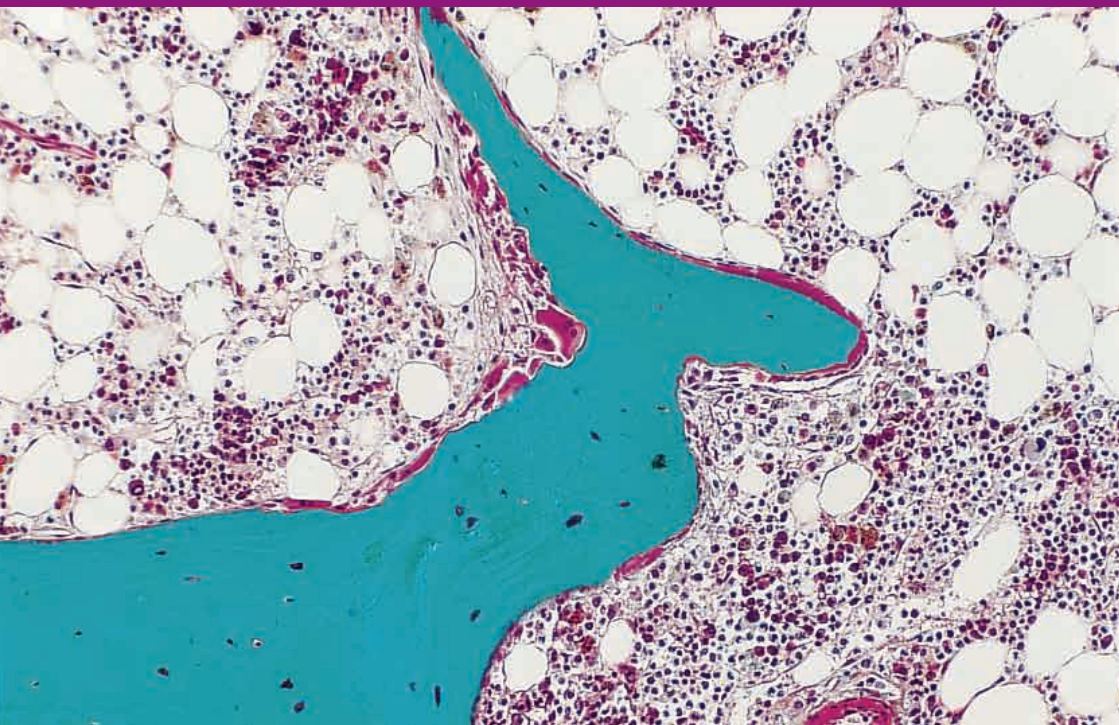


# Forstyrrelser i knogle- og mineralomsætningen ved kronisk nyresygdom

Guidelines for diagnostik og behandling

K/DOQI guidelines konverteret til danske forhold



Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Nefrologisk Selskab:

Henrik Daugaard James Heaf Preben Joffe Ewa Lewin  
Søren Madsen Marianne Rix Klaus Ølgaard



# Forstyrrelser i knogle- og mineralomsætningen ved kronisk nyresygdom

Guidelines for diagnostik og behandling

K/DOQI guidelines konverteret til danske forhold



Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Dansk Nefrologisk Selskab:

Henrik Daugaard James Heaf Preben Joffe Ewa Lewin  
Søren Madsen Marianne Rix Klaus Ølgaard

# Indhold

- 6 **Forord**
- 8 **Kronisk nyresygdom**
  - 8 **Tabel 1.** Stadier af kronisk nyresygdom
- 9 **Noter**
- 10 **Guideline 1. Vurdering af calcium- og fosfatmetabolismen**
  - 10 **Tabel 1.** Hyppigheden af målinger af PTH og calcium/fosfat i forhold til stadium af kronisk nyresygdom.
  - 10 **Tabel 2.** Målområder for 'intakt' plasma PTH i forhold til stadier af kronisk nyresygdom.
- 12 **Guideline 2. Bedømmelse af knoglesygdom ved kronisk nyresygdom**
- 14 **Guideline 3. Vurdering af plasma fosfat niveauer**
- 16 **Guideline 4. Begrænsning af fosfatindtaget med kosten hos patienter med kronisk nyresygdom.**
- 18 **Guideline 5. Brug af fosfatbindere ved kronisk nyresygdom**
  - 18 Hos patienter med kronisk nyresygdom (stadium 3 og 4)
  - 18 Hos patienter med nyresvigt (stadium 5)
- 20 **Guideline 6. Plasma calcium og calcium-fosfat produktet**
  - 20 Hos patienter med kronisk nyresygdom (stadium 3 og 4)
  - 20 Hos patienter med nyresvigt (stadium 5)
  - 22 Hos patienter med kronisk nyresygdom (stadium 3 til 5)
- 24 **Guideline 7. Forebyggelse og behandling af vitamin D insufficiens og vitamin D mangel hos patienter med kronisk nyresygdom**
  - 24 Patienter med kronisk nyresygdom (stadium 3 og 4)
  - 26 **Tabel 3.** Anbefalede tilskud ved vitamin D mangel/insufficiens hos patienter med kronisk nyresygdom i stadium 3 og 4
  - 26 Patienter med nyresvigt (stadium 5)
- 28 **Guideline 8. Behandling med aktivt vitamin D hos patienter med kronisk nyresygdom**
- 28 **Guideline 8A. Behandling med aktivt vitamin D hos patienter med kronisk nyresygdom i stadium 3 og 4**
  - 30 **Tabel 4.** Anbefalede plasma niveauer af 'intakt' PTH, ioniseret calcium og fosfat ved påbegyndelse af behandling med perorale vitamin D steroler og startdoser hos patienter med kronisk nyresygdom i stadium 3 og 4
- 32 **Guideline 8B. Behandling med aktivt vitamin D hos patienter i dialyse (stadium 5)**
  - 34 **Tabel 5.** Anbefalede startdoser af vitamin D steroler ved forskellige plasma niveauer af 'intakt' PTH, ioniseret calcium, fosfat og  $Ca^{++} \times P$  produkt

36	<b>Guideline 9. Dialysevæskens calcium koncentrationer</b>
38	<b>Guideline 10, 11 og 12</b>
39	<b>Noter</b>
40	<b>Guideline 13. Behandling af renal osteodystrofi</b>
40	<b>Guideline 13A. Hyperparathyroid og blandet renal osteodystrofi</b>
42	<b>Guideline 13B. Osteomalaci</b>
44	<b>Guideline 13C. Adynamisk osteodystrofi</b>
46	<b>Guideline 14. Parathyreoidektomi hos patienter med kronisk nyresygdom</b>
48	<b>Guideline 15. Metabolisk acidose</b>
48	<b>Tabel 6. Hyppighed af måling af plasma total CO<sub>2</sub></b>
50	<b>Guideline 16. Knoglesygdom efter nyretransplantation</b>
50	<b>Tabel 7. Hyppighed af målinger af calcium, fosfat, PTH og total CO<sub>2</sub> efter nyretransplantation</b>
52	<b>Noter</b>
53	<b>Arbejdsgruppens rekommandationer for profylakse og behandling af knoglesygdom efter nyretransplantation:</b>
54	<b>Addendum</b>
54	Calcimimetica

## Forord

Renal osteodystrofi og de tilgrundliggende ofte svære forstyrrelser i calcium, fosfat, PTH og D-vitamin stofskiftet udgør fortsat et stort klinisk både profylaktisk og terapeutisk problem hos patienter med nedsat eller ophævet nyrefunktion. I de seneste år har der i tiltagende grad været fokus på hyperfosfatæmi som en af de væsentlige årsager til den høje mortalitet blandt dialysepatienter. Yderligere er der publiceret flere studier, tydende på at "calcium load" har betydning for udviklingen af arteriosklerose hos uræmiske patienter. Dette kan tolkes i retning af at indføre en mere restriktiv holdning overfor det load af calcium, som uræmiske patienter udsættes for. Senest peger nye, men indtil videre kun eksperimentelle studier på en helt ny og spændende forståelse af sammenhængen mellem den renale osteodystrofi og arteriosklerosen ved uræmi.

På denne baggrund nedsatte National Kidney Foundation for nogle år siden en international arbejdsgruppe, der i oktober 2003 publicerede kliniske guidelines (K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease<sup>1</sup>) til behandling af den metaboliske knoglesygdom, som er forbundet med uræmi. Disse guidelines forventes af få stor indflydelse på behandling og profylakse internationalt. Der er tale om meget gennemarbejdede og systematiserede guidelines, som imidlertid på grund af deres omfang ikke er velegnede i kittellommen, og som heller ikke i sin helhed kan forventes at kunne gennemføres nationalt, da specielle traditioner og andre hensyn har vundet indpas på en række specifikke områder.

