

Behandling og forebyggelse af osteoporose hos patienter med nedsat nyrefunktion

1. reservelæge Peter Vestergaard & overlæge Pia A. Eiken

Aalborg Sygehus, Endokrinologisk Afdeling, og
Hillerød Sygehus, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling

Nedsat nyrefunktion påvirker mange essentielle processer i kalkstofskiftet. Nedsat nyrefunktion er en betydende risikofaktor for at få frakturer og nedsat knoglemineraltæthed (*bone mineral density* – BMD). Med stigende alder stiger prævalensen af nedsat nyrefunktion og osteoporose, således at 7,3% af de 60-69-årige, 21,3% af de 70-79-årige og 53,9% af de 80+-årige har en kreatinin-clearance (glomerulær filtrationsrate (GFR)) <35 ml/min [1]. Der er derfor en betydende andel ældre patienter med nedsat nyrefunktion, der står over for at skulle have behandlet osteoporose [1]. Denne artikel omhandler ikke behandling af osteoporose hos nyretransplanterede patienter, da dette er en særskilt problemstilling.

Ved nedsat nyrefunktion nedsættes den renale 1-alfa-hydroxylaseaktivitet. Herved falder niveauet af aktivt D-vitamin, hvilket fører til sekundær hyperparatyroidisme og øget knogleresorption med nedsat knoglemineraltæthed samt osteomalaci. Udskillelsen af fosfat falder, hvilket fører til hyperfosfatæmi. Det høje fosfat binder sig til calcium, hvilket medfører lavt serumcalcium og ektopiske udfældninger af calciumfosfat. Det høje fosfat hæmmer mineralisationen og nedsætter parathyroideahormon (PTH)-følsomheden, hvilket bidrager til det høje PTH-niveau. Det lave serumcalcium bidrager også til øgning af PTH. Da PTH er nødvendigt for opretholdelse af knogleomsætningen, vil uhensigtsmæssig sænkning hos nyrepatienter føre til lav knogleomsætning, såkaldt adynamisk knogle på grund af lav osteoblast- og osteoklastaktivitet. De uræmiske toksiner påvirker også i sig selv knogleomsætningen. Under et betegnes de sværeste knogleforandringer ved uræmi som uræmisk osteodystrofi. Osteoporose findes dog også i udtalt grad ved nedsat nyrefunktion [1].

Mange patienter får desuden kortikosteroider for deres nyresygdom, hvilket kan medføre betydeligt tab af knoglemineral samt stigning i frakturrisikoen. Den amerikanske National Kidney Foundation har opstillet retningslinjer for bedømmelse af graden af nyrefunktionsnedsættelse og behandling af calciummetaboliske forstyrrelser relateret til dette (K/DOQI), i dansk oversættelse [2]. Disse er baseret på graden af nedsættelse af GFR. Behandlingen af knogleskørhed hos nyrepatienter afhænger derfor af graden af nedsat nyrefunktion (**Tabel 1** og **Tabel 2**). De fleste lægemidler til behandling af osteoporose synes ikke at påvirke nyrefunktionen (Tabel 1).

Let nedsat nyrefunktion

(glomerulær filtrationsrate 60-90 ml/min, stadium 1-2)

Stadium 1 er nyreskade med normal eller øget GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m², stadium 2 er nyreskade med let nedsat GFR 60-90 ml/min/1,73 m². Behandlingen er her den samme som hos patienter med normal nyrefunktion. Evnen til at omsætte D-vitamin til 1-alfa-hydroxylet D-vitamin er ikke væsentlig påvirket ned til en clearance på ca. 60 ml/min. Specielt patienter med diabetes og mikroalbuminuri er i risiko for at få nedsat mineralindhold.

Moderat nedsat nyrefunktion

(glomerulær filtrationsrate 15-59 ml/min, stadium 3-4)

Stadium 3 er moderat nedsat GFR 40-59 ml/min/1,73 m², stadium 4 er svært nedsat GFR 15-29 ml/min/1,73 m². Her er en række præparater tilgængelige. Det er vigtigt at sikre sig optimal D-vitamin-status, ikke bare hvad angår aktiveret D-vitamin (alfacalcidol), men også hvad angår cholecalciferol eller ergocalciferol [2]. De internationale kliniske retningslinjer anbefaler, at 25(OH)D måles, hvis plasmaintakt PTH er over normalområdet svarende til det aktuelle stadium af kronisk nyresvigt. Som anført i de danske kliniske retningslinjer [2], bør serum 25(OH)D måles tidligt i forløbet af kronisk nyresvigt før PTH-niveauet kommer over normalområdet.

