

Behandling af uræmisk osteodystrofi med lægemidler, som påvirker calcium-fosfor-omsætningen

Peter Vestergaard^{1,2} & Pia A. Eiken³

Når en patient med kronisk nyresygdom får en lav-energifraktur, er udfordringen at skelne mellem, om patienten har osteoporose eller uræmisk osteodystrofi (*chronic kidney disease – mineral and bone disorder* (CKD-MBD)) [1]. Ofte er det hos patienter med nedsat nyrefunktion ikke muligt klinisk at skelne skarpt mellem de to tilstande. Osteoporose er en tilstand med nedsat knoglemængde (både hård kalkmatrix, elastisk kollagen og cellematrix) og nedsat knoglekvalitet med deraf følgende nedsat styrke af knoglevævet. Hovedindsatsen består i at øge mængden af knoglematrix og dermed nedsætte risikoen for knoglebrud. Dette gøres ved at forskyde balancen mellem knogleresorption udøvet af osteoklaster og knogleopbygningen udøvet af osteoblaster, således at knogleformationen dominerer over resorptionen. Ved CKD-MBD kan en række forhold vanskeliggøre dette. Ved uræmi er der forskydninger i bl.a. calcium-, fosfat-, D-vitamin- og parathyroideahormon (PTH)-niveauerne, hvilket kan have betydning, når man overvejer at behandle osteoporose hos patienter, der har med nedsat nyrefunktion. Denne artikel omhandler lægemidler og andre behandlinger med virkning på calcium-fosfor-omsætningen hos patienter, der har nedsat nyrefunktion. Ved uræmi er det bl.a. følgende forskydninger i calcium-, fosfat-, D-vitamin- og PTH-niveauerne (**Tabel 1** og **Figur 1**), der er af betydning [2]:

- 1) Der er en nedsat aktivitet af 1-alfa-hydroxylasen allerede ved let nedsat nyrefunktion, dvs. at om-dannelsen af 25-hydroxy-D-vitamin (25(OH)D) til aktivt 1,25-dihydroxy-D-vitamin (1,25(OH)₂D) er nedsat. Det kan bevirke betydelig mangel på D-vitamin, hvilket kan føre til sekundær hyperparatyroidisme. Prævalensen af D-vitamin-mangel er høj hos patienter med nedsat nyrefunktion [3].
- 2) S-fosfat-koncentrationen stiger pga. nedsat renal udskillelse. Dette fører til sekundær hyperparatyroidisme og lavt S-calcium-niveau pga. det høje calcium-fosfor-produkt. Det høje fosfatniveau kan også i sig selv stimulere PTH-sekretionen.
- 3) PTH-niveauet er ofte højt på grund af de faktorer, der er nævnt ovenfor. Ofte er der tale om sekundær hyperparatyroidisme, men i sjældne tilfælde (ofte efter nyretransplantation) kan der udvikles

tertiær hyperparatyroidisme. Det høje PTH-niveau medfører yderligere knoglenedbrydning, knogletab og frakturer [4]. Det formodes, at ikke nærmere karakteriserede uræmiske toksiner ud over fosfat kan gøre patienterne PTH-resistente.

Uræmisk osteodystrofi kan antage tre hovedformer, omend blandingsformer ses [5]:

- 1) Osteomalacisk osteodystrofi: ved denne form er der D-vitamin-mangel, og den ligner osteomalaci med øget mængde osteoid og nedsat mineralisering af skelettet. Hvis man tilføjer bisfosfonater hos disse patienter, forværres osteomalacien.
- 2) Osteitis fibrosa (cystica): ved denne form er der en ekstensiv knogleresorption på grund af højt PTH-niveau, men ikke D-vitamin-mangel og dermed ikke øget mængde osteoid. Det høje PTH-niveau fører til en ekstensiv knoglenedbrydning, hvilket fører til dannelsen af resorptionslakuner, der udtynder knoglen og kan hele op med dannelse af fibrøst væv.
- 3) Adynamisk knoglesygdom: ved denne form er der en nedsat knogleomsætning, dvs. modsat både den osteomalaciske form, hvor der er mange osteoblaster, og ostitis fibrosa, hvor der er mange osteoklaster, er der ved den adynamiske form mangel på både osteoblaster og osteoklaster, og således er knoglenydannelsen sat mere eller mindre i stå. Hvis man hæmmer osteoklasterne med antiresorptiv behandling, kan denne tilstand forværres betydeligt og føre til dannelse af meget fragile knogler.



