

Diagnostika, prevence a léčba kostní a minerálové poruchy při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD): KDIGO doporučení a navazující iniciativy národních a nadnárodních pracovních skupin

S. DUSILOVÁ SULKOVÁ

Klinika nefrologie, IKEM, Praha

SOUHRN

Dusilová Sulková S.: **Diagnostika, prevence a léčba kostní a minerálové poruchy při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD): KDIGO doporučení a navazující iniciativy národních a nadnárodních pracovních skupin**

Jsou uvedeny základní teze KDIGO doporučení pro diagnostiku a léčbu minerálové a kostní nemoci při chronickém onemocnění ledvin (CKD-MBD, chronic kidney disease – mineral bone disorder), publikované v roce 2009.

Definice a charakteristika CKD-MBD byla poprvé představena v roce 2006. Znamená nový pohled na renální kostní nemoc, zohledňuje patofyziologické a klinické souvislosti mezi poruchou kostního metabolismu a postižením kardiovaskulárního systému při chronickém onemocnění ledvin a při jejich selhání.

Doporučení se opírají o definované cílové koncentrace laboratorních ukazatelů (sérové koncentrace kalcia, fosforu, parathormonu a kalcidiolu) v jednotlivých stádiích chronického onemocnění ledvin (CKD), včetně dialyzovaných pacientů (CKD 5D) a pacientů transplantovaných (CKD-T). Uvádějí i vyšetřovací postupy zaměřené na renální osteopatii v užším slova smyslu a na cévní komponentu CKD-MBD. Dále jsou uvedeny i základní principy léčby, včetně kontroly účinnosti i bezpečnosti. V závěru jsou uvedeny hlavní směry klinického výzkumu.

KDIGO doporučení přináší oproti předchozímu textu KDOQI některé nové přístupy. Zejména se jedná o důraz na hodnocení laboratorních i dalších výsledků v čase a ve vzájemných souvislostech (dynamický přístup), na potřebu spolupráce mezi klinickým pracovištěm a laboratoří. Z hlediska klinické praxe je důležité, že KDIGO doporučení se opírají o základní a dostupné vyšetřovací metody.

Klíčová slova: chronické onemocnění ledvin, renální osteopatie, CKD-MBD, KDIGO, doporučený postup

SUMMARY

Dusilová Sulková S.: **Diagnosis, prevention and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD): KDIGO guideline and subsequent initiatives of national and multinational working groups**

The article states the basic principles of the 2009 KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD).

The definition and characteristics of CKD-MBD were first introduced in 2006. It represents a new perspective on renal bone disease, taking into consideration pathophysiological and clinical connections between metabolic bone disease and involvement of the cardiovascular system in chronic kidney disease and failure.

The guideline is supported by defined target concentrations of laboratory markers (serum levels of calcium, phosphorus, parathormone and calcidiol) in individual stages of chronic kidney disease (CKD), including dialysis patients (CKD 5D) and transplantation patients (CKD T). It includes evaluation techniques focused on renal osteodystrophy in the narrower sense of the word and the vascular component of CKD-MBD. Additionally, the basic principles of treatment, including its effectiveness and safety, are stated. The final part defines the main directions of clinical research.

As compared with the previous KDOQI text, the KDIGO guideline provides some new approaches. In particular, emphasis is put on the assessment of laboratory and other findings in time and relations (a dynamic approach), and the need for cooperation between clinical facilities and laboratories. From a clinical practice perspective, it is important that the KDIGO guideline is based on basic and available examination methods.

Keywords: chronic kidney disease, renal osteodystrophy, CKD-MBD, KDIGO, guideline

Osteologický bulletin 2012;17(1):14–20

Adresa: Prof. MUDr. Sylvie Dusilová Sulková, DrSc., MBA, Klinika nefrologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4-Krč, e-mail: sydu@ikem.cz

Došlo do redakce: 27. 11. 2011

Přijato k tisku: 17. 4. 2012

Úvod

Porucha kostního a minerálového metabolismu je jednou z hlavních komplikací, která provází chronické onemocnění

a selhání ledvin. Závažnost problematiky je natolik velká, že v roce 2003 publikovala americká nadace pro onemocnění ledvin (National Kidney Foundation) v rámci tehdy vel-

mi významné iniciativy nazvané „Kidney Disease Outcomes Quality Initiative“ (KDOQI) doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu [1]. Podkladem pro jejich vypracování byly přibývající doklady o spojitosti mezi poruchou kalciového a fosfátového metabolismu a mortalitou, zejména kardiovaskulární [2].

Hlavní oporou pro rozhodování o způsobu léčby, včetně kontroly účinnosti i bezpečnosti, se staly laboratorní ukazatele, resp. jejich definované rozmezí či horní maximální přípustná koncentrace. Tyto definované cílové hodnoty byly rychle a všeobecně akceptovány, neboť nefrologové se ztotožnili s požadavkem na potřebu včasné, důsledné a dlouhodobé kontroly fosfokalciového metabolismu u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD – chronic kidney disease) a zejména u pacientů se selháním ledvin (ESRD – end-stage renal disease, CKD stadium 5-5D). Největší pozornost byla věnována dodržování horní přípustné meze koncentrace fosforu v séru před dialýzou (max. 1,78 mmol/l) a cílovému rozmezí koncentrací intaktního parathormonu (iPTH) při stanovení testy 2. generace (150–300 pg/ml) – nižší koncentrace nebyly žádoucí vzhledem k obavě z tzv. adynamické kostní nemoci, vyšší byly považovány za již manifestní hyperparatyreózu.

