FOR PTH, 25-OHD OG BASISKE FOSFATASER I FORHOLD TIL CKD STADIUM.

Stadium	Målområde for PTH (pg/ml [pmol/l])	Målområde for 25-OHD (nmol/l)	Målområde for basiske fosfataser (eget laboratorium)
3,T3	35 – 70 [4 – 8]	≥ 75	Normal
4,T4	70 – 110 [8 - 12]	≥ 75	Normal
5,T5	150 – 300 [16-32]	≥ 75	Normal
5d	150 – 300 [16-32]	≥ 75	Normal



BEDØMMELSE AF KNOGLESYGDOM OG VASKULÆR KALCIFIKATION VED CKD

- 2.1** Knoglesygdom er en hyppig komplikation til CKD og kan bidrage til ekstraskelletale calcifikationer. Den mest pålidelige diagnostiske test til bestemmelse af typen af knoglesygdom ved kronisk nyresvigt er knoglebiopsi fra crista iliaca med dobbelt tetracyclin mærkning og knoglehistomorfometrisk analyse. Knoglebiopsi anvendes sjældent.
- 2.2** I de fleste situationer i klinisk praksis er det ikke nødvendigt at udføre knoglebiopsi. Knoglebiopsi kan overvejes hos patienter med CKD, hvor der:
- påvises frakturer trods minimale eller ingen traumer (patologiske frakturer) i fravær af kendt myelomatose eller knoglemetastaser. Patienter i de sene stadier af kronisk nyresygdom oplever ikke sjældent patologiske frakturer. Det er dog ikke realistisk at udføre knoglebiopsi på alle disse.
 - måles PTH værdier mellem 100 og 500 pg/ml (1 l – 55 pmol/l), samtidig med uforklaret hypercalcæmi og svære knoglesmerter, eller der er uforklaret stigning i plasmakoncentrationen af knoglespecifikke basiske fosfater.
 - mistænkes aluminiumrelateret knoglesygdom ud fra kliniske symptomer, eller ved anamnestic udsættelse for aluminium.
 - påtænkes bisfosfonatbehandling.
- 2.3** Røntgenbilleder af knoglerne er ikke indiceret i bedømmelsen af knoglesygdom relateret til CKD, men røntgenbilleder kan være nyttige til at påvise svære centrale og perifere vaskulære calcifikationer.

- 2.4** Knogledensitet (Bone Mineral Density, BMD) måles ved Dual Energy X-ray Absorptiometri (DEXA) hos patienter med frakturer og patienter med kendte risikofaktorer som osteoporose. DEXA-scanning giver ikke information om knoglehistomorfometri eller knoglestyrke og er derfor af begrænset værdi.
- 2.5** Røntgenundersøgelse af columna thoraco-lumbalis i lateralplanet kan detektere calcifikation i aorta, men er ikke valideret overfor terapeutiske tiltag.



VURDERING AF PLASMA FOSFATNIVEAU

- 3.1** Hyperfosfatæmi er et væsentligt stimulus i udviklingen af hyperparathyroidisme. Data fra Europa og USA viser, at forhøjede niveauer af plasmafosfat er stærkt prædiktive for død – muligvis som følge af øget vaskulær calcifikation. Hos patienter med CKD tilstræbes, at plasmaniveauet af fosfat holdes inden for normalområdet.
- 3.2** Det kan undertiden være nødvendigt at acceptere et højere fosfatniveau hos patienter, der er i behandling med aktivt D-vitamin, for at opretholde god kontrol af PTH, jævnfør **Guideline 8**. Et niveau på over 1.8 mmol/l anses dog for uhensigtsmæssigt.

BEGRÆNSNING AF FOSFATINDTAGET MED KOSTEN HOS PATIENTER MED CKD

- 4.1** Fosfatretention optræder tidligt i forløbet af kronisk nyresygdom. Tydeligt forhøjet plasma fosfatniveau ses ved kronisk nyresygdom fra stadium 4.
- Begrænsning af fosfatindtaget med kosten er første trin i behandlingen og/eller forebyggelsen af hyperfosfatæmi.
- Ved hyperfosfatæmi orienteres patienten om vigtigheden af begrænsning af fosfatindtaget, især mejeriprodukter, og henvises til diætist med henblik på identifikation af modificerbare fosfatkilder.
- Fosfatindtaget med kosten begrænses til 800 - 1000 mg per dag (tilpasset proteinindtag) såfremt plasma fosfat ligger over normalområdet.
- 4.2** Fosfatniveauerne monitoreres som anført i **Tabel 2, Guideline 1**.
- Plasma fosfatniveauet måles hver måned, når diætrestriction er påbegyndt. Kliniske diætister er de bedst egnede til at rådgive om en balanceret diæt, der giver den ønskede reduktion i fosfatindtaget uden at øge risikoen for malnutrition. Diætist involveres derfor i behandlingen allerede på et tidligt tidspunkt i sygdomsforløbet.



