

Klinične smernice za diagnozo, oceno, preprečevanje in zdravljenje kronične ledvične bolezni – mineralne in kostne bolezni (KLB-MKB) pri odraslih

Clinical guidelines for the diagnosis, assessment, prevention and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD) in adults

(povzeto po KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD) *Kidney Int* 76; suppl 113, August 2009)

Andrej Bren, Aljoša Kandus

Klinični oddelek za nefrologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

prof. dr. Andrej Bren, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, UKC Ljubljana
andrej.bren@kclj.si

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: 819–24

Prispelo: 12. okt. 2010,
Sprejeto: 21. okt. 2010

Sprejeto na Strokovnem kolegiju KO za nefrologijo
23. sept. 2010.

Zaradi eksponentne rasti medicinske literature je težko sproti slediti vsem področjem, zato so klinične smernice lahko dobrodošle in v pomoč.

Poklicna združenja po svetu so se odločila, da je potrebno oblikovati klinične smernice za bolnike s kronično ledvično boleznijo (KLB). Vse bolj se utrjuje mnenje, da je KLB mednarodni problem, saj prizadene 5–10 % svetovne populacije. Ko se delovanje ledvic poslabšuje, pride do napredujočih sprememb v ravnovesju mineralov z nenormalnostjo v serumski in tkivni koncentraciji fosfata, kalcija in sprememb ravni hormonov.

Priprava kakovostnih smernic zahteva veliko virov in znanja. V ta namen so leta 2003 ustanovili neodvisno, neprofitno organizacijo KDIGO (*angl.* Kidney Disease: Improving Global Outcome) z mednarodnim odborom direktorjev in s poslanstvom izboljšati oskrbo in izid bolezni pri bolnikih z ledvičnimi boleznimi povsod po svetu s pospeševanjem povezovanja, sodelovanja in z združevanjem pobud za razvoj in uporabo kliničnih smernic. KDIGO je opredelil KLB-MKB kot sistemsko motnjo presnove

mineralov in kosti zaradi KLB, ki se kaže s posamezno motnjo ali kombinacijo: z nenormalnostjo v presnovi kalcija, fosfata, PTH, vitamina D; z nenormalnostjo v obratu kosti, mineralizaciji, volumnu, linearni rasti ali moči; s kalcifikacijami v žilah ali mehkih tkivih. Definicija renalne osteodistrofije vključuje spremembo v morfologiji kosti pri bolnikih s KLB in je merilo skeletne komponente sistemske motnje KLB-MKB, ki jo kvantificiramo s histomorfometrijo kostne biopsije.

Mineralne in kostne motnje pri KLB (KLB-MKB) so področje intenzivnega zanimanja in nasprotij. KDIGO je tudi na tem področju vrsto let deloval intenzivno in povabil priznane strokovnjake k oblikovanju smernic. Povzetke in članke, pomembne za področje KLB in presnove mineralov, kostnih motenj in žilno/valvularnih kalcifikacij, so zajemali iz zbirke MEDLINE. Delovni skupini je v dveh letih uspelo pripraviti pregled dokazil in osnutke smernic. Odbor KDIGO je pregledal osnutek in pripravil končni dokument, ki je bil na razpolago za pregled in komentarje tudi javnosti.

Med pripravo smernic so razvijali tudi sistem ocenjevanja moči priporočil in kakovosti dokazil, ki so podpirala priporočila. Moč vsakega priporočila so ocenili z 1 ali 2, kar kaže na velikost zaupanja, da bi upoštevanje priporočil bilo bolj koristno kot škodljivo. Ocena 1 se nanaša na »priporočamo... bi«, kar velja za večino bolnikov. Ocena 2 se nanaša »predlagamo...mogoče«, kar pomeni, da so različne izbire lahko primerne za različne bolnike in da je predlagana razumna izbira. Vsaka trditev je tudi označena s stopnjo kakovosti dokaza: A (visoko zaupanje: da je pravo dejstvo blizu tistemu, ki je ocenjeno), B (zmerno: da je pravo dejstvo blizu tistemu, ki je ocenjeno, obstaja pa možnost, da je znatno različno), C (nizko: pravo dejstvo je lahko znatno drugačno od ocenjenega), D (zelo nizko: ocenjeno dejstvo je zelo negotovo in je pogosto daleč od resnice). Vključili so tudi nekaj trditev, ki niso bile podprte s sistematsko analizo dokazil in nimajo takšne ocene ter so osnovana na zdravi presoji.