Prokázáný vztah mezi abnormálním minerálovým a kostním metabolismem a kardiovaskulárními komplikacemi u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a selháním ledvin byl o několik let později podnětem pro další iniciativu, tentokrát nadnárodní. V roce 2003 zahájila pracovní skupina světových nefrologů tzv. KDIGO iniciativu (Kidney Disease: Improving Global Outcomes). Jedním z prvních výstupů byla charakteristika a definice nového termínu CKD-MBD (chronic kidney disease – mineral and bone disorder), který odráží nový přístup k problematice kostního postižení při CKD a ESRD [3]. Termín CKD-MBD se záhy široce ujal v praxi i v odborném písemnictví. U nás byl referován v některých přehledných článcích [4].

Zatímco KDOQI představuje aktivitu převážně severoamerických nefrologů, KDIGO iniciativa byla založena napříč kontinenty s motivem a cílem zlepšit kvalitu péče o nefrologicky nemocné a usnadnit komunikaci nefrologů v jednotlivých zemích a kontinentech. KDIGO iniciativa vycházela z dosud existujících evropských i amerických iniciativ, dále je rozšiřovala a propojovala s dalšími národními stanovisky a doporučeními.

Tři roky po stanovení definice CKD-MBD publikovala KDIGO iniciativa doporučené diagnostické, preventivní a léčebné postupy pro CKD-MBD [5]. Cílem článku je uvést základní teze KDIGO dokumentu (včetně znění jednotlivých konkrétních doporučení). Současně je článek směřován jako určité východisko pro sestavení našich národních doporučených postupů, a to ve spolupráci nefrologů a osteologů.

Základní charakteristika textu KDIGO doporučení pro CKD-MBD

Především je třeba uvést, že KDIGO doporučení byla zpracována podle metody GRADE, neboli s maximální snahou o evidence-based formulace [6].

Oproti KDOQI doporučením z roku 2003 se KDIGO text zaměřuje na všechny tři komponenty CKD-MBD (labora-

torní ukazatele; kostní postižení – renální osteopatie; mimokostní kalcifikace – zejména cévní). Další důležitou konceptní změnou je hodnocení laboratorních výsledků v čase a ve vzájemných spojitostech (tj. **dynamický**, nikoliv statický přístup). Důraz je kladen i na komunikaci mezi klinickým pracovištěm a laboratorí. Silnou stránkou je i praktická využitelnost, neboť doporučené vyšetřovací metody jsou běžně dostupné.

Samotný dokument je rozsáhlý (130 stran) a je členěn do 6 kapitol. První dvě se věnují definici CKD-MBD a metodologii zpracování podkladů (GRADE). Kapitola 3 se zaměřuje na **diagnostiku** jednotlivých komponent CKD-MBD; kapitola 4 pak na **léčbu a prevenci**. Pátá kapitola je věnována období po **transplantaci ledviny**, neboť zde nastává celá řada změn, které laboratorní i klinický obraz modifikují, a mění se i terapeutické přístupy. Jsou zmíněny i hlavní odlišnosti pro **dětský věk**. V závěrečné kapitole jsou načrtnuty možné **směry výzkumu**.

Zveřejnění KDIGO textu vyvolalo v odborné nefrologické veřejnosti široký ohlas. Byly publikovány komentáře významných odborných skupin, které se věnují implementaci těchto doporučení v jednotlivých zemích, včetně zapracování nově publikovaných dat [7,8,9].

Definice a základní charakteristika CKD-MBD (kapitola 1)

Tuto definici, poprvé publikovanou v roce 2006, vysvětluje první kapitola. Podstatou termínu je rozšíření pojetí poruchy minerálového metabolismu při chronických onemocněních ledvin a při selhání ledvin. CKD-MBD má tři vzájemně propojené komponenty (laboratorní odchylky v ukazatelích metabolismu minerálového a kostního metabolismu; vlastní kostní změny; mimokostní kalcifikace), přitom pro definici CKD-MBD stačí přítomnost kterékoliv z nich (i samostatně).

Laboratorní komponenta vychází z poruchy minerálového a kostního metabolismu. S určitým zjednodušením autoři zařadili pouze čtyři základní ukazatele: sérové koncentrace kalcia, fosforu, PTH a/nebo 25-hydroxyvitaminu D v krvi. Vedle těchto základních laboratorních ukazatelů jsou někdy zvažovány i alkalická fosfatáza (ALP), či kostní izoenzym ALP. Je vhodné poznamenat, že kromě těchto vybraných ukazatelů existuje celé další spektrum biochemických změn, které však KDIGO dokument nezvažuje, ačkoliv v původním pracovním textu byly uvedeny [3]. **Kostní** komponenta znamená vlastní postižení kosti, neboli renální osteopatii v užším slova smyslu, a je podmíněna histomorfometrickým vyšetřením vzorku kostní tkáně. Pro popis kostních změn je navržena tzv. TMV klasifikace (turnover – kostní obrát; mineralization – mineralizace kosti; volume – objem kosti). **Kalcifikační** komponenta znamená detekci cévních, ale i jiných mimokostních kalcifikací (včetně např. kalcifikací srdečních chlopní).