FAKTABOKS

Hvis 25-hydroxy-D-vitamin-niveauet er under 75 nmol/l påbegyndes behandling med D₃-vitamin.

Meget høje støddoser af D-vitamin bør måske undgås.

Det er muligt ved målrettet terapi at modulere P-calcium, P-fosfat, parathyroideahormon og D-vitamin-niveauerne samt knoglemineral-tæthed og knogleomsætning enten via monoterapi eller ved kombination af en række præparater.

STATUSARTIKEL

- 1) Endokrinologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aalborg Sygehus
- 2) Institut for Medicin og Sundhedsteknologi, Aalborg Universitet
- 3) Kardiologisk-nefrologisk-endokrinologisk Afdeling, Hillerød Hospital



TABEL 1

Ændringer i mineralmetabolismen som konsekvens af nedsat nyrefunktion.

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

↑ = stigning; ↔ = uændret; ↓ = fald

Problemet med disse tilstande accentueres af, at målinger i blod og urin af biokemiske markører for knogleomsætnings-hastighed enten ikke kan gennemføres, fordi patienten ikke har urinproduktion, eller fordi markørerne udskilles renalt, hvorfor plasma-målinger bliver upålidelige. Knoglebiopsi med kvantitativ histomorfometri kan derfor være nødvendig for at stille en endelig diagnose.

CALCIUM

Calcium enten som karbonat eller citrat er væsentlig i behandlingen af osteoporose og udgør også en grundsten i behandlingen af uræmiske forstyrrelser i calcium- og fosforomsætningen. Calciumtilskud kan medvirke til at korrigerer hypokalcæmi og sænke fosfatniveauet ved at virke som fosfatbinder og sammen med D-vitamin fjerne osteomalacidelen af uræmisk osteodystrofi [6]. Bivirkningerne er obstipation og risiko for ektopiske kalkifikationer, herunder risiko for kardiovaskulære forkalkninger og hermed kardiovaskulære hændelser såsom akut myokardieinfarkt [7].

Generelt synes calcium alene (600-2.000 mg pr. dag) at kunne hæve knoglemineralindholdet i ryg og hofte [8], men synes ikke at kunne forebygge brud [9]. Calcium plus D-vitamin synes at kunne forebygge brud [9], men der kræves doser på minimum 1.200 mg calcium pr. dag som tilskud [10].

Typisk anbefales calciumtilskud i doser på 1.200-3.000 mg pr. dag [1]. De fleste calciumkarbonat-tabletter indeholder 12,5 mmol calcium (400-500 mg calcium afhængigt af formulering). I de høje doser er der en vis risiko for hyperkalcæmi og måske blodprop-dels på grund af kalkifikationer, dels ved aktivering af koagulationskaskaden [11]. I nogle tilfælde kan calcium kombineret med magnesium overvejes ved hypomagnesiæmi og obstipation pga. calcium.

Hos patienter i hæmo- og peritonealdialyse er der også mulighed for at modulere dialysevandets

calciumindhold. Typisk kan der anvendes koncentrationer af calcium på 1,25-1,75 mmol/l, dvs. fra koncentrationer svarende til plasmaioncalcium til hyperkalcæmiske niveauer. Herved kan calcium-metabolismen også moduleres.

D-VITAMIN

D-vitamin findes som forstadier (D₃-vitamin (kolecalciferol) og D₂-vitamin (ergocalciferol)) og som aktiveret D-vitamin. Det aktiverede D-vitamin findes som 1-alfa-hydroxylerede former (alfacalcidol – 1-alfa-hydroxyvitamin D₃) og fuldt 1,25-hydroxyleret D-vitamin (calcitriol), hvorved problemer med nedsat 1-alfa-hydroxylase-aktivitet omgås. Hertil kommer andre D-vitamin-analoger såsom paricalcitol [12]. Ud over en effekt på knoglerne, kan D-vitamin muligvis have en effekt på kardiovaskulære endepunkter og overlevelse [13].