Organizacija KDIGO se je prav tako potrudila, da bi se izognila konfliktov interesov.

Diagnoza KLB-MKB: biokemične nenormalnosti

Biokemične nenormalnosti so pogoste in so primarni pokazatelj pri diagnosticiranju in obravnavi KLB-MKB.

Priporočila:

- Priporočamo sledenje serumskih ravni kalcija, fosfata, PTH in aktivnosti alkalne fosfataze pri KLB stopnje 3 (1C).

Razumni intervali sledenja so (ni ocene stopnje moči priporočila in stopnje kakovosti dokazil):

- pri KLB stopnje 3: serumski kalcij in fosfat na 6–12 mesecev, PTH glede na osnovno raven in napredovanje KLB;
- pri KLB stopnje 4: serumski kalcij in fosfat na 3–6 mesecev; PTH na 6–12 mesecev;
- pri KLB stopnje 5, vključno s 5D: serumski kalcij in fosfat na 1–3 mesece; PTH na 3–6 mesecev;

- pri KLB 4–5D: aktivnost alkalne fosfataze na 12 mesecev ali pogosteje ob prisotnosti povečanega PTH.

Pri bolnikih s KLB, ki se zdravijo za KLB-MKB ali imajo prepoznane biokemijske nenormalnosti, je razumno, da povečamo pogostost meritev, da bi sledili trendom, učinkovitosti zdravljenja in stranskim učinkom (ni ocene stopnje):

- Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5D predlagamo meritev ravni 25(OH)D (kalcidiol) in ponovitve bazalnih vrednosti ter pri terapevtskih ukrepih (2C). Predlagamo, da se popravi pomanjkanje vitamina D tako kot pri splošni populaciji (2C).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5D priporočamo terapevtske odločitve bolj na osnovi trendov kot enkratnih laboratorijskih vrednostih, in sicer ob upoštevanju celotne ocene KLB-MKB (1C).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5D v klinični praksi raje predlagamo vrednotenje posamezne vrednosti serumskega kalcija in fosfata in ne njunega matematičnega produkta (CaxP) (2D).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5D priporočamo, da klinični laboratoriji poznajo klinike z metodami določanja, s spremembami metod določanja, z izvori vzorcev (serum, plazma) in s posebnostmi ravnanja, da bi bila mogoča ustrezna razlaga biokemijskih podatkov (1B).

Diagnoza KLB-MKB: kost

Kostna bolezen pri KLB se lahko kaže z zlomi (vključno z asimptomatskimi zlomi, vidnimi na rentgenskih posnetkih), s kostno bolečino, z deformacijami pri otrocih, z zmanjšano hitrostjo rasti in nenormalno višino. Zapleti zloma kolka so krvavitve, okužbe, izguba neodvisnosti in povečana umrljivost. Zlomi vretenc vodijo do izgube višine, zmanjšane pljučne funkcije, gastroezofagealnega refluksa in kronične oslabelosti. V kliničnih študijah kostne bolezni se opiramo na rezultate kostne gostote in kostne biopsije, pa tudi na biokemijske označevalce resorpcije in tvorbe kosti.

Pomembno je vedeti, da ima večina bolnikov s pomenopavzalno ali na leta vezano osteoporozo že zgodnjo stopnjo KLB (1 do

zgodnje 3). Bolniki z bolj napredovalo KLB (3–5D), pri kateri biokemijski označevalci že opredeljujejo KLB-MKB, imajo osteodistrofijo. Tako idiopatska osteoporoza kot osteodistrofija lahko vodita do povečane krhkosti kosti in zlomov kljub različnim patofiziološkim osnovam obeh bolezni. Kostna krhkost je posledica kombinacij nizke kostne vsebnosti mineralov in nenormalne kakovosti kosti. KLB-MKB lahko vodi do nenormalne kakovosti kosti celo v primeru normalne ali visoke vsebnosti mineralov v kosti. Zlati standard za diagnozo kostnih sestavin pri KLB-MKB je histološka analiza kostne biopsije. Osteoporozo tradicionalno diagnosticiramo kot bolezen z nizko mineralno kostno gostoto (MKG). Definicija »osteoporoze« pri odraslih je najustreznejša pri tistih bolnikih, ki imajo KLB stopnje 1–3; pri kasnejših stopnjah KLB bolnike z nizko MKG lahko opredelimo kot »KLB-MKB z nizko MKG«.