BRUG AF FOSFATBINDERE VED CKD STADIUM 3-4

- 5.1** Hvis plasmaniveauet af fosfat eller PTH ikke kan holdes inden for målområdet (se Guideline 1 og 3) trods fosfatreduktion i kosten (se Guideline 4), ordineres fosfatbindere.
- 5.2** Calciumbaserede fosfatbindere (Tabel 4) sænker plasma fosfatniveauet effektivt hos en stor del af patienterne og anvendes ofte som første valg.

BRUG AF FOSFATBINDERE HOS PATIENTER MED KRONISK NYRESVIGT (STADIUM 5 OG 5D)

- 5.3** Calciumholdige fosfatbindere er stadig de mest anvendte. De er billige og reducerer fosfatniveauet effektivt. Desuden kan anvendes calcium- og aluminiumfri fosfatbindere (sevelamer hydrochlorid, sevelamer carbonat, lanthanum carbonat), der alle sænker plasma fosfat.
- 5.4** Hos dialysepatienter i behandling med calciumholdige fosfatbindere er den maksimalt anbefalede dagsdosis af calcium 2000 mg inklusive kostindholdet. Ved vedvarende hyperfosfatæmi (plasma fosfat > 1,50 mmol/l) trods behandling med maksimal dosis af calciumholdige fosfatbindere kan man kombinere eller erstatte med ikke-calciumholdige fosfatbindere.
- 5.5** Calciumbaserede fosfatbindere anvendes med forsigtighed hos dialysepatienter med $\text{Ca}^{2+} > 1,30$ mmol/l eller PTH < 150 pg/ml (16 pmol/l) ved 2 konsekutive målinger pga. risikoen for udvikling af adynamisk knoglesygdom og udvikling af manifesteret hypercalcæmi.

- 5.6** Ikke-calciumholdige fosfatbindere foretrækkes hos dialysepatienter med svære vaskulære calcifikationer og/eller andre bløddelscalcifikationer.
- 5.7** Aluminiumbaserede fosfatbindere anbefales generelt ikke.

VALG AF FOSFATBINDER

Valget af fosfatbindere baseres på ovenstående principper. Alle fosfatbindere kan have gastrointestinale bivirkninger, og valget af produkt tilpasses den enkelte patient. Nedenstående er et overblik over hyppigt anvendte fosfatbindere i Danmark. Brugen af magnesiumholdige fosfatbindere medfører en stigning i plasma magnesium. Sikkerheden ved brug af lanthanum carbonat i mere end 6 år er uafklaret.

Fosfatbindere tages til måltider. Antallet af tabletter kan justeres afhængig af det enkelte måltids fosfatindhold under hensyntagen til det anbefalede totale antal tabletter per dag.



TABEL 4. FOSFATBINDERE

	Indhold pr. tablet	Dosis	Bemærkninger
Calcium carbonat (flere fabrikater)	400 - 500 mg calciumcarbonat	1-2 tbl. x 3	Undgå ved hypercalcæmi
Phos-Ex®	calciumacetat 1000 mg = 250 mg calcium	1-2 tbl. x 3	Undgå ved hypercalcæmi
Osvaren®	435 mg calciumacetat = 110 mg calcium 235 mg magnesiumcarbonat = 60 mg magnesium	1-4 tbl. x 3	Mindre risiko for hypercalcæmi end præparaterne ovenfor. Obs. risiko for hypermagnesiæmi.
Renagel®	800 mg sevelamer-HCl	1-4 tbl. x 3	Calciumfri binder
Renvela®	800 mg sevelamercarbonat	1-4 tbl. x 3	Calciumfri binder
Fosrenol®	500, 750, 1000 mg lanthanumcarbonat	1 tbl. x 3	Calciumfri binder. Sikkerheden ved langtidsbrug er ukendt.



VURDERING AF PLASMA Ca^{2+} HOS PATIENTER MED CKD

- 6.1** Ca^{2+} holdes inden for normalområdet og gerne i den lave ende.
- 6.2** Hvis Ca^{2+} overstiger normalområdet, nedjusteres terapeutiske tiltag, der øger plasma calcium. Hvis fosfatniveauet samtidig er højt, kan første trin være reduktion i dosis af aktivt D-vitamin.
- hos patienter, der indtager calciumholdige fosfatbindere, reduceres dosis, eller behandlingen ændres til en ikke-calciumholdig fosfatbinder.
Se **Guideline 5**.
 - hos patienter, der er i behandling med aktivt D-vitamin, reduceres eller seponeres dosis, indtil Ca^{2+} atter er inden for normalområdet.
Se **Guideline 8B**.
 - hvis der i stadium 5d vedvarende er forhøjet Ca^{2+} trods justering af dosis af aktivt D-vitamin og/eller ophør med calciumbaserede fosfatbindere, kan dialyse med meget lavt calcium i dialysevandet (0,75 til 1,0 mmol/l) anvendes i kortere tid, hvis PTH er lavt. Hvis PTH derimod er højt anvendes behandling med calcimimetica.
Se **Guideline 9**.
- 6.3** Det anbefales at det samlede indtag af elementært calcium (både fra kosten og fra calciumbaserede fosfatbindere) ikke overstiger 2000 mg per dag.
Se Guideline 5.

