

Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja

a renalis osteodystrophia (ROD) vizsgálatáról és kezeléséről

Készítette: a Reumatológiai Szakmai Kollégium, a MANET, a MOOT, a MRE

I. Alapvető megfontolások

A főbb ajánlások összefoglalása

Diagnosztika

1. Krónikus veselégtelenségben szenvedő betegeknél a vesefunkció ellenőrzésével egyidőben a szérum kalcium (Ca), anorganikus foszfát (P) és bicarbonát (HCO_3) szint ellenőrzése is szükséges. **(B)**
2. Krónikus veseelégtelen betegeknél 30-60 ml/min GFR tartományban évente, 30 ml/min GFR alatti vesefunkció esetén 3 havonta javasolt a intakt parathormon (iPTH) ellenőrzése **(D)**
3. Amennyiben a beteg a kalcium-, foszfát-, csontanyagcsere vagy a mellékpajzsmirigy működés zavarai miatt gyógyszeres kezelésben részesül, a kalcium, foszfát és az iPTH monitorozása ennél gyakrabban, 2-8 hetente is indokolt lehet. **(D)**
4. Dializált betegekben javasolt a szérum 25(OH) D_3 vitamin szint 6-12 havonkénti ellenőrzése a hypovitaminosis felismerése érdekében. Céltartomány 75-150 nmol/l (30-60 ng/ml). **(D)**
5. A ROD típusának diagnózisa csontbiopsziával javasolt, azoknál a betegeknél, akiknél:
 - a) atraumatikus csonttörés,
 - b) nem diagnosztikus iPTH 11-44 pmol/L (100-400 pg/ml) és kifejezett csonttünetek (fájdalom, csonttörés, emelkedett alkalikus foszfátáz, indokolatlan hypercalcaemia),
 - c) alumínium csontbetegség gyanúja áll fenn.
6. A csonttörési rizikó megállapítása érdekében a dializált betegeknél fél-egy évenként osteodensitometriás vizsgálat javasolt. **(D)**

Secundaer hyperparathyreosis, osteitis fibrosa, kevert osteodystrophia

1. D hypovitaminosis fennállása esetén 75 nmol/l (30 ng/ml) alatt natív D vitamin pótlás javasolt, heti 9-21000 egység dózisban. **(D)**
2. Amennyiben e terápia közben hypercalcaemia alakul ki, a D vitamin dózisát csökkenteni kell vagy adását fel kell függeszteni.
3. Amennyiben e terápia közben hyperphosphataemia alakul ki, diétás tanácsadás, a megfelelő P bevitel 26-35 mmol/nap (800-1100 mg/nap) hangsúlyozása mellett foszfátkötők adását kell megkezdeni, vagy az addig szedett foszfátkötő adagját emelni kell. **(D)**
4. Amennyiben a plazma iPTH 33 pmol/l (300 pg/ml)-nél magasabb, és a szérum Ca a normál tartományban van, akkor a mellékpajzsmirigy működés kontrollálása céljából calcimimetikumot vagy aktív D vitamint kell adni.
5. Hyperparathyreosis kezelése céljából az aktív D vitamin (calcitriol 1-alfa-calcidol, paricalcitol, stb.) készítmény alkalmazása alacsony ($\text{Ca} < 2,37$ mmol/l) kalcium szint esetén javasolt. Az aktív D vitamin javasolt adagja (calcitriol) 0,25-1 µg/nap per os lehetőleg este, lefekvés előtt, vagy 1-4 µg intravénásan hetente háromszor a dialízis kezelés után. Ha a szérum P szint $> 1,78$ mmol/l és/vagy a szérum Ca $> 2,37$ mmol/l az aktív D vitamin adását fel kell függeszteni, vagy a dózist csökkenteni kell. **(B)**
6. Calcimimetikum (cinacalcet) adása javasolt ha a plazma iPTH 33 pmol/l (300 pg/ml)-nél magasabb és a szérum kalcium szint 2,1 mmol/l felett van. Előnye a kezelésnek az aktív D vitaminokkal szemben az, hogy nem fokozza Ca és P szintet, csökkenti a CaxP szorzatot. A cinacalcet adagja napi 30-180 mg között változtatható. **(B)**
7. Aktív D vitamin kezelés megkezdését vagy a dóziszt váltást követően a szérum Ca, P kéthetenkénti, az iPTH havonkénti monitorozása indokolt 2-3 hónapig, mielőtt visszatérnénk a fenntartó monitorozásra.
8. Súlyos, tüneteket okozó szekunder hyperparathyreosis - iPTH > 88 pmol/l (800 pg/ml) - fennállása esetén ha a cinacalcet adása is hatástalan, megfontolandó a parathyreoidectomia. Ilyen esetek lehetnek: ha ismételt hypercalcaemia, súlyos csontfájdalmat, esetleg törést okozó osteitis fibrosa, kalcifilaxis vagy jelentős lágyrészmegsűrűsödés alakul ki. **(D)**

Hyperphosphatemia kezelése

1. A napi foszfátbevitel javasolt értéke 26-35 mmol (800-1100 mg). (B)
2. CKD 3 és 4 stádiumban a szérumban a foszfát céltartománya 0,87-1,49 mmol/l, CKD 5 stádiumban 1,13-1,78 mmol/l
3. A hyperphosphataemia kezelésére foszfátkötő (CaCO₃, Ca-acetát vagy sevelamer HCl) adása javasolt. (A)
4. A kalcium tartalmú foszfát kötők adagját úgy kell beállítani, hogy a szérumban a foszfát értéke a céltartományban legyen, és az alkalmazott kalcium adagja a napi 1,5-2 g-ot ne haladja meg (elemi Ca-ra számítva). Ez napi 4-5 g CaCO₃-nak felel meg. (D)
5. Kalcium tartalmú foszfát kötők adása nem javasolt hypercalcaemia esetén, vagy ha az iPTH két egymást követő mérése során 16,5 pmol/l (150 pg/ml) alatt van. (D)
6. Az aktív D vitamin kezelés mellett kialakult hyperphosphatemia esetén a D vitamin készítmény dózisát csökkenteni kell vagy el kell hagyni. Az aktív D vitamin helyett adott cinacalcet a SHPT gátlásán keresztül a kialakult hyperphosphataemiát csökkenti. (B)
7. Kivételes esetben átmenetileg magnézium és alumínium tartalmú készítmények is adhatók, a szérumban a Mg és Al szoros monitorozása mellett. E kezelés maximum 4 hétig tarthat, és ismétlése nem javasolt. (D)
8. Terápiarezisztens hyperphosphataemia esetén a dialízis kezelés intenzifikálásával (dializátor felszínének növelésével, a vérpumpa sebességének fokozásával, hemodiafiltráció alkalmazásával, vagy gyakoribb - heti 4-5-szöri - és/vagy hosszabb - 5-6 óra-kezelések) a szérumban a P normalizálható. (C)

A szérumban a kalcium (Ca) és a Ca x P szorzat céltartománya

1. A szérumban a kalcium (albuminra korrigált) koncentrációját a normál tartományban kell tartani, törekedve a hypercalcaemiás epizódok megelőzésére. (korrigált se Ca = mért se Ca + (0,02 x [40 - se alb]).
2. Hypercalcaemia kialakulása esetén javasolt:
 - a) a kalcium tartalmú foszfátkötők elhagyása,
 - b) hyperphosphataemia esetén sevelamer HCl alkalmazása,
 - c) az aktív D vitamin készítmény dózisának csökkentése vagy elhagyása,
 - d) HPT esetén az aktív D vitamin helyett cinacalcet adása, mivel a SHPT gátlásán keresztül csökkenti a kalcium szintet,
 - e) dializált betegeknél a dializátumban a kalcium tartalmának csökkentése (0,75-1,25 mmol/l) és szükséges a szérumban a kalcium szint szoros monitorozása.
3. Amennyiben a Ca x P szorzat értéke a javasolt értéket (4,44 mmol²/l² alatt) meghaladja, a dializátumban a kalcium koncentrációjának csökkentése mellett 33 pmol/l (300 ng/ml) plazma iPTH alatt sevelamer HCl adása javasolt, 33 pmol/l iPTH szint felett cinacalcet beállítása javasolt. (B)
4. Hypocalcaemia esetén, amennyiben a plazma iPTH 300 pg/ml felett van, a dializátumban a kalcium koncentrációjának emelése (1,75 mmol/l), kalcium sók és/vagy aktív D vitamin adása javasolt a szérumban a kalcium és a Ca x P szorzat szoros monitorozása mellett. (B)

A dializátumban a kalcium koncentrációja

1. Mind hemodializált, mind peritoneálisan dializált betegek esetében a dializátumban a kalcium javasolt koncentrációja 1,25-1,5 mmol/l.
2. Hypocalcaemia esetén ennél magasabb (1,75 mmol/l), hypercalcaemia esetén alacsonyabb (0,75-1,0) koncentrációjú oldat alkalmazása is szóba jön a szérumban a kalcium, P, a Ca x P szorzat és iPTH szoros monitorozása mellett.

Alumínium (Al) toxicitás

1. Dializált betegeknél a szérumban a kalcium szintet évente ellenőrizni kell.
2. Desferroxamin (DFO) teszt elvégzése (5 mg/kg a dialízis utolsó órájában infundálva, szérumban a kalcium szint a teszt előtt és 2 nap múlva - a következő dialízis előtt) szükséges, amennyiben
 - a) szérumban a kalcium szint emelkedett (60-200 µg/l),
 - b) alumínium toxicitás gyanúja,
 - c) parathyroidectomia előtt, amennyiben korábbi alumínium expozíció valószínű.
3. Pozitív DFO teszt (50 µg/l -nél nagyobb emelkedés a szérumban a kalcium szintben) esetén az alumínium forrásának felkutatása, a további expozíció megszüntetése, valamint DFO kezelés szükséges.

Osteomalacia

1. Az osteomalacia csontbiopsziával diagnosztizálható.
2. Amennyiben az osteomalacia alumínium toxicitás következménye, az ott leírtaknak megfelelően kell eljárni.
3. Amennyiben az osteomalacia hátterében D vitamin hiány áll, D₃ vitamin adása, vagy (különösen CKD 5 stádiumú betegek esetében) aktív D vitamin származék alkalmazása szükséges.