Dansk Nefrologisk Selskab nedsatte derfor en arbejdsgruppe af nefrologer med ekspertkendskab til renal osteodystrofi og forstyrrelserne i calcium, fosfat, PTH og D vitamin metabolismen med henblik på at overføre disse K/DOQI Guidelines til danske forhold. Det er arbejdsgruppens mål med denne gennemarbejdning af de internationale guidelines at fremkomme med et sæt danske guidelines, som kan anvendes i den daglige klinik på landets nefrologiske centre.

Vi har strikt forholdt os til de specifikke K/DOQI guidelines, der er anført på venstre side i det følgende, medens arbejdsgruppens kommentarer er anført på højre side. Hvad angår referencer til de anførte "statements" henvises til de originale guidelines.

I Danmark anvendes "albumin korrigeret calcium" værdier stort set ikke, og det er arbejdsgruppens holdning, at man hos uræmiske patienter langt overvejende bør anvende ioniseret calcium. Vi har derfor som eneste ændring i de foreliggende guidelines erstattet værdier for albuminkorrigeret total calcium med værdier for ioniseret calcium (Ca<sup>++</sup>).

Vedrørende Guideline 16 (Knoglesygdom efter nyretransplantation) har arbejdsgruppen tilføjet egne rekommandationer for en behandlingsstrategi.

K/DOQI guidelines er i den foreliggende udgave fra 2003. De omhandler derfor ikke anvendelse af calcimimetica (Sensipar® [USA]; Mimpara® [Europa]). Vi har i arbejdsgruppen fundet, at denne nye behandlingsstrategi bør medtages, så de foreliggende kommentarer kan være aktuelle også i 2005, hvor calcimimetica er frigivet til behandling både i USA og Europa. Det skal understreges, at dette addendum med kommentarer til anvendelse af calcimimetica ikke indgår i de originale 16 K/DOQI guidelines.

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

Maj 2005

## Kronisk nyresygdom

De efterfølgende guidelines vedrører alene voksne (alder 18 år og derover). Guidelines anvender den inddeling af kronisk nyresygdom i stadier, som er defineret af the National Kidney Foundation (USA) i K/DOQI Clinical Practice Guidelines (**Table 1**).

**Table 1. Stadier af kronisk nyresygdom**

Stadium	Beskrivelse	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) *
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 (eller dialyse)

Kronisk nyresygdom defineres som enten nyreskade eller GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i ≥ 3 måneder.

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

\* Alle GFR er anført som ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, men arbejdsgruppen finder, at man i den praktiske klinik kan anvende GFR uden korrektion for legemsoverflade.

Arbejdsgruppen finder, at stadium 5 aktuelt er for bredt defineret. Der bør skelnes mellem patienter i konservativ behandling for uræmi og patienter i dialyse, hvilket forventes gennemført i en kommende klassifikation af kronisk nyresygdom.

## Noter

## Guideline 1

### Vurdering af calcium- og fosfatmetabolismen

- 1.1** Plasma niveauer af calcium, fosfat og 'intakt' parathyreoideahormon (PTH) bør måles hos alle patienter med kronisk nyresvigt og glomerulær filtrations rate (GFR)  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Hyppigheden af disse målinger bør baseres på stadiet af kronisk nyresygdom (**Tabel 1**).
- 1.2** Målingerne bør foretages hyppigere, hvis patienten er i aktiv behandling for abnormiteter i plasma niveauerne af calcium, fosfat eller PTH, jævnfør guidelines under punkterne 4, 5, 7 og 8, samt hos nyretransplanterede jf. **Guideline 16**.
- 1.3** Måling af plasma PTH niveauer kan foretages sjældnere hos patienter, der er i den lave ende af målområdet (**Tabel 2**).
- 1.4** Målområderne for plasma niveauer af 'intakt' PTH ved de forskellige stadier af kronisk nyresygdom fremgår af **Tabel 2**.

**Tabel 1.** Hyppigheden af målinger af PTH og calcium/fosfat i forhold til stadium af kronisk nyresygdom.

Stadium	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Måling af PTH	Måling af calcium/fosfat
3	30 – 59	Hver 12. måned	Hver 12. måned
4	15 – 29	Hver 3. måned	Hver 3. måned
5	$< 15$ eller dialyse	Hver 3. måned	Hver måned

**Tabel 2.** Målområder for 'intakt' plasma PTH i forhold til stadier af kronisk nyresygdom.

Stadium	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Målområde for 'intakt' PTH (pg/ml [pmol/l])
3	30 – 59	35 – 70 [3,85 – 7,7]
4	15 – 29	70 – 110 [7,7 – 12,1]
5	$< 15$ eller dialyse	150 – 300 [16,5 – 33,0]

# Kommentarer til Guideline 1

## Vurdering af calcium- og fosfatmetabolismen

### Baggrund og rationale

Udover de velkendte effekter på knoglerne er forstyrrelser i niveauerne af calcium, fosfat og PTH ved kronisk nyresvigt på det seneste blevet sat i forbindelse med kardiovaskulær calcifikation og mortalitet.

### Monitorering

- 1.1** De foreslåede hyppigheder for monitorering af PTH, calcium og fosfat udgør en generel retningslinje. De behandlende læger bør dog være opmærksomme på behovet for at individualisere målingerne i relation til den glomerulære filtrationsrate (GFR), især hvis patienterne ligger på grænsen mellem forskellige stadier af kronisk nyresvigt.
- 1.2** Monitorering hver tredje måned kan være for sjældent, hvis patientens PTH er ude af niveau. I sådanne tilfælde er hyppigere monitorering nødvendig og bør kombineres med måling af calcium og fosfat niveauer.

### Kan målene for 'intakt' PTH nås?

Med de nuværende behandlingsmodaliteter kan det hos mange dialysepatienter være svært at opretholde 'intakt' PTH niveauer på 150 – 300 pg/ml [16,5 – 33,0 pmol/l]. I to nylige større observationsstudier af patienter fra Europa og USA havde 75 – 78 % af patienterne 'intakt' PTH niveauer uden for målområdet.

### PTH assays

De opstillede mål for PTH er baserede på assays, der måler 'intakt' PTH. Disse assays medbestemmer imidlertid visse PTH metabolitter ud over det biologisk aktive molekyle PTH 1-84. Nyere PTH assays, der specifikt kvantiterer PTH 1-84 anvendes i stigende grad internationalt og anbefales af arbejdsgruppen. Målområderne vil derfor behøve revision i den nærmeste fremtid.

## Guideline 2

# Bedømmelse af knoglesygdom ved kronisk nyresygdom

- 2.1** Den mest pålidelige diagnostiske test til bestemmelse af typen af knoglesygdom ved kronisk nyresvigt er knoglebiopsi fra crista iliaca med dobbelt tetracyclin mærkning og knogle histomorfometrisk analyse.
- 2.2** I de fleste situationer i klinisk praksis er det ikke nødvendigt at udføre knoglebiopsi. Dog bør knoglebiopsi overvejes hos patienter med kronisk nyresvigt (Stadium 5) som har:
  - 2.2a** Frakturer trods minimale eller ingen traumer (patologiske frakturer);
  - 2.2b** 'Intakt' plasma PTH værdier mellem 100 og 500 pg/ml [11 – 55 pmol/l] (ved kronisk nyresvigt stadium 5) samtidig med uforklaret hypercalcæmi, svære knoglesmerter, eller uforklaret stigning i knoglederiverede basiske fosfater;
  - 2.2c** Mistænkt aluminium relateret knoglesygdom ud fra kliniske symptomer eller anamnestic udsættelse for aluminium.
- 2.3** Røntgenbilleder af knoglerne er ikke indicerede i bedømmelsen af knoglesygdom ved kronisk nyresygdom, men er nyttige til at påvise svære perifere vaskulære calcifikationer.
- 2.4** Knogle densitet (Bone Mineral Density, BMD) bør måles ved Dual Energy X-ray Absorptiometri (DEXA) hos patienter med frakturer og patienter med kendte risikofaktorer for osteoporose.