- 6.4** Patienter, hvis Ca^{2+} ligger under den laveste normalgrænse, behandles med henblik på at øge Ca^{2+} hvis:
- der er kliniske symptomer på hypocalcæmi, herunder paræstesier, Chvostek's og Trousseau's tegn, bronkospasme, laryngospasme, tetani og/eller kramper.
 - hvis det lave niveau skyldes parathyreoidektomi.
 - niveauet af PTH ligger over målområdet for det aktuelle CKD stadium.
Se **Tabel 2, Guideline 1**.
- 6.5** Behandlingen ved hypocalcæmi omfatter calcium salte, f. eks. calcium carbonat, og/eller aktivt D-vitamin.
Se **Guideline 8B**.



FOREBYGGELSE OG BEHANDLING AF D-VITAMININSUFFICIENS OG D-VITAMINMANGEL HOS PATIENTER MED CKD

K/DIGO anbefaler måling af plasma D-vitamin (25(OH)D) og behandling med ergocalciferol/cholecalciferol, når niveauet er lavt.

Se **Tabel 6**.

1,25-dihydroxy-vitamin D (1,25(OH)₂D) dannes ved hydroxylering af 25(OH)D og er et hormon med væsentlige fysiologiske og farmakologiske effekter på mineral homeostasen. Herudover har 1,25(OH)₂D effekt på bl.a. celledifferentiering, immunsystemet, vaskulære calcificationer og aldringsprocessen.

Hos patienter med CKD stadium 4-5 er nyrens 1- α -hydroxylase aktivitet nedsat, hvilket resulterer i lave plasmaniveauer af 1,25(OH)₂D. Patienterne behøver derfor ofte behandling med aktivt D-vitamin (calcitriol, alfacalcidol, eller paricalcitol).

Se **Guideline 8A og 8B**.

TABEL 5. SAMMENLIGNING AF DE RELATIVE FORHOLD MELLEM 25(OH)D OG 1,25(OH)₂D HOS PERSONER MED NORMAL GFR

	25(OH)D	1,25(OH) ₂ D
Total plasma koncentration – rekommanderet niveau	20-50 ng/ml~ 50-125 nmol/l	20-50 pg/ml~ 50-125 pmol/l
Total plasma koncentration – relative niveauer	1000	1
Bindingsaffinitet til D-vitaminbindende globulin	1000	1
Fri koncentration – relative niveauer	1	1
Halveringstid i plasma	25-30 dage	4-8 timer

Den nedre grænse for plasma 25(OH)D på 20 ng/ml (50 nmol/l) er sat på baggrund af amerikanske undersøgelser.

D-VITAMIN BEHANDLING HOS PATIENTER MED CKD

7.1 Plasma 25(OH)D måles jf. **Tabel 2, Guideline 1**

7.2 Hvis plasma 25(OH)D er \leq 75 nmol/l, påbegyndes tilskud med D-vitamin (ergocalciferol/cholecalciferol. Se **Tabel 6**).

7.3 Efter påbegyndelse af D-vitamin behandling (ergocalciferol/cholecalciferol) kontrolleres Ca²⁺ og fosfat.

- hvis Ca²⁺ er over 1,30 mmol/l, pauseres/seponeres behandling med aktivt D-vitamin og calciumholdige fosfatbindere, hvis dette gives. Hvis Ca²⁺ fortsat er højt, pauseres/seponeres behandling med ergocalciferol/cholecalciferol.

- hvis plasma fosfat er > 1,50 mmol/l, øges dosis af fosfatbinder, eller andre fosfatbindere tilføjes (se **Guideline 5**). Hvis hyperfosfatæmien varer ved, seponeres behandling med aktivt D-vitamin. Hvis plasma fosfat fortsat er højt, pauseres/seponeres behandling med ergocalciferol/cholecalciferol.



TABEL 6. ANBEFALEDE TILSKUD AF D-VITAMIN VED D-VITAMIN MANGEL/INSUFFICIENS HOS PATIENTER MED CKD

Plasma 25(OH)D nmol/l	Definition	Dosis af Ergocalciferol/Cholecalciferol
< 12	Svær D-vitamin mangel	40-50.000 IE peroralt 1 gang om ugen i 12 uger, eller 500.000 IE intramuskulært som enkeltdosis. Herefter 40-50.000 IE peroralt 1 gang/mdr i 6 mdr.
12 – 37	Mild D-vitamin mangel	40-50.000 IE peroralt 1 gang om ugen i 4 uger, herefter 1 gang/mdr i 6 mdr.
38 – 74	D-vitamin insufficiens	40-50.000 IE peroralt 1 gang/mdr i 6 mdr.
75 – 125	Normal	400 – 1200 IE (10 – 30 µg) dagligt peroralt som vedligeholdelsesdosis

1 ug svarer til 40 IE D-vitamin.