Adynamiás csontbetegség (ABD)

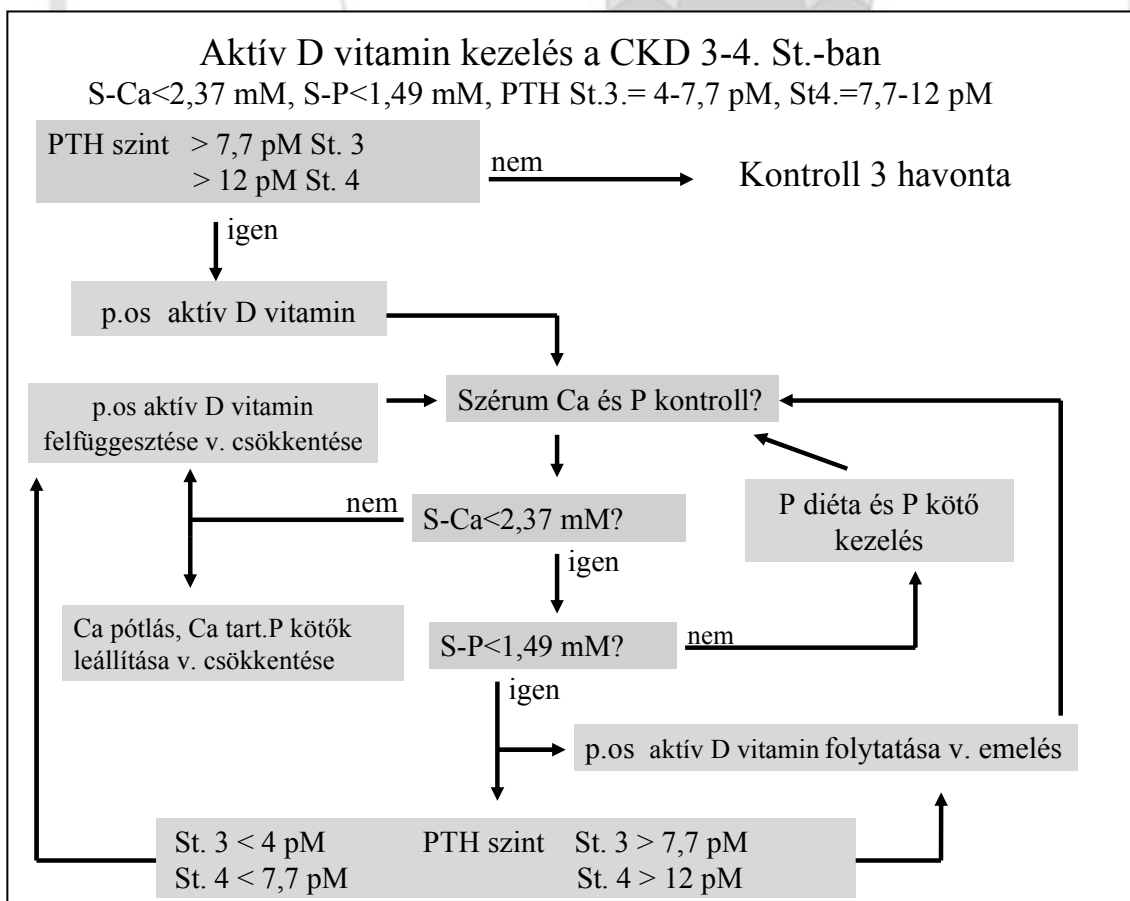
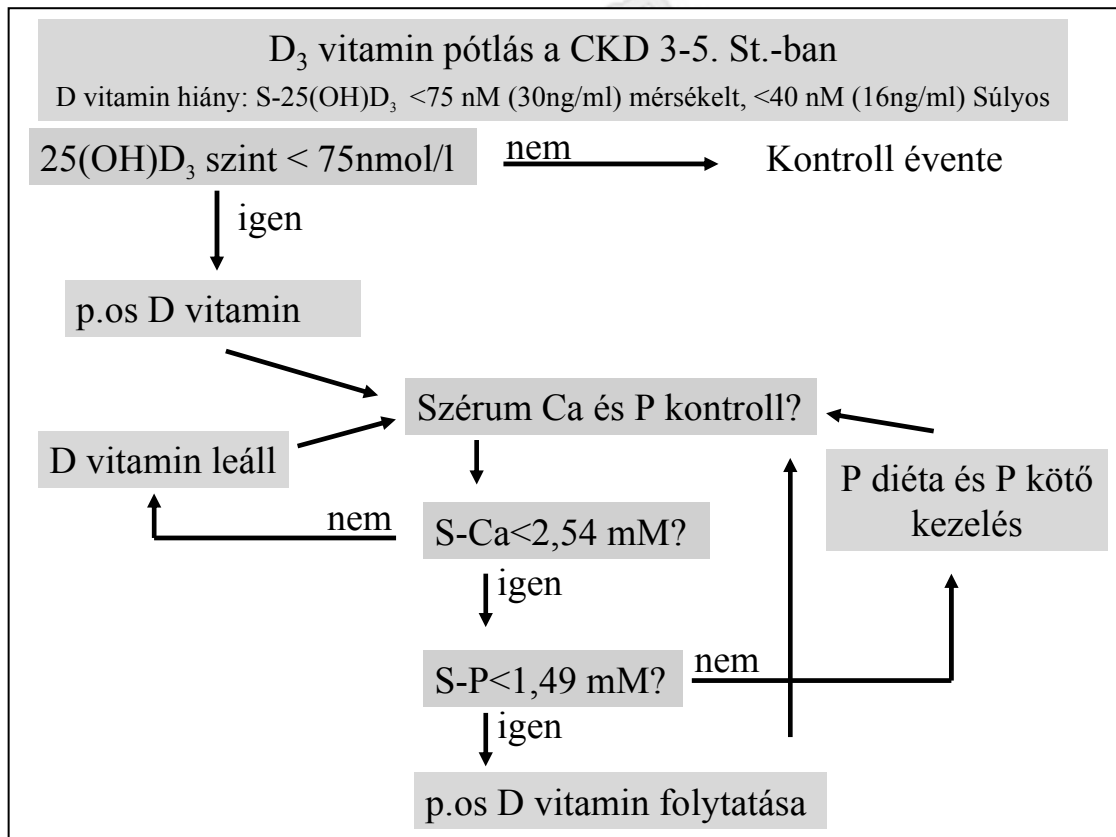
1. Adynamiás csontbetegség teljes bizonyossággal csak csontbiopsziával diagnosztizálható, ugyanakkor a konzekvensen alacsony plazma - iPTH <11 pmol/l (<100 pg/ml) - nagy valószínűséggel ABD-re utal.
2. Az ABD kezelésének célja, hogy a plazma iPTH a terápiás tartományba emelkedjék: 11-33 pmol/l (100-300 pg/ml).
3. Ennek eléréséhez az alkalmazott aktív D vitamin készítmény elhagyása, a kalcium tartalmú foszfátkötők adagjának csökkentése, vagy elhagyása szükséges. Szükség esetén sevelamer HCl adható foszfátkötőként.
4. Amennyiben a szérum Ca a normál tartomány felső harmadában van (2,4-2,6 mmol/l), a dializátum Ca koncentrációjának csökkentése megfontolandó a szérum Ca és az iPTH szoros monitorozása mellett.

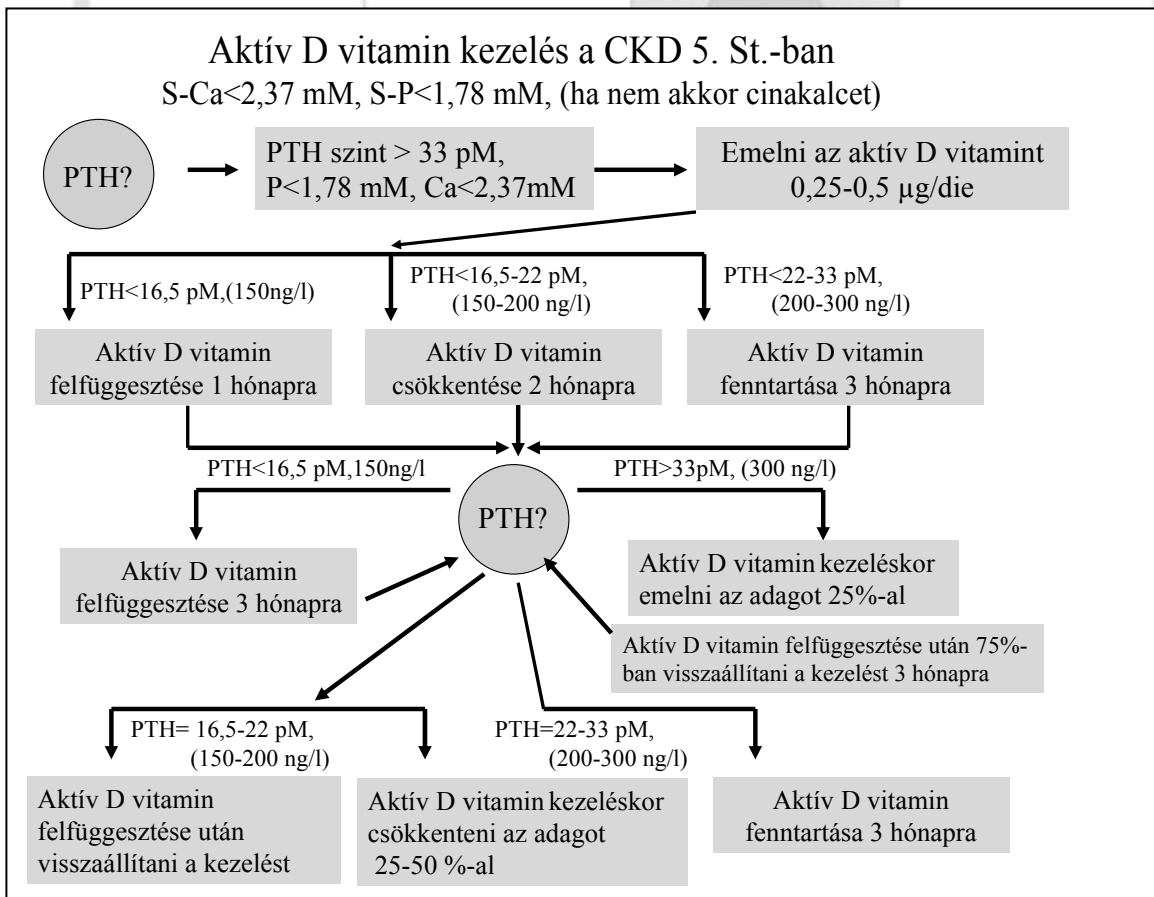
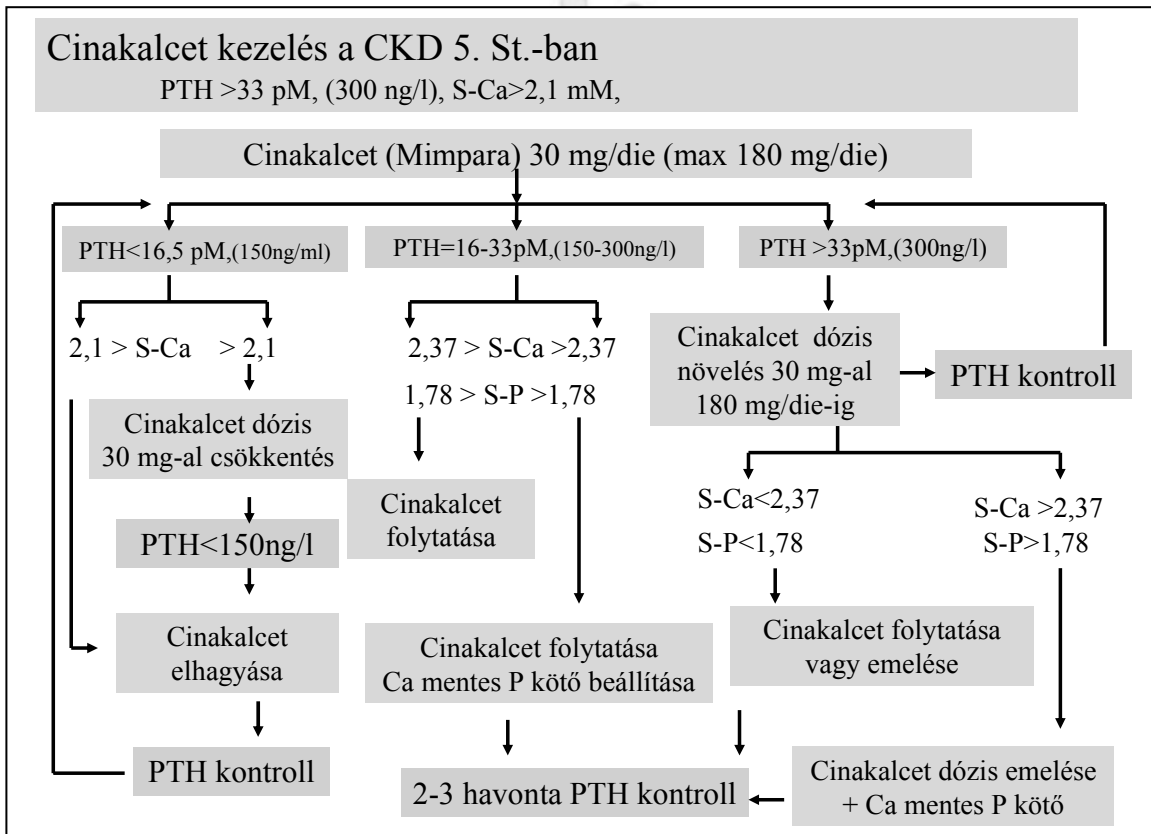
Parathyroidectomia