Priporočila:

- Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5D naredimo kostno biopsijo pri nepojasnjenih zlomih, stalni kostni bolečini, nepojasnjeni hiperkalcemiji, možna zastrupljenost z aluminijem in pred začetkom zdravljenja z bisfosfonati pri bolnikih s KLB-MKB (ni ocene stopnje).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5D in z razvidno KLB-MKB ne predlagamo rutinskega testiranja za MKG, ker ni napovednik tveganja zlomov kot pri splošni populaciji in ne napove tipa renalne osteodistrofije (2B).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5D predlagamo meritev PTH in aktivnosti kostno-specifične alkalne fosfataze, ker znatno povečane ali pomanjšane vrednosti napovedujejo osnoven kostni obrat (2B).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5D ne predlagamo rutinskih meritev označevalcev kostne sinteze in razpada kolagena (2C).

Diagnoza KLB-MKB: žilne kalcifikacije

Diagnoza KLB-MKB vključuje odkrivanje zunajkostnih kalcifikacij, vključno v arterijah, zaklopkah in miokardu. Prevalenca

kalcifikacij narašča z napredovanjem slabšanja delovanja ledvic in je večja kot v splošni populaciji. Srčno-žilne kalcifikacije so povezane s srčno-žilnimi dogodki in smrtjo ter so napovedni dejavnik tveganja. Vendar je še nekaj nejasnosti glede specifičnosti in občutljivosti različnih slikovnih testov za odkrivanje srčno-žilnih kalcifikacij. Ne vemo zagotovo, če sprememba napredovanja srčno-žilnih kalcifikacij vpliva na izid bolezni (odnos vzrok-učinek) pri različnih stopnjah KLB. Ni povsem jasnih, z dokazi podprtih, protokolov ali algoritmov za diagnostično ali terapevtsko strategijo, ki bi morala slediti odkritju pozitivnih kalcifikacijskih testov.

Priporočila:

- Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5D predlagamo stransko rentgensko sliko trebuha, da bi odkrili prisotnost ali odsotnost žilnih kalcifikacij, in ultrazvok srca, odkrili prisotnost ali odsotnost kalcifikacij zaklopk, kar je razumna alternativa CT (2C).
- Bolnike s KLB stopnje 3–5D in z žilno-valvularnimi kalcifikacijami obravnavamo, kot da imajo najvišje srčno-žilno tveganje (2A). To informacijo je razumno uporabiti pri obravnavi KLB-MKB (ni ocene stopnje).

Zdravljenje KLB-MKB s ciljem zmanjšati koncentracijo fosfatov in vzdrževati koncentracijo kalcija

Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5D je celotna bilanca fosfatov pozitivna. Strategija zdravljenja je popraviti motnjo z zmanjšanim vnosom fosfatov s hrano, zmanjšano absorpcijo fosfatov iz črevesja z uporabo vezalcev fosfatov, pri bolnikih s KLB stopnje 5D pa z bolj učinkovito dializo.

Priporočila:

- Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5 predlagamo vzdrževanje ravni serumskega fosfata v normalnem območju (2C). Pri bolnikih s KLB stopnje 5D predlagamo znižanje

zvečane ravni fosfata proti normalnemu območju (2C).

- Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5D predlagamo vzdrževanje serumske ravni kalcija v normalnem območju (2D).
- Pri bolnikih s KLB 5D predlagamo uporabo dializne raztopine s koncentracijo kalcija med 1,25 in 1,50 mmol/L (2,5 in 3,0 mEq/L).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5 (2D) in 5D (2B) predlagamo uporabo fosfatnih vezalcev za zdravljenje hiperfosfatemije. Pri izbiri vezalcev fosfatov upoštevamo stopnjo KLB, prisotnost drugih komponent KLB-MKB, zdravila, ki jih bolnik sicer jemlje, in profil neželenih učinkov (ni ocene stopnje).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5D in hiperfosfatemijo priporočamo omejitev odmerkov vezalcev fosfatov na osnovi kalcija in/ali odmerka kalcitriola ter analogov vitamina D pri stalni ali ponavljajoči se hiperkalcemiji (1B). Pri bolnikih s KLB 3–5D in hiperfosfatemijo predlagamo omejitev odmerkov vezalcev fosfatov na osnovi kalcija pri prisotnih arterijskih kalcifikacij (2C) in/ali adinamični kostni bolezni (2C) in/ali stalno nizki serumski vrednosti PTH (2C).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5D priporočamo, da se izogibajo dolgotrajni uporabi vezalcev fosfatov z aluminijem, pri bolnikih s KLB stopnje 5D z aluminijem onesnaženim dializnim raztopinam, da bi preprečili zastrupitev z aluminijem (1C).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5D pri obravnavi hiperfosfatemije predlagamo samo omejitev vnosa fosfatov ali pa v kombinaciji z drugim zdravljenjem (2D).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 5D pri zdravljenju stalne hiperfosfatemije predlagamo povečano odstranitev fosfatov z dializo (2C).