Tilskudsreglerne for bisfosfonater, raloxifen og strontium følger samme retningslinjer som hos nyrerasker. Bemærk at nedsat nyrefunktion i sig selv er en risikofaktor, der indgår i vurderingen af tilskud.

Bisfosfonater

Risedronat er vist at være sikkert i brug hos nyrepatienter med en GFR ned til ca. 15 ml/min, forstået på den måde at nyrefunktionen ikke forringes yderligere [3]. I en poollet analyse af ni studier med gennemsnitlig to års behandling med risedronat eller placebo [3] hos patienter med let (GFR 50-80 ml/min), moderat (GFR 30-50 ml/min) og svær (GFR <30 ml/min) nedsat nyrefunktion gav risedronatbehandling en gennemsnitlig stigning i ryggens BMD på ca. 4% i forhold til udgangspunktet, mens placebo-grupperne faldt ca. 1% i BMD. I alle studierne fik patienterne 1 g calcium dagligt, og i syv af ni studier fik patienterne op til 500 IE D-vitamin pr. dag. Forekomsten af nye vertebrale frakturer hos risedronat-grupperne var signifikant nedsat med 32% i gruppen med let nedsat nyrefunktion og 56% i gruppen med svært nedsat nyrefunktion i forhold til hos placebo-grupperne.

For alendronat foreligger der et observationelt studie med ældre med nedsat GFR [4]. Man kunne ikke påvise nogen sik-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Oversigt over sikkerheden af forskellige lægemidler til behandling af osteoporose i forhold til at påvirke nyrefunktionen afhængigt af nyrefunktion før start på behandling samt oversigt over effekten på knoglemineralitet.

Lægemiddel	Clearance		
	60-90 ml/min	30-59 ml/min	< 30 ml/min
<i>Sikkerhed mod svækkelse af nyrefunktion</i>			
Bisfosfonater			
Alendronat	OK*	OK*	OK
Etidronat	N/A*	N/A	N/A
Ibandronat	OK	OK	N/A
Pamidronat	N/A**	N/A**	N/A
Risedronat	OK	OK	OK
Zoledronat	N/A*	N/A*	N/A
Specific estrogen receptor modulator			
Raloxifen	OK*	OK*	OK
Parathyroideahormon	OK	OK	-
Strontium	N/A***	N/A***	N/A
<i>Effekt på bone mineral density</i>			
Bisfosfonater			
Alendronat	↑*	↑*	↑
Etidronat	↑**	↑**	↑**
Ibandronat	↑**	↑**	↑**
Pamidronat	↑**	↑**	↑**
Risedronat	↑	↑	↑
Zoledronat	↑**	↑**	↑**
Specific estrogen receptor modulator			
Raloxifen	↑*	↑*	↑
rhPTH(1-34)	↑	↑	N/A
rhPTH(1-84)	↑**	↑**	N/A
Strontium	N/A	N/A	N/A

OK = Sikkert at bruge (nedsætter ikke nyrefunktionen); OK* = formentlig sikkert at bruge baseret på data fra hæmodialysepatienter; N/A = ingen data tilgængelige; N/A* = formentlig sikkert at bruge baseret på ekstrapolationer fra andre stoffer i samme gruppe, ingen data tilgængelige; N/A** = for hurtig infusion kan føre til nyresvigt; N/A*** = formentlig sikkert at bruge, selv om specifikke data ikke er rapporteret fra studierne, da mange inkluderede patienter havde nedsat nyrefunktion; - = bør normalt ikke bruges; ↑ = stigning i *bone mineral density* (BMD); ↑* = formentlig stigning i BMD baseret på ekstrapolation fra studier af ammelægemedel hos patienter i hæmodialyse og studier hos patienter med osteoporose; ↑** = formentlig stigning i BMD baseret på ekstrapolation fra andre lægemidler i samme klasse og fra randomiserede, kontrollerede studier, hvori der ikke specielt er rapporteret om nedsat nyrefunktion; rhPTH(1-34) = syntetisk parathyroideahormon (1-34); rhPTH(1-84) = syntetisk parathyroideahormon (1-84).

