



A KRÓNIKUS VESEBETEGSÉGBEN KIALAKULÓ CSONT ÉS ÁSVÁNYIANYAGCSERE ZAVAR VIZSGÁLATA ÉS KEZELÉSE

SZAKMAI IRÁNYELV JAVASLAT

Szerkesztette: Szabó András

Felelős szervezet:

Szakmai Kollégium Nephrológiai és Dialízis Tagozat Szakmai Tanácsadó Testülete
elnök: Reusz György

Az anyagot összeállította:

Magyar Nephrológiai Társaság

Szerzők:

ROD Bizottság

Szabó András, Deák György, Kiss István, Ladányi Erzsébet, Mucsi István Tislér András, Török Marietta,

Klinikai Nephrológiai Bizottság

Mátyus János, Reusz György, Haris Ágnes, Nagy Judit,

Finanszírozási Bizottság

Szegedi János

Készült 2011. október 5-én

Levelezési cím:

deakgy@t-online.hu

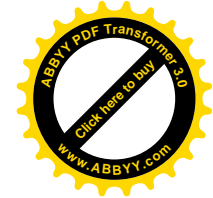
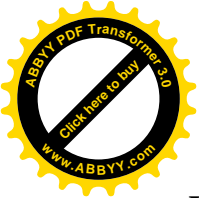
ikiss@enternet.hu

erzsebet.ladanyi@fmc-ag.com

istvan@nefros.net

tisand@bell.sote.hu

marietta.torok@diaverum.com



Definíciók, rövidítések

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

A CKD-MBD néven bevezetett szindróma definíciója :

A krónikus vesebetegségben 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 lágyszöveti meszesedés.

A jelenlegi orvosi gyakorlatban a krónikus vesebetegségben kialakuló csont és ásványianyagcsere zavart hagyományosan még a „renalis osteodystrophia” (ROD) néven is említjük.

A ROD csontelváltozásainak különböző szövettani típusait a csontátépülés mértéke alapján lehet felosztani. A gyors csontátépüléssel járó formák (osteitis fibrosa, 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 adynamias csontbetegség (ABD) tartozik. Az adynamias 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.

ABD	adynamias csontbetegség
Al	Alumínium
ALP	alkalikus foszfatáz
BAP	bone alkaline phosphatase (csontspecifikus alkalikus foszfatáz)
BMD	bone mineral density (csont ásvány sűrűség)
Ca	Kalcium
CAPD	continous ambulatory peritoneal dialysis (folyamatos ambuláns peritoneális dialízis)
CaSR	kalcium érzékelő receptor
CKD	chronic kidney disease (krónikus veseelégtelenség)
CKD-MBD	chronic kidney disease mineral and bone disorder
CT	komputer tomográf
CV	Kardiovaszkuláris
CsÁZ	csont és ásványianyagcsere zavar
DEXA	dual-energy x-ray absorptiometry
DFO teszt	desferroxamin teszt
FGF23	Fibroblast Growth Faktor -23
GFR	Glomeruláris filtrációs ráta
HCO ₃	Bikarbonát
iPTH	intakt parathormon
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KVE	krónikus veseelégtelenség
KVB	krónikus vesebetegség
Mg	Magnézium
MRI	magnetic resonance imaging
OF	osteitis fibrosa
P	anorganikus foszfát
PTX	Parathyreoidectomia
ROD	renális osteodystrophia
SHPT	szekunder hyperparathyreosis
VDR	vitamin D receptor



A Krónikus Vesebetegség - Csont és Ásványianyagcsere Zavar (CKD-BMD) kezelés legfontosabb gyakorlati szempontjainak összefoglalása

A CKD-BMD kezelése: az emelkedett foszfát szint csökkentése, a normális kalcium szint fenntartása és a megfelelő PTH szint biztosítása

Hyperphosphataemia kezelése

A hyperphosphataemia megelőzésében vagy csökkentésében több lehetőség van :

1. Metabolikus acidosis kezelése

Az acidosis hatására a fokozódik a foszfát intracelluláris képzése, a sejtekből történő kiáramlása, a csontok reszorpciója és a PTH szekréciója. Az acidosis korrekciója indokolt, ha a vénás HCO_3 szint 22 mmol/l alá csökken. Predialízis stádiumában az egyébként is gyakori hypocalcaemia miatt elsőként per os calcium-carbonát adása javasolt emelkedő, napi 500-1500 mg adagban. Amennyiben ez eredménytelen, orális nátrium-bicarbonát (napi 1500-3000 mg), súlyos acidosisban ennek infúziós adása szükséges. Hypertonia, szívelégtelenség esetén óvatosság szükséges a volumen terhelés veszélye miatt. Dializált betegen a mosófolyadék bicarbonát tartalma emelendő.