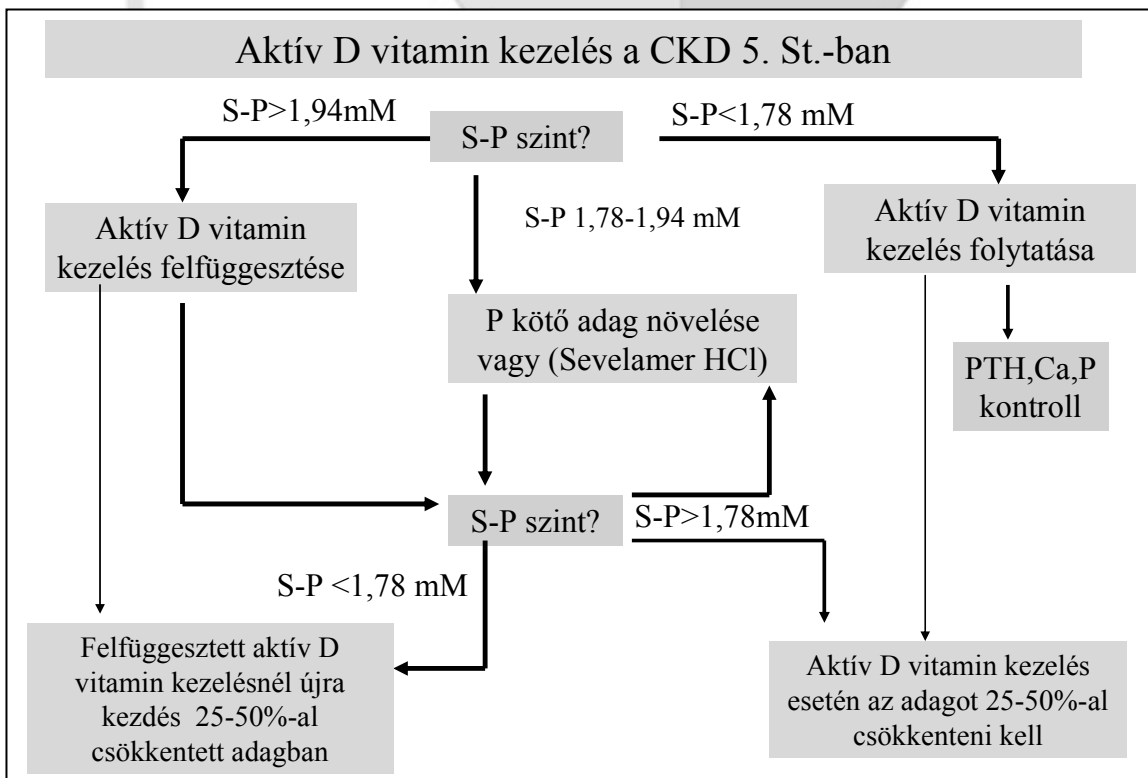
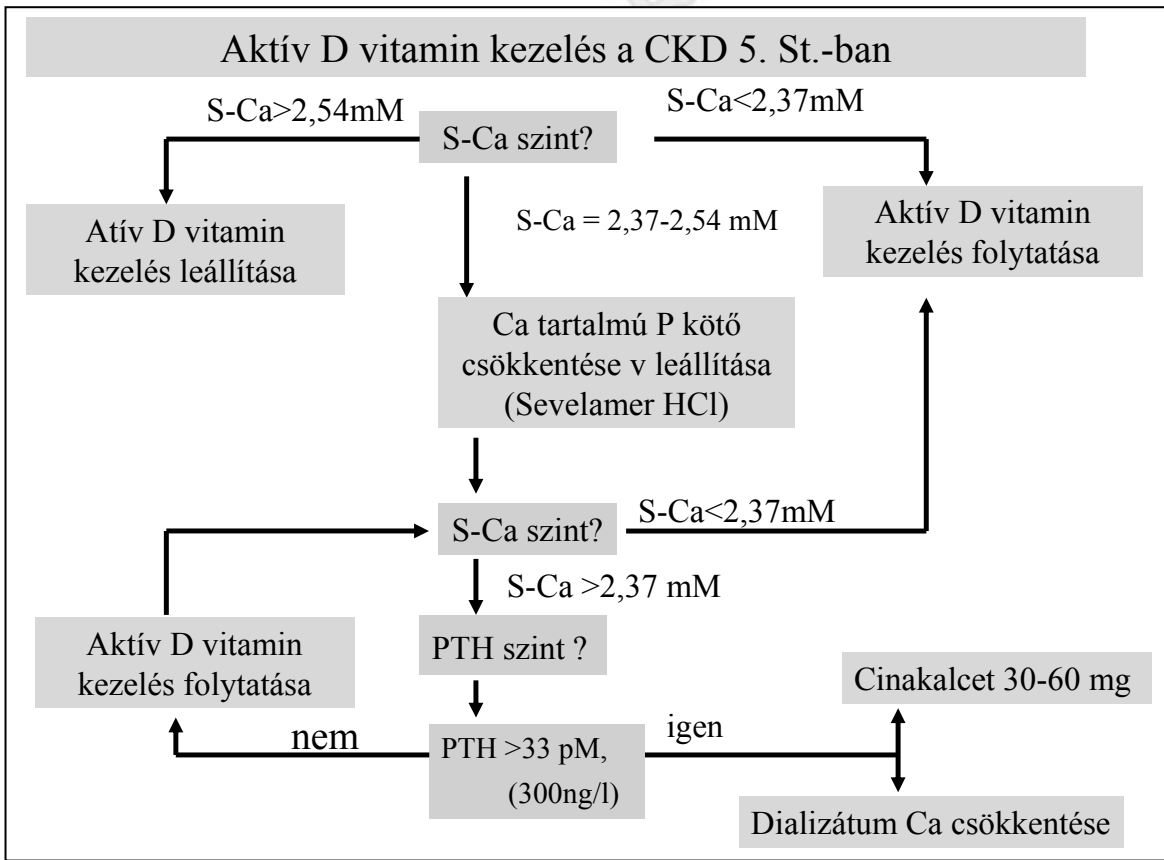
1. Súlyos, terápia rezisztens hyperparathyreosis - iPTH > 88 pmol/l (800 pg/ml) - esetén, amennyiben klinikai tünetek, hypercalcaemia és/vagy hyperphosphataemia társulnak hozzá, megfontolandó a parathyroidectomia.
 2. A subtotalis parathyroidectomia és a totalis parathyroidectomia autotransplantációval egyaránt hatékony módszer a SHPT sebészi kezelésére.
 3. Parathyroidectomia után a beteg szérum (ionizált vagy albuminra korigált) kalcium szintjének szoros monitorozása (2-3 napig 4-6 óránként) szükséges.
- Hypocalcaemia klinikai tünetei, vagy a normál tartomány alá csökkenő szérum kalcium szint esetén orális vagy parenterális kalcium pótlás és aktív D vitaminkészítmény adása szükséges.

KÖZLÖNY

§







1. A protokoll alkalmazási/érvényességi területe

1.1. A protokoll témájának pontos meghatározása, a témaválasztás indoklása

A krónikus veseelégtelenség (KVE) kialakulása egy fokozatosan progrediáló folyamat. A progresszió részét képezi a kalcium és csontanyagcsere zavar kialakulása, ezért a terápiás stratégiát a progresszió mértékének megfelelően kell kialakítani és a folyamatosan változó állapot alapján kell módosítani. Az elmúlt évek során kialakított nemzetközi konszenzus a renalis osteodystrophia (ROD) fogalmának a krónikus veseelégtelenség következtében kialakult csontbetegség állapotát tekinti, mely a csontok törékenységéhez, csonttörésekhez vezet és egyúttal az ásványianyagcsere zavarával és extraosseális meszesedéssel is jár. A renalis osteodystrophiával járó számos klinikai tünetet, biokémiai és képalkotó eljárással dokumentált elváltozást a korábbi gyakorlathoz képest egy szélesebb körű fogalomként, szindrómaként kell értelmezni, amit a „krónikus veseelégtelenségben kialakuló csont és ásványianyagcsere zavar”-ként lehet körülírni.

A renális osteodystrophia fogalmának bővülése, a korábbi terápiás stratégia megváltozása, valamint új hatékony gyógyszerek terápiás bevezetése a nemzetközi nephrológiai társaságot 2002-ben a Board of Directors of Kidney Disease megalapítására készítette, mely testület vezetésével nemzetközi konszenzus konferenciák keretében új diagnosztikus és terápiás protokoll került kidolgozásra. Az új protokoll elkészítését a fenti változások hazai bevezetése indokolja.

1.2. A protokoll célja és célcsoportja

A krónikus veseelégtelenségben kialakuló csont és ásványianyagcsere zavar kezelésének célja a szérum foszfát és kalcium szint normális határ értékein belül tartása úgy, hogy a csontátépülés üteme is normális maradjon annak érdekében, hogy elkerüljük a csontrendszeri szövődmények kialakulását és megelőzzük az extraosseális kalcifikációt.

A jelen szakmai protokollban foglaltak minden olyan betegre érvényesek, akinek vesefunkciója beszűkült, a glomerularis filtrációs rátája (GFR) 60 ml/per/1,73 m²-nél alacsonyabb. Jelen protokoll nem foglalkozik a vesetranszplantáción átesett, működő vesegrafttal élő betegek csont- és ásványianyagcserejének vizsgálatával és kezelésével. Bár e két terület között számos átfedés van, a transzplantált betegek sajátos problémái miatt indokolt, hogy az ő ellátásuk szabályai külön protokollban kerüljenek lefektetésre.

A protokollt alkalmazó orvosok köre magába foglalja a nephrologus, osteologus, rheumatologus, endokrinologus szakorvosokat valamint a vesebetegeket ellátó gyermekorvosokat.