Toto nové pojetí poruchy kostního a minerálového metabolismu se odráží i ve formulaci jednotlivých doporučení. Každá odchylka ve sledovaných parametrech je posuzována v souvislostech. To znamená, že i postup pro její korekci musí vždy zvažovat možné dopady i na další systémy (doprovodné účinky jednotlivých léků, kdy například u kalciových vazačů fosfátů v zažívacím traktu vždy posuzujeme

nejen efekt na fosfatémii, ale i otázku pozitivní kalciové bilance, apod). Laboratorní ukazatele, kterými se prevence a léčba řídí, totiž informují o kvalitě kostní tkáně a cév jen nepřímo [2,10,11].

Metodika GRADE pro KDIGO doporučení pro diagnostiku a léčbu CKD-MBD (kapitola 2)

KDIGO iniciativa volila pro systematické zpracování publikovaných dat a pro jejich převedení do formulací doporučených postupů metodiku GRADE [6,12]. Podle metodiky GRADE je každé jednotlivé doporučení označeno písmenem A až D, přitom A znamená nejvyšší úroveň důkazu, D naopak úroveň nejnižší. K označení písmeny je přiřazeno číslo 1, které znamená velkou sílu („we recommend“), či číslo 2, které označuje, že síla důkazu je nižší („we suggest“). Některá doporučení nejsou klasifikována (opírají se o názory expertů).

KDIGO (2009) a KDOQI (2003) pracovaly s předem jasně definovanou metodou a obě ji přesně dodržely. Jde však o metody zcela odlišné. GRADE přístup, který zvolila KDIGO aktivita, je podstatně rigoróznější; mimo jiné vyřazuje všechny neintervenci studie, pokud se pozorované výsledky lišily méně než dvojnásobně. Navíc, kromě studií histomorfometrických dat, byl pro intervenční studie i významně vyšší požadavek na počty sledovaných subjektů. Je vhodné poznamenat, že odlišný metodologický přístup může být v pozadí rozdílů mezi cílovými koncentracemi laboratorních ukazatelů v doporučeních KDOQI a KDIGO.

CKD-MBD – doporučení pro laboratorní vyšetření, vyšetření kostní tkáně a detekci kalcifikací (kapitola 3)

Kapitola je rozčleněna do tří částí – laboratorní komponenta CKD-MBD; kostní změny; cévní kalcifikace. Laboratorní ukazatele jsou pro praxi nejdůležitější a jejich stanovení je základem diagnostického, ale i terapeutického postupu. Text doporučení je následující:

1) Laboratorní ukazatele

K základním laboratorním vyšetřovacím postupům patří stanovení sérové koncentrace kalcia, fosforu a PTH; dále aktivity ALP a stanovení hladiny kalcidiolu v séru (25(OH)D). Doporučené postupy se zaměřují na výběr ukazatelů a na frekvenci stanovení. Ta je dána jednak stadiem onemocnění ledvin (funkční stadia CKD 1–5 podle tíže poruchy funkce ledvin), tak i okolnostmi léčby (její kontrola a monitorování).

Volný překlad textu doporučení je následující:

3.1.1. Monitorování sérové koncentrace kalcia (Ca), fosforu (P), parathormonu (PTH) a aktivity ALP je vhodné zahájit u stadia CKD 3 (evidence 1C).

3.1.2. Ve stadiích CKD 3–5D se frekvence vyšetření řídí přítomností a tíží změn a rychlostí progresu CKD (síla a kvalita důkazu není klasifikována). Rámcové intervaly jsou:

- Pro pacienty stadia CKD 3: Ca a P v séru za 6–12 měsíců; přitom intervaly stanovení PTH závisí na vstupní koncentraci PTH a na progresi CKD;
- Pro pacienty stadia CKD 4: Ca a P jedenkrát za 3–6 měsíců, PTH jedenkrát za 6–12 měsíců;

- Pro pacienty stadia CKD 5 (včetně CKD 5D): Ca a P v séru jednou za 1–3 měsíce, PTH jednou za 3–6 měsíců;
- Pro pacienty stadia CKD 4–5: ALP jedenkrát za 12 měsíců nebo častěji, pokud je zvýšená koncentrace PTH v séru.

Uvedené intervaly jsou platné pro vstupní vyšetření a pro nekomplikovaný, resp. stacionární průběh. Vyšetření však má být **častější** u těch pacientů, u kterých byly v předchozím vyšetření detekovány laboratorní odchylky. Častější sledování laboratorních hodnot je doporučeno i u pacientů léčených (monitorování bezpečnosti a účinnosti léčby).

3.1.3. Mezi doporučené laboratorní ukazatele je zařazena i sérová koncentrace kalcidiolu (25 hydroxyvitaminu D), s opakováním vyšetření podle vstupní hodnoty a terapeutické intervence. Deficit a nedostatek vitamínu D má u pacientů s CKD být korigován obdobně jako u pacientů bez onemocnění ledvin (2C).

Poznámka: Evropský komentář navrhuje následující konkrétní postup: nesuplementovat, pokud je koncentrace vyšší než 30 ng/ml, a naopak určitě suplementovat, pokud je koncentrace nižší než 12,5 ng/ml; kontrolní vyšetření provést za 6 měsíců [9].

3.1.4. Rozhodnutí o způsobu léčby poruchy minerálového a kostního metabolismu u pacientů s CKD má vycházet z **trendu** laboratorních hodnot, nikoliv z jednotlivých naměřených dat. Mají být využity **všechny** dostupné vyšetřovací metody ve vztahu k CKD-MBD (1C).