Tabel 2. Ændringer i mineralmetabolismen som konsekvens af nedsat nyrefunktion.

Glomerulær filtrationsrate (ml/min/1,73 m ²)	Stadier	Ændringer i plasmaniveauer			
		1,25D	fosfat	calcium	parathyroideahormon
60-90	2	↓	↔	↔	↑
30-59	3	↓↓	↑	↔	↑ 2 gange
15-30	4	↓↓↓	↑↑	↓	↑ 4 gange
<15	5	↓↓↓↓	↑↑↑	↓↓	↑ 8 gange

↑ = stigning; ↓ = fald.

ker svækkelse af nyrefunktionen i dette studie. Der foreligger ikke specifikke data for ændringer i BMD eller frakturrisiko for brugere af alendronat. For zoledronat foreligger der ikke specifikke data for patienter med nedsat nyrefunktion, men hos patienter med maligne sygdomme synes det at være relativt sikkert i forhold til bevarelse af nyrefunktionen.

Ibandronat er påvist at være sikkert i brug hos patienter med nedsat nyrefunktion [5]. Data på BMD eller frakturer foreligger ikke. Der foreligger ikke data for etidronat. Ved intravenøs infusion af pamidronat kan hurtig infusion medføre akut nyresvigt [6]. Data på BMD eller frakturer foreligger ikke.

I Food and Drug Administrations kliniske retningslinjer fraråder man brug af bisfosfonater ved en GFR < 35 ml/min,

mens man i den danske oversættelse af de amerikanske K/DOQI-retningslinjer fraråder brug af bisfosfonater ved GFR < 50 ml/min [2].

Evidensen for disse anbefalinger er dog sparsom. Serum-PTH kan stige under bisfosfonatbehandling på grund af fald i serumcalcium udløst af nedsat knogleresorption. Ved GFR > 30 ml/min må forsigtighed dog udvises f.eks. i form af reduceret dosis.

Man skal være meget sikker på, at en eventuel osteomalaci er ophelet, før behandling med bisfosfonater påbegyndes, fordi disse hæmmer ophelingen af osteomalaci. Dette kan sikres gennem måling af f.eks. knoglespecifik basisk fosfatase og PTH samt i tvivlstilfælde ved knoglebiopsi.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Specific estrogen receptor modulator

Kun raloxifen er tilgængelig i denne gruppe. Publicerede data foreligger ikke. Raloxifen metaboliseres hepatisk og udskilles ikke renalt og kan derfor som udgangspunkt anvendes.

Strontium

I fase III-studierne har 85% af patienterne en GFR på 30-70 ml/min, og 6% har en GFR på under 30 ml/min. Ingen dosisændringer blev foretaget i studierne. Der foreligger ingen data ved GFR under 30 ml/min. Der er ingen udspecificerede data på frakturer og BMD-ændringer i relation til GFR.

Parathyroideahormon

Hvis intakt PTH i serum er i samme område som hos ikke nyresyge, uden at der er gjort specielle tiltag (supprimering med calcium og D-vitamin), kan syntetisk PTH eller analoger (teriparatid: rhPTH(1-34) eller intakt PTH: rhPTH(1-84)) bruges på samme måde som hos ikke nyresyge. Bemærk, at målet for serum-PTH afhænger af stadium (stadium 3: 3,85-7,7 pmol/l/35-70 pg/ml og stadium 4: 7,7-12,1 pmol/l/70-110 pg/ml). Tilskudsreglerne følger samme retningslinjer som for nyresyge. Der foreligger et 18-måneders-studie med teriparatid (rhPTH(1-34)) 20 mikrogram pr. dag eller 40 mikrogram pr. dag versus placebo hos postmenopausale patienter med normal GFR og mild (GFR 50-79 ml/min) til moderat (GFR 30-49 ml/min) nedsat nyrefunktion [7]. I alle behandlingsgrupper fik kvinderne 1 gram calcium pr. dag og D-vitamin (400-1.200 IE pr. dag). I begge behandlingsgrupper fandtes en signifikant nedsat risiko for vertebrale frakturer og en ca. 9% stigning i ryggenes BMD sammenlignet med i placebogrupeperne.