## Kommentarer til Guideline 2

### Bedømmelse af knoglesygdom ved kronisk nyresygdom

#### Baggrund og rationale

Knoglesygdom er en hyppig komplikation til kronisk nyresygdom og kan bidrage til ekstraskelletale calcifikationer. Regelmæssig bedømmelse af knoglestatus er derfor nødvendig for at optimere prævention og behandling.

#### Bedømmelse af knoglesygdom

- 2.1** Knoglebiopsi er et værdifuldt diagnostisk redskab, som anvendes for sjældent.
- 2.2a** Patienter i de sene stadier af kronisk nyresygdom oplever ikke sjældent patologiske frakturer. Det er ikke realistisk at udføre knoglebiopsi hos alle disse patienter.

#### Kan målene opnås?

Knoglebiopsi, røntgenbilleder og DEXA er alle tilgængelige i Danmark. Det burde således være muligt for de behandlende læger at implementere guidelines.

## Guideline 3

### Vurdering af plasma fosfat niveauer

- 3.1** Hos patienter med kronisk nyresygdom (stadium 3 og 4) bør plasma niveauet af fosfat holdes mellem 0,85 mmol/l og 1,50 mmol/l.
- 3.2** Hos patienter med nyresvigt (stadium 5) og patienter i hæmodialyse eller peritoneal dialyse bør plasma niveauet af fosfat holdes mellem 1,15 mmol/l og 1,80 mmol/l.

## Kommentarer til Guideline 3

### Vurdering af plasma fosfat niveauer

#### Baggrund og rationale

Hyperfosfatæmi er et væsentligt stimulus i udviklingen af hyperparathyreoidisme. Desuden viser data fra Europa og USA, at forhøjede niveauer af plasma fosfat er stærkt prædiktive for død – muligvis som følge af øget vaskulær calcifikation.

#### Målområde for plasma fosfat

- 3.1** De anførte mål for plasma fosfat er generelt passende for voksne patienter med kronisk nyresygdom i stadium 3 og 4. De behandlende læger kan dog være nødsagede til at acceptere noget højere fosfat niveauer hos patienter, der er i behandling med D-vitaminer, for at muliggøre opretholdelsen af god kontrol af PTH.
- 3.2** De anførte mål for plasma fosfat ved kronisk nyresvigt stadium 5 er acceptable for den almindelige dialysepopulation.

#### Kan målene opnås?

Nylige data tyder på, at mange patienter i øjeblikket ikke når de mål for plasma fosfat, som K/DOQI har opstillet. I lande, der indgik i the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS, se reference 1), udgjorde andelen af dialysepatienter med fosfat over 1,8 mmol/l fra 38 % til 70 %. Arbejdsgruppen finder, at det er særlig vigtigt med fokus på fosfatkontrol i de tidlige stadier af kronisk nyresygdom.

## Guideline 4

### Begrænsning af fosfatindtaget med kosten hos patienter med kronisk nyresygdom

- 4.1 Fosfatindtaget med kosten bør begrænses til 800 mg til 1000 mg per dag (tilpasset nødvendigt proteinindtag) ved plasma fosfat  $> 1,50$  mmol/l i stadium 3 og 4 af kronisk nyresygdom, og ved fosfat  $> 1,80$  mmol/l i stadium 5 af kronisk nyresvigt.
- 4.2 Fosfatindtaget med kosten bør begrænses til 800 mg til 1000 mg per dag (tilpasset nødvendigt proteinindtag) når plasma niveauet af 'intakt' PTH er øget til over målområdet for det aktuelle stadium af kronisk nyresygdom (se [Tabel 2](#) under [Guideline 1](#)).
- 4.3 Plasma fosfat niveauet bør måles hver måned, når der er påbegyndt begrænsning af fosfatindtaget med kosten.

## Kommentarer til Guideline 4

# Begrænsning af fosfatindtaget med kosten hos patienter med kronisk nyresygdom

### Baggrund og rationale

Fosfat retention starter tidligt i forløbet af kronisk nyresygdom, og tydeligt forhøjet plasma fosfat niveau ses fra kronisk nyresygdom stadium 4 og frem. Begrænsning af fosfatindtaget med kosten er det første trin i behandlingen og/eller forebyggelsen af hyperfosfatæmi og bør startes tidligt

### Begrænsning af fosfatindtaget med kosten

- 4.2** Patienterne bør begynde at nedsætte fosfatindtaget, så snart GFR er påvirket, uanset niveauet af PTH hos den enkelte.
- 4.3** Fosfat niveauerne bør herudover monitoreres som anført i **Tabel 1 (Guideline 1)**.

### Er guidelines praktisk udførlige?

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. De bør derfor involveres i behandlingen allerede på et tidligt tidspunkt i sygdomsforløbet. Det anbefalede fosfatindtag på 800 mg til 1000 mg per dag skønnes opnåeligt.

## Guideline 5

# Brug af fosfatbindere ved kronisk nyresygdom

Hos patienter med kronisk nyresygdom (stadium 3 og 4)

- 5.1 Hvis niveauet af fosfat eller 'intakt' PTH ikke kan holdes inden for målområdet (se **Guideline 1** og **3**) trods fosfatreduktion i kosten (se Guideline 4), bør der ordineres fosfatbindere.
- 5.2 Calcium baserede fosfatbindere sænker plasma fosfat niveauet effektivt og kan anvendes som første valg.

Hos patienter med nyresvigt (stadium 5)

- 5.3 Både calcium baserede fosfatbindere og calcium- aluminium- og magnesiumfri fosfatbindere (f.eks. sevelamer hydrochlorid) sænker plasma fosfat niveauet effektivt, og kan begge anvendes som første valg.
- 5.4 Dialysepatienter med vedvarende hyperfosfatæmi (plasma fosfat > 1,80 mmol/l) trods anvendelse af enten calcium baserede fosfatbindere eller calcium-, aluminium- og magnesiumfri fosfatbindere bør behandles med en kombination af begge disse typer fosfatbindere.
- 5.5 Den totale dosis af elementært calcium, som tilføres med calcium baserede fosfatbindere, bør ikke overstige 1500 mg per dag, og det totale indtag af elementært calcium (inklusive calcium tilført med kosten) bør ikke overstige 2000 mg per dag.
- 5.6 Calcium baserede fosfatbindere bør ikke anvendes hos dialysepatienter, som er hypercalcæmiske (ioniseret calcium  $[Ca^{++}] > 1,30$  mmol/l) eller har plasma 'intakt' PTH niveauer < 150 pg/ml (16,5 pmol/l) ved 2 konsekutive målinger.
- 5.7 Ikke-calciumholdige fosfatbindere bør foretrækkes hos dialysepatienter med svære vaskulære calcifikationer og/eller andre bløddels calcifikationer.
- 5.8 Hos patienter med plasma fosfat niveauer > 2,25 mmol/l kan aluminium baserede fosfatbindere anvendes som korttidsterapi (4 uger) – og kun i et enkelt forløb – hvorefter de skal erstattes med andre fosfatbindere. Hos sådanne patienter bør hyppigere dialyse også overvejes.

## Kommentarer til Guideline 5

### Brug af fosfatbindere ved kronisk nyresygdom

#### Baggrund og rationale

Når kostrestriktion alene ikke er nok til at kontrollere plasma fosfat niveauerne, udgør fosfatbindende stoffer i øjeblikket den eneste terapeutiske mulighed i kontrollen af hyperfosfatæmi.