Nativt D-vitamin

Mange patienter med kronisk nyresygdom er inaktive og mindre udsat for sollys, som er den væsentligste kilde til D-vitamin-dannelse. Den dosis sollys, der er nødvendig for at producere en minimal erytematøs respons, er 2-4 gange højere hos patienter med kronisk nyresygdom end hos raske alders- og hudpigmenteringsmatchede kontrolpersoner [14]. Hovedparten af kroppens 1-alfa-hydroxylase-aktivitet findes i nyrerne. Mange organer besidder 1-alfa-hydroxylase-aktivitet og kan derfor selv lokalt aktivere D-vitamin [15], og patienter uden nyrer kan danne calcitriol [14, 16]. D₃- og D₂-vitamin kan derfor også bruges hos patienter med nedsat nyrefunktion [15]. D₃-vitamin synes at være mere potent end D₂-vitamin [17]. Der tilstræbes 25(OH)D-niveauer i plasma ≥ 75 nmol/l hos patienter med nyresygdom [1], hvilket også anses for at være optimalt ved behandling af osteoporose. Behandling med D₂/D₃-vitamin giver stort set aldrig hyperkalcæmi.

Hos patienter med plasma-25(OH)D-niveau på < 12 nmol/l og kronisk nyresygdom anbefales 40.000-50.000 IE (1.000-1.250 mikrogram) ergocalciferol eller kolecalciferol én gang ugentligt i 12 uger (480.000-600.000 IE i alt) eller alternativt 500.000 IE (12.500 mikrogram) givet i.m. som éngangsdosis [1]. Denne initiale dosis anbefales fulgt op af 40.000-50.000 IE (1.000-1.250 mikrogram) én gang månedligt i seks måneder [1]. Dette svarer til 5.700-7.100 IE (143-178 mikrogram) dagligt i de første 12 uger og 1.333-1.667 IE (33-42 mikrogram) dagligt i de følgende seks måneder. Denne dosis kan med fordel gives enten som peroral kolecalciferol, der i håndkøb fås som tabletter a 35 mikrogram D₃-vitamin (4-5 tabletter dagligt i de første 12 uger fulgt af én tablet dag-

ligt) eller mere koncentrerede tabletter a 20.000 IE D₃-vitamin (fås kun som specialimport). Problemet er, at meget høje støddoser af D-vitamin (500.000 IE eller mere) tilsyneladende kan være forbundet med en øget risiko for knoglebrud [18]. Lavdosis daglig behandling kan derfor måske være at foretrække frem for støddoser. Desuden er kalciferol til i.m.-injektion afregistreret, hvorfor de øvrige regimer måske bør foretrækkes.

Ved plasma-25(OH)D-niveau på 12-37 nmol/l der tales om mild D-vitamin-mangel, og der anbefales behandling med 40.000-50.000 IE (1.000-1.250 mikrogram) peroralt pr. uge (5.700-7.100 IE eller 143-178 mikrogram pr. dag) i fire uger fulgt af 40.000-50.000 IE (1.000-1.250 mikrogram) én gang pr. måned i seks måneder (1.333-1.667 IE eller 33-42 mikrogram pr. dag). Dette kan i stedet gives som perorale kolekalciferoltabletter a 35 mikrogram D₃-vitamin (4-5 tabletter dagligt i de første 12 uger fulgt af én tablet dagligt).

Ved plasma-25(OH)D-niveau på 38-74 nmol/l anbefales 40.000-50.000 IE (1.000-1.250 mikrogram) én gang pr. måned i seks måneder (1.333-1.667 IE eller 33-42 mikrogram pr. dag). Dette kan i stedet gives som perorale kolekalciferoltabletter a 35 mikrogram D₃-vitamin i form af én tablet dagligt.

Ved plasma-25(OH)D-niveau på 75-125 nmol/l anbefales 400-1.200 IE (10-30 mikrogram) pr. dag for at fastholde 25(OH)D-niveau over 75 nmol/l. Dette kan gives som kolekalciferoltabletter a 10 mikrogram pr. tablet eller som D-vitamin-dråber a 400 IE (10 mikrogram) pr. fem dråber. I en nylig gennemgang af baggrundsartiklerne for D-vitamin-behandling blev det konkluderet, at patienter med tidligt stadium af nyresygdom skal have 2.000 IE D-vitamin dagligt [19].