1.3. A protokollok bevezetésének alapfeltétele

A protokoll bevezetésének legtöbb alapfeltétele teljesül, ugyanakkor néhány szempontra fontosnak tartjuk felhívni a figyelmet. A renalis osteodystrophia (ROD) a krónikus veseelégtelenség (KVE) szövődménye, s e komplex anyagcsere zavart csak az alapbetegség kontextusában lehet értelmezni és kell kezelni. Ezért elengedhetetlen, hogy e betegek ellátásának a nefrológus központi szereplője legyen. A ROD vizsgálatának és kezelésének komplex problémái miatt szükséges lehet a területen járatos endokrinológus, rheumatologus, vagy a ROD területén különös jártassággal rendelkező nefrológus véleményének konzílium formájában történő kikérése.

A ROD diagnosztikájához szükséges eljárások és módszerek a legtöbb esetben rendelkezésre állnak, ugyanakkor egyes esetekben szükséges csontbiopszia végzése, és a biopsziás minta hisztomorfometriai elemzése. Jelenleg Magyarországon csak igen kevés szakember rendelkezik a csontbiopszia végzéséhez szükséges gyakorlattal, és nincs olyan patológiai központ, ahol a csonthisztomorfometriai elemzés technikai és személyi feltételei rendelkezésre állnának. Ennek megváltoztatása, legalább egy, e technikában jártassággal rendelkező patológiai laboratórium kialakítása mindenképpen szükséges.

A ROD terápiája során alkalmazandó gyógyszeres és nem gyógyszeres eljárások legnagyobb része elérhető Magyarországon, ugyanakkor egyes készítmények (sevelamer HCl, cinacalcet) rendelkezési helyzete korlátozott. Mindenképpen fontosnak tartjuk, hogy a ROD kezelésében használt készítmények a betegség kezelésével speciálisan foglalkozó szakemberek által rendelkezésre álljanak.

2. Definíciók, rövidítések

A krónikus veseelégtelenségben (KVE) kialakuló csont és ásványianyagcsere zavar (CsÁZ) az angol irodalomban „chronic kidney disease mineral and bone disorder” (CKD-MBD) néven kerül közlésre.

A CKD-MBD (KVE-CsÁZ) néven újonnan bevezetett szindróma definíciója:

A krónikus vesebetegség következtében kialakult csont- és ásványi-anyagcsere szisztémás zavara, mely a következő tünetek valamelyikével vagy kombinációjával jár:

- kalcium, foszfát, iPTH vagy D vitamin metabolizmus eltérések,
- kóros csontátépülés, mineralizáció és növekedés valamint a csontok térfogat és szilárdság csökkenése,
- társuló cardiovascularis (CV) vagy más lágyrész meszesedés.

A jelenlegi orvosi gyakorlatban a krónikus veseelégtelenségben kialakuló csont és ásványianyag-csere zavart a „renális osteodystrophia” (ROD) néven jelöljük.

A ROD csontelváltozásainak különböző szövettani típusait a csontátépülés mértéke alapján lehet felosztani. A gyors csontátépüléssel járó formák (osteitis fibrosa (OF), enyhe hyperparathyreoid csontbetegség, kevert csontbetegség) közül a leggyakoribb az osteitis fibrosa, amely a szekunder hyperparathyreosis (SHPT) következménye.

A másik csoportra a lassú csontátépülés jellemző, az osteoblastok és osteoclastok számának jelentős csökkenésével, a csontanyagcsere nagymértékű lelassulásával. E csoportba az egyre ritkábban látható osteomalacia és az egyre gyakoribb adynamiás csontbetegség (ABD) tartozik. Az adynamiás csontbetegséggel általában abszolút vagy relatív hypoparathyreosis jár együtt.

A dialízishez társuló amyloidosist a beta-2-mikroglobulin progresszív felszaporodása, és a csontokban, az ízületek közelében történő depozíciója okozza.

ROD	renális osteodystrophia
GFR	glomeruláris filtrációs ráta
iPTH	intakt parathormon
Ca	kalcium
P	anorganikus foszfát
HCO ₃	bikarbonát
CKD	chronic kidney disease (krónikus veseelégtelenség)
Mg	magnézium
Al	alumínium
SHPT	szekunder hyperparathyreosis
DFO teszt	desferroxamin teszt
ABD	adynamiás csontbetegség
KVE	krónikus veseelégtelenség
CsÁZ	csont és ásványianyagcsere zavar
CKD-MBD	chronic kidney disease mineral and bone disorder
CV	kardiovaszkuláris
OF	osteitis fibrosa
CaSR	kalcium érzékelő receptor
VDR	vitamin D receptor
DEXA	dual-energy x-ray absorptiometry
CT	komputer tomográf
ALP	alkalikus foszfatáz
BAP	bone alkaline phosphatase (csontspecifikus alkalikus foszfatáz)
BMD	bone mineral density (csont ásvány sűrűség)
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MRI	magnetic resonance imaging
PTX	parathyreoidectomia
CAPD	continous ambulatory peritoneal dialysis (folyamatos ambuláns peritoneális dialízis)

3. A betegség leírása

3.1. Kiváltó tényezők, a hyperparathyreosis és a csontelváltozások kialakulása

A krónikus veseelégtelen betegek jelentős részében kialakuló SHPT számos tényező együtthatásának eredményeképp jön létre: foszfát retenció, calcitriol hiány, a pajzsmirigy sejtek csökkent kalcium érzékelő receptor (CaSR) és Vitamin D receptor (VDR) expressziója, valamint nő a csontszövet PTH-val szembeni rezisztenciája. A vesefunkció progresszív beszűkülése foszfát retencióhoz, a szérum foszfát szint kezdetben kismértékű, de patofiziológiai szempontból releváns emelkedéséhez vezet.

A P retenció közvetlenül szupprimálja a calcitriol szintézist, és a csökkent calcitriol szint fokozott PTH termeléshez vezet. A tartósan magas plazma iPTH szint fokozott csontátépüléssel járó csontbetegséghez, kifejezett csontvelő fibrózishoz, kóros szerkezetű osteoid képződéshez vezet, melyek az osteitis fibrosa legfontosabb jellemzői.

Elsősorban idős, diabetesben szenvedő betegekben a plazma iPTH értéke még a nem vesebeteg populáció értékeihez képest is alacsony. Az epidemiológiai vizsgálatok eredményei alapján ismert, hogy a normál vagy kissé emelkedett iPTH szint krónikus veseelégtelen betegekben nem elégséges a csontátépülés normál mértékének fenntartásához, ezért ezt az állapotot „relatív hypoparathyreosis”-nak nevezik, mely a csontátépülés csökkenésével jár. Az adynamiás csontbetegségben (ABD) szenvedő betegek átlagos iPTH szintje lényegesen alacsonyabb, mint az egyéb típusú csontbetegséget mutató betegtársaiké.

ROD következtében kialakuló csont törékenysége fokozódása több komponens eredőjeként jön létre:

1. a csontátépülés ütemének az urémia következtében kialakuló változása - ez a komponens legpontosabban csontbiopszia révén értékelhető,
2. csökkent csonttömeg (DEXA vagy kvantitatív CT segítségével mérhető),
3. a csont szerkezetének, minőségének a károsodása (ennek korai mérésére jelenleg nincs megbízható módszer, a súlyos állapotok azonban radiológiai vizsgálattal igazolhatóak).

Az idős emberek mellékpajzsmirigye feltehetően kevésbé képes a hypertrophiát illetve hyperplasiát kiváltó ingerekre reagálni, és ezáltal a mellékpajzsmirigy funkcionális tartaléka e betegekben csökkent. Mind a hyperglükémia, mind az inzulin hiány gátolja a mellékpajzsmirigy sejtek PTH szekrécióját. A hyperglükémiás betegek hypocalcaemiára adott PTH válasza is csökkent mértékű volt. Mindezek a tényezők részben magyarázatot nyújtanak arra a tényre, hogy a diabetes jelenléte gyakran társul alacsony iPTH szinttel és ABD-vel. A relatív hypoparathyreosis az alultápláltsággal is kapcsolatban állhat.

3.2. Kockázati tényezők

A fokozott csontátépüléssel járó ROD formák, illetve a SHPT kialakulásának leggyakoribb rizikótényezői a következők: hemodialysis, fiatalabb életkor, hosszú ideje fennálló veseelégtelenség, hyperphosphataemia.

Az adynamiás csontbetegség kockázati tényezői: idős kor, diabetes mellitus, peritonealis dialysis, alumínium tartalmú készítményekkel történt expozíció, kalcium tartalmú foszfátkötők vagy aktív D vitamin készítmények nagy adagban történő szedése, parathyroidectomia.

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekben a fokozott csontvesztés kockázati tényezői: idős kor, női nem, menopausa, SHPT, adynamiás csontbetegség, osteomalacia, alultápláltság.

3.3. Incidencia/Prevalencia/Morbiditás/Mortalitás Magyarországon

Jelenleg világszerte a vesepótló kezelésben (hemodialízis, peritoneális dialízis vagy transzplantáció) részesülők száma közel 2 millió. Magyarországon körülbelül 5000 ember részesül krónikus dialízis kezelésben, és mintegy 1700 ember él transzplantált vesével. A becslések szerint világszerte a népesség 3-5%-ánál áll fenn klinikailag számottevő krónikus veseelégtelenség (GFR 60 ml/perc alatt). Az előzőekben kifejtettek értelmében e betegek túlnyomó többségében kimutatható a csont- és ásványianyagcsere enyhébb vagy súlyosabb zavara.

Dializált betegek körében a ROD különböző típusainak prevalenciája lényegesen megváltozott az elmúlt két évtizedben. A kilencvenes évek elejétől az OF gyakorisága csökken, ma a betegek 30-50%-ában látható vagy feltételezhető. Hasonlóképpen csökkent az osteomalacia gyakorisága is, ez a kórforma a fejlett országokban nagyon ritka. Ezzel egyidejűleg egyre gyakrabban látható adynamiás csontbetegség (ABD), melynek gyakorisága biopsziás tanulmányokban 30-60% volt.

A veseelégtelen betegek csonttömegére vonatkozóan kevés nemzetközi tanulmány készült, eredményeik alapján a dializált betegek 20-60%-ában a betegek T score-ja -2,5-nél kisebb. Hazai adatok alapján a combnyakon mért csontsűrűség T score-ja a betegek kb 50%-a esetében -2,5 alatt volt, és ez az arány a radius esetében 38% volt.

3.4. Panaszok/Tünetek/Általános jellemzők

A renalis osteodystrophia (ROD) különböző formái sokáig tünetmentesek, azokra csak a laboratóriumi eltérésekből, esetleg csontbiopszia eredményéből következtethetünk. Amennyiben tünetek jelentkeznek, elsősorban csont- és izomfájdalmakkal, kifejezett izomgyengeséggel kell számolnunk, és ezek nagymértékben fokozzák a csonttörés kockázatát. Mindez súlyosan korlátozza a betegek mozgását, befolyásolja funkcionális státuszukat. Ezen túlmenően a kóros csontátépülés, a kalcium és foszfát anyagcsere, valamint a mellékpajzsmirigy működés zavarai kapcsolatban állnak a vesebetegek körében rendkívül gyakori cardiovascularis betegségekkel és a fokozott cardiovascularis mortalitással is.