#### Anvendelse af fosfatbindere

##### Patienter med kronisk nyresvigt (stadium 5)

- 5.3** Lige som ved stadium 3 og 4 af kronisk nyresygdom bør fosfatrestriktion i kosten optimeres ved kronisk nyresvigt stadium 5, før der ordineres fosfatbindere. Calciumholdige fosfatbindere er langt de mest anvendte. De er billige og reducerer fosfat rimeligt effektivt, skønt mange patienter stadig udviser ikke optimale plasma fosfat niveauer. Ikke-calciumholdige og ikke-aluminiumholdige fosfatbindere er nu til rådighed, og andre stoffer end de anførte er aktuelt under udvikling (f.eks. lanthanum carbonat, ferri citrat).
- 5.4** I praksis vil et ikke-calciumholdigt, ikke-aluminiumholdigt medikament blive anvendt som supplement til en calciumholdig fosfatbinder, når patienterne når op på det maksimale daglige indtag af elementært calcium (2000 mg per dag).
- 5.6** Arbejdsgruppen er enig i, at calciumholdige fosfatbindere ikke bør anvendes hos dialysepatienter, der er hypercalcæmiske. Anbefalingen af at undlade calciumholdige fosfatbindere ved PTH < 150 pg/ml (16,5 pmol/l) er begrundet i den teoretiske risiko for adynamisk knoglesygdom.
- 5.8** Aluminium baserede fosfatbindere anbefales ikke generelt og bør kun overvejes efter forsøg på yderligere begrænsning af fosfatindtag med kosten og revurdering af den aktuelle terapi med fosfatbindere samt af den leverede dialyse dosis. Hvis patienter har plasma fosfat niveauer > 2,25 mmol/l bør det første trin i behandlingen være at reducere eller ophøre med vitamin D terapi

#### Er guidelines praktisk udførlige?

Kontrol af plasma fosfat niveauerne bør betragtes som en tretrins proces: For det første begrænsning af fosfatindtaget med kosten, herunder hører fornyet kostvejledning ved klinisk diætist samt vedvarende motivation af patienten for at overholde de givne retningslinier gennem afdelingens sygeplejepersonale. For det andet anvendelse af fosfatbindere. Sygeplejepersonalet har ligeledes her en væsentlig funktion ved at sikre, at den korrekte dosis indtages, samt at dette gøres korrekt. For det tredje øgning af dialyse dosis, især hypigere dialyser (det vil sige en kombination af [Guideline 4](#) og [5](#)).

## Guideline 6

### Plasma calcium og calcium-fosfat produktet

Hos patienter med kronisk nyresygdom (stadium 3 og 4)

- 6.1** Plasma ioniseret calcium bør holdes inden for normalområdet for det pågældende laboratorium.

Hos patienter med nyresvigt (stadium 5)

- 6.2** Plasma niveauet af ioniseret calcium bør holdes inden for normalområdet for det pågældende laboratorium og helst i den lave ende (1,15 til 1,25 mmol/l).
- 6.3** Hvis ioniseret calcium overstiger 1,30 mmol/l, bør terapeutiske tiltag, der hæver plasma calcium, justeres som følger:
  - 6.3a** Hos patienter, der indtager calciumholdige fosfatbindere, bør dosis reduceres eller behandlingen ændres til en ikke-calciumholdig, ikke-aluminiumholdig, ikke-magnesiumholdig fosfatbinder. Se **Guideline 5**.
  - 6.3b** Hos patienter, der er i behandling med aktive vitamin D steroler, bør dosis reduceres eller seponeres, indtil plasma niveauerne af ioniseret calcium atter er inden for målområdet (1,15 til 1,25 mmol/l). Se **Guideline 8B**.
  - 6.3c** Hvis der er vedvarende hypercalcæmi (plasma niveauer af ioniseret calcium > 1,30 mmol/l) trods justering af vitamin D terapi og/eller ophør med calcium baserede fosfatbindere, kan dialyse med meget lavt calcium i dialysevæsken (0,75 til 1,0 mmol/l) anvendes i 3 til 4 uger. Se **Guideline 9**.

## Kommentarer til Guideline 6

### Plasma calcium og calcium-fosfat produktet

#### Baggrund og rationale

Nylige data fra the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS, se ref.1) demonstrerer, at albuminkorrigerede calcium niveauer over 2,54 mmol/l er associerede med en signifikant øget risiko for kardiovaskulær mortalitet. Et højt calcium-fosfat produkt ( $\text{Ca} \times \text{P}$ ) er også fundet af betydning for calcifikation og for øget risiko for morbiditet og død. Af hensyn til anvendeligheden under danske forhold er der i disse guidelines i stedet for albuminkorrigeret calcium overalt anført værdier for ioniseret calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ), og calcium fosfat produktet er anført som  $\text{Ca}^{++} \times \text{P}$  ( $\text{mmol}^2/\text{l}^2$ ).

#### Plasma calcium og $\text{Ca}^{++} \times \text{P}$

##### Patienter med nyresvigt (stadium 5)

- 6.3** Hvis niveauet af ioniseret calcium overskrider 1,30 mmol/l, bør strategien for korrektion inddrage niveauet af fosfat. Hvis fosfatniveauet også er højt, bør det første trin være at reducere dosis af vitamin D. Omvendt indikerer lave fosfat niveauer, at det relevante tiltag er reduktion af calciumholdige fosfatbindere.
  
- 6.3c** Det er formentlig kun indiceret at anvende dialysevæske med meget lavt calcium ( $< 1,25$  mmol/l) ved svær hypercalcæmi (ioniseret calcium betydeligt højere end 1,30 mmol/l).

## Guideline 6 fortsat

### Plasma calcium og calcium-fosfat produktet

Hos patienter med kronisk nyresygdom (stadium 3 til 5)

- 6.4** Det samlede indtag af elementært calcium (både indtag af calcium med kosten og calcium baserede fosfatbindere) bør ikke overstige 2000 mg per dag. Se **Guideline 5**.
- 6.5** Produktet af ioniseret calcium og fosfat ( $\text{Ca}^{++} \times \text{P}$ ) bør holdes  $< 2,3 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ . Dette opnås bedst ved at holde plasma niveauerne af fosfat inden for målområdet. Se **Guideline 3, 4, og 5**.
- 6.6** Patienter, hvis plasma niveauer af ioniseret calcium ligger under den laveste normalgrænse for det aktuelle laboratorium ( $< 1,15 \text{ mmol/l}$ ) bør behandles for at øge plasma calcium niveauet hvis:
  - 6.6a** Der er kliniske symptomer på hypocalcæmi, herunder paræstesier, Chvostek's og Trousseau's tegn, bronkospasme, laryngospasme, tetani og/eller kramper, eller
  - 6.6b** Niveauet af plasma 'intakt' PTH ligger over målområdet for det aktuelle stadium af den kroniske nyresygdom. Se **Tabel 2 i Guideline 1**.
- 6.7** Behandlingen ved hypocalcæmi bør omfatte calcium salte, f. eks. calcium carbonat, og/eller perorale vitamin D steroler. Se **Guideline 8B**.

## Kommentarer til Guideline 6 fortsat

### Plasma calcium og calcium-fosfat produktet

Patienter med kronisk nyresygdom (stadium 3 til 5)

- 6.6** Symptomatisk hypocalcæmi såvel som asymptomatisk hypocalcæmi ved samtidigt forhøjet 'intakt' PTH udgør absolut indikation for behandling. Ved normalt eller lavt 'intakt' PTH kan de behandlende læger også ønske at behandle asymptomatisk hypocalcæmi (f.eks. med calciumtilskud), hvis denne er svær (ioniseret calcium < 1,0 mmol/l). Denne situation opstår hyppigst efter parathyreoidektomi.

Kan målene for calcium og  $\text{Ca}^{++}$  x P nås?

Med de nuværende terapeutiske muligheder udgør det en stor udfordring at nå de opstillede mål.

## Guideline 7

# Forebyggelse og behandling af vitamin D insufficiens og vitamin D mangel hos patienter med kronisk nyresygdom

### Patienter med kronisk nyresygdom (stadium 3 og 4)

- 7.1** Hvis plasma intakt PTH er over målområdet svarende til det aktuelle stadium af kronisk nyresvigt (**Tabel 2, Guideline 1**), bør plasma 25-hydroxyvitamin D måles ved første kontrol. Er værdien normal, bør målingen gentages én gang årligt.
- 7.2** Hvis plasma niveauet af 25-hydroxyvitamin D er  $< 75$  nmol/l, bør der påbegyndes tilskud med vitamin D (ergocalciferol – **Tabel 3**).
- 7.3** Efter påbegyndelse af vitamin D behandling bør følgende iagttages:
  - 7.3a** Behandlingen med ergocalciferol skal ske under hensyntagen til plasma calcium og fosfat.
  - 7.3b** Plasma niveauerne af ioniseret calcium og fosfat bør måles mindst hver 3. måned.
  - 7.3c** Hvis plasma niveauet af ioniseret calcium er over 1,30 mmol/l, skal behandling med ergocalciferol og al anden behandling med D vitamin præparater seponeres.
  - 7.3d** Hvis plasma fosfat er over 1,50 mmol/l, skal dosis af fosfatbinder øges, eller andre fosfatbindere tilføjes (se **Guideline 4 og 5**). Hvis hyperfosfatæmien består, skal behandlingen med vitamin D seponeres.
  - 7.3e** Når patienten ikke længere er i vitamin D underskud, bør der ordineres et vitamin D holdigt multivitamin præparat. Plasma niveauet af 25-hydroxyvitamin D bør måles én gang årligt, og måling af ioniseret calcium og fosfat bør fortsat ske hver tredje måned.