Svært nedsat nyrefunktion

(uræmi, glomerulær filtrationsrate < 15 ml/min, stadium 5)

Sekundær hyperparatyroidisme

Foreligger der sekundær hyperparatyroidisme, søges den tilstand i første række kontrolleret med calcium- og D-vitamin-tilskud (aktivt D-vitamin såsom alfacalcidol eller calcitriol). Bemærk, at det skal tilstræbes, at PTH ligger på 2-4 gange øvre normalgrænse (16,5-33 pmol/l/150-300 pg/ml) for at undgå adynamisk knoglesygdom.

Nyere D-vitaminagonister

Der findes en række nyere D-vitaminagonister (paricalcitol, doxercalciferol, maxacalcitol, og falecalcitriol) med mindre tendens til at give hyperkalkæmi end alfacalcidol eller calcitriol. Disse kan bruges hos visse patienter. Deres effekt på BMD eller risikoen for frakturer er ikke kendt hos mennesker.

Cinacalcet

Kan serum-PTH ikke kontrolleres med calcium og D-vitamin, kan det nye lægemiddel cinacalcet bruges. Dette stof er en calcium-sensing-receptor (CaSR)-agonist. Den agonistiske virkning på CaSR fører til et fald i PTH og calciumfosforpro-

duktet. Dosis er initialt 30 mg pr. dag stigende til maksimalt 180 mg pr. dag. Præparatet bør ikke bruges ved hypokalkæmi, da denne kan forværres. En samlet analyse af fem studier har vist et fald i antal frakturer ved brug af cinacalcet hos patienter, der er i hæmodialyse [8]. Præparatet sænker også behovet for paratyroidektomi betragteligt.

Paratyroidektomi

Hos enkelte patienter med otitis fibrosa cystica eller kalkifylakse kan subtotal paratyroidektomi med autoimplantation af dele af en kirtel komme på tale ved svært eleveret ikkekorrigerbart PTH (> 88 pmol/l/800 pg/ml).

Hyperfosfatæmi

Calcium kan bruges som fosfatbinder til at fælde fosfat i tarmen og modvirke hypokalkæmi. Risikoen er hyperkalkæmi. Diæt bruges ligeledes til at begrænse fosfatindtaget med. Hos patienter i stadium 3-4 er målet for serumfosfat 0,85-1,50 mmol/l og i stadium 5 er det 1,15-1,80 mmol/l.

Blandt de ikkekalkholdige fosfatbindere (sevelamer, lanthanum carbonat og ferri citrat) har sevelamer været sammenlignet med kalkholdige fosfatbindere, hvor man med sevelamer fandt højere BMD end med calcium og D-vitamin til trods for højere PTH-niveauer. Mere viden på området er dog påkrævet. Tidligere blev aluminium også brugt som fosfatbinder. Dette førte imidlertid til toksiske aluminiumaflejringer i knoglerne med udvikling af osteomalaci og øget frakturrisiko.

Faktaboks

Osteoporose er hyppig hos patienter med nedsat nyrefunktion

Hos patienter med mild nedsættelse af nyrefunktionen (glomerulær filtrationsrate (GFR) 60-90 ml/min) kan osteoporose behandles efter vanlige retningslinjer

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (GFR 30-59 ml/min) kan de gængse lægemidler til behandling af osteoporose bruges, forudsat at der ikke er osteomalaci, når man bruger bisfosfonaterne, og at der ikke er forhøjelse af det endogene serumniveau af parathyroideahormon, når man bruger parathyroideahormon (teriparatid)

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 ml/min) må behandling nøje overvejes efter samme retningslinjer som nævnt under GFR 30-59 ml/min. Dosisreduktion kan overvejes

Hos patienter i hæmodialyse eller med terminal uræmi (GFR < 15 ml/min) gør specielle forhold sig gældende, og behandlingen er en specialistopgave

Niveauet af evidens for de fleste behandlinger hos patienter med nedsat nyrefunktion er begrænset

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINALARTIKEL

Bisfosfonater

Bisfosfonater dialyseres ikke. *Miller et al* [3] foreslår, at dosis reduceres til 50%, idet ca. 50% af peroralt indtaget bisfosfonat hos raske personer udskilles renalt. Forsigtighed bør udvises med reduceret dosis på grund af risikoen for hypokalkæmi og adynamisk knoglesygdom. En eventuel osteomalaci skal være fuldstændigt korrigeret, før bisfosfonatbehandling påbegyndes. Ved adynamisk knoglesygdom er behandlingen at lette supprimeringen af PTH, så denne kan stige.