Til sammenligning anbefaler the American Society for Bone and Mineral Research til normale personer en daglig D-vitamin dosis på 600 – 800 IE (15 - 20 µg).



BEHANDLING MED AKTIVT D-VITAMIN HOS PATIENTER MED CKD STADIUM 3 OG 4

8A.1 Behandling med aktivt D-vitamin er indiceret, når plasma 25(OH)D er \geq 75 nmol/l og PTH er over målområdet for det aktuelle stadium af kronisk nyresygdom (**Tabel 3, Guideline 1**). Startdoserne er anført i **Tabel 7**.

Behandling med et aktivt D-vitamin påbegyndes kun, hvis Ca^{2+} er under øvre normalgrænse og plasma fosfat er $< 1,80$ mmol/l.

8A.2 Aktivt D-vitamin kan inducere hypercalcæmi selv ved lave doseringer. Under behandling med aktivt D-vitamin måles Ca^{2+} og fosfat mindst én gang om måneden de første 3 måneder efter behandlingsstart og derefter hver 3. måned. PTH måles mindst hver 3. måned de første 6 måneder og herefter jf. **Tabel 2, Guideline 1**.

8A.3 Dosisjustering af aktivt D-vitamin foretages som anført i det følgende:

- hvis PTH falder til under målområdet for det aktuelle stadium af CKD (**Tabel 2, Guideline 1**) reduceres eller pauseres behandling med aktivt D-vitamin indtil PTH er steget til over målområdet.
- hvis Ca^{2+} stiger til over øvre normalområde, reduceres eller pauseres behandling med aktivt D-vitamin indtil Ca^{2+} igen er i normalområdet. Herefter kan behandlingen genoptages i halv dosering.
- hvis plasma fosfat stiger til $> 1,80$ mmol/l, pauseres behandling med aktivt D-vitamin. Der påbegyndes behandling med fosfatbindere eller dosis af disse øges, indtil plasma fosfat er faldet til $\leq 1,80$ mmol/l. Herefter kan behandling med aktivt D-vitamin genoptages i oprindelig dosering.

TABEL 7. ANBEFALEDE NIVEAUER AF PTH, Ca^{2+} OG FOSFAT VED PÅBEGYNDELSE AF BEHANDLING MED AKTIVT D-VITAMIN SAMT STARTDOSER HOS PATIENTER MED CKD STADIUM 3 OG 4

PTH pg/ml (pmol/l)	Ca^{2+} mmol/l	Plasma fosfat mmol/l	Alfa- calcidol µg/dag	Calcitriol µg/dag	Pari- caltitol µg/dag
>70 (7) Stadium 3 eller >110 (12) Stadium 4	Under øvre normal- grænse	< 1,80	0,25	0,25	1,0



BEHANDLING MED AKTIVT D-VITAMIN HOS PATIENTER MED CKD STADIUM 5 OG 5D

8B.1 Patienter med PTH >300 pg/ml (33 pmol/l) behandles med aktivt D-vitamin for at sænke PTH til målområdet 150 – 300 pg/ml (16 – 32 pmol/l).

Se **Tabel 8**.

Både peroral og intermitterende, intravenøs behandling sænker PTH effektivt.

8B.2 God fosfatkontrol er en forudsætning for påbegyndelse af behandling med aktivt D-vitamin. Når behandling påbegyndes eller dosis øges, bør Ca^{2+} og fosfat måles mindst 1 gang per måned. PTH måles 1 gang om måneden i mindst 3 måneder og herefter hver 3. måned, når PTH er bragt inden for målområdet.

8B.3 Ved behandling af hæmo- og peritonealdialysepatienter med aktivt D-vitamin er det nødvendigt at sammenholde alle ændringer i både Ca^{2+} , fosfat og PTH.

TABEL 8. ANBEFALEDE STARTDOSER AF AKTIVT D-VITAMIN VED FORSKELLIGE NIVEAUER AF PTH, Ca^{2+} OG FOSFAT VED CKD 5D

PTH pg/ml (pmol/l)	Dosis alfacalcidol µg x 3 ugl	Dosis calcitriol µg x 3 ugl	Dosis paricalcitol µg x 3 ugl
300 -600 (33 – 66)	po.: 0,5 – 1,5 iv.: 0,5 – 1,5	po.: 0,25 – 1,0 iv.: 0,25 – 1,0	po.: 1,0 – 2,0 iv.: 2,0 - 6,0
600 – 1000 (66 – 110)	po.: 1,0 – 4,0 iv.: 1,0 – 3,0	po.: 1,0 – 4,0 iv.: 1,0 – 3,0	po.: 2,0 – 4,0 iv.: 6,0 – 10
> 1000 (110)	po.: 3,0 – 7,0 iv.: 3,0 – 5,0	po.: 3,0 – 7,0 iv.: 3,0 – 5,0	po.: 4 – 12 iv.: 10 - 15

HD: Hæmodialyse, iv.: Intravenøst, po.: Peroralt

Ved peritonealdialyse anvendes kun peroral behandling. Ugentlig total dosis er den samme som for HD-patienter. Ved begge dialyseformer kan den totale ugentlige dosis opdeles i daglige doser eller i én til flere ugentlige doser.