## Kommentarer til Guideline 7

# Forebyggelse og behandling af vitamin D insufficiens og vitamin D mangel hos patienter med kronisk nyresygdom

### Baggrund og rationale

25-hydroxyvitamin D insufficiens repræsenterer muligvis et overset aspekt af behandlingen af forstyrrelser i PTH og mineralomsætningen ved kronisk nyresygdom. Imidlertid viser flere undersøgelser, at lave niveauer af vitamin D er af betydning for udviklingen af renal osteodystrofi og sekundær hyperparathyreoidisme.

### Fysiologisk vitamin D tilførsel

#### Patienter med kronisk nyresygdom (stadium 3 og 4)

- 7.1** Det er vigtigt at måle plasma niveauet af 25-hydroxyvitamin D årligt, startende tidligt i forløbet af kronisk nyresygdom før PTH niveauet kommer over målmåttet. Undergrænsen for det 'normale' niveau af 25-hydroxyvitamin D hos uræmiske patienter er 75 nmol/l.
- 7.2** I Danmark anvendes cholecalciferol (vitamin D3) eller ergocalciferol (vitamin D2) som ikke-aktivt vitamin D tilskud i samme doseringer.
- 7.3e** Efter at patientens 25-hydroxyvitamin D niveauer er normaliserede, bør niveauet monitoreres og vedligeholdes. Man kan eventuelt vælge et lav-dosis vitamin D tilskud frem for et multivitamin præparat.

## Guideline 7 fortsat

### Forebyggelse og behandling af vitamin D insufficiens og vitamin D mangel hos patienter med kronisk nyresygdom

**Tablet 3.** Anbefalede tilskud ved vitamin D mangel/insufficiens hos patienter med kronisk nyresygdom i stadium 3 og 4

Plasma 25(OH) vitamin D nmol/l	Definition	Dosis af ergocalciferol (vitamin D <sub>2</sub> )*	Varighed i måneder	Kommentar
< 12	Svær vitamin D mangel	50.000 IU peroralt 1 gang om ugen i 12 uger, herefter 1 gang om måneden	6 måneder	Mål plasma 25(OH) vitamin D efter 6 måneder
		500.000 IU intramuskulært som enkelt dosis		
12 – 39	Mild vitamin D mangel	50.000 IU peroralt 1 gang om ugen i 4 uger, herefter 1 gang om måneden	6 måneder	Mål plasma 25(OH) vitamin D efter 6 måneder
40 – 75	Vitamin D insufficiens	50.000 IU peroralt 1 gang om måneden	6 måneder	

\* Se kommentar til guideline 7.2

#### Patienter med nyresvigt (stadium 5)

- 7.4** Behandling med et aktivt vitamin D sterol (alfacalcidol, calcitriol eller paricalcitol) bør iværksættes, hvis plasma niveauet af 'intakt' PTH er > 300 pg/ml (33,0 pmol/l). Se **Guideline 8B**.

## Kommentarer til Guideline 7

# Forebyggelse og behandling af vitamin D insufficiens og vitamin D mangel hos patienter med kronisk nyresygdom

### Patienter med nyresvigt (stadium 5)

**7.4** Denne anbefaling vedrørende behandling med aktivt vitamin D hører logisk hjemme under **Guideline 8**, og behandling med fosfatbindere bør også erindres. I Danmark har behandling med ikke-aktive vitamin D metabolitter fundet en vis plads også hos patienter med nyresvigt (stadium 5). Meningerne om dette er dog delte.

Husk at halveringstiden for cholecalciferol og ergocalciferol er meget lang (måneder), og at overbehandling med disse steroler derfor kan have langvarige effekter i modsætning til alfacalcidol eller calcitriol.

## Guideline 8

# Behandling med aktivt vitamin D hos patienter med kronisk nyresygdom

Denne guideline består af to dele: **Guideline 8A**, der omhandler behandling med aktive vitamin D steroler ved kronisk nyresygdom stadium 3 og 4, og **Guideline 8B**, der omhandler kronisk nyresvigt stadium 5.

## Guideline 8A

# Behandling med aktivt vitamin D hos patienter med kronisk nyresygdom i stadium 3 og 4

- 8A.1** Hos patienter med kronisk nyresygdom i stadium 3 og 4 er behandling med et aktivt vitamin D sterol (alfacalcidol eller calcitriol) indiceret, når plasma niveauet af 25-hydroxyvitamin D er  $> 75$  nmol/l og plasma niveauet af 'intakt' PTH er over målområdet for det aktuelle stadium af kronisk nyresygdom (se **Tabel 2**, **Guideline 1**). Startdoserne er anført i **Tabel 4**.
- 8A.1a** Behandling med et aktivt vitamin D sterol bør kun påbegyndes, hvis ioniseret calcium er  $< 1,25$  mmol/l og plasma fosfat er  $< 1,50$  mmol/l.
- 8A.1b** Vitamin D steroler bør ikke ordineres til patienter, hvis nyrefunktion er hastigt aftagende, eller patienter, der er non-compliance med hensyn til medicinindtag eller ambulante kontroller.
- 8A.2** Under behandling med vitamin D steroler bør plasma calcium og fosfat måles mindst én gang om måneden de første 3 måneder efter behandlingsstart og derefter hver 3. måned. Plasma PTH bør måles mindst hver 3. måned de første 6 måneder og herefter hver 3. måned.

## Kommentarer til Guideline 8A

### Behandling med aktivt vitamin D hos patienter med kronisk nyresygdom i stadium 3 og 4

#### Baggrund og rationale

Aktuelt udgør aktivt vitamin D den eneste behandlingsmulighed hos patienter med forhøjet PTH og velbehandlet plasma fosfat. Denne behandling er imidlertid ikke altid tilstrækkelig, og risikoen for hypercalcæmi og hyperfosfatæmi bør steds have in mente.

#### Behandling med aktivt vitamin D

- 8A.1** I Danmark er der aktuelt alene klinisk erfaring med alfacalcidol og calcitriol. Mere erfaring og mere omfattende kliniske studier med nyere vitamin D analoger er nødvendige, før disse kan anbefales frem for de traditionelle præparater. Desuden er ikke alle nyere vitamin D analoger indregistrerede aktuelt.
- 8A.1a** Danske nefrologer kan være indstillede på at acceptere lidt højere niveauer af calcium og fosfat for bedre at kunne holde PTH inden for målområdet.
- 8A.2** Calcitriol og andre vitamin D analoger kan inducere hypercalcæmi selv ved de lave doseringer anbefalet til patienter med kronisk nyresvigt i stadium 3 og 4 ( $\leq 0,5$   $\mu\text{g}$  per dag). Monitorering af calcium og fosfat niveauerne er derfor nødvendig, men kan udføres sjældnere hos patienter der får meget lave doser ( $\leq 0,25$   $\mu\text{g}$  per dag). Denne guideline er meget detaljeret hvad dette angår, men de behandelende læger bør erindre behovet for individuel behandling af patienterne.

## Guideline 8A fortsat

### Behandling med aktivt vitamin D hos patienter med kronisk nyresygdom i stadium 3 og 4

- 8A.3** Dosisjusteringer af behandlingen med aktive vitamin D steroler bør foretages som anført i det følgende:
- 8A.3a** Hvis plasma niveauet af 'intakt' PTH falder til under målområdet for det aktuelle stadium af kronisk nyresygdom (**Tablet 2, Guideline 1**) skal der pauseres med aktiv vitamin D behandling, indtil plasma niveauet af 'intakt' PTH stiger til over målområdet. Herefter skal behandlingen genoptages i halv dosering. Hvis der blev givet den laveste daglige dosis af det aktive vitamin D sterol, skal doseringen reduceres til hver anden dag.
- 8A.3b** Hvis ioniseret calcium stiger til  $> 1,30$  mmol/l, skal der pauseres med aktiv vitamin D behandling ind til ioniseret calcium igen er  $< 1,30$  mmol/l. Herefter skal behandlingen genoptages i halv dosering. Hvis der blev givet den laveste daglige dosis af det aktive vitamin D sterol, skal doseringen reduceres til hver anden dag.
- 8A.3c** Hvis plasma fosfat stiger til  $> 1,50$  mmol/l, skal der pauseres med aktiv vitamin D behandling. Der skal ordineres fosfatbindere eller dosis af disse skal øges, ind til plasma fosfat falder til  $\leq 1,50$  mmol/l. Herefter skal behandling med aktivt vitamin D sterol genoptages i oprindelig dosering.