3.1.5. U pacientů ve stadiu CKD 3–5 mají být posuzovány koncentrace kalcia a fosforu v séru samostatně, tj. dříve používaný tzv. kalcium-fosfátový součin se opouští (2D).

3.1.6. Výsledky laboratorních hodnot mají být interpretovány se znalostí metodiky stanovení, včetně toho, zda se jedná o sérovou či plazmatickou koncentraci a se znalostí zacházení se vzorkem v preanalytické fázi (1B).

2) Kostní komponenta (renální osteopatie)

Termín renální osteopatie v užším pojetí znamená vlastní postižení skeletu. Definitivní klasifikace postižení se opírá o kostní histomorfometrické vyšetření. Lze rozlišit několik podtypů podle rychlosti kostního obratu a podle dalších kritérií. Je však potřeba vědět, že kostní tkáň je změněna nejen kvantitativně, ale i kvalitativně. Kvalitativní změny mohou snižovat mechanickou odolnost kosti i při normálním či dokonce zvýšeném obsahu kostního minerálu. Ke klinickým problémům spojeným s renální osteopatií patří bolesti kostí, zhoršení hybnosti, fraktury s celou řadou navazujících komplikací a celkové zhoršení kvality života i prognózy pacienta.

Z hlediska diagnostiky kostní komponenty CKD-MBD byla určena tato doporučení:

3.2.1. U pacientů s CKD stadia 3–5D je v různých situacích vhodné provést kostní biopsii. K těmto situacím patří mimo jiné nevysvětlitelné zlomeniny, perzistující bolesti kostí, nevysvětlitelná hyperkalcémie, nevysvětlitelná hypofosfatémie a další, včetně rozvahy o terapii bisfosfonáty (vyloučení adynamické osteopatie) (názor, neklasifikováno podle GRADE).

3.2.2. U pacientů s CKD stadia 3–5D s evidencí CKD-MBD navrhujeme, aby stanovení kostní denzity (denzitometrie, BMD) nebylo prováděno rutinně, neboť naměřené hodnoty nevypovídají o riziku fraktur (na rozdíl od diagnózy osteoporózy u pacientů obecné populace, tj. bez CKD); a navíc denzitometrický nález nevypovídá o typu renální osteopatie (2B).

3.2.3. Pro posouzení typu renální osteopatie lze využít stanovení kostního izoenzymu ALP a koncentrace PTH, neboť vysoké či nízké hodnoty těchto ukazatelů predikují daný (vysoký či nízký) kostní obrát (2B).

3.2.4. U pacientů s CKD 3–5D není doporučováno rutinní stanovení dalších markerů kostního obrátu (jako například PICP, cross-laps, aj) (2C).

3) Diagnostika kalcifikací v rámci CKD-MBD

Mimokostní kalcifikace jsou u pacientů s CKD časté. V současné době se již významně méně často setkáváme s rozsáhlými periartikulárními depozity. Postižení tepen, chlopní a myokardu je bohužel stále klinickým problémem, který je důležité rozpoznat. Není jasná evidence o tom, který vyšetřovací postup a která léčebná strategie je v tomto kontextu nejpřípustnější. Text doporučení vychází z dostupných diagnostických postupů pro běžnou praxi a jeho volný překlad je následující:

3.3.1. U pacientů s CKD stadia 3–5D je navrženo zhotovit laterální nativní rtg snímek břišní oblasti k posouzení přítomnosti či nepřítomnosti kalcifikací. Současně je doporučeno využít i výsledky echokardiografického vyšetření (přítomnost kalcifikací chlopní). Tato dvě vyšetření představují dostupnou a akceptovatelnou alternativu ke stanovení kalcifikací sofistikovanými (avšak málo dostupnými) metodami, jako je například počítačová tomografie (2C).

3.3.2. Je navrženo, aby pacienti se zjištěnými cévními/srdečními kalcifikacemi byli posuzováni jako ti s nejvyšším kardiovaskulárním rizikem (2A). Tuto informaci je potom vhodné aplikovat při volbě léčebné strategie (neklasifikováno).

Léčba CKD-MBD (kapitola 4)

V současné době je k dispozici široká paleta terapeutických možností, od vazačů fosfátů v živacím traktu až po aktivátory receptoru vitamínu D a kalcimimetika. V jednotlivých lékových skupinách (kromě kalcimimetik) existují různé přípravky, jejichž odlišnost je třeba posuzovat zejména v doprovodných efektech. Vlastní výběr postupu proto může být odlišný. KDIGO doporučení neurčují výběr přípravku, ale volbu strategie.

1) Léčba se zaměřením na snížení vysokých koncentrací fosforu v séru a na udržení fyziologických koncentrací kalcia v séru

4.1.1. U pacientů s CKD 3–5 má být cílová koncentrace fosforu shodná s fyziologickou, ve stadiu CKD 5 má být co nejbližší koncentraci fyziologické (2C).

4.1.2. U pacientů s CKD 3–5 má být koncentrace kalcia v séru ve fyziologickém rozmezí (2D).

4.1.3. Dialyzační roztok má obsahovat 1,25–1,50 mmol/l kalcia (2D).

4.1.4. U pacientů s CKD 4–5 (evidence 2D) a u pacientů s CKD 5D (evidence 2B) je vhodné používat vazače fosfátů

v léčbě hyperfosfatémie. Volba typu vazače má respektovat stadium, má zohlednit přítomnost dalších komponent CKD-MBD, další souběžnou léčbu a profil nežádoucích účinků.