2. A diétás foszforbevitel csökkentése

Már predialízis stádiumban foszforszegény, napi 600-1000 mg foszfor tartalmú diéta bevezetése szükséges, ha serum foszfát szint meghaladja az 1,5 mmol/l-t (általában 30 ml/perc alatti GFR esetén). A gyakorlati kivitelezésben a dietetikus bevonásával végzett 1. fehérjeszegény diéta, 2. foszfordús ételek mellőzése, 3. megfelelő konyhatechnika alkalmazható. Kerülni kell a foszfortartalmú gyógyszerek, készítmények használatát. A fehérje megszorítása nem alkalmazható dializált betegekben, akikben legalább 1,2 g/kg napi fehérjebevitel szükséges, ezért a diéta önmagában a legtöbb dializáltban elégtelen a serum foszfát szint normalizálásában.

3. Dialízis alatti foszfát eltávolítás fokozása

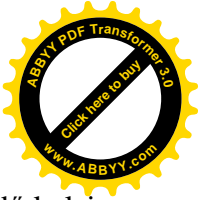
A dialízissel eltávolítható foszfát mennyisége korlátozott, mivel döntően intracellulárisan található. Hagyományos haemodialízissel (4 óra, $1,8\text{m}^2$, 300 ml/perc vérátfolyás) kb. 800-1000 mg foszfát távolítható el, míg CAPD kezeléssel naponta átlagosan 300-400 mg. Az eltávolítás haemodialízis esetén elsősorban a dialízis idejének (hosszabb időtartamú, gyakoribb kezelés) emelésével növelhető. Pl. a naponként, heti 6x8 órában éjszaka dializáló betegek abbahagyhatták a foszfátkötők szedését, és szérum P szintjük étrendi korlátozás nélkül is a normál tartományban maradt. A membrán felszínének, a vérátfolyás sebességének hatása mérsékelt, a többi tényező szerepe elhanyagolható. A fenti korlátok ellenére a magas serum foszfát szint gyakran aluldialízist jelez, ezért hyperphosphataemia esetén a dialízis kezelés áttekintése, módosítása javasolt mindig.

4. Orális foszfátkötők adása

A diétás kezelés és a dialízissel történő foszfáteltávolítás korlátai miatt a dializált betegek körülbelül 90%-a orális foszfátkötők rendszeres szedésére szorul. A foszfátkötők hatása dóziszfüggő, alkalmazásukkal a foszfor felszívódása 40% alá csökkenthető. Alapvető, hogy a napi adagot az étkezésekkel egyidejűleg, az ételek foszfortartalmának megfelelően elosztva kell alkalmazni. Jelenleg a foszfátkötők két nagy csoportja érhető el:

A/ kalciumtartalmú foszfátkötők .

_____A kalciumtartalmú készítmények (**kalcium karbonát, kalcium acetát**) – különösen D vitaminnal együtt - a plazma foszfát szintjének csökkentése mellett növelik a pozitív kalcium balance-



ot., emelik a kalcium szintet és ezzel csökkentik a iPTH szekréciót is. Ugyanakkor az emelkedő kalcium szint miatt növelik vaszkuláris kalcifikáció kockázatát is. Előnyös, hogy olcsóságuk miatt egyszerűen rendelhetőek..

A kalcium acetát hatékonyabb foszfátkötő, mint a kalcium karbonát, mert kalcium acetát oldhatósága nem pH függő , míg a kalcium karbonát csak savas pH mellett oldódik. Ez hátrányt jelent az achlorhidriás vagy H2 receptor blokkolót szedő vesebetegeknél, akiknek ezért egyidejű H2 blokkoló vagy protonpumpagátló alkalmazása esetén kalcium acetát adása javasolt.

A **kalciumacetát / magnézium karbonát** egy hatásos , kombinált foszfátkötő készítmény . Előnye a csökkentett a kalciumtartalmánál fogva kisebb a hypercalcaemiás hatás a kalciumtartalmú (kalciumsók) foszfátkötő készítményekkel szemben . További előnye, hogy dializált betegekben javul a Mg szint. Ez csökkentheti a vaszkuláris kalcifikációt , növelheti a túlélést.