CALCIMIMETICA

Calcimimetica er lægemidler, der fungerer som calcium receptor (CaR) agonister. Calcium receptoren er udtrykt i mange væv, men findes i særlig høj koncentration i glandulae parathyreoideae. Behandling med calcimimetica øger sensitiviteten af CaR på parathyreoideacellerne for Ca^{2+} . Således aktiveres CaR ved lavere ekstracellulær Ca^{2+} koncentration og derved supprimeres PTH sekretionen mere ved behandling med calcimimetica end PTH sekretionen ellers ville være supprimeret ved den aktuelle Ca^{2+} koncentration. Samtidig nedregulerer calcimimetica PTH genekspressionen og hæmmer parathyreoideacelle proliferationen.

Cinacalcet (Mimpara®) er det calcimimeticum, der aktuelt er til rådighed. Cinacalcet har en udtalt og hurtigt indsættende supprimerende effekt på PTH sekretionen hos hæmodialysepatienter med sekundær hyperparathyroidisme (HPT) og endog hos patienter med sek. HPT, der er refraktær over for behandling med aktivt D-vitamin. Samtidig reducerer cinacalcet plasma koncentrationerne af calcium og fosfat. Cinacalcet kan anvendes alene eller i kombination med aktivt D-vitamin og fosfatbindere. Behandling med aktivt D-vitamin vil resultere i en længerevarende suppression af PTH syntesen, medens calcimimetica supprimerer PTH sekretionen intermitterende, hvilket resulterer i fluktuationer af PTH, som teoretisk kan have en anabolisk og dermed positiv effekt på knoglerne.

- 9.1** Det anbefales, at patienter i dialysebehandling primært behandles optimalt med fosfatbindere, **Guideline 5**, hvorefter det overvejes, om patienten behandles bedst med aktivt D-vitamin ifølge **Guideline 8B** eller påbegynder behandling med cinacalcet.
- 9.2** Cinacalcet kan anvendes som et medicinsk alternativ til parathyreoidektomi jf. **Guideline 13**. Dette anbefales specielt, hvor PTH ikke kan supprimeres tilstrækkeligt og hvor Ca^{2+} er over normalområdet. Senere kan denne behandlingsstrategi evt. suppleres med aktivt D-vitamin.

- 9.3** Calcimimetica anvendes ikke ved tilstande med lavt PTH, manifest hypocalcæmi, adynamisk knoglesygdom eller osteomalaci.
- 9.4** Startdosis er 30 mg dagligt som kan øges med to til fire ugers interval til maksimalt 180 mg dagligt. De væsentligste bivirkninger er gastrointestinale. Bivirkningerne er dosisafhængige.

CALCIUMKONCENTRATION I DIALYSEVANDET

- 10.1** Standard calciumkoncentration i dialysevandet ved hæmo- og peritoneal-dialyse er 1,25 mmol/l.
- 10.2** Højere eller lavere calciumkoncentrationer i dialysevandet kan være indicerede hos udvalgte patienter. Patienterne kan udvikle negativ calciumbalance og skal i så fald sikres et tilstrækkeligt calciumindtag gennem føden og ved tilskud med medicinen. For eksempel kan den småtspisende ældre patient have gavn af en calciumkoncentration i dialysevandet på 1,50 mmol/l. Dialysevand med lavt calcium anvendes ikke ved behandlingsresistent hyperparathyreoidisme.

METABOLISK ACIDOSE

- 11.1** Eftersom metabolisk acidose kan bidrage til renal osteodystrofi hos patienter med CKD, måles plasma total CO₂/plasma bicarbonat ved CKD stadium 3, 4 og 5.
- 11.2** Hyppigheden af disse målinger afhænger af CKD stadium som anført i **Tabel 9**.
- 11.3** Patientens plasmaniveau af total CO₂ holdes på ≥ 22 mmol/l. For at nå målet skal der om nødvendigt gives alkaliske i form af calciumcarbonat eller, hvis dette ikke er tilstrækkeligt, natriumbicarbonat. Natriumbicarbonat kan medføre væskeretention og hypertension

TABEL 9. HYPPIGHED AF MÅLING AF PLASMA TOTAL CO₂

CKD stadium	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Interval, mdr.
3	30 – 59	12
4	15 – 29	3
5	< 15	3
5d	Dialyse	1



BEHANDLING AF RENAL OSTEODYSTROFI

Behandlingen af renal osteodystrofi afhænger af den specifikke type. Derfor omhandler **Guideline 12A** hyperparathyroid osteodystrofi og blandet renal osteodystrofi (high-turnover og mixed bone disease), **Guideline 12B** omhandler osteomalaci, og **Guideline 12C** omhandler adynamisk knoglesygdom.