4.1.5. U pacientů s CKD 3–5 při přetrvávající či opakované hyperkalcémii je doporučováno omezit dávku kalciových vazačů a/nebo kalcitriolu, resp. analog vitamínu D (1B). Dávka kalciových vazačů má být omezena u pacientů s tepennými kalcifikacemi (2C) a/nebo adynamickou osteopatií (2C).

4.1.6. U pacientů stadia CKD 3–5 nejsou doporučovány aluminiové vazače fosfátů a rovněž je potřeba zajistit, aby nebyl kontaminován alumiem dialyzační roztok (1C).

4.1.7. U pacientů stadia CKD 3–5 je doporučeno omezení přívodu fosforu v potravě, a to samostatně či v kombinaci s dalšími postupy (2D).

4.1.8. U pacientů stadia CKD 5D má být v případě hyperfosfatémie navýšena dialyzační dávka (2C).

Jak vyplývá ze znalosti patofyziologie metabolismu vápníku a fosforu, má řešení kterékoliv výše uvedené laboratorní odchylky zásadní význam, neboť může navodit i změnu ostatních ukazatelů: například vzestup koncentrace PTH může být upraven již samotnou korekcí hyperfosfatémie (bližší viz dále, 4.2.1.). Pro korekci laboratorních abnormalit se využívají známé postupy, spočívající ve snížení přívodu fosforu v dietě, aplikaci některého z vazačů fosfátů v živacím traktu, zajištění suplementace kalcia a/nebo doplnění vitamínu D a zajištění aktivace receptoru pro vitamín D.

2) Léčba zaměřená na úpravu abnormálních koncentrací PTH

Rozmezí cílových koncentrací PTH je překvapivě široké. Je však potřeba zdůraznit, že sami autoři doporučení uvádějí, že jakákoliv odchylka od dříve naměřených (předchozích) koncentrací je závažná a je potřeba jí věnovat pozornost (kontrola stávající léčby, změna léčby).

Pro volbu optimální strategie je nezbytná znalost patofyziologie i znalost mechanismu účinků jednotlivých léků, takovýto přehled je však mimo rámec sdělení. Jen stručně připomeneme, že základním krokem je vždy úprava fosfatémie a až poté je možno použít léky cílené na potlačení aktivity příštítných tělísek.

Sledování sérových koncentrací parathormonu u pacientů s CKD patří k velmi důležitým a současně i velmi diskutovaným okruhům. Z hlediska interpretace dat je nezbytné nutně znát základní informace o metodice stanovení [13].

4.2.1. Cílová koncentrace PTH u pacientů s CKD 3–5 (dosud nedialyzovaných) není známa. Pokud je však koncentrace PTH zvýšená, je vhodné nejprve vyloučit **hypokalcémii, hyperfosfatémii či deficit vitamínu D** (2C).

4.2.2. Pokud koncentrace PTH u pacientů s CKD 3–5 progresivně stoupá a je zvýšená i při korekci modifikovatelných vlivů (tj. přetrvává po úpravě hyperfosfatémie a hypokalcémie), je doporučena léčba kalcitriolem či analogy vitamínu D (2C).

4.2.3. Při CKD 5D je navržena cílová koncentrace PTH přibližně na 2–9ti násobek horní referenční meze (2C).

Výrazné změny koncentrací PTH v séru (bez ohledu na to, že stále mohou být ve výše uvedeném pásmu), jsou samy o sobě důvodem k zahájení či změně léčby.

4.2.4. U pacientů s CKD 5D a zvýšeným či stoupajícím PTH je navržena léčba kalcitriolem nebo analogy vitamínu D nebo kalcimimetiky nebo kombinací těchto léků (2B). Volba iniciační léčby je závislá na koncentraci Ca, P a na dalších aspektech CKD-MBD:

- Léčba vazači fosfátů v zažívacím traktu má nejen normalizovat fosfatémii, ale i kalcémii. Pokud nastane hyperkalcémie, má být snížena či vysazen kalcitriol či jiný vitamín D, resp. aktivátor receptoru pro vitamín D (VDR aktivátor).
- Při hyperfosfatémii má být snížena či vysazen kalcitriol či jiný VDR aktivátor.
- Při hypokalcémii má být snížena či vysazena léčba kalcimimetiky (v závislosti na doprovodné medikaci, závažnosti nálezu a klinických příznacích).
- Pokud koncentrace PTH v séru při léčbě klesne pod dvojnásobek horní hranice referenčního rozmezí, má být léčba kalcitriolem či vitamínem D a/nebo kalcimimetiky redukována či ukončena.

4.2.5. U pacientů s CKD 3–5D se závažnou hyperparatyreózou, kteří neodpovídají na adekvátně zvolenou medikamentózní, dialyzační a dietní terapii, je navržena parathyreoidektomie (2B).

Prakticky všechny navazující komentáře, včetně stanoviska pracovní skupiny České nefrologické společnosti, se věnují širokému definovanému rozmezí koncentrací PTH. Považujeme za potřebné zdůraznit, že se jedná o rozmezí vztažené nikoliv ke kostní patologii, ale k mortalitním datům publikovaným do roku 2009. Navíc, v navazujícím textu KDIGO je zdůrazněna nutnost reagovat i na výkyvy koncentrací PTH. Pracovní skupina ČNS doporučuje reagovat na jakoukoliv změnu PTH, která je vyšší než 10 pmol/l, a to jak směrem nahoru, tak i směrem dolů [14].