A dializált betegekben fennálló pozitív Ca egyensúly a cardiovascularis kalcifikáció fokozódásához vezet, ezért a kalcium bevitel - diétás és foszfátkötő- összesen ne haladja meg a 2000 g elemi kalciumot, ebből 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, 6,0 g Ca-acetát illetve 8,7g Ca-acetát/Mg karbonát – ez utóbbi mennyiség ugyanakkor 780 mg elemi Mg-t is tartalmaz).

Hypercalcaemia esetén, valamint azon betegek esetében, akiknél a javasolt mennyiségű kalcium tartalmú foszfátkötő alkalmazása sem elégséges a szérum P megfelelő kontrolljához , kalcium és alumínium mentes foszfátkötők alkalmazhatók.

B/ kalciummentes foszfátkötők :

Kalciummentes foszfátkötők –magnézium hidroxid/karbonát, sevelamer HCl vagy sevelamer karbonát továbbá a lantán karbonát -adásakor jó hatás mutatkozik a mortalitásra, a vaszkuláris kalcifikációra , a csontanyagcserére, a különböző laboratóriumi paraméterekre és különösen előnyösek hypercalcaemia esetén. Ma már nem használjuk az **alumínium hidroxidot**, mert az egyébként igen hatékony foszfátkötés ellenére kb. 0,1%-ban felszívódik, hosszabb távon súlyos intoxikációhoz (demencia, anaemia, adinamiás csontbetegség) vezet. Hasonló ok miatt lehetőség szerint kerülendő az alumínium tartamú, gyomorvédelemre adott sucralfat készítmények hosszas alkalmazása is.

Magnézium (carbonát, hydroxid) tartamú készítményekkel is hatásos foszfátkötés biztosítható, mert ugyan a kalciumhoz képest gyengébb kisebb affinitásúak a foszfáthoz, de ezt a belekből történő rosszabb felszívódásuk ellensúlyozza. Alkalmazásukat korábban a gyakori hasmenés ill. a hypermagnesaemiától való félelem is korlátozta. Az újabb adatok szerint a magnézium dializáltakban is kedvezően befolyásolja a cardiovascularis mortalitást, gátolja a vascularis calcifikációt, arrhythmiát, atherosclerosist, csökkenti a PTH szintet. Kalcium karbonáttal kombinált készítménye (lásd fent) hatékony, jól tolerálható (kevesebb gastrointestinális mellékhatás), de hazánkban még nem elérhető.

Sevelamer , mely sevelamer hydrochlorid és sevelamer carbonate formájában érhető el. Ezek a készítmények ioncserélőként kötik meg a foszfátot. A sevelamer hydrochlorid mellett acidózis jelentkezhet, de a sevelamer carbonate nem csökkenti a szérum bikarbonát szintet .

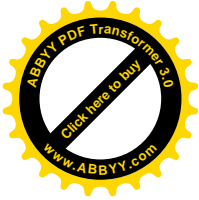
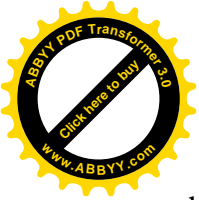
Lantán karbonát (Lanthanum carbonate) – hatékony foszfátkötő . A hypercalcaemiás, illetve azon betegeknek alkalmazandó, akiknek 1500 mg elemi kalciumot már bevisznek kalciumtartalmú foszfátkötővel.

Mindkét készítmény adásakor hatékonyan csökkenthető a szérum foszfátszint és nem emelkedik a szérum kalciumszint. Alkalmazásukat magas árak, emiatt korlátozott rendelkezésük korlátozzák.

A sevelamer javasolt adagja 3x800-3200 mg. A lantán karbonátból az elfogadható szérum foszfátszint eléréséhez rendszerint napi 1500 - 3000 mg lantán karbonat adagra van szükség.

5. Kifejezetten magas ill. alacsony turnoverű osteodystrophia kezelése

Mind a csontok fokozott foszfát leadása (súlyos hyperparathyreosis), mind csökkent felvétele (adinamiás csontbetegség, alumínium okozta osteomalatia) hozzájárulhat a



hyperphosphataemiához. Súlyos konzervatív kezelésre nem reagáló hyperparathyreosisban parathyreoidectomia elvégzése javasolt. Adinámiás csontbetegségre utaló alacsony PTH esetén kizárandó a túlzó aktív D vitamin kezelés és az alumínium intoxikáció.