A klinikai tünetek (csontfájdalom, arthralgia, izomgyengeség, törések) mind a gyors, mind a lassú csontátépüléssel járó formákban előfordulhatnak. A hyperphosphataemia miatt még normális vagy alacsony szérumszint mellett is magas lehet a Ca x P szorzat, ami *metasztatikus calcificatiót* okozhat a szervezet különböző részeiben. A laboratóriumi és radiológiai eltérések rendszerint megelőzik a panaszok jelentkezését. Periarthritis calcificans és inrupturák fokozhatják a járásnehezítettségét.

A csontfájdalom differenciáldiagnosztikája során különösen régóta dializált betegekben gondolnunk kell a dialízishez társuló amyloidosisra, melynek a „carpal tunnel” szindróma klinikai manifesztációja lehet. További tünetei a súlyos ízületi fájdalom, az ízületek megduzzadása, az ujjak hajlító inainak tenosynovitisé.

3.5. Patomechanizmus, érintett szervrendszer(ek)

A CKD kialakulása során a felsorolt számos tényező a mellékpajzsmirigyben folyamatosan fokozott PTH termelést tart fenn. Emellett kialakul a mellékpajzsmirigy sejtek hypertrophiája is, majd a tartós „túlstimuláció”, illetve a gátló hatások kiesése miatt a sejtek proliferálnak, és diffúz hyperplasia jön létre. A proliferáló sejtek monoclonalis sejtszöveteket alkotnak (nodularis hyperplasia), és e sejtszövetben csökkent a VDR és a CaSR expressziója, ami súlyos, refrakter hyperparathyreosishoz vezet, melyhez sokszor kifejezett hypercalcaemia és hyperphosphataemia társul. Ez az állapot a „tercier hyperparathyreosis”.

A SHPT súlyos csontbetegséghez és egyéb szervek károsodásához vezet. A tartósan magas iPTH szint krónikusan fokozott, és a csontképzéstől részben szétkapcsolt csontreszorpciót okoz, ami a csontok demineralizációját és a csontsűrűség csökkenését okozza. A fokozott csontátépüléssel járó csontbetegségben, osteitis fibrosában (OF) mind az osteoblastok mind az osteoclastok száma és aktivitása fokozott, és megnő a frissen képződött osteoid („woven bone”) mennyisége, és peritrabecularis fibrosis alakul ki.

A lassú csontátépüléssel járó csontbetegségekre jellemző az osteoblastok és osteoclastok számának jelentős csökkenése, a csontanyagcsere nagymértékű lelassulása. E csoportba az egyre ritkábban látható osteomalacia és az egyre gyakoribb adynamiás csontbetegség (ABD) tartozik.

Epidemiológiai vizsgálatok azt is felvetették, hogy a hyperphosphataemia mellett a krónikus vesebetegekben kialakuló pozitív kalcium egyensúly is hozzájárulhat a CV kalcifikáció kialakulásához és progressziójához. A pozitív Ca egyensúlyhoz, a relatív hypoparathyreosishoz, illetve az adynamiás csontbetegség kialakulásához a nagy adagú Ca tartalmú foszfátkötő adása, magas Ca koncentrációjú dializátum alkalmazása és az aktív D vitamin kezelés vezet. Kimutatták azt is, hogy az aktív D vitamin elősegíti az atheroscleroticus plakk meszesedését.

Krónikus veseelégtelen betegek körében a cardiovascularis (CV) morbiditás és mortalitás az átlagpopuláció körében megfigyelt rizikó sokszorososa. A különböző méretű arteriákban, a szívizomzatban és a szívbillentyűkön megfigyelhető CV kalcifikáció szintén sokkal gyakoribb és kiterjedtebb a vesebetegekben, mint a nem vesebeteg népességben. A SHPT szerepet játszik a myocardium fibrosis, cardiovascularis kalcifikáció és a renalis anaemia pathogenesisében is. Az is az utóbbi néhány év kutatásainak az eredménye, hogy kapcsolat mutatható ki a CV kalcifikáció és morbiditás, valamint a csont- és ásványianyagcsere CKD-ben megfigyelhető zavarai között.

A csont- és ásványianyagcsere zavarai feltehetően szerepet játszanak egy meglehetősen ritka, de igen súlyos urémiás szövődmény, a kalcifilaxis (más néven kalcifikáló uraemiás arteriolopathia) kialakulásában is. A kalcifilaxis patológiai alapja a kiserek (30-600 mikrométer átmérő) falának kalcifikációja, klinikailag a distalis területek ulceratioja, gangraenája, más esetekben a hasfál, comb bőrének és bőr alatti zsírszövetének necrosis formájában jelentkeznek. A kalcifilaxis prognózisa igen rossz, általában egy éven belül halálhoz vezet, legtöbbször infekciós szövődmények következtében. E súlyos állapot rizikótényezői közé tartozik a nő nem, obesitas és alacsony szérum albumin valamint a syncumar szedése. A közelmúltban közölt tanulmányok kapcsolatot igazoltak a hosszabb időn át tartósan magas szérum foszfát szint és a kalcifilaxis rizikója között.

II. Diagnózis

A ROD igen komplex klinikai entitások összefoglaló elnevezése, és jelenleg nincs olyan diagnosztikus módszer, amely e különböző entitások között egyértelműen különbséget tudna tenni, és nincs amely önmagában kellően specifikus és szenzitív volna a diagnózis felállításához a terápia megtervezéséhez, a prognózis meghatározásához. Ezért igen fontos, hogy a beteg csont- és ásványianyag státuszát folyamatosan az acidozis korrekcióját követően, több paraméter (szérum Ca, P, iPTH, ALP, Bicarbonát, képzőanyagok) rendszeres monitorozásával kövessük (2. táblázat), és az így nyert információ integrált értékelése révén határozzuk meg a klinikai teendőket.

1. Anamnézis

A veseelégtelenséghez vezető alapbetegség tisztázása fontos szempont, hiszen a diabetes jelenléte az ABD rizikófaktora. Amennyiben az alapbetegség gyulladós glomeruláris folyamat volt, és a beteg immunoszuppresszív kezelést, azaz szteroidot kapott, számolnunk kell azzal, hogy csontsűrűsége nagymértékben csökkent lehet. Hasonló jelentőségű a korábbi vesetranszplantáció. Fontos adat a veseelégtelenség fennállásának időtartama, hiszen a hosszú ideje fennálló veseelégtelenség a SHPT és az OF rizikófaktora. Fontos a jelenleg és a korábban szedett gyógyszerek feltérképezése, különös tekintettel az esetleges alumínium expozíció tisztázására, aktív D vitamin készítmények szedésére. Tisztázni kell a csontfájdalmak, izomgyengeség jelenlétét, az esetleges korábbi csonttörések tényét, azok körülményeit. Végül szintén fontos adat az esetleges korábbi parathyroidectomia ténye is.

2. Fizikális vizsgálatok

A perifériás érbetegségekre utaló hűvös alsó végtag, az alsó végtagi pulzus hiánya, esetlegesen alsó végtagi gangraena vascularis calcifikációk irányába terelheti a gyanút - bár ezek mind osteitis fibrosa, mind adynamiás csontbetegség esetén kialakulhatnak. Hasonlóképpen nem segít a ROD differenciáldiagnosztikájában a bőrnekrózisok jelenléte, de annak igen nagy a calcifilaxisra jellemző prognosztikai jelentősége. Végül a bőrön lévő excoriatiók utalhatnak a súlyos SHPT, illetve hyperphosphataemia következtében fennálló kifejezett pruritusra. Ma már igen ritkán látunk masszív lágyrészesedésre utaló kemény, calcifikált teriméket.

3. Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok

3.1. Laboratóriumi vizsgálatok

A szérum Ca (ionizált vagy korrigált), P, magnézium, bikarbonát, iPTH és ALP rendszeres monitorozása, a 25(OH)D₃ meghatározás és a Ca x P szorzat kiszámítása szintén elengedhetetlen része a krónikus veseelégtelen betegek gondozásának. A betegek kezelése során irányadó céltartományokat a 2. táblázatban adjuk meg.

A plazma iPTH rendszeres monitorozása: stabil csontanyagcsere, a céltartományban, vagy annak közelében lévő paraméterek esetén az iPTH vizsgálat 3 havonként javasolt. Amennyiben az értékek jelentősebb mértékben eltérnek a céltartománytól, és/vagy a terápiában számottevő módosítások történtek, indokolt az iPTH 2-4 hetenkénti monitorozása.

Bár a plazma iPTH szint általánosságban jól korrelál a csontátépülés mértékével, van egy meglehetősen széles „szürke zóna”, amelyben a plazma iPTH diagnosztikus értéke csekély. CKD5 stádiumú (dializált) betegekben a normál tartományba eső, vagy 100 pg/ml alatti iPTH értékek nagy valószínűséggel lassú csontátépülést, adynamiás csontbetegséget jeleznek. Másfelől a 44-55 pmol/l (400-500 pg/ml) szint feletti értékek meglehetősen megbízhatóan jelzik a ROD fokozott csontátépüléssel járó formáit. A két érték között - 11-44 pmol/l (100-400 pg/ml) - azonban a iPTH szint és a csontátépülés üteme között igen rossz a korreláció, a plazma iPTH diagnosztikus értéke e tartományban csekély.

A plazma iPTH szint értékelésekor figyelembe kell vennünk a vesefunkció károsodás mértékét. Az előzőekben mondottak CKD 5 stádiumú, azaz dializált betegekre érvényesek. A CKD 3 stádiumú betegek (GFR 30-60 ml/min) esetében az optimális iPTH érték a normál tartomány felső határa körül van - 4-7,7 pmol/l (40-70 pg/ml) -, míg CKD 4 stádium (GFR 15-30 ml/min) esetén 7,7-12 pmol/l (70-110 pg/ml).

25(OH)D₃ szint

Krónikus vesebetegekben gyakran kimutatható a D hypovitaminosis (alacsony szérum 25(OH)D₃ szint), és egyre több adat utal arra, hogy a D vitamin hiány szerepet játszhat a renalis osteodystrophia kialakulásában. Ezért a krónikus veseelégtelen betegekben 6 havonként ellenőrizni kell a D vitamin ellátottságot a 25(OH)D₃ szint meghatározásával.

Csontmarkerek

Az elmúlt években számos vizsgálatban elemezték csontanyagcsere szérum markereit a ROD diagnosztikájában való potenciális alkalmazásuk szempontjából. Jelen ismereteink szerint e markerek általában kevésbé specifikus képet adnak a csont állapotról, mint a plazma iPTH. E módszerek esetében nem rendelkezünk a módszert jellemző, a vesebetegekre értelmezhető specificitás és szenzitivitás, illetve prediktív értékekkel. Ez alól kivételnek tűnik a csontspecifikus AP (BAP), mely az iPTH értékekhez hasonló pontossággal tükrözi a csontátépülés ütemét, és a két marker együttes alkalmazása több vizsgálat eredményei szerint javíthatja a ROD diagnosztikáját. A BAP különösen az ABD felismerését segítheti.

Alumínium szint

A már említett K/DOQI irányelvek azt javasolják, hogy dializált betegekben évente ellenőrizni kell a szérum alumínium szintet. CKD 4. és 5. stádiumában (30 ml/perc GFR alatt) már kis mennyiségben elfogyasztott alumínium is akkumulálódhat, súlyos toxicitást (dementia, görcsök, microcitra anaemia, alumínium csontbetegség) okozva. Azon betegek körében, akik alumínium tartalmú gyógyszert szednek, a szérum alumínium 3 havonta ellenőrizendő. Amennyiben a szérum alumínium szintje 60-200 µg/L között van, desferrioxamin teszt végzése szükséges.