3) Renální osteopatie (léčba bisfosfonáty a dalšími léky pro osteoporózu)

Renální osteopatie je podle současné definice biopticky verifikované poškození skeletu. V běžné praxi však tento diagnostický podklad nemáme. Až v poslední době je diskutováno, jak vlastně přistupovat ke kostním změnám charakteru osteoporózy (úbytku kostní hmoty). Protože při poškození funkce ledvin jsou denzitometrické nálezy jen velmi obtížně interpretovatelné, není DXA zařazována mezi rutinní vyšetřovací metody. To však jen ukazuje na to, jak je celá problematika překrývání změn kostního metabolismu v souvislosti s poškozením ledvin se změnami v důsledku zcela jiných faktorů (hormonální deficit, pokročilý věk) naprosto nedostatečně prozkoumána [15].

Současné názory jsou následující:

4.3.1. U pacientů s CKD stadia 1–3 s osteoporózou a/nebo s rizikem kostních zlomenin (dle WHO kritérií) je doporučeno aplikovat shodné postupy, jako u osob bez poškození ledvin (1A).

4.3.2. U pacientů s CKD stadia 3 s normální koncentrací PTH v séru a osteoporózou a/nebo zvýšeným rizikem zlomenin (dle WHO kritérií) je rovněž doporučováno postupovat shodně, jako u pacientů obecné populace (2B).

4.3.3. U pacientů s CKD stadia 3 s biochemickými znám-

kami CKD-MBD a s nízkou kostní denzitou a/nebo rizikem fraktur je navrženo, aby léčebné postupy zohlednily rozsah a reverzibilitu laboratorních ukazatelů a současně i progresi CKD; ke zvážení je případně i kostní biopsie (2D).

4.3.4. U pacientů s CKD 4–5 s biochemickými známkami CKD-MBD a nízkou kostní denzitou a/nebo rizikem fraktur jsou navrhovány další vyšetřovací postupy, zahrnující i kostní biopsii (dříve než se zahájí eventuální léčba antiosteoresorpčními léky) (2C).

V kontextu problematiky osteoporózy, léčby bisfosfonáty a dalšími antiresorpčními či osteoanabolickými léky je vhodné zmínit i doplňující text, resp. východiska autorů pro formulaci závěrů. V tomto doprovodném textu autoři zdůrazňují, že neexistují žádné kontrolované studie s antiresorpčními či osteoanabolickými léky, které by byly cílené na pacienty s pokročilým onemocněním ledvin. Navíc u pacientů s CKD nárůst BMD neznámá průkaz snížení rizika fraktur. Studie, které se zaměřují na sledování vlivu antiresorpčních léků, vylučují pacienty s poruchou funkce ledvin (mimo jiné i pro možné nežádoucí renální účinky, viz SPC jednotlivých léků, nedoporučujících podávání při poklesu funkce ledvin).

V některých případech až „post-hoc“ analýzy ukazují, zda pokles fraktur byl dosažen i v podskupinách nemocných s CKD, ale přenesení závěrů pro praxi u nefrologických pacientů musí být opatrné. V této oblasti stále panuje velká míra neurčitosti a právě na toto pomezí osteologie a nefrologie je v budoucnu potřeba zaměřit cílenou pozornost.

Diagnostika a léčba CKD-MBD u pacientů po transplantaci ledviny (kapitola 5)

Počet transplantovaných pacientů dnes již významně překračuje počet pacientů v dialyzačním programu a vzhledem k výborným výsledkům transplantačního programu se bude počet osob s funkčním štěpem ledviny i nadále zvyšovat. Kostní změny představují jednu z klinicky nejvýznamnějších doprovodných komplikací. Jejich patogenese je značně komplikovaná. Uplatňuje se nejen předchozí poškození vlivem chronického selhání ledvin, ale i stupeň funkce štěpu (CKD-T) a vliv imunosupresiv, spolu s řadou modifikujících faktorů [16,17]. Současně platí, že transplantovaná populace pacientů je heterogenní (různá funkce ledvin, různé imunosupresivní režimy, různé trvání a intenzita předchozího selhání ledvin, včetně různých předchozích farmakoterapií).

V diagnostice a léčbě CKD-MBD těchto pacientů je potřeba rozlišit časně pooperační období a období s již stabilní funkcí štěpu. Proto pravidla monitorování a léčby zohledňují nejen stupeň CKD (v případě transplantovaných pacientů se označuje jako CKD-T), ale i časové období vzhledem k transplantaci. Dosažení stabilního stavu kolísá od několika týdnů až po období jednoho roku.

V zásadě se diagnostika a léčba CKD-MBD po transplantaci ledviny řídí stejnými pravidly jako léčba CKD-MBD u netransplantovaných pacientů s CKD-MBD. Znění jednotlivých doporučení je následující:

5.1. V časném potransplantačním období je doporučeno vyšetřovat sérové koncentrace kalcia a fosforu přinejmenším jedenkrát týdně, a to až do stabilizace hodnot (1B).

5.2. V navazujícím potransplantačním období je doporučována frekvence vyšetření, která zohledňuje přítomnost a rozsah abnormalit a renální funkce (neklasifikováno).

