

## **CKD-MBD 'Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder'**

**Dr R Daelemans, ZNA Nierkliniek (Ziekenhuis Netwerk Antwerpen)**

CKD-MBD is een systeemaandoening als gevolg van chronische nierinsufficiëntie(CNI) en manifesteert zich door veranderingen in calcium, fosfaat, vitamine D en parathormoonspiegel, afwijkingen in turnover, mineralisatie, volume, groei en sterkte van het bot en verkalkingen van bloedvaten en weke delen. CKD-MD is een gevolg van een complexe interactie tussen nier, bijnier, bot, gastrointestinale tractus en cardiovasculair systeem.

### **Pathogenese**

Door een verminderde glomerulaire filtratie wordt er minder fosfaat renaal uitgescheiden waardoor de fosfatemie stijgt. Daarnaast is er in de falende nier een verminderde omzetting van inactief naar actief vitamine D waardoor opname van calcium in de darmtractus afneemt. Hierdoor dreigt de calcemie te dalen. Door het hoge fosfaat en het lage actieve vitamine D en calcium ontstaat secundaire hyperparathyroïdie. Het effect van het verhoogd parathormoon is dat calcium wordt vrijgezet uit het bot en dat meer fosfaat via de nier wordt verwijderd. Een milde graad van hyperparathyroïdie wordt dan ook als een gunstig adaptatiemechanisme beschouwd bij nierinsufficiëntie. Deze secundaire hyperparathyroïdie kan aanvankelijk (meestal tot een GFR van 25 tot 30 ml/min) de calcemie en de fosfatemie op een normaal peil houden (mede dankzij een gestegen FGF-23), weliswaar ten koste van botontkalking. Bij ernstiger nierfalen neemt de hyperparathyroïdie toe, zonder dat deze bijdraagt tot een verdere verhoging van de fosfaatexcretie. In dit stadium is progressie van de hyperparathyroïdie als nadelig te beschouwen. De begeleidende renale osteodystrofie kan verschillende vormen aannemen, maar resulteert meestal in progressieve osteopenie met een verhoogd fractuurrisico. In gevorderd stadium van nierfalen kan men met een fosfaatbeperkend dieet de hyperfosfatemie en ook het parathormoon binnen aanvaardbare grenzen houden, maar meestal niet normaliseren. Fosfaatbinders zijn dan noodzakelijk. Zij binden het fosfaat in de darm, zodat het niet meer kan opgenomen worden. De parathormoonproductie door de bijnieren kan worden getemperd door toediening van actief vitamine D en/of door toediening van calcimimetica.

### **Klinische implicaties**

Hyperfosfatemie en hyperparathyroïdie kunnen aanleiding geven tot renale osteodystrofie, met verhoogd fractuurrisico. Patiënten met een verhoogd fosfaat en/of een verhoogd calcium-fosfor-product hebben een verhoogde cardiovasculaire mortaliteit. Bij een gestegen calcium-fosfor product ontstaan er calcium-fosfaat precipitaten (calcificaties) in arteriën, gewrichten, weke delen en organen. De ernst van de hyperparathyroïdie is een cardiovasculaire mortaliteitspredictor en afremming ervan met actief vitamine D resulteert in een reductie van de mortaliteit.

### **Behandeling**

De doelstelling van de vroegtijdige behandeling is het fosfaat en calcium te normaliseren, vitamine D-deficiëntie te substitueren om zodoende de evolutie naar hyperparathyroïdie te voorkomen. Normalisatie van het parathormoon wordt nagestreefd in de verschillende stadia van

nierinsufficiëntie . Voor patiënten in dialyse wordt een parathormoon tussen 150 en 300 pg/ml nagestreefd.

### Fosfaatbeperkend dieet

Bij patiënten die nog niet in dialyse zijn moet men de fosfaatname beperken tot 800 – 1000 mg/dag wanneer het fosfaat boven de normaalwaarde stijgt. De hulp van een diëtist(e) is hierbij onmisbaar

### Fosfaatbinders

#### \*Calciumzouten

Eenzijds zullen calciumzouten fosfaat binden in de darm, waardoor dit niet meer wordt opgenomen. Anderzijds kunnen ze ook hypocalcemie corrigeren. Meestal wordt calciumacetaat of calciumcarbonaat gebruikt. De dosis wordt geleidelijk opgedreven tot men een normale fosfaatspiegel bekomt. Hypercalcemie dient vermeden te worden. De dosis wordt vaak beperkt door gastro-intestinale intolerantie.

° Calciumcarbonaat, starten met 3x1 gelule van 1 gr/dag op te drijven tot maximum 3 x 2 gelules/dag, magistraal voor te schrijven.

° Calciumacetaat heeft een betere fosfaatbinding voor een lagere calciumload. Men begint hier met een dosis van 3 x 600 mg/dag, op te drijven tot maximum 3 x 2 gelules per dag, in de magistrale vorm of in de commercieel beschikbare vorm: **Phoslo**<sup>R</sup> 667mg. **Renepho**<sup>R</sup> kan als alternatief gebruikt worden. Dit bevat calciumacetaat 435mg en magnesiumcarbonaat 235mg en heeft een gelijkaardig werkings- en tolerantieprofiel als Phoslo.

Belangrijk is dat fosfaatbinders net voor of tijdens de maaltijd ingenomen worden!