D-vitamin alene synes ikke at kunne forebygge knoglebrud ved osteoporosebehandling [9], hvorimod calcium plus D-vitamin synes at kunne forebygge brud [9], men der kræves doser på minimum 20 mikrogram (800 IE) eller mere pr. dag [10].

Aktiveret D-vitamin og D-vitamin-analoger

Der findes få studier med aktiveret D-vitamin (alfacalcidol eller calcitriol), men generelt synes disse at kunne øge knoglemassen [20, 21] og forebygge knoglebrud [9, 22]. Typisk anvendes der doser på 0,25 mikrogram alfacalcidol eller højere.

Problemet med denne form af D-vitamin er, at det kan øge niveauerne af både plasmacalcium og -fosfat, hvilket kan føre til dels hyperkalcæmi, dels forhøjet calcium-fosfor-produkt. Paricalcitol fører til mindre forhøjelse af calcium-fosfor-produktet end alfacalcidol [23], men paricalcitol er også mindre

potent end alfacalcidol [24]. Forskellen mellem alfacalcidol og paricalcitol synes dog at være begrænset [25]. Et dyreforsøg viste, at paricalcitol i modsætning til alfacalcidol ikke kunne få alkalisk fosfatase-aktivitet til at falde i musekalvarier [26]. Resultaterne tolkedes som en mindre hæmning af osteoblasterne af paricalcitol end alfacalcidol [26]. En anden mulighed er dog, at paricalcitol er mindre potent og derfor også havde mindre effekt mod osteomalaci end alfacalcidol.

FOSFATBINDERE

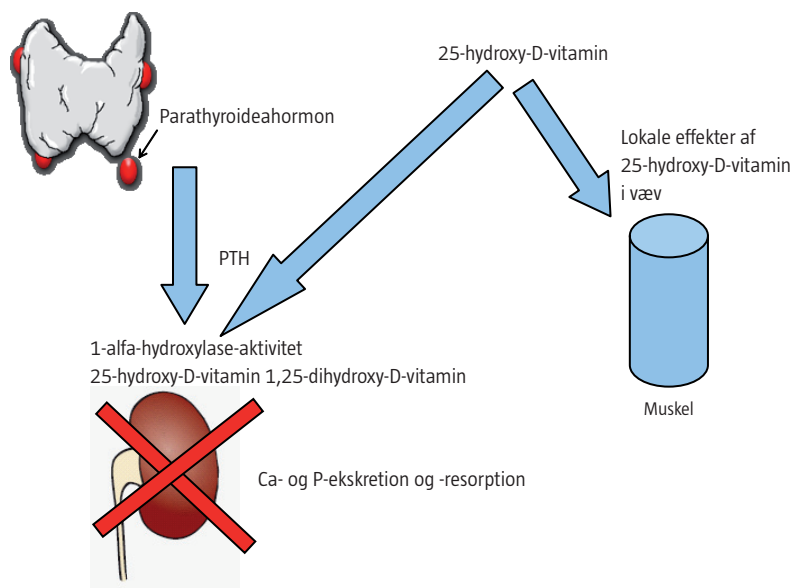
Fosfat kan medvirke til at hæve PTH-niveauet. Fosfatbindere synes – ud over at sænke fosfatniveauet – at sænke PTH-niveauet og derved modvirke knogle-resorption [27]. Blandt de ikkekalkholdige fosfatbindere (sevelamer, lanthanumkarbonat og ferricitrat) har sevelamer været sammenlignet med kalkholdige fosfatbindere, hvor man ved behandling med sevelamer fandt højere knoglemineraltæthed (BMD) end ved behandling med calcium og D-vitamin til trods for højere PTH-niveauer [28, 29].

CALCIUM-SENSING-RECEPTOR-AGONISTER

Kun cinacalcet er markedsført i denne gruppe. Ved at stimulere den calciumfølsomme receptor sænkes PTH-niveauet og dermed også S-calcium-niveauet. Ved at sænke PTH-niveauet sænker præparatet også knogleresorptionen. En samlet analyse af fem studier

FIGUR 1

Effekten af nyrefunktion på den normale D-vitamin og parathyroideahormon-ligevægt.



har vist et fald i antallet af frakturer ved brug af cinacalcet hos patienter, der var i hæmodialyse [30]. Præparatet sænker også behovet for paratyroidektomi betragteligt [30].