3.2. Képalkotó vizsgálatok

A **ROD radiológiai jelei** a kéz összehasonlító radiológiai felvételén jól vizsgálhatók, melyek rendkívül sokfélék, és elsősorban a szekunder hyperparathyreosis csontokon kialakuló következményeinek tekinthetők. Leggyakoribb eltérések a diffúz osteopenia, cysták (izületek közelében), sclerosis (gerinc: „rugger yersey spine”), subperiostealis reszorpció, foltos porosis (koponya: „salt-pepper”), acroosteolysis (clavicula, körömpercek), erosiv arthritis, és a már részletesen ismertetett metastatikus calcificatio (szív, tüdő, vese, erek). Ezek az eltérések azonban (a vascularis calcificatio kivételével) ma már meglehetősen ritkák.

A dialízishez társuló amyloidosis radiológiai képét subchondralis cysták jellemzik, melyek gyakran szimmetrikusak, és a betegség progressziójával méretük nő.

A képalkotó vizsgálatok közül hasznos a kezek összehasonlító röntgen felvétele, melyen a subperiostealis reszorpció már viszonylag korán dokumentálható.

A nagyerek calcifikációját detektálhatjuk a natív hasi felvétellel, vagy az alsó végtagokról készült röntgen felvétellel.

A kardiovaszkuláris calcifikáció kvantifikálására az elektron-sugár CT-t alkalmazhatók.

A **csontsűrűség** rendszeres, fél-egy évente végzett mérése e betegcsoportban is szükséges a betegek csont-státuszának komplex követéséhez. A BMD mérésére alkalmazott módszerek (DEXA, kvantitatív CT, csont ultrahang) nem adnak információt a csontátépülés uraemiával kapcsolatos zavarairól, és részben ennek köszönhető, hogy a BMD és a törési kockázat közötti kapcsolat krónikus vesebetegekben nem egyértelmű. Éppen ezért a megfelelő terápiás terv kialakítása elsősorban a ROD típusának figyelembevételével történik, és ehhez járulékos információt adhat a BMD mérése.

Különösen problematikus a BMD mérése a gerincoszlopon krónikus veseelégtelen betegekben, mivel az igen gyakori és általában súlyos aorta meszesedés zavarja a mérést e lokalizációban. Ezért a veseelégtelen betegekben elsősorban a radius vagy a combnyak területén végzett DEXA mérések adnak hasznos információt.

Vannak olyan adatok, amelyek arra utalnak, hogy a csontultrahang (QUS) által mért paraméterek a DEXA mérésekhez képest további, a csont minőségére vonatkozó információkat hordoznak, ezek klinikai jelentősége azonban még vizsgálat alatt áll.

A **kvantitatív CT (qCT)** néhány tekintetben többletinformációt nyújthat a vesebetegek csontstátuszának felmérésében. E módszerrel kiküszöbölhető a csontközeli képletek (pl. erek) zavaró hatása a gerincoszlopon végzett mérések során. A qCT lehetőséget nyújt továbbá corticalis és a trabecularis csont külön értékelésére, aminek vesebetegekben kiemelt jelentősége lehet, ugyanis például SHPT fennállása esetén a trabecularis állományban sclerosis és fokozott BMD látható, míg corticalis csont esetében jelentősen csökken a csontsűrűség.

A mellékpajzsmirigyek képalkotó vizsgálata (**ultrahang** - esetleg color Dopplerrel kiegészítve, szcintigráfia, CT vagy MRI) információt adhat a mirigyek lokalizációjáról, ami parathyroidectomia előtt lehet szükséges. A jelen ismeretek alapján az 1 cm-nél nagyobb átmérőjű vagy 0,5 ml-nél nagyobb térfogatú mirigyek a hagyományosan alkalmazott (kalcium agonistát még nem tartalmazó) terápiára általában rezisztensek.

3.3. Csontbiopszia

A klasszikus értelemben vett ROD egyes formáinak egyértelmű elkülönítése, definitív diagnózisa csak csontbiopszia révén lehetséges. A kérdéskörrel foglalkozó szakemberek egyöntetű álláspontja, hogy a ROD-dal foglalkozó klinikai vizsgálatokban elengedhetetlen a csontbiopszia alkalmazása. A mindennapi klinikai gyakorlatban ugyanakkor számos ok miatt nem várható, hogy az eljárás a jelenleginél sokkal szélesebb körben elterjedjen.

A csontbiopszia a következő esetekben indikált CKD 5 stádiumú (azaz dializált) betegek esetében:

1. minimális trauma hatására, vagy trauma nélkül bekövetkező csonttörések,
2. súlyos csontfájdalom, visszatérő hypercalcaemia, nagymértékben emelkedett alkalikus foszfatáz esetén, ha a plazma iPTH 11- 55 pmol/l (100-500 pg/ml) között van,
3. alumínium csontbetegség gyanúja.

Hasonlóképpen megfontolandó a csontbiopszia elvégzése parathyroidectomia előtt, amennyiben felmerül korábbi alumínium expozíció gyanúja.

III. Kezelés

A ROD jelen terápiás stratégiája azt célozza, hogy a megfelelő étrendi változtatások, kellő adagban alkalmazott kalcium tartalmú (max. napi 1,5 g elemi kalcium) és kalcium mentes foszfátkötők adagolása, aktív D vitamin származékok és Calcimimetikum alkalmazása révén a szérum Ca és P a kívánatos normál tartományban legyen, a Ca x P szorzat ne haladja meg a 4,44 mmol²/L² értéket, és a plazma iPTH szint 16,5-33 pmol/l (150 és 300 pg/ml) között maradjon (2. táblázat). Ehhez a következő terápiás lehetőségek állnak rendelkezésünkre:

1. Dialízis kezelés optimalizálása
2. Foszfát bevitel csökkentése
3. Foszfátkötők adása, orális kalcium pótlás
4. D vitamin és aktív D vitamin metabolit kezelés
5. Calcimimetikum alkalmazása
6. Parathyroidectomia

1. Gyógyszeres kezelés

1.1. A metabolikus acidosis korrekciója

CKD 3-4-5 stádiumban, a dialízis kezelésben nem részesülő betegek körében gyakori a metabolikus acidosis, amely hozzájárul a csontbetegség kialakulásához. E metabolikus acidosis monitorozása és szükség szerint NaHCO₃-mal történő kezelése (500-1000 mg naponta háromszor) a krónikus vesebetegek gondozása során szükséges.

1.2. Foszfátkötők adása , orális kalcium pótlás

CKD 3-4-5 stádiumban hypokalcaemia esetén szóba jön orális kalcium pótlás. Erre a foszfátkötőként is használatos CaCO₃ és kalcium acetát mellett kalcium citrát is alkalmazható, amennyiben a beteg aluminium tartalmú készítményt nem kap.

A krónikus veseelégtelen betegek körülbelül 90%-a orális foszfátkötők rendszeres szedésére szorul. A kalcium tartalmú készítmények (kalcium karbonát, kalcium acetát) a plazma foszfát szintjének csökkentése mellett emelik a kalcium szintet is, és ezzel is csökkentik a iPTH szekréciót. A két kalcium só közül azonos foszfátkötő kapacitás mellett a kalcium acetát alkalmazása esetén kevesebb kalcium szívódik fel. A dializált betegekben fennálló pozitív Ca egyensúly és a cardiovascularis kalcifikáció közötti feltételezett kapcsolat miatt a kalcium tartalmú foszfátkötők révén a szervezetbe bevitt elemi Ca adagja ne haladja meg a napi 1500 mg-ot (napi kb. 3,7 g CaCO₃). Ez az adag a legtöbb dializált beteg esetében egészen bizonyosan elégtelen a szérumban tartáshoz, ezért további (kalcium és aluminium mentes) foszfátkötő készítmények alkalmazása is szükséges lehet.

Hypercalcaemia esetén, valamint azon betegek esetében, akiknél a javasolt mennyiségű CaCO₃ alkalmazása sem elégséges a szérumban tartáshoz, kalcium és aluminium mentes foszfátkötők, sevelamer HCl vagy a lantán karbonát alkalmazható.

Az eddigi eredmények alapján elmondható, hogy a sevelamer HCl (Renagel[®]) hatékonysága megegyezik a kalcium tartalmú készítményekével, és mivel a szérumban Ca szintet nem befolyásolja, alkalmazása mellett a Ca x P szorzat csökken. További potenciálisan előnyös hatása a készítménynek, hogy csökkenti az össz- és LDL-koleszterin szintet. E hatások eredménye az lehet, hogy a sevelamer HCl alkalmazása hozzájárulhat a CV rizikó csökkenéséhez. A sevelamer javasolt adagja 3x800-3200 mg.

Kontraindikációk

Kalcium tartalmú foszfátkötőt nem javasolt azokban a betegekben, akikben ismételt hypercalcaemiás epizódok alakulnak ki, a Ca x P szorzat meghaladja a célértéket (4,44 mmol²/l²) vagy a plazma iPTH értéke 16,5 pmol/l (150 pg/ml) alatt van.

A kalcium tartalmú foszfátkötők általában kevés mellékhatással rendelkeznek. Legfontosabb ezek közül a hypercalcaemia kialakulása, mely részben adynamiás csontbetegségekre, másrészt extraossealis kalcifikációk kialakulására vezethet. E komplikáció kockázata nagyobb, ha a beteg egyidejűleg aktív D vitamin készítményt is szed. Hypercalcaemia esetén a készítmények adagjának csökkentése, azok elhagyása, illetve a dializátum kalcium tartalmának csökkentése szükséges lehet. Egyes esetekben a készítmények szedése gastrointestinalis mellékhatásokat okoz, hasmenés és obstipáció is előfordulhat.

Összességében a sevelamer HCl tolerálhatósága hasonló a kalcium alapú foszfátkötőkéhez. A mellékhatások közül leggyakoribb a bőrkiütés, gastrointestinalis panaszok (hányinger, hányás, hasmenés, dyspepsia) és izomfájdalmak, esetleg felső légúti tünetek. Egyes esetekben metabolikus acidosis kialakulása vagy súlyosbodása figyelhető meg a sevelamer alkalmazása során.

A lantán karbonát szintén hatékony foszfát kötő, és az eddigi tanulmányok eredménye azt mutatta, hogy alkalmazása mellett 5 év alatt nem alakult ki csont-toxicitás. Ugyanakkor állatkísérletes eredmények felvetették, hogy a lantán akkumulálódhat a szervezetben, ezért széles körű alkalmazása előtt további vizsgálatok szükségesek.

1.3. D vitamin és aktív D vitamin metabolit kezelés

A D vitamin ellátottságot jól jelző 25(OH)D₃ szint az egészséges felnőtt lakosság jelentős részében elmarad a kívánatos szinttől. A D vitamin hiány gyakorisága időseknél még kifejezettebb. Alacsony D-vitamin szint mellett a renalis hyperparathyreosis sokkal súlyosabb, mint normális D vitamin ellátottság esetén. Az extrarenalis eredetű calcitriol szintézis jelentősen fokozható D vitamin pótlással, ezért a veseelégtelenség korai szakaszában alkalmazott D vitamin adás az esetek nagy részében csökkenti a renalis hyperparathyreosis progresszióját és még a veseelégtelenség végső 5. stádiumában is mérsékli a hyperparathyreosist. D vitamin hiány fennállása esetén 75 nmol/l (30 ng/ml) alatt, az aktív D vitamin származékok adása előtt natív D vitamin pótlás javasolt, heti 6-12000 egység dózisban.