**Tablet 4.** Anbefalede plasma niveauer af 'intakt' PTH, ioniseret calcium og fosfat ved påbegyndelse af behandling med perorale vitamin D steroler og startdoser hos patienter med kronisk nyresygdom i stadium 3 og 4.

Plasma PTH pg/ml [pmol/l]	Ca <sup>++</sup> mmol/l	Plasma fosfat mmol/l	Peroral Alfacalcidol Dosis	Peroral Calcitriol Dosis
70 [7,7] (Stadium 3) eller >110 [12,1] (Stadium 4)	$< 1,25$	$< 1,50$	0,25µg per dag	0,25µg per dag

## Kommentarer til Guideline 8A fortsat

### Behandling med aktivt vitamin D hos patienter med kronisk nyresygdom i stadium 3 og 4

- 8A.3c** For at reducere risikoen for stigende fosfat kan det være hensigtsmæssigt at genoptage vitamin D behandlingen i halv dosering efter at fosfat er blevet korrigeret.

## Guideline 8B

### Behandling med aktivt vitamin D hos patienter i dialyse (stadium 5)

- 8B.1** Patienter i hæmo- eller peritonealdialyse med plasma niveauer af 'intakt' PTH >300 pg/ml [33,0 pmol/l] bør behandles med et aktivt vitamin D sterol (f.eks. alfacalcidol, calcitriol, eller paricalcitol, se **Tabel 5**) for at sænke plasma PTH til målområdet 150 – 300 pg/ml [16,5 – 33,0 pmol/l].
- 8B.1a** Intermitterende, intravenøs dosering af alfacalcidol og calcitriol sænker plasma PTH mere effektivt end daglig peroral behandling.
- 8B.1b** Hos patienter med ioniseret calcium og/eller fosfat niveauer over målområdet (se henholdsvis **Guideline 3** og **6**) kan det være berettiget at forsøge behandling med nyere vitamin D analoger, f.eks. paricalcitol.
- 8B.2** Når behandling med vitamin D steroles påbegyndes eller dosis øges, bør plasma niveauerne af calcium og fosfat måles mindst hver 14. dag i 1 måned og herefter 1 gang om måneden. Plasma PTH bør måles 1 gang om måneden i mindst 3 måneder og herefter hver 3. måned når PTH er bragt inden for målområdet.
- 8B.3** Patienter i peritonealdialyse kan behandles med alfacalcidol (0,5 til 1,0 µg) givet peroralt 2 eller 3 gange om ugen. Alternativt kan der gives alfacalcidol peroralt dagligt i en lavere dosering (0,25 µg).
- 8B.4** Ved behandling af hæmo- og peritonealdialysepatienter med aktive vitamin D steroles bør der tages hensyn til ændringerne i plasma calcium, plasma fosfat og plasma PTH.

## Kommentarer til Guideline 8B

### Behandling med aktivt vitamin D hos patienter i dialyse (stadium 5)

#### Baggrund og rationale

Højdosis vitamin D ordineres hyppigt til patienter med kronisk nyresvigt stadium 5 for at regulere PTH. Desværre bevirker behandlingens indflydelse på plasma calcium og fosfat, at målområderne for calcium og fosfat kan være vanskelige at nå.

#### Behandling med aktivt vitamin D ved kronisk nyresvigt stadium 5

- 8B.1a** Både peroral puls behandling og intravenøs behandling med vitamin D er effektiv og acceptabel. I Danmark anvendes intravenøs behandling sjældnere end peroral behandling på grund af andre tilskudsregler end i USA.
- 8B.1b** Fordelene ved nyere vitamin D analoger sammenlignet med alfacalcidol må afklares i flere prospektive kliniske studier og ved mere klinisk erfaring.
- 8B.2** God fosfatkontrol er en forudsætning for påbegyndelse af højdosis vitamin D behandling. Disse Guidelines anbefaler måling af PTH hver 3. måned, når målområdet er nået. I Danmark måles PTH iblandt sjældnere, når først patienterne er velregulerede og stabile (f.eks. hver 4. til 6. måned).

## Guideline 8B fortsat

### Behandling med aktivt vitamin D hos patienter i dialyse (stadium 5)

**Tablet 5.** Anbefalede startdoser af vitamin D steroler ved forskellige plasma niveauer af 'intakt' PTH, ioniseret calcium, fosfat og  $\text{Ca}^{++} \times \text{P}$  produkt

Plasma PTH pg/ml [pmol/l]	$\text{Ca}^{++}$ mmol/l	Plasma P mmol/l	$\text{Ca}^{++} \times \text{P}$ produkt mmol <sup>2</sup> /l <sup>2</sup>	Dosis per HD Alfacalcidol eller Calcitriol	Dosis per HD Paricalcitol
300 -600 [33 - 66]	< 1,25	< 1,80	< 2,3	i.v.: 0,5 - 1,5 µg p.o.: 0,5 - 1,5 µg	Kun i.v.: 2,5 - 5,0 µg
600 - 1000 [66 - 110]	< 1,25	< 1,80	< 2,3	i.v.: 1,0 - 3,0 µg p.o.: 1 - 4 µg	Kun i.v.: 6,0 - 10 µg
> 1000 [110]	< 1,30	< 1,80	< 2,3	i.v.: 3,0 - 5,0 µg p.o.: 3 - 7 µg	Kun i.v.: 10 - 15 µg

HD: Hæmodialyse

I.V.: Intravenøst

P.O.: Peroralt

## Kommentarer til Guideline 8B fortsat

### Behandling med aktivt vitamin D hos patienter i dialyse (stadium 5)

#### Tabel 5

$\text{Ca}^{++} \times \text{P}$  produkt: Calcium-fosfatproduktet er her udtrykt som ioniseret Ca udtrykt i mmol/l gange fosfat udtrykt i mmol/l. Enheden er således  $\text{mmol}^2/\text{l}^2$ . Et  $\text{Ca}^{++} \times \text{P}$  produkt  $< 2,3 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$  svarer ca. til et Ca x P produkt på  $< 55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ , når calcium måles som albumin-korrigeret total calcium i mg/dL og fosfat måles i mg/dL, jf. K/DOQI guidelines (1).

## Guideline 9

### Dialysevæskens calcium koncentrationer

- 9.1** Calcium koncentrationen i dialysevæsken ved hæmo- og peritonealdialyse bør være 1,25 mmol/l.
- 9.2** Højere eller lavere calcium koncentrationer i dialysevæsken kan være indicerede hos udvalgte patienter.

## Kommentarer til Guideline 9

### Dialysevæskens calcium koncentrationer

#### Baggrund og rationale

Guideline 9 er meget kortfattet i forhold til den potentielle kompleksitet inden for dette felt. Den rette koncentration af calcium i dialysevæsken bestemmes af patientens calcium- og PTH status.

#### Om at vælge den rette calcium koncentration i dialysevæsken

- 9.1** Standard calcium koncentrationen i dialysevæsken på 1,25 mmol/l er fundet ved klinisk erfaring og er passende for flertallet af dialysepatienter. Patienter, der bliver dialyseret med denne dialysevæske kan have negativ calcium balance og bør sikres et tilstrækkeligt calcium indtag gennem føden og ved tilskud med medicinen. Det bemærkes, at der ikke findes én optimal calcium koncentration, og en passende dialysevæske må vælges i overensstemmelse med patientens individuelle behov. Eksempelvis kan den småtspisende ældre patient have gavn af calcium koncentration i dialysevæsken på 1,5 mmol/l eller 1,75 mmol/l.
- 9.2** De behandlende læger må sikre, at dialysevæske med lavt calcium anvendes på den korrekte indikation, det vil sige hypercalcæmi som følge af højt calciumindtag og ikke som følge af svær behandlingsresistent hyperparathyreoidisme.

## Guideline 10, 11 og 12

Arbejdsgruppen har fundet det hensigtsmæssigt at guidelines og tabeller har samme nummerering som K/DOQI guidelines, jf. **Forord**. Imidlertid er Guidelines 10, 11 og 12 ikke fundet af relevans for det daglige kliniske arbejde i Danmark og er derfor ikke behandlet her. Der henvises til K/DOQI guidelines (se ref. 1).