Kalciumszint kontrollálása

1. A szérumban Ca (kifejezett hypoalbuminaemia: $<30\text{g/l}$ esetén albuminra korrigált) koncentrációját a normál tartományban ($2,1\text{-}2,4\text{ mmol/l}$ között) kell tartani, törekedve a hypo- és hypercalcaemiás epizódok megelőzésére. (korrigált se Ca = mért se Ca + $(0,02 \times [40 - \text{se alb}]$).
2. **Hypercalcaemia** kialakulása esetén javasolt:
 - a. a kalcium tartalmú foszfátkötők adagjának csökkentése vagy elhagyása,
 - b. hyperphosphataemia esetén a kalciummentes foszfátkötők (sevelamer HCl vagy sevelamer karbonát, lantán karbonát) alkalmazása,
 - c. az aktív D vitamin készítmény vagy D vitamin analóg dózisának csökkentése vagy elhagyása,
 - d. SHPT esetén CKD 5.D stádiumban önmagában vagy a fentiekkel kombinációban kalcimimetikum kezelés mérlegelése javasolt – mint például a CaR érzékenyítő cinacalcet -, mely csökkenti a kalcium és foszfát szintet.
 - e. dializált betegeknél a dializátum kalcium tartalmának csökkentése ($1,0\text{-}1,25\text{ mmol/l}$) javasolt és szükséges a szérumban Ca szint szoros monitorozása.
 - f. gyógyszeres kezeléssel nem kontrollálható, súlyos 2HP esetén parathyreoidectomia szükséges.
3. **Hypocalcaemia** esetén, ellenőrizni kell a beteg D vitamin ellátottságát, a szérumban $25(\text{OH})\text{D}_3$ szint meghatározásával. Ha a $25(\text{OH})\text{D}_3$ szint nem éri el a 30 ng/ml (75 nmol/l) koncentrációt, akkor D vitamin kezelést kell kezdeni, vagy a beállított D vitamin adagot emelni kell. Általában 2 ng/ml $25(\text{OH})\text{D}_3$ szint emelés eléréséhez napi 400 NE natív D vitamin adás szükséges.
 - a. Dializált beteg esetén, amennyiben a plazma iPTH 120 pg/ml (13 pmol/l) felett van, kalcium sók és/vagy aktív D vitamin adása javasolt ennek hatástalansága esetén a dializátum Ca koncentrációjának emelése (nagyobb kalcium tartalmú oldat alkalmazása javasolt $1,5\text{-}1,75\text{ mmol/l}$) a szérumban Ca szoros monitorozása mellett.
 - b. Hyperphosphataemia esetén kalcium tartalmú foszfátkötők alkalmazása,
 - c. SHPT és cinacalcet kezelés esetén a cinacalcet dózisának csökkentése/elhagyása, vagy kombinálás aktív D vitamin kezeléssel

A dializáló folyadék kalcium koncentrációja

1. Mind hemodializált, mind peritoneálisan dializált betegek esetében a dializáló folyadék javasolt kalcium koncentrációja $1,25 - 1,5\text{ mmol/l}$.
2. Gyógyszeres kezelésre nem javuló hypocalcaemia esetén ennél magasabb ($1,75\text{ mmol/l}$), hypercalcaemia valamint normocalcaemia és adinámiás csontbetegség esetén alacsonyabb ($1,0 - 1,25\text{ mmol/l}$.) koncentrációjú oldat alkalmazása javasolt a szérumban Ca, P, és iPTH szoros monitorozása mellett.

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, D_3 vitamin adása, vagy (különösen CKD5 stádiumú betegek esetében) aktív D vitamin származék alkalmazása szükséges.

Adynamias csontbetegség (ABD)

1. Adynamias csontbetegség teljes bizonyossággal csak csontbiopsziával diagnosztizálható, ugyanakkor dializált betegeknél a konzekvensen alacsony plazma - iPTH <120 pg/ml - nagy valószínűséggel ABD-re utal a CKD5D stádiumban
2. Az ABD kezelésének célja, hogy a plazma iPTH az optimális tartományba emelkedjék (dializált betegeknél 120-540 pg/ml).
3. Ennek eléréséhez az alkalmazott aktív D vitamin készítmény ill