I et studie har man påvist stabil BMD ved brug af 40 mg alendronat pr. uge hos hæmodialysepatienter i modsætning til faldende BMD hos placebobehandlede patienter [9]. Større studier er dog påkrævet.

Raloxifen

I et enkelt studie har man påvist positiv effekt på BMD hos dialysepatienter ved brug af vanlig dosis på 60 mg pr. dag uden større bivirkninger [10]. Større studier er dog påkrævet.

Parathyroideahormon

Bør som hovedregel ikke bruges på grund af sekundær hyperparatyroidisme.

Strontium

Ingen data er tilgængelige.

Korrespondance: *Peter Vestergaard*, Medicinsk Endokrinologisk Afdeling, Aalborg Sygehus, DK-9100 Aalborg. E-mail: p-vest@post4.tele.dk

Antaget: 4. marts 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF Jr. et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int* 2003;14:570-6.
2. Daugaard H, Heaf J, Joffe P et al. Forstyrrelser i knogle- og mineralomsætningen ved kronisk nyresygdom K/DOQI guidelines konverteret til danske forhold: Guidelines for diagnostik og behandling. www.nephrology.dk/Publikationer/guidelines%20knogle%20og%20mineral.pdf, 1-56. 2005 /dec 2006.
3. Miller PD, Roux C, Boonen S et al. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res* 2005;20:2105-15.
4. Linnebur SA, Milchak JL. Assessment of oral bisphosphonate use in elderly patients with varying degrees of kidney function. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004;2:213-8.
5. Adami S, Benhamou C, Vyskocil V et al. Renal tolerability profile of intermittent intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: DIVA 2-year analysis. *Calc Tissue Int* 2006;78:S125.
6. Smetana S, Michlin A, Rosenman E et al. Pamidronate-induced nephrotoxic tubular necrosis - a case report. *Clin Nephrol* 2004;61:63-7.
7. Miller PD, Schwartz EN, Chen P et al. Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment. *Osteoporos Int* 2007;18:59-68.
8. Cunningham J, Danese M, Olson K et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68:1793-800.
9. Wetmore JB, Benet LZ, Kleinstuck D et al. Effects of short-term alendronate on bone mineral density in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2005;10:393-9.
10. Hernandez E, Valera R, Alonzo E et al. Effects of raloxifene on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2003;63:2269-74.

Kvaliteten af astmabehandling i Danmark

Hvor langt er vi – og hvor langt er patienterne?

Overlæge Charlotte Suppli Ulrik, overlæge Peter Lange, overlæge Peter P. Plaschke, overlæge Vibeke Backer, overlæge Ulrik Søres-Petersen & overlæge Henrik Harving

Hvidovre Hospital, Hjerte-lungemedicinsk Afdeling, Gentofte Hospital, Lungemedicinsk Afdeling Y, Bispebjerg Hospital, Lungemedicinsk Klinik L, Roskilde Sygehus, Medicinsk Afdeling, og Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, Lungemedicinsk Afdeling

Resume

Introduktion: Astma kan behandles sikkert og effektivt, men mange patienter får ikke optimal behandling. Formålet med artiklen var at undersøge status vedrørende behandling og opfølgning

af voksne med astma, og finde faktorer af betydning for komplians med den forebyggende behandling.

Materiale og metoder: På baggrund af information fra to fokusgruppinterview udarbejdede vi et spørgeskema vedrørende viden om astma, komplians, og behandling. Deltagerne (n = 509 voksne med astma) besvarede spørgeskemaet via internettet.

Resultater: Ca. 70% af de inkluderede patienter var i behandling med inhalationssteroid (ICS), mens 25% kun var i behandling med korttidsvirkende β^2 -agonist (SABA), og af sidstnævnte gruppe havde ca. 20% svær astma. Inden for det seneste år havde 46% fået målt lungefunktion hos lægen. Ca. 25% af patienterne oplyste, at de glemte eller bevidst undlod at tage forebyggende ICS et par gange om ugen eller mere, oftest betinget af manglende astmasymptomer. Nonkomplians var desuden relateret til uenighed med påstanden om, at ICS er en nødvendig del af astmabehand-