## Noter

## Guideline 13

### Behandling af renal osteodystrofi

Behandlingen af renal osteodystrofi afhænger af, hvilken specifik type, der er tale om. Derfor omfatter denne guideline 3 dele: **Guideline 13A** omhandler hyperparathyroid osteodystrofi og blandet renal osteodystrofi (high-turnover og mixed bone disease), **Guideline 13B** omhandler osteomalacisk osteodystrofi og **Guideline 13C** omhandler adynamisk osteodystrofi.

## Guideline 13A

### Hyperparathyroid og blandet renal osteodystrofi

- 13A.1** Patienter med kronisk nyresygdom (stadium 3 og 4), der har plasma niveauer af 'intakt' PTH > 70 pg/ml [7,7 pmol/l] (stadium 3) eller >100 pg/ml [11,0 pmol/l] (stadium 4) ved mere end 2 konsekutive målinger, bør instrueres i fosfatbegrænset kost. Hvis dette ikke er tilstrækkeligt til at sænke plasma PTH, bør der ordineres alfacalcidol eller calcitriol for at forebygge eller begrænse osteodystrofi.
- 13A.2** Patienter med kronisk nyresvigt (stadium 5), der har plasma niveauer af 'intakt' PTH >300 pg/ml [33,0 pmol/l] bør sættes i behandling med alfacalcidol eller calcitriol eller evt. en analog (paricalcitol) for at modvirke effekten på knoglerne af den forhøjede PTH aktivitet (d.v.s. high-turnover bone disease) og for at behandle mineraliseringsdefekten (se **Guideline 8B**).

## Kommentarer til Guideline 13A

### Hyperparathyroid og blandet renal osteodystrofi

#### Baggrund og rationale

Nyere studier med anvendelse af histomorfometri på knoglebiopsier viser, at en meget stor del af hæmodialysepatienterne frembyder hyperparathyroid osteodystrofi. Desuden synes incidensen af high-turnover bone disease at være stigende i nogle lande, hvor man har nedbragt ekspositionen for aluminium.

## Guideline 13B

### Osteomalaci

- 13B.1** Osteomalaci på grund af aluminium toksicitet bør forebygges hos dialysepatienter ved at holde aluminiumkoncentrationen i dialysevæsken  $< 10 \mu\text{g/l}$  og ved at undgå brugen af aluminiumholdige lægemidler (herunder sucralfat).
- 13B.2** Dette punkt refererer til **Guideline 11** og **12**. Arbejdsgruppen har derfor valgt at udelade det (se **Guideline 10, 11** og **12**).
- 13B.3** Osteomalaci på grund af vitamin D mangel eller fosfatmangel er sjælden. Den bør behandles med vitamin D tilførsel og/eller fosfattilskud.
- 13B.3a** Hvis osteomalaci på grund af vitamin D mangel ikke responderer på ergocalciferol eller cholecalciferol, særligt hos patienter med kronisk nyresvigt (stadium 5), kan der behandles med et aktivt vitamin D steroi (se Guideline 8B).
- 13B.3b** Dosis af fosfattilskud bør opjusteres, indtil plasma fosfat er normaliseret.

# Kommentarer til Guideline 13B

## Osteomalaci

### Baggrund og rationale

Incidensen af osteomalaci er faldet i takt med, at der er blevet bedre kontrol med de kronisk nyresyge patienters eksposition for aluminium.

### Osteomalaci

**13B.3** Se kommentarer vedrørende vitamin D mangel ([Guideline 7](#)).

## Guideline 13C

### Adynamisk osteodystrofi

- 13C.1** Adynamisk osteodystrofi ved kronisk nyresvigt stadium 5 (bedømt ved knoglebiopsi eller 'intakt' PTH < 100 pg/ml [11,0 pmol/l]) bør behandles ved at tillade plasma 'intakt' PTH at stige for at øge knogleomsætningen.
- 13C.1a** Dette kan opnås ved at nedsætte dosis af calciumholdige fosfatbindere og vitamin D eller ved helt at seponere disse præparater.

## Kommentarer til Guideline 13C

### Adynamisk osteodystrofi

#### Baggrund og rationale

Incidensen af adynamisk osteodystrofi er steget de seneste år, muligvis på grund af uhensigtsnæssig anvendelse af vitamin D og calciumholdige fosfatbindere. Udenlandske epidemiologiske studier viser, at prævalensen af adynamisk osteodystrofi hos patienter med kronisk nyresygdom stadium 4 og 5 varierer fra 22 % til 50 %. Danske prævalenser kendes ikke.

## Guideline 14

# Parathyreoidektomi hos patienter med kronisk nyresygdom

- 14.1** Parathyreoidektomi bør anbefales til patienter med svær hyperparathyroidisme (vedvarende plasma niveauer af 'intakt' PTH > 800 pg/ml [88,0 pmol/l]) og samtidig tilstedeværelse af hypercalcæmi og/eller hyperfosfatæmi, der ikke kan korrigeres med den medicinske behandling.
- 14.2** Effektiv kirurgisk behandling af svær hyperparathyroidisme kan opnås ved subtotal parathyreoidektomi eller total parathyreoidektomi med autotransplantation af parathyreoideavæv.
- 14.3** Hos patienter, der bliver parathyreoidektomerede, bør følgende iagttages:
- 14.3a** Ioniseret calcium bør måles hver 4. til 6. time de første 48 til 72 timer efter indgrebet og herefter to gange dagligt indtil niveauet er stabilt.
- 14.3b** Hvis ioniseret calcium falder til < 0,9 mmol/l, bør der startes infusion af calcium gluconat med en hastighed af 1 til 2 mg elementært calcium per kilo og time, justeret med henblik på at opretholde Ca<sup>++</sup> inden for normalområdet (1,15 – 1,36 mmol/l). En 10 ml ampul med 10 % calcium gluconat indeholder 90 mg elementært calcium.
- 14.3c** Der bør gradvist skrues ned for calcium infusionen når niveauet af ioniseret calcium når normalområdet og holder sig stabilt.
- 14.3d** Når patienten kan indtage peroral medicin, bør der gives calcium carbonat 1-2 g, 3 gange om dagen samt alfacalcidol eller calcitriol 2 µg per dag. Behandlingen bør justeres efter behov med henblik på at holde ioniseret calcium inden for normalområdet.
- 14.3e** Hvis patienten fik fosfatbindere forud for indgrebet, kan det være nødvendigt at reducere eller ophøre med denne behandling afhængig af niveauet af plasma fosfat.
- 14.4** Billeddiagnostiske undersøgelser af gll. parathyreoideae med <sup>99</sup>Tc-Sestamibi scanning, ultralyd, CT scanning eller MR scanning bør foretages før eventuel re-eksplorativ parathyreoideakirurgi.

## Kommentarer til Guideline 14

# Parathyreoidektomi hos patienter med kronisk nyresygdom

### Baggrund og rationale

Parathyreoidektomi er som behandling sidste udvej og repræsenterer således svigt af den medicinske behandling. Hyppigheden af parathyreoidektomi er forblevet relativt konstant i de seneste årtier.

### Parathyreoidektomi

- 14.1** Intensiv behandling med alfacalcidol eller calcitriol samt fosfatbindere bør om muligt forsøges i mindst 3 måneder for at vurdere effekten af medicinsk behandling, før parathyreoidektomi overvejes.
- 14.2** Total parathyreoidektomi uden autotransplantation anbefales ikke.
- 14.3b** Calcium gluconat kan gives enten som kontinuerlig infusion eller som bolusinfusion.

## Guideline 15

### Metabolisk acidose

- 15.1** Ved kronisk nyresygdom stadium 3, 4 og 5 bør plasma total CO<sub>2</sub> måles.
- 15.1a** Hyppigheden af disse målinger afhænger af stadiet af kronisk nyresygdom som anført i **Tabel 6**.
- 15.2** Patienternes plasma niveau af total CO<sub>2</sub> bør holdes på  $\geq 22$  mmol/l. Om nødvendigt skal der gives alkaliske salte for at nå målet.

**Tabel 6.** Hyppighed af måling af plasma total CO<sub>2</sub>

Stadium af kronisk nyresygdom	GFR (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Hyppighed af måling
3	30 – 59	Mindst hver 12. måned
4	15 – 29	Mindst hver 3. måned
5	< 15	Mindst hver 3. måned
	Dialyse	Mindst 1 gang om måneden

## Kommentarer til Guideline 15

### Metabolisk acidose

#### Baggrund og rationale

Metabolisk acidose kan bidrage til renal osteodystrofi hos patienter med kronisk nyresygdom.