Doporučené intervaly monitorování jsou následující:

- U pacientů CKD stadia 1–3T má být stanovena kalcémie a fosfatémie každých 6–12 měsíců a PTH nejmeně jedenkrát (vstupně); intervaly a pro další vyšetření Ca, P a PTH jsou závislé na vstupních hodnotách laboratorních parametrů a na progresi CKD.
- U pacientů CKD stadia 4T je doporučováno vyšetření kalcémie a fosfatémie v intervalech 3–6 měsíců a vyšetření PTH jedenkrát za 6–12 měsíců.
- U pacientů CKD stadia 5T je doporučováno vyšetření kalcémie a fosfatémie v intervalech 1–3 měsíce a vyšetření PTH jedenkrát za 3–6 měsíců.
- U pacientů CKD stadia 3T–5T je doporučováno vyšetřit alkalickou fosfatázu jedenkrát ročně, častěji, pokud je souběžně zvýšená koncentrace PTH. Současně platí, že pokud jsou zjištěny biochemické abnormality v uvedených ukazatelích, má být frekvence vyšetření **častější** (monitorování účinnosti a bezpečnosti léčby).

5.3. U pacientů stadia CKD 1T–5T je navrženo stanovit hladinu 25(OH)D a měření má být opakováno podle výsledků vstupní koncentrace a podle zvoleného způsobu léčby (2C).

5.4. U pacientů stadia CKD 1T–5T má být deficit vitamínu D korigován shodným postupem jako u obecné populace s normální funkcí ledvin (2C).

5.5. U pacientů s odhadnutou glomerulární filtrací (eGFR) vyšší než 30 ml/min (0,5 ml/s) je navrženo vyšetřit kostní denzitometrii (BMD) metodou DXA v prvních třech měsících po transplantaci, pokud jsou léčeni kortikoidy, nebo pokud mají rizikové faktory pro osteoporózu (2D).

5.6. U pacientů v prvních 12ti měsících po transplantaci s eGFR více než 30 ml/min (0,5 ml/s) a nízkou kostní denzitou je doporučována léčba vitamínem D, kalcitriolem/alfakalcidolem nebo bisfosfonáty (2D). Současně je navrženo, aby se výběr způsobu léčby řídil laboratorní komponentou CKD-MBD (abnormální koncentrace kalcia, fosforu, PTH, ALP a 25(OH)D). Je též k úvaze provést před volbou léčebného postupu kostní biopsii, a to zejména před zvažovanou terapií bisfosfonáty, vzhledem k častému výskytu adynamické osteopatie (neklasifikováno).

Pro období po prvním roce po transplantaci jsou nedostačující data, a není proto v současné době možné stanovit konkrétní doporučené postupy léčby. K textu vlastního doporučení 5.6. je vhodné poznamenat, že podle pravidel léčby osteoresorpčními přípravky je léčbu bisfosfonáty potřeba doplnit podáváním vitamínu D vždy.

5.7. U pacientů stadia CKD 4–5T není doporučováno rutinně vyšetřovat kostní denzitu, neboť BMD neurčí v těchto případech riziko fraktur jako v běžné populaci a nevypovídá o typu kostního poškození (2B).

5.8. U pacientů stadia CKD 4–5T s detekovanou nízkou kostní denzitou je doporučováno postupovat shodně jako u pacientů s CKD 4–5 dosud nedialyzovaných (viz kapitola 4) (2C).

Poznámky k postupům u dětí a dospívajících pacientů s CKD

Některé jednotlivé oddíly doporučení pro diagnostiku i terapii obsahují specifika pro dětský věk a dospívání. Většinou je však postup shodný (věkové odlišnosti jsou pod-

statně méně významné, než vlastní poškození ledvin). Specifika dětského věku jsou uvedena samostatně níže, s příslušným označením kapitoly, resp. odkazu na paragraf, ke kterému se vztahují. Kromě postupu monitorování laboratorních ukazatelů se hlavně jedná o sledování výšky, resp. dosaženého vzrůstu, a to z důvodu známé poruchy růstu a zvažování indikace k léčbě rekombinantním růstovým hormonem.

3.1.1. Monitorování sérové koncentrace Ca, P a PTH a aktivity ALP: u dětí je doporučeno zahájit monitorování ve stadiu CKD2 (evidence 2D).

3.2.5. U malých dětí s CKD2–5D je doporučováno nejméně jedenkrát za čtvrt roku změřit tělesnou výšku, u větších dětí s CKD2–5D má být výška měřena nejméně jedenkrát za rok.

4.3.5. Pro děti a dospívající pacienty s onemocněním ledvin CKD2–5D a s dokumentovaným nedostatečným vzrůstem je doporučována léčba růstovým hormonem s cílem dosáhnout nárůstu výšky spolu s úpravou nutričního stavu a laboratorních ukazatelů CKD-MBD (1A).