Hypercalcemie kan ontstaan als er tegelijk actief vitamine D (calcitriol, alfacalcidol) wordt gegeven (waardoor de calciumabsorptie gestimuleerd wordt), maar dient vermeden te worden.

#### \*Niet calciumhoudende fosfaatbinders

##### °Sevelamer

Deze fosfaatbinder is niet absorbeerbaar en bevat geen calcium. Een voordeel is dat er geen hypercalcemie ontstaat. Er zijn ook aanwijzingen dat er hierdoor minder calcificaties in de coronairen en hartkleppen zouden optreden. Gezien het tevens interfereert met de opname van cholesterol resulteert het ook in een lager LDL cholesterol. In België is het enkel terugbetaald bij dialysepatiënten. Het bestaat onder de vorm van **Renagel**<sup>R</sup> en **Renvela**<sup>R</sup>.

°Renagel<sup>R</sup> 800 mg tabletten. Attest van de adviseur is vereist. De voorwaarde is een calcium-fosfor-product hoger dan 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>, onder calciumzouten.

°Renvela<sup>R</sup> 800 mg tabletten of 2.4 g poeder in zakjes. Attest is eveneens vereist. Voorwaarde hier is hyperfosfatemie van 1.79 mmol/L of hoger, onder calciumzouten.

##### °Lanthanum

Lanthanum is ook een fosfaatbinder die geen calcium bevat. Er zijn geen gegevens bekend over al of niet betere overleving met lanthanum. Het is commercieel beschikbaar onder de vorm van **Fosrenol<sup>R</sup>** tabletten van 500 mg, 750 mg en 1 g. Een attest van de medisch adviseur is vereist. De voorwaarde voor terugbetaling is hyperfosfatemie van 1.79 mmol/L of meer, onder calciumzouten. Het is enkel terugbetaald bij dialysepatiënten.

### Behandelen van hyperparathyroïdie

#### °Colecalciferol

Wanneer men bij CKD stadium 3 en 4 hyperparathyroïdie diagnosticeert, bepaalt men eerst het 25-OH vitamine D gehalte. Zo deficiënt moet men eerst substitueren met colecalciferol. De streefwaarde is > 30 ng/ml. Indien na suppletie de hyperparathyroïdie niet gecorrigeerd is, kan men starten met actief vitamine D, **D-Cure<sup>R</sup>** drinkampullen. Bij deficiëntie wordt dit wekelijks gegeven tot bereiken van de streefwaarde, nadien een maandelijkse onderhoudstoediening.

#### °Actief vitamine D

PTH kan onderdrukt worden met alfacalcidol (**1 Alpha Leo<sup>®</sup>**) of calcitriol (**Rocaltrol<sup>®</sup>**). De startdosis bedraagt 0,25 µg, 3 x/ week. Dit kan geleidelijk opgedreven worden tot 1 µg per dag, onder controle van de calciumspiegels.

#### °Cinacalcet

PTH kan ook worden onderdrukt met calcimimetica. Deze producten binden op de calciumreceptoren van de bijnier en simuleren via deze receptor een hogere calcemie. Hierdoor wordt de PTH productie onderdrukt. Het grote voordeel is dat calcimimetica het fosforgehalte doen dalen, dit in tegenstelling tot actief vitamine D. Calcimimetica kunnen aanleiding geven tot hypocalcemie. Cinacalcet (**Mimpara<sup>R</sup>**) is enkel terugbetaald bij dialysepatiënten.

### Parathyroïdectomie

Er bestaan geen studies die de medicamenteuze aanpak vergelijken met de chirurgische. De richtlijnen voor parathyroïdectomie zijn dan ook eerder "expert-based-medicine". De voornaamste indicaties voor parathyroïdectomie zijn: onbehandelbare medicamenteuze hyperparathyroïdie, belangrijke hypercalcemie, progressieve renale osteodystrofie en calcificaties, ernstige myopathie en niertransplantkandidaat. De PTH-waarden bij patiënten die een parathyroïdectomie moeten ondergaan zitten meestal boven 1000 pg/ml. Of men patiënten onder maximale medicamenteuze therapie en blijvend hoge PTH-waarden tussen 200 en 1000 pg/ml moet opereren, bestaat nog veel discussie.

### Literatuur:

1. KDIGO CKD-MBD Working Group: Clinical Practice Guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of CKD-MBD. *Kidney Int Suppl*:S1-130, 2009
2. Block G. Phosphate homeostasis in CKD. *Am J Kidney Dis* 62(3):457-73, 2013
3. Zangeneh F. CKD-MBD: what the endocrinologist need to know. *Endocr Pract* Dec 10:1-46, 2013 (Epub ahead of print)

4. Toussaint N. Phosphate in early CKD: associations with clinical outcomes and a target to reduce CV risk. *Nephrology* 17:433-444,2012
5. Waheed A. Phosphate control in ESRD. *Nephrol Dial Transplant* 28:2961-8,2013
6. Scialla J. FGF-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol* 25:349-360,2014
7. Gröber U. Vitamine D:update 2013. *Dermato-Endocrinology* 5:3,e2;sept-dec.2013
8. Vervloet M. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism. *Neth J Med* 71:348-354,2013
9. de Francisco A. Magnesium-its role in CKD. *Nefrologia* 33:389-99,2013
10. Mc Cabe K. Vit K status in CKD. *Nutrients* 5:4390-8,2013