PARATYROIDEKTOMI

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

KOMBINATIONSBEHANDLING

Ud over monoterapi med hvert af de nævnte behandlingsprincipper kan kombinationsbehandling også anvendes, hvilket kan medføre, at behandlingsmålet om normalisering af de enkelte biokemiske parametre samt knoglemineraltæthed og reduktion af frakturhyppighed nås.

KONKLUSION

Behandling af patienter med nedsat nyrefunktion, nedsat BMD og forskydninger i calcium-, fosfat-, PTH- og D-vitamin-niveau er en specialisopgave.

KORRESPONDANCE: Peter Vestergaard, Endokrinologisk Afdeling, Medicinerhuset, Aalborg Sygehus Syd, Mølleparkvej 4, 9100 Aalborg. E-mail: p-vest@post4.tele.dk

ANTAGET: 20. juli 2012

FØRST PÅ NETTET: 1. oktober 2012

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. <http://www.nephrology.dk/Publikationer/CKD-MBDguidelines2011.pdf> (31. aug 2012).
2. Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31-8.
3. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL et al. Prevalence of calcitriol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1026-33.
4. Danese MD, Kim J, Doan QV et al. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47:149-56.
5. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009;S1-130.
6. Lafage MH, Combe C, Fournier A et al. Ketodiet, physiological calcium intake and native vitamin D improve renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1992;42:1217-25.
7. Bolland MJ, Grey A, Avenell A et al. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.
8. Shea B, Wells G, Cranney A et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD004526.
9. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD000227.
10. Tang BM, Eslick GD, Nowson C et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.
11. Reid IR, Bolland MJ, Avenell A et al. Cardiovascular effects of calcium supplementation. *Osteoporos Int* 2011;22:1649-58.
12. Ross EA, Tian J, Abboud H et al. Oral paricalcitol for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Nephrol* 2008;28:97-106.
13. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1115-25.
14. Holick MF. Vitamin D and the kidney. *Kidney Int* 1987;32:912-29.
15. Matias PJ, Jorge C, Ferreira C et al. Cholecalciferol supplementation in hemodialysis patients: effects on mineral metabolism, inflammation, and cardiac dimension parameters. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:905-11.

16. Lambert PW, Stern PH, Avioli RC et al. Evidence for extrarenal production of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D in man. *J Clin Invest* 1982;69:722-5.
17. Trang H, Cole D, Rubin L et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr* 1998;68:854-8.
18. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1815-22.
19. Alvarez J, Wasse H, Tangpricha V. Vitamin D supplementation in pre-dialysis chronic kidney disease: a systematic review. *Dermatoendocrinology (Landes Bioscience)* 2012;4:118-27.
20. Przedlacki J, Manelius J, Huttunen K. Bone mineral density evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry after one-year treatment with calcitriol started in the predialysis phase of chronic renal failure. *Nephron* 1995;69:433-7.
21. Rix M, Eskildsen P, Olgaard K. Effect of 18 months of treatment with alfacalcidol on bone in patients with mild to moderate chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:870-6.
22. Richey F, Schacht E, Bruyere O et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int* 2005;76:176-86.
23. Sprague S, Ullach F, Amdahl M et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:1483-90.
24. Brancaccio D, Bommer J, Coyne D. Vitamin D receptor activator selectivity in the treatment of secondary hyperparathyroidism: understanding the differences among therapies. *Drugs* 2007;67:1981-98.
25. Hansen D, Rasmussen K, Danielsen H et al. No difference between alfacalcidol and paricalcitol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients: a randomized crossover trial. *Kidney Int* 2011;80:841-50.
26. Balint E, Marshall CF, Sprague SM. Effect of the vitamin D analogues paricalcitol and calcitriol on bone mineral in vitro. *Am J Kidney Dis* 2000;36:789-96.
27. Kuwahara M, Inoshita S, Terada Y et al. Effect of sevelamer hydrochloride on bone in experimental uremic rats. *Ther Apher Dial* 2009;13:42-8.
28. Asmus H, Braun J, Krause R et al. Two year comparison of sevelamer and calcium carbonate effects on cardiovascular calcification and bone density. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1653-61.
29. Raggi P, James G, Burke S et al. Decrease in thoracic vertebral bone attenuation with calcium-based phosphate binders in hemodialysis. *J Bone Miner Res* 2005;20:764-72.
30. 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.