Doporučení pro výzkum (kapitola 6)

Základní teze pro doporučení dalšího výzkumu tak, jak je uvádí KDIGO dokument, lze shrnout do těchto deseti bodů:

- Vypracování nástroje pro stratifikaci prognostického rizika založeného na jednotlivých komponentách CKD-MBD a ověření klinické a prognostické výpovědi pro jednotlivá stadia CKD (CKD 3–5, CKD 5D a CKD 3–5T).
- Určit, zda stanovení kostní denzity (jednotlivé, či opakované v čase; DXA či kvantitativní CT), má význam pro predikci rizika kostních fraktur.
- Určit, zda přítomnost či nepřítomnost cévních a chlopních kalcifikací u pacientů s CKD-MBD může přispět k identifikaci pacientů, kteří by mohli profitovat z určitých terapeutických intervencí.
- Určit, zda intenzivní cílená léčba (například protokolem podložená kombinovaná léčba zaměřená na dosažení specifických cílových koncentrací PTH či fosfatémie) je prognosticky příznivější než současná standardní léčba, či léčba s méně striktními cílovými koncentracemi.
- Určit, zda je výhodnější léčba cílená na plnou normalizaci fosfatémie s užitím různých vazačů fosfátů.
- Určit, zda nižší či vyšší sérové koncentrace parathormonu mají prognostický význam.
- Určit, zda-li léčba nativním vitamínem D (případně v kombinaci s aktivním metabolitem či analogy) může zlepšit prognózu pacientů s CKD.
- Určit, který vazač a které další postupy cílené na korekci fosfatémie mohou přispět ke zlepšení prognózy pacientů se stadii CKD 3–5D a CKD 3–5T.
- Určit, zda bisfosfonáty, teriparatid/rekombinantní lidský PTH či raloxifen snižují výskyt fraktur nebo cévních kalcifikací u pacientů stadia CKD 3–5D a CKD 1–5T.
- Určit, jaké léčebné strategie mohou ovlivnit adynamickou kostní nemoc související s nízkou endogenní sekrecí PTH (například dialyzační roztok s nízkou koncentrací kalcia či exogenně podávaný teriparatid) a zda tyto postupy mohou mít i prognostický význam.

Je patrné, že prakticky všechny tyto záměry jsou cíleny nikoliv jen na laboratorní ukazatele, ale i na klinické výstu-

py (fraktury), a zejména na možnost příznivého ovlivnění prognózy („hard“ data). Dosažení tohoto cíle však nebude jednoduché. CKD-MBD je velmi komplikovanou laboratorní, morfológickou a klinickou jednotkou, kde nelze použít terapeutický postup zaměřený jedním směrem, ale vždy je třeba postupy kombinovat. To ovšem velmi ztěžuje vzájemné porovnání efektu jednotlivých farmakologických postupů a volbu mezi nimi. Navíc, zcela jasně se ukazuje, že léčba samotné sekundární hyperparatyreózy je jen jednou částí celkového postupu. Využití dalších farmak (bisfosfonáty, teriparatid/rekombinantní PTH, raloxifen, nově i denosumab, v budoucnu pak i další vyvíjené přípravky) je provázeno otázkami, mimo jiné pro kontraindikaci při pokročilém onemocnění/selhání ledvin, ale i pro nejistotu, zda jejich efekt lze aproximovat i pro nefrologické pacienty. Problematika CKD-MBD přesahuje hranice nefrologie a stává se společnou výzvou pro osteologu a nefrologu.

Práce byla podpořena Výzkumným záměrem MSM 0021620819 a dále MZO 00023001.

Literatura:

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003;42, Suppl 3:S1–S201.
2. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance haemodialysis. J Am Soc Nephrol 2004;15:2208–2218.
3. Moe SM, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006;69:1945–1953.
4. Dusilová Sulková S. Kostní a minerálová porucha při chronickém onemocnění ledvin – přehled problematiky. Osteologický bulletin 2008;13:144–151.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD work group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease – mineral bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int 2009;76, Suppl 113:S1–S130.
6. Uhlig K, MacLeod AM, Craig J, Lau J, Levey S, Levin A, Moist L, Steinberg R, Walker C, Wanner C, Lameire N, Eknoyan G. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int 2006;70:2058–2065.
7. Uhlig K, Jeffrey B, Kestenbaum B et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Am J Kidney Dis 2010;55:773–799.
8. Goldsmith DJA, Covic A, Fogue D, Locatelli F, Olgaard K, Rodriguez M, Spasovski G, Urena P, Zoccali C, London GM, Vanholder R. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guidelines: a European Best Practice (ERBP) commentary statement. Nephrol Dial Transplant 2010;25:3823–3831.
9. Manns BJ, Hodsmann A, Zimmerman DL, Mendelssohn DC, Soroka SD, Chan C, Jindal K, Klarenbach S. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Am J Kidney Dis 2010;55:800–812.
10. London M, Guerin AP, Marchais SJ, Métivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact of all-cause and cardiovascular mortality. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1731–1740.
11. Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. Eur J Clin Invest 2006;36:61–62.
12. GRADE Working Group. Grade quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2004;328:1490.
13. Souberbielle JC, Cavalier E, Jean G. Interpretation of serum parathyroid hormone concentrations in dialysis patients: what do the KDIGO guidelines change for clinical laboratory? Clin Chem Lab Med 2010;48:769–774.
14. Dusilová Sulková S, Opatrná S, Ryšavá R, Tesař V, Teplan, Viklický O, Zahálková J. KDIGO doporučení pro diagnostiku a léčbu CKD-MBD: komentovaný návod pro klinickou praxi. Aktuality v nefrologii 2010;16:113–121.
15. Ambrus C, Marton A, Nemeth ZK, Mucsi I. Bone mineral density in patients on maintenance dialysis. Int Urol Nephrol 2010;42:723–739.
16. Weisinger JR, Carlini RG, Rojas E, Bellorin-Font E. Bone disease after renal transplantation. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:1300–1313.
17. Copley JB, Wurthrich RP. Therapeutic management of post-kidney transplant hyperparathyroidism. Clin Transplant 2011;25:24–39.