Zdravljenje nenormalne ravni PTH pri bolnikih s KLB-MKB

Bolniki s KLB in hiperparatiroidizmom (HPT) lahko razvijejo vse oblike nenormalnosti KLB-MKB. Učinki na kosteh se kažejo s povečanim kostnim obratom, ki je lahko povezan s fibrozo kostnega mozga in z ne-

normalno mineralizacijo v oblikah osteitis fibroza in mešana uremična osteodistrofija. Pri bolniku se kaže s kostnimi in z mišičnimi bolečinami, slabotnostjo, nestabilnostjo v pokončnem položaju in zlomi, medtem ko fibroza kostnega mozga lahko poslabša anemijo pri KLB. Hud HPT lahko vodi do srbenja, poslabšanja preostale ledvične funkcije zaradi hiperkalcemije, kalciflaksije, srčno-žilne bolezni, živčno-mišične motnje in smrt.

Priporočila:

- Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5, ki niso na dializi, optimalne ravni PTH ne poznamo. Vendar predlagamo, da pri najdbi intaktnega PTH (iPTH) nad zgornjo normalno mejo ocenimo hiperfosfatemijo, hipokalcemijo in pomanjkanje vitamina D (2C). Najdene nenormalnosti skušamo popraviti: zmanjšati vnos fosfatov s hrano in dajanje vezalcev fosfatov, kalcijevih nadomestkov in/ali nativnega vitamina D (ni ocene stopnje).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 3–5, ki niso na dializi, pri katerih PTH napredujoče narašča in ostane stalno nad zgornjo normalno mejo kljub popravilni dejavniki, predlagamo zdravljenje s kalcitriolom ali z analogi vitamina D (2C).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 5D predlagamo vzdrževanje iPTH v območju 2- do 9-krat nad zgornjo normalno mejo (2C). Znantne spremembe ravni PTH v katero koli smer v tem območju zahtevajo takojšnjo spremembo v zdravljenju, da se izognemo napredovanju ravni PTH zunaj navedenega območja (2C).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 5D in s povečano ali z vzpenjajočo se vrednostjo PTH predlagamo kalcitriol ali analoge vitamina D, kalcimimetiki, oz. kombinacijo kalcimimetikov in kalcitriola ali analogov vitamina D, da zmanjšamo PTH (2B).
- Razumno je, da se začetno zdravilo izbere za obravnavo povečane ravni PTH izbere glede na raven serumskega kalcija in fosfata ter glede na druge vidike KLB-MKB (ni ocene stopnje).

- Razumno je, da vse vezalce fosfatov prilagodimo uravnavanju PTH tako, da ne ogrozijo ravni fosfata in kalcija (ni ocene stopnje).
- Priporočamo, da pri bolnikih s hiperkalcemijo kalcitriol ali druge analoge vitamina D zmanjšamo ali ukinemo (1B);
- Predlagamo, da bolnikom s hiperfosfatemijo kalcitriol ali drugi analog vitamina D zmanjšamo ali ukinemo (2D).
- Predlagamo, da bolnikom s hipokalcemijo zmanjšamo jemanje kalcimimetikov ali jih ukinemo odvisno od stopnje, sočasnih zdravil, kliničnih znakov in simptomov (2D).
- Pri zmanjšanju ravni iPTH pod dvakratno zgornjo normalno mejo predlagamo zmanjšanje ali ukinitvev kalcitriola, analogov vitamina D in /ali kalcimimetikov (2C).
- Pri bolnikih KLB stopnje 3–5D s hudim HPT, ki ne odgovorijo na internistično/farmakološko zdravljenje, predlagamo paratiroidektomijo (2B).