Azon betegek esetében, akiknél a plazma iPTH meghaladja a 33 pmol/l (300 pg/ml) koncentrációt, szükséges a SHPT kezelése. Amennyiben az aktív D vitamin készítmény alkalmazásának feltételei teljesülnek, azok javasolt adagja calcitriol esetén 0,25-1 µg/nap, lehetőleg este, lefekvés előtt.

Aktív D vitamin készítmény (Magyarországon calcitriol (1,25(OH)₂D₃, alfacalcidol (1-α-calcidol) és paricalcitol (1,25(OH)₂19-nor-D₂) van forgalomban). Az aktív D vitamin készítmények csökkentik a PTH szintézist és a mellékpajzsmirigy proliferációját, ugyanakkor növeli a kalcium és a foszfát szintet. Adásuk csak a szérumban kalcium és foszfát szint szoros ellenőrzése mellett ajánlott, mivel a Ca x P szorzatot is növelve a hyperparathyreosis kifejezett romlásához vezethet.

Kontraindikációk

Aktív D vitamin készítmény alkalmazása 2,4 mmol/l feletti szérumban Ca és 1,8 mmol/l feletti P szint esetén kontraindikált.

Az aktív D vitamin készítmények leggyakoribb és talán legfontosabb mellékhatása a hypercalcaemia kialakulása, különösen ha a beteg nagyobb adagban szed kalcium tartalmú foszfátkötőt. Hasonlóképpen, a készítmények növelhetik a szérumban

P szintet, és ezáltal ronthatják a hyperparathyreosist. Visszatérő hypercalcaemiás epizódok esetén, vagy ha a Ca x P szorzat meghaladja a javasolt határértéket ($4,44 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$), aktív D vitamin készítmény helyett, vagy mellett kombinációban calcimimetikumok (cinacalcet) adása indokolt.

1.4. Calcimimetikum alkalmazása

A calcimimetikumok (cinacalcet, Mimpara®) - a mellékpajzsmirigy Ca érzékelő receptorának érzékenységét fokozva - csökkenti a mellékpajzsmirigy proliferációját és a PTH szintet. E merőben új hatásmechanizmusú, számos potenciális előnnyel kecsegtető gyógyszer csoport úgy csökkenti a PTH termelését, a szekrécióját és a keringő iPTH koncentrációját, hogy közben a szérumban kalcium és a foszfát szintjét is csökkenti. A cinacalcet már több nagy klinikai vizsgálat által igazolta, hogy hatékonyan csökkenti a iPTH koncentrációt dializált betegekben, és ezzel párhuzamosan csökkenti a Ca és P koncentrációt, és ennek megfelelően a Ca x P szorzatot is. A már lezárt klinikai vizsgálatok retrospektív elemzése alapján szignifikáns mértékben képes volt csökkenti a parathyreidectoma, a csonttörések és a szív- és érrendszeri okok miatti hospitalizációk számát.

Újabb adatok szerint az egyidejűleg adott calcitriol jelentős mértékben fokozza a cinacalcet hatását, s a két szer kombinációja igen hatékony eszköz a SHPT kezelésében.

Kontraindikációk

A kalcium koncentráció csökkentése miatt $2,1 \text{ mmol/l}$ alatti kalcium szint esetén cinacalcet kezelés nem javasolt. A kezelés mellett esetenként a szérumban kalcium jelentős mértékben csökkent, de ez a legtöbb esetben nem okozott klinikai tüneteket, és egyszerűen korrigálható volt dóziscsökkentéssel, Ca sók vagy D vitamin alkalmazásával, esetleg a dializátum Ca koncentrációjának emelésével. A cinacalcet-nek kevés és viszonylag enyhe mellékhatása van, a leggyakrabban hányingert, hányást említettek. Mindazonáltal alkalmazása esetén a szérumban kalcium és az iPTH koncentráció szoros monitorozása is szükséges.

1.5. A csökkent csontsűrűség kezelése

Epidemiológiai adatok alapján a dializált betegekben csökkent a csontok ásványi anyag tartalma, s az átlagpopulációhoz képest jelentős mértékben fokozott a csonttörés veszélye. Jelen pillanatban ugyanakkor nem rendelkezünk olyan adatokkal, amelyek egyértelműen alátámasztanák, hogy az átlagpopulációban használatos hatékony terápiás eszközök (biszfosfonátok, calcitonin,) e populációban biztonságosan adhatók és hatékonyak. Így a csonttörés veszélyének csökkentése érdekében egyelőre a szérumban kalcium, és P szint normalizálása a D-vitamin hiány rendezése és a szekunder hyperparathyreosis megelőzése, illetve kezelése az alkalmazandó terápia.

1.6. Kontraindikációk összefoglalása

Gyógyszer csoportok	Hatóanyagok	ellenjavallat
Kalcium tartalmú foszfát kötők	Calcium carbonate,	készítménnyel szembeni túlérzékenység, hypercalcaemia, hypercalciuria
Nem kalcium tartalmú foszfátkötő	Sevelamer	termékkel szembeni túlérzékenység, hypophosphataemia, bélelzáródás
D-vitamin és analógjai	Dihydrotachysterol	Hypercalcaemia, D-vitamin túladagolás
	Alfacalcidol	túlérzékenység a készítmény összetevőire, hypercalcaemia, hyperphosphataemia, hypercalciuria, Ca-vesekövesség, nephrocalcinosis, 20 tkg alatt nem ajánlott, D vitamin túladagolás
	Calcitriol	Hypercalcaemia, D-vitamin toxicitás, túlérzékenység a készítmény összetevőire, lágyszöveti meszesedés,
	Colecalciferol	Hypercalcaemia, vesekő, sarcoidosis, graviditás, laktáció, D hypervitaminózis, veseelégtelenség, renális osteodystrophia hyperphosphataemiával
	Piracalcitol	D vitamin mérgezés, hypercalcaemia, túlérzékenység a készítmény összetevőjére
Calcimimetikum	Cinacalcet	Készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

1.7. Lehetséges jelentős interakciók

Gyógyszer csoportok	hatóanyagok	Kölcsönhatások
Kalcium tartalmú foszfát kötők	Calcium carbonate	Orális tetracyclinek, fluorokinolok, más antibiotikumok, fluoridok, D vitaminok, thiazid diuretikumok, digitalis készítmények
Nem kalcium tartalmú foszfátkötő	Sevelamer	A művesekezelés alatt álló betegeken nem végeztek kölcsönhatási vizsgálatokat.
D-vitamin és analógjai	Dihydratichysterol	Tiazidok, D-vitamin és ezek metabolitjai, tiroxinkezelés,
	Alfacalcidol	D-vitamin és származékai, kalcium pótlás, női hormon terápia, tiazid származékok, barbiturátok, antikonvulzívumok, epesavakat tartalmazó gyógyszerek, sukralfát, alumínium és magnézium tartalmú antacidák, hashajtók, digitális szívglikozidok, foszfát tartalmú készítmények
	Calcitriol	D vitamin és származékai, magnézium tartalmú savkötők, szívglikozidok, barbiturátok, antikonvulzívumok, kortikoszteroidok, tiazid diuretikumok, foszfátkötő anyagok, cholestiramin
	Colecalciferol	tiazidok, D vitamin és analógjai, szívglikozidok, magnézium tartalmú gyógyszerek, kolesztiramin, antikonvulzívumok, barbiturátok, kalcitonin, etidronat, gallium-nitrat, pamidronat, plicamicin, nagy dózisban adagolt foszfor és Ca-tartalmú készítmények, kortikoszteroidok
	pirakalcitrol	Specifikus gyógyszerekölcsönhatási vizsgálatokat nem végeztek. digitális, foszfát készítmények, D vitamin származékok, alumíniumot tartalmazó és kalciumtartalmú, illetve magnéziumtartalmú készítmények
Kalcimimetikum	Cinacalcet	CYP3A4 gátlók (ketokonazol, itrakonazol, telitromicin, voriconazol, ritonavir) és idukáló (rifampicin), dohányzás, CYP2D6 enzimen lebomló gyógyszerek (flecainid, propafenon, metoprolol, dezipramin, nortriptilin, klomipramin, dezipramin)

2. Sebészeti ellátás, Parathyreoidectomia

Parathyreoidectomia (PTX) a gyógyszeres kezelés ellenére fennálló súlyos hyperparathyreosis esetén javasolt. Ha iPTH szint tartósan 88 pmol/l (800 pg/ml) felett van

és hypercalcaemia és/vagy hyperphosphataemia is fennáll, ami nem reagál a gyógyszeres kezelésre, akkor szükséges a mellékpajzsmirigy eltávolítása. Általánosan elfogadott, hogy az 1 cm-nél nagyobb mirigyek esetén a PTX elvégzése indokolt. A hasonló, korábban terápia rezisztens esetekben újabban alkalmazott cinacalcet kezelés jelentősen csökkentette a PTX szükségességét. Alacsonyabb 55 pmol/l (500 pg/ml) iPTH koncentráció mellett is javasolt a PTX elvégzése, ha elviselhetetlen viszketés, súlyos csont és ízületi fájdalom van vagy felmerül a calcifilaxis kialakulásának lehetősége. A PTX indikálásához segítség a csontszöveti vizsgálat elvégzése is.

A PTX elvégzése esetén subtotális PTX vagy totális PTX és autotranszplantáció javasolt. Ez utóbbi esetben az eltávolított mellékpajzsmirigyek közül a legkisebbet vagy legkevésbé nodularis mirigyet kell visszaültetni az A-V fisztulát nem tartalmazó alkar izomzata közé.

3. Egyéb beavatkozások, nem gyógyszeres kezelés,

3.1. A dialízis kezelés optimalizálása

A hagyományos dialízis eljárásokkal (heti háromszor 4-5 óra hemodialízis, hemodiafiltráció vagy CAPD) eltávolítható P mennyisége korlátozott, és ez azt jelenti, hogy a dializált betegek jó részénél még az étrendi előírások betartása esetén is

pozitív foszfát egyensúly alakul ki. A dialízis kezelés hatékonyságát különböző módon lehet fokozni (heti 6x rövid - 2-3 órás; heti 3x7-8 órás; vagy heti 6x 8 órás, éjszaka, otthon végzett kezelés). Ezen innovatív kezelési módszerek mindegyike a hagyományos dialízisnél hatékonyabbnak mutatkozott a hyperphosphataemia kontrollja szempontjából is. A napenként éjszaka dializáló betegek abbahagyhatták a foszfátkötők szedését, és szérum P szintjük étrendi korlátozás nélkül is a normál tartományban maradt.

Amennyiben tehát erre a feltételek lehetőséget nyújtanak, terápia rezisztens hyperphosphataemia kezelésében hosszú (6-8 óra) és/vagy gyakori (heti 4-6x) hemodialízis kezelés alkalmazható.

A hypercalcaemia megszüntetéséhez a kalcium tartalmú foszfátkötők adagjának csökkentése vagy felfüggesztése mellett a dializátum kalciumtartalmának csökkentése javasolt. A legújabb ajánlások szerint a hetente háromszor dializált betegek esetében a javasolt induló koncentráció 1,25-1,5 mmol/l. Hypercalcaemia esetén ezt csökkenteni (0,75-1,0 mmol/l), hypocalcaemia esetén növelni (1,75 mmol/l) kell.