12A. HYPERPARATHYROID OG BLANDET RENAL OSTEODYSTROFI

12A.1 Patienter med CKD stadium 3 og 4, der har PTH > 70 pg/ml (7,7 pmol/l) (stadium 3) eller PTH > 100 pg/ml (11,0 pmol/l) (stadium 4) ved mere end 2 konsekutive målinger, instrueres i fosfatbegrænset kost. Hvis dette ikke er tilstrækkeligt til at sænke PTH, ordineres aktivt D-vitamin for at forebygge eller begrænse osteodystrofi.

12A.2 Patienter med CKD stadium 5, der har PTH > 300 pg/ml (32 pmol/l) påbegynder, efter opnået optimal fosfatkontrol, behandling med aktivt D-vitamin eller cinacalcet for at modvirke effekten af den forhøjede PTH aktivitet på knoglerne (high-turnover bone disease) og for at behandle mineraliseringsdefekten (se **Guidelines 5, 8B, 9**).

12B. OSTEOMALACI

12B.1 Osteomalaci på grund af aluminiumtoksicitet forebygges hos dialysepatienter ved at holde aluminiumkoncentrationen i dialysevandet < 10 µg/l og ved at undgå brugen af aluminiumholdige lægemidler.

12B.2 Osteomalaci på grund af reel D-vitaminmangel eller fosfatmangel er en relativt sjælden tilstand, selvom D-vitamin niveauerne i plasma som regel er lave. Osteomalaci behandles med D-vitamin tilførsel og/eller fosfattilskud. Hvis osteomalaci på grund af D-vitaminmangel ikke responderer på ergocalciferol eller cholecalciferol, særligt hos patienter med CKD stadium 5, behandles med et aktivt D-vitamin (se Guideline 8B).

12C. ADYNAMISK KNOGLESYGDOM

12C.1 Adynamisk knoglesygdom bedømmes ved knoglebiopsi eller mistænkes ved PTH < 100 pg/ml (11,0 pmol/l). Incidensen er steget de seneste år, muligvis på grund af øget anvendelse af D-vitamin og calciumholdige fosfatbindere. Adynamisk knoglesygdom ved CKD stadium 5 behandles ved at tillade PTH at stige for at øge knogleomsætningen. Dette kan opnås ved at nedsætte dosis af calciumholdige fosfatbindere og aktivt D-vitamin eller ved helt at seponere disse præparater.

PARATHYREOIDEKTOMI HOS PATIENTER MED CKD

13.1 Parathyreoidektomi (PTX) kan være nødvendig, hvis den medicinske behandling ikke medfører den ønskede effekt. Relevant intensiv behandling (fosfatbindere, aktivt D-vitamin, calcimimetica) forsøges om muligt i mindst 3 måneder før PTX overvejes. PTX anbefales således til patienter med svær HPT (vedvarende PTH > 800 pg/ml [88,0 pmol/l]) og samtidig tilstedeværelse af hypercalcæmi og/eller hyperfosfatæmi. Effektiv kirurgisk behandling af svær HPT kan opnås ved subtotal PTX eller ved total PTX med autotransplantation af parathyreoideavæv.

13.2 Hos patienter, der parathyreoidektomerer, iagttages følgende:

- Plasma Ca^{2+} måles hver 4. til 6. time de første 48 til 72 timer efter indgrebet og herefter to gange dagligt indtil niveauet er stabilt.
- hvis Ca^{2+} falder til < 0,9 mmol/l, påbegyndes infusion af calciumgluconat med en hastighed af 1 - 2 mg elementært calcium per kilo og time, justeret med henblik på at opretholde Ca^{2+} lavt i normalområdet (1,10 - 1,25 mmol/l). En 10 ml ampul med 10% calcium gluconat indeholder 90 mg elementært calcium.
- der skrues gradvist ned for calcium infusionen, når niveauet af Ca^{2+} når normalområdet og holder sig stabilt.
- når patienten kan indtage peroral medicin, gives calciumlaevulat 1 - 2 g, 3 gange om dagen samt alfacalcidol eller calcitriol 2 µg per dag. Behandlingen justeres efter behov med henblik på at holde Ca^{2+} inden for normalområdet.
- hvis patienten fik fosfatbindere forud for indgrebet, kan det være nødvendigt at reducere eller ophøre med denne behandling afhængigt af niveauet af plasma fosfat.

13.4 Billeddiagnostiske undersøgelser af gl. parathyreoidea med ^{99}Tc -Sestamibi scanning, ultralyd, CT scanning eller MR scanning kan eventuelt foretages før parathyreoideakirurgi.