#### Metabolisk acidose

- 15.2** Supplerende alkaliske kan gives i form af calcium karbonat eller, hvis dette ikke er tilstrækkeligt, natrium bikarbonat (Cave: Væskeretention og hypertension).

## Guideline 16

### Knoglesygdom efter nyretransplantation

- 16.1** Plasma calcium, fosfat, total CO<sub>2</sub> og plasma 'intakt' PTH bør monitoreres efter nyretransplantation.
- 16.1a** Hyppigheden af disse målinger afhænger af, hvor lang tid der er gået efter transplantationen, som vist i **Tabel 7**.
- 16.2** Den første uge efter nyretransplantation bør plasma fosfat måles dagligt. Recipienter, der udvikler vedvarende lave niveauer af plasma fosfat (< 0,80 mmol/l) bør behandles med fosfattilskud.
- 16.3** For at minimere tab af knoglemasse og udvikling af osteonekrose bør den immunosuppressive behandling justeres med henblik på at opnå den laveste effektive dosis af glukokortikoider.
- 16.4** Nyretransplanterede patienter bør have foretaget måling af BMD ved DEXA skanning for at vurdere tilstedeværelse eller udvikling af osteoporose.
- 16.4a** DEXA skanninger bør udføres på tidspunktet for transplantation samt 1 år og 2 år efter transplantationen.
- 16.4b** Hvis BMD T-score er ≤ -2 på tidspunktet for transplantation eller ved efterfølgende målinger, bør der overvejes behandling med parenterale aminosphosphonater.
- 16.5** Behandling af forstyrrelser i knogle og mineral omsætningen bestemmes af niveauet af nyrefunktion hos den transplanterede som anført i **Guidelines 1 til 15** vedrørende patienter med kronisk nyresygdom.

**Tabel 7. Hyppighed af målinger af calcium, fosfat, PTH og total CO<sub>2</sub> efter nyretransplantation**

Parameter	De første 3 måneder	Fra 3 måneder til 1 år
Calcium	Hver 14. dag	Hver måned
Fosfat	Hver 14. dag	Hver måned
PTH	Hver måned	Hver 3. måned
Total CO <sub>2</sub>	Hver 14. dag	Hver måned

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

## Kommentarer til Guideline 16

### Knoglesygdom efter nyretransplantation

#### Baggrund og rationale

Efter en nyretransplantation udvikler en del patienter hypercalcæmi bl.a. på grund af persisterende hyperparathyroidisme og hypofosfatæmi på grund af høj udskillelse af fosfat med urinen. Andre patienter udvikler hypomagnesiæmi og mange en post-transplantatorisk knoglesygdom, hvis patogenese stadigvæk diskuteres.

Større gode kliniske studier over profylakse og behandling af forstyrrelserne i mineral stofskiftet og af den post-transplantatoriske knoglesygdom findes aktuelt ikke. K/DOQI guidelines er således af begrænset værdi på dette område.

Arbejdsgruppen har derfor tilføjet egne aktuelle rekommandationer vedrørende profylakse og behandling af disse forstyrrelser til sidst i denne oversigt

#### Knoglesygdom efter nyretransplantation

- 16.1** Plasma calcium, fosfat, total CO<sub>2</sub> og 'intakt' PTH niveauer bør monitoreres før og efter nyretransplantation.
- 16.4** DEXA målinger foretages bedst på columna lumbalis og femur. Disse målinger kan være af stor værdi i monitorering af effekten af behandling.
- 16.4a** Det anbefales, at alle nyretransplanterede får foretaget DEXA skanning for at bestemme BMD før transplantation.
- 16.4b** Hos nyretransplanterede og patienter med kronisk nyresygdom er det mere hensigtsmæssigt at anvende Z-scores end T-scores til at bestemme og monitorere behandling. T-scores refererer ikke til en aldersmatchet mean BMD, derfor vil en score på – 2 sandsynligvis udelukke mange yngre patienter fra behandling. Derimod vil lige mange yngre og ældre patienter kunne få tilbudt behandling med bisphosphonater, hvis Z-scores anvendes, da denne beregning inddrager alder. En Z-score under – 1 kan anses for en passende indikation for behandling. I praksis taber flertallet af patienterne knoglemineral tæthed efter transplantation.

## Noter

## Arbejdsgruppens rekommandationer for profylakse og behandling af knoglesygdom efter nyretransplantation:

1. Alfacalcidol eller calcitriol 0,25 - 0,50 µg/ dag eller 600 enh. ergocalciferol/cholecalciferol dagligt.
2. Calcium indtag på ca. 1000 mg dagligt.
3. Persisterende sværere hyperparathyroidisme bør behandles som hos uræmiske patienter.
4. Andre årsager til hypercalcæmi, udover svær hyperparathyroidisme, bør behandles.
5. Persisterende hypofosfatæmi bør behandles, f.eks. med tabletter indeholdende kaliumdihydrogenfosfat 200 mg + dinatriumfosfatdihydrat 300 mg..
6. Persisterende hypomagnesiæmi bør behandles med depottabletter magnesiumhydroxid 360 mg (Mablet®)eller sjældnere med magnesium i.v.
7. Der bør anvendes lavest mulig dosis af steroider.
8. Evt. gonade- eller thyreoideainsufficiens bør behandles.
9. Bisphosphonat behandling kan overvejes i følgende situationer:
  - a. Ved svær osteopeni og frakturer hos patienter med stabil GFR > 50-60 ml/min.
  - b. Muligvis ved svær osteoporose.
  - c. Data vedrørende profylaktisk behandling er fortsat sparsomme.
10. Bisphosphonat behandling bør undgås i følgende situationer:
  - a. Ved GFR < 50 ml/min.
  - b. Hos patienter med persisterende sekundær eller tertiær hyperparathyroidisme.
  - c. Hos patienter med hypovitaminosis D.
  - d. Til præmenopausale kvinder.

# Addendum

## Calcimimetica

Calcimimetica er et nyt behandlingsprincip og et værdifuldt skridt i retning af mere optimal profylakse og behandling af sekundær hyperparathyroidisme og renal osteodystrofi. Calcimimetica er 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  $\text{Ca}^{++}$ . Således aktiveres CaR ved lavere ekstracellulær  $\text{Ca}^{++}$  koncentration og derved supprimeres PTH sekretionen mere ved behandling med calcimimetica end PTH sekretionen ellers ville være supprimeret ved den aktuelle  $\text{Ca}^{++}$  koncentration. Samtidig nedregulerer calcimimetica PTH genekspressionen og hæmmer parathyreoideacelle proliferationen. Cinacalcet er det calcimimeticum, der aktuelt er til rådighed med handelsnavnene Mimpara® og Sensipar® i henholdsvis Europa og USA. Cinacalcet har i adskillige kliniske undersøgelser vist sig at have en udtalt og hurtigt indsættende supprimerende effekt på PTH sekretionen hos hæmodialysepatienter med sekundær hyperparathyroidisme og endog hos patienter med sekundær hyperparathyroidisme, der er refraktær over for behandling med aktivt vitamin D.

Samtidig reducerer cinacalcet serum koncentrationerne af calcium og fosfat og nedsætter derved calcium-fosfat produktet. Denne virkning, hurtigt at nedsætte PTH sekretionen uden at inducere hypercalcæmi, udgør således en sikrere, men ikke nødvendigvis lettere behandlingsstrategi ved sekundær hyperparathyroidisme.

Calcimimetica kan anvendes alene eller i kombination med vitamin D analoger og fosfatbindere. Behandling med vitamin D resulterer 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 effekt på knoglerne.

Prisen er høj, og guidelines for behandling med calcimimetica foreligger endnu ikke. Arbejdsgruppen anbefaler aktuelt, at dialysepatienten primært behandles optimalt med fosfatbindere, **Guideline 5**, hvorefter det nøje overvejes, om patienten behandles bedst med vitamin D ifølge **Guideline 8B** eller bør påbegynde behandling med calcimimetica som et alternativ til parathyreoidektomi jf. **Guideline 14**. Dette anbefales specielt, hvor PTH ikke er tilstrækkeligt supprimeret og  $\text{Ca}^{++} > 1,25$  mmol/l eller calcium-fosfatproduktet overstiger det anbefalede jf. **Guideline 6**. Senere kan denne behandlingsstrategi eventuelt suppleres med aktivt vitamin D.



Trykningen af disse guidelines  
er venligst sponsoreret af:

**AMGEN**

genzyme