Zdravljenje kosti z bisfosfonati in drugimi zdravili za osteoporozo

Priporočila:

- Pri bolnikih s KLB stopnje 1–2 z osteoporozo in/ali visokim tveganjem za zlome (merila WHO) priporočamo obravnavo kot za splošno populacijo (1A).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 3 s PTH v normalnem območju in osteoporozo in/ali visokim tveganjem za zlome (merila WHO) predlagamo zdravljenje kot pri splošni populaciji (2B).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 3 z biokemičnimi nenormalnostmi KLB-MKB in nizko MKG in/ali krhkimi zlomi predlagamo, da pri izbiri zdravljenja upoštevamo velikost in popravljivost biokemijskih nenormalnosti in napredovanje KLB z razmislekom o kostni biopsiji (2D).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 4–5D z biokemičnimi nenormalnostmi KLB-MKB in nizko MKG in/ali krhkimi zlomi predlagamo dodatne preiskave z biopsijo kosti

pred začetim zdravljenjem s protiresorptivnimi zdravili (2C).

Ocena in zdravljenje kostne bolezni po presaditvi ledvice

KLB-MKB je pogosta pri bolnikih s presajeno ledvico. Že prej obstoječa KLB-MKB lahko dodatno prizadene kost celo pri normalno delujočem presadku. Ob tem ima večina bolnikov z ledvičnom presadkom določeno stopnjo KLB in je tako lahko prisotna KLB-MKB. Specifično zdravljenje, kot so kortikosteroidi, lahko še dodatno prizadejejo kost.

Priporočila:

- V obdobju takoj po presaditvi priporočamo meritev ravni serumskega kalcija in fosfata vsaj 1x tedensko do ustalitve stanja (1B).

V obdobju po presaditvi je razumno slediti ravni serumskega kalcija, fosfata in PTH glede na prisotnost in velikost nenormalnosti ter hitrost razvoja KLB (ni ocene stopnje). Intervali razumnega sledenja so sledeči:

- pri KLB stopnje 1–3T serumski kalcij in fosfat na 6–12 mesecev, PTH enkrat in naprej v intervalih glede na osnovno vrednost in razvoj KLB;
- pri KLB 4T serumski kalcij in fosfat na 3–6 mesecev, PTH na 6–12 mesecev;
- pri KLB 5T serumski kalcij in fosfat na 1–3 mesece, PTH na 3–6 mesecev;
- pri KLB 3–5T meritev alkalne fosfataze enkrat na leto ali pogosteje ob povečani vrednosti PTH.

Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi KLB-MKB, ali pri bolnikih z biokemijskimi nenormalnostmi povečamo pogostost meritev za sledenje učinkovitosti in stranskih učinkov (ni ocene stopnje).

Te nenormalnosti obravnavamo enako kot pri bolnikih s KLB stopnje 3–5 (ni ocene stopnje).

- Pri bolnikih s KLB stopnje 1–5T predlagamo spremljanje ravni 25(OH)D (kalcidiol) ponovno pa glede na osnovne vrednosti in ukrepe (2C).
- Pri bolnikih s KLB stopnje 1–5T predlagamo popravo pomanjkanja in nezado-

- stnosti vitamina D s podobnimi priporočili kot pri splošni populaciji (2C).
- Pri bolnikih z ocenjeno glomerulno filtracijo več kot 30 ml/min/1,73 m² predlagamo meritev MKG prve tri mesece po presaditvi, če prejemajo kortikosteroide ali imajo dejavnike tveganja za osteoporozo, tako kot pri splošni populaciji (2D).
Pri bolnikih prvih 12 mesecev po presaditvi ledvice z ocenjeno glomerulno filtracijo (približno) več kot 30 ml/min/1,73 m² in nizko MKG razmislimo o zdravljenju z vitaminom D, s kalcitriolom/alfakalcidolom ali z bisfosfonati (2D).
 - Predlagamo, da na izbiro zdravljenja vpliva prisotnost KLB-MKB, ki se kaže z nenormalnimi ravnmi kalcija, fosfatov, PTH, alkalne fosfataze in 25(OH)D (2C).
 - Razmislimo o kostni biopsiji pri vodenju zdravljenja, posebno pred uporabo bisfosfonatov zaradi visoke incidence adinamične kostne bolezni (ni ocene stopnje).
Ni zadostnih podatkov glede vodenja zdravljenja po prvih 12 mesecih po presaditvi.
Pri bolnikih s KLB stopnje 4–5T ne predlagamo rutinskega testiranja za MKG, ker ne napoveduje tveganja za zlome kot pri splošni populaciji niti ne napoveduje tipa ledvične presaditvene kostne bolezni (2B).
Pri bolnikih s KLB 4–5T z znano nizko MKG predlagamo podobno obravnavo kot pri bolnikih s KLB stopnje 4–5, ki niso na dializi (2C).