PROFYLAKSE OG BEHANDLING AF KNOGLESYGDOM HOS PATIENTER MED NYRESYGDOM, DER BEHANDLES MED GLUKOKORTIKOIDER

En del patienter med akut eller kronisk nyreinsufficiens eller nefrotisk syndrom vil få behov for kortere eller længere varende behandling med glukokortikoider. Der er ved denne behandling risiko for udvikling af osteopeni/osteoporose. Denne tilstand kan forværres eller maskeres ved samtidig tilstedeværelse af anden metabolisk knoglesygdom, f.eks. hyperparathyreoid eller adynamisk knoglesygdom.

- 14.1** For at minimere tab af knoglemasse anbefales den immunosuppressive behandling justeret med henblik på at give den laveste effektive dosis af glukokortikoider.
- 14.2** Det anbefales, at patienter, der påbegynder eller allerede er i glukokortikoidbehandling, gives et supplement af D-vitamin og calcium i form af et dagligt tilskud af calcium på 800 til 1200 mg kombineret med minimum 20 µg D-vitamin (800 IE). Mange patienter med kronisk nyreinsufficiens vil dog være i behandling med aktivt D-vitamin, som også fungerer som profylakse/behandling.

TABEL 10. OVERSIGT OVER CALCIUM OG D-VITAMIN INDHOLD I HÅNDKØBSTABLETTER

	Indhold per tablet	
	Calcium	Vitamin D ₃ (cholecalciferol)
Calcichew-D3®	500 mg	5 µg
CaviD®	500 mg	10 µg
Unikalk Silver®	400 mg	10 µg
Unikalk Forte®	400 mg	19 µg
Unikalk Mega®	400 mg	38 µg

1 µg cholecalciferol svarer til 40 IE.

- 14.3** Bestemmelse af knogledensitet (BMD) ved DEXA scanning af ryg og hofter kan eventuelt udføres, men er ikke obligatorisk. Tolkning af DEXA scanning resultater hos patienter med kronisk nyreinsufficiens er vanskelig, idet den nyreinsufficiensbetingede knoglesygdom patofysiologisk er forskellig fra vanlig osteoporose. Lavt BMD kan hos patienter med nyreinsufficiens i stadium 3 - 5 skyldes såvel high- som lowturnover tilstande, som skal behandles forskelligt. Konventionel osteoporosebehandling i form af bisfosfonater kan således ikke umiddelbart anvendes hos patienter med kronisk nyreinsufficiens.
- 14.4** Osteoporose er defineret ved en knogledensitet (BMD) 2,5 SD eller mere under middelværdien for unge raske individer (T-score ≤ - 2,5) i ryg eller hofter og/eller lavenergifrakturet. Den nefrologiske patientpopulation med osteopeni pga. behandling med glukokortikoider har en anden aldersfordeling end ved primær osteoporose. Det er derfor hensigtsmæssigt også at forholde sig til Z-score (aldersmatchet referencepopulation), da antallet af patienter med betydende knogletab ellers fejlvurderes. En Z-score på -1 forøger frakturrisikoen 2,5 gange og kan anvendes som indikation for behandling.



- 14.5** Ved lavt BMD og/eller lavenergifrakurer hos patienter med CKD 1-2 kan konventionel osteoporosebehandling, herunder bisfosfonater, anvendes. Ved CKD stadium 3 og normalt PTH, Ca^{2+} og fosfat kan bisfosfonatbehandling anvendes. I særlige tilfælde, herunder CKD stadium 4 – 5d med svær, symptomgivende osteoporose kan bisfosfonatbehandling overvejes såfremt øvrige tiltag ikke har haft effekt, og der foreligger en knoglebiopsi. Data vedrørende profylaktisk behandling af knogletab er fortsat sparsomme.

TABEL 11. REKOMMANDATIONER FOR PROFYLAKSE OG BEHANDLING AF KNOGLESYGDOM VED GLUKOKORTIKOIDBEHANDLING AF PATIENTER MED CKD

- **Calcium** 800 -1200 mg dagligt.
Gives ikke til patienter med hypercalcæmi.
- **Ergocalciferol/cholecalciferol** 800 IE dagligt.
Gives ikke til patienter med hypercalcæmi.
- **Alfacalcidol eller calcitriol** 0,25 - 0,50 µg/ dag, gives til patienter der vurderes at have behov for aktivt D-vitamin.
Gives ikke til patienter med hypercalcæmi.
- Persisterende svær **hyperparathyreoidisme** behandles.
- **Glukokortikoider** anvendes i lavest mulig dosering.
- **Bisfosfonat** behandling kan **overvejes** i følgende situationer:
 - ved osteopeni hos patienter med stabil GFR > 50 ml/min.
 - ved svær, symptomgivende osteoporose uanset graden af nyreinsufficiens forudgået af knoglebiopsi.
- **Bisfosfonat undlades** i følgende situationer:
 - GFR < 50 ml/min.
 - persisterende, svær sekundær hyperparathyreoidisme.
 - patienter med D-vitamin mangel.
 - præmenopausale kvinder.