3.2. Foszfát bevitel csökkentése diétával

A hyperphosphataemia megelőzése, a szérum P céltartományának elérése és megtartása céljából fontos az étellel elfogyasztott P lehetőség szerinti csökkentése, lehetőség szerint a napi P bevitel 800-1100 mg legyen. Ennek biztosítása, huzamosabb ideig való fenntartása nehezen kivitelezhető, és ráadásul dializált betegekben az ilyen étrend tartós fogyasztása elégtelen fehérjebevitelhez vezethet, ugyanis dializált betegek esetében a katabolizmus irányába eltolódó anyagcsere miatt napi 1,0-1,2 g/kg fehérjét tartalmazó étrend fogyasztása javasolt.

3.3. Fizikai aktivitás

A krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknek - különösen a CKD 5 stádiumú, dialízis kezelésben részesülő betegek - számos ok miatt a fizikai aktivitásuk alacsony. Ez a negatív cardiovascularis következmények mellett a csont és az izomzat egészségére nézve is hátrányos. Az inaktivitás fokozza az izomgyengeséget és gyorsult csontvesztésre vezet. Ezért fontos, hogy a beteget rendszeres testmozgásra készítsük, testedzésüket elősegítsük.

A testmozgás és a szabadban való tartózkodás fontos a megfelelő csontanyagcsere elősegítése, a D vitamin hiány megelőzése céljából is.

3.4. Speciális ápolási teendők

A PTX műtétet követően számolni kell hypocalcaemia kialakulására, amit a lecsökkent iPTH szint következtében kialakuló „hungry bone syndrome” okoz, mivel PTH hiányában a csontok jelentős mértékben veszik fel a szérumból a foszfátot és a kalciumot. A hypocalcaemia kialakulását a műtét után megkezdett óránként 1-2 mg/kg elementáris kalciumot tartalmazó calcium-gluconat infúzió adásával lehet megelőzni. A 10%-os calcium-glukonát injekció milliliterenként 9 mg elemi kalciumot tartalmaz. A Ca és P szoros monitorozása 4-6 óránként 2-3 napig szükséges. A normális kalcium szint biztosítására az infúziós kezelést per os adott 1-2 g calcium carbonáttal és vagy napi 1-2 µg calcitriol orális adásával lehet helyettesíteni. Mivel PTX után hypophosphataemia is kialakul, ezért a foszfátkötők adása nem javasolt. További elektrolit zavarok mint hyperkalaemia és hypomagnesaemia kialakulására is számítani kell mivel ezek szintjének alakulását a PTH befolyásolja.

4. Terápiás algoritmusok

(A táblázatok az összefoglalás után láthatóak.)

IV. Rehabilitáció

V. Gondozás

A 60 ml/min GFR alatti vesefunkciójú betegek rendszeres nefrológiai gondozásra szorulnak. Ennek keretében a betegek fizikai státusát, laboratóriumi eredményeit a vesefunkciótól, a vesefunkció romlásának ütemétől, illetve a CKD szövődésének súlyosságától, illetve azok kezelésétől függően 1-6 havonta nefrológus szakorvos ellenőrzi.

E viziteken kerül sor a beteg általános állapotának, illetve az egyes specifikus laboratóriumi és képalkotó vizsgálatok eredményeinek értékelésére, a következő időszakra terjedően a terápia meghatározására, a következő vizit időpontjának kijelölésére és az addig elvégzendő vizsgálatok meghatározására, elrendelésére.

E szoros ellenőrzés célja egyrészt a vesefunkció romlás ütemének lassítása, hiszen ez a leghatékonyabb módszer a CKD szövődésének megelőzésére is.

Másfelől a már kialakult szövődmények korán történő felismerése és a célzott, hatékony kezelése megelőzheti a szövődmények súlyosbodását, további szövődmények kialakulását.

A dializált betegek esetében az ellenőrzés gyakrabban, a dialízis kezelést is végző nefrológiai centrumokban történik.

Kívánatos volna, hogy a betegek gondozása, a terápia monitorozása multidiszciplináris szemlélet alapján szerveződött gondozó team-ek által történjen. E csoportoknak a nefrológus mellett fontos tagja a nefrológus szakápoló, a dietetikus és a szociális munkás.

A krónikus veseelégtelen betegek gondozása során felmerülő problémák komplexitása sokszor szükségessé teszi, hogy egyéb szakterület szakorvosainak a konziliáriusi véleményét is kikérjük.

Az ellátás megfelelőségének indikátorai

Szakmai munka eredményességének mutatói

1. A diagnosztikus tevékenység folyamatindikátorai (CKD 3-4-5 stádium):

Azon betegek aránya a teljes ellátott CKD betegpopulációhoz képest, akiknél legalább a protokollban meghatározott gyakorisággal megtörtént az alábbi paraméterek ellenőrzése:

1. Ca, P, Ca x P szorzat
2. albumin, bicarbonát
3. plazma iPTH
4. szérum ALP
5. 25OH-D3 vitamin
6. szérum alumínium

2. Terápiás folyamatindikátorok (CKD 3-4-5 stádium):

Azon betegek aránya a teljes ellátott CKD betegpopulációhoz képest, akiknél:

1. hyperphosphataemia esetén foszfátkötőket alkalmaznak
2. 2,54 mmol/L feletti szérum Ca esetén a dializátum kalcium koncentrációja 1,25 mmol/l vagy alacsonyabb (dializált betegek esetében)
3. 16,5 pmol/l (150 pg/ml) alatti plazma iPTH koncentráció esetén nem kapnak aktív D vitamin készítményt
4. 33 pmol/l (300 pg/ml) plazma iPTH, a normál tartományban lévő szérum Ca, 1,78 mmol/l-nél alacsonyabb szérum P koncentráció fennállása esetén aktív D vitamin készítményt kapnak
5. 4,44 mmol²/l²-nél magasabb Ca x P szorzat esetén cinacalcet és/vagy sevelamer HCl kezelésben részesülnek
6. parathyroidecomián átesett betegek aránya (évente)

3. Eredményindikátorok:

Azon betegek aránya a teljes ellátott CKD betegpopulációhoz képest, akiknél:

1. a szérum foszfát CKD 5. esetén 1,78 mmol/l alatt, CKD 3.-4. esetén 1,49 mmol/l alatt van
2. a szérum P az adott CKD stádiumhoz tartozó céltartományban van
3. akiknél a Ca x P szorzat 4,44 mmol²/l²-nél alacsonyabb
4. akiknél a plazma iPTH 11-33 pmol/l (100-300 pg/ml) között van
5. a szérum 25OH-D3 vitamin szint 75-150 nmol/l (30-60 ng/ml) között van
6. a szérum alumínium szint 20 µg/l alatt van
7. a csonttörés évenkénti incidenciája

7. A megfelelő egészségügyi ellátás szintje

A ROD kivizsgálásának és kezelésének a beteget gondozó nephrológus a központi szereplője, irányítója. A ROD vizsgálatának és kezelésének komplex problémái miatt szükséges lehet a területen járatos endokrinológus, reumatológus, vagy a ROD területén különös jártassággal rendelkező nephrológus véleményének konzílium formájában történő kikérése.

A betegek diétás oktatását, a diéta időszakos ellenőrzését dietetikus végzi. A dietetikus bevonása szükséges akkor is, ha a vizsgálati eredmények (szérum P) arra utalnak, hogy a beteg nem tartja az előírt étrendet.

VI. Irodalomjegyzék

1. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N and Eknoyan G. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* (2006) 69, 1945-1953
2. KIDOGO. Bone and Mineral Metabolism in CKD. National Kidney Foundation, 2006
3. Eknoyan G, Levin A, Levin NW. Bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1-201
4. Block GA, Martin KJ, de Francesco AL, Turner SA et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350:1516-1525, 2004
5. Reichel H. Current treatment options in secondary renal hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 23-28
6. Cunningham J. Achieving therapeutic targets in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19 [Suppl 5]: v9-v14
7. Moe SM, Cunningham J, Bommer J et al. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCL. *Nephrol Dial Transplant* (2005) 20: 2186-2193
8. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCL on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney International*, Vol. 68 (2005), pp. 1793-1800
9. Pharmindex CD-ROM, 2006
10. Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, et al.: Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis* 26:836-844, 1995
11. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al.: Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 31:607-617, 1998
12. Mucsi I. és G. Hercz: Adynamiás csontbetegség: a renalis osteodystrophia egyre gyakoribb formája *Ca és Csont* 2(1): 2-10 1999
13. Chertow GM, Burke SK, Raggi P: Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 62:245-252, 2002
14. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 42, 2003
15. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al.: Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350:1516-1525, 2004
16. Marton A, Ambrus Cs, Mucsi I : A hiperfoszfátémia jelentősége és kezelése krónikus veseelégtelen betegekben *Hypertonia és Nephrologia*, 7 (2):86-96. 2003
17. Giachelli CM: Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 15:2959-2964, 2004
18. Silver J, Levi R: Regulation of PTH synthesis and secretion relevant to the management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*:s8-s12, 2005
19. Cunningham J, Sprague SM, Cannata-Andia J, et al.: Osteoporosis in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 43:566-571, 2004
20. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, et al.: Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 43:558-565, 2004
21. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman et al.; Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006 Jun;69(11):1945-53

Kapcsolódó internetes oldalak

http://www.cari.org.au/ckd_bone_list Updating.php

<http://www.renal.org/Standards/standards.html>

<http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.cfm>

A szakmai protokoll érvényessége: 2009. december 31.

VII. Melléklet**1. táblázat - A krónikus veseelégtelenség stádiumai**

CKD stádium	GFR tartomány (mL/min/1,73 m ²)	Rövid leírás
1	≥ 90	Vesekárosodás megtartott, vagy fokozott GFR-rel
2	60-89	Vesekárosodás enyhén beszűkült GFR-rel
3	30-59	Mérsékelten beszűkült vesefunkció
4	15-29	Súlyosan beszűkült vesefunkció
5	15 alatt	végstádiumú veseelégtelenség

2. táblázat - A kalcium, foszfát és az iPTH monitorozása a különböző CKD stádiumokban

CKD stádium (mL/min/1,73 m ²)	GFR tartomány	iPTH mérés gyakorisága	Kalcium/foszfát mérés gyakorisága
3	30-59	12 havonként	12 havonként
4	15-29	3 havonként	3 havonként
5	15 alatt vagy dialízis	3 havonként	havonta

3. táblázat - Krónikus veseelégtelenség egyes stádiumaiban javasolt céltartományok (a K/DOQI irányelv alapján)

CKD stádium	GFR tartomány (ml/min/1,73 m ²)	iPTH (pg/ml)	korrigált szérumszám Ca mmol/l	szérumszám P mmol/l	Ca x P szorzat mmol ² /l ²
3	30-59	4-7,7 (35-70)	az adott laboratórium normál tartománya	0,87-1,49	< 4,44
4	15-29	7,7-12 (70-110)	az adott laboratórium normál tartománya	0,87-1,49	< 4,44
5	15 alatt v. dialízis	16,5-33 (150-300)	2,1-2,37 (150-300)	1,13-1,78	< 4,44