KNOGLESYGDOM EFTER NYRETRANSPLANTATION

Efter en nyretransplantation udvikler en del patienter hypercalcæmi bl.a. på grund af persisterende hyperparathyreoidisme, samt hypofosfatæmi på grund af høj udskillelse af fosfat med urinen. Nogle patienter udvikler hypomagnesiæmi og mange en post-transplantatorisk knoglesygdom, hvis patogenese stadigvæk diskuteres. D-vitamin niveauet er ofte lavt. Større og gode kliniske studier over profylakse og behandling af forstyrrelserne i mineralstofskiftet og knoglesygdom efter nyretransplantation mangler stadig.

- 15.1** Ca²⁺, fosfat, total CO₂/bicarbonat, PTH og 25(OH)D monitoreres efter nyretransplantation. Hyppigheden af disse målinger afhænger af, hvor lang tid der er gået efter transplantationen, som vist i **Tabel 12**.
- 15.2** Den første uge efter nyretransplantation måles plasma fosfat dagligt. Recipienter, der udvikler vedvarende lave niveauer af plasma fosfat (< 0,60 mmol/l) behandles med fosfattilskud.
- 15.3** For at minimere tab af knoglemasse og forebygge udvikling af osteonekrose justeres den immunosuppressive behandling med henblik på at finde den laveste effektive dosis af glukokortikoider.
- 15.4** Bestemmelse af knogledensitet (BMD) ved DEXA scanninger af ryg og hofte kan eventuelt udføres, men er ikke obligatorisk. Se **Guideline 14.3**. Med disse forbehold (**14.3**) kan DEXA scanninger udføres så tæt på transplantationstidspunktet som muligt samt efter 1 og 2 år.
- 15.5** Behandling af forstyrrelser i knogle- og mineralomsætningen bestemmes af CKD stadium hos den transplanterede, svarende til øvrige patienter med kronisk nyresygdom. Der er en lang række kontraindikationer mod anvendelse af bisfosfonater hos nyretransplanterede med reduceret GFR, som anført i **Tabel 12**.

TABEL 12. HYPPIGHED AF MÅLING AF CA²⁺, FOSFAT, PTH, 25(OH)D OG TOTAL CO₂/BICARBONAT EFTER NYRETRANSPLANTATION

Parameter	De første 3 måneder, interval	Fra 3 måneder til 1 år, interval, måneder
Calcium	14. dag	1
Fosfat	14. dag	1
PTH	1 måned	3
25(OH)D	3 måned	6
Total CO ₂	14. dag	1

Ét år efter transplantationen følger hyppigheden af målinger rekommandationerne i **Tabel 2, Guideline 1**, afhængig af nyrefunktionen.

TABEL 13. REKOMMANDATIONER FOR PROFYLAKSE OG BEHANDLING AF KNOGLESYGDOM EFTER NYRETRANSPLANTATION

- **Calcium** 800-1200 mg dagligt.
Gives ikke til patienter med hypercalcæmi
- **Ergocalciferol/cholecalciferol**, 800 - 1400 IE dagligt.
Gives ikke til patienter med hypercalcæmi.
- **Alfacalcidol eller calcitriol** 0,25 - 0,50 µg/ dag, til patienter der vurderes at have behov for yderligere D-vitamin tilskud.
- Persisterende svær **hyperparathyroidisme** behandles som hos patienter med kronisk nyreinsufficiens.
- Andre årsager til **hypercalcæmi** udredes og behandles.
- Persisterende **hypofosfatæmi** behandles, f.eks. med tabletter indeholdende kaliumdihydrogenfosfat 200 mg + dinatriumfosfatdihydrat 300 mg.
- Persisterende **hypomagnesiæmi** behandles med depottabletter magnesiumhydroxid 360 mg (Mablet[®]) eller sjældnere med intravenøst magnesiumtilskud.
- **Glukokortikoider** anvendes i lavest mulige dosering.
- **Gonade- eller thyreoideainsufficiens** behandles efter vanlige retningslinjer.
- Data vedrørende profylaktisk behandling er sparsomme, **bisfosfonat behandling** kan dog overvejes i følgende situationer:
 - osteoporose hos patienter med stabil GFR > 50 ml/min.
 - svær, symptomgivende osteoporose uanset graden af nyreinsufficiens.
- **Bisfosfonat undlades** i følgende situationer:
 - GFR < 50 ml/min.
 - patienter med persisterende, sekundær eller tertiær hyperparathyroidisme.
 - patienter med vitamin D-mangel.
 - præmenopausale kvinder.



UDLEVERET VED NORDISKE NYREDAGE 2011.
NORDISKE NYREDAGE SPONSORERES AF:



RAPPORT KAN SES PÅ:

<http://nephrology.dk/Publikationer/CKD-MBDguidelines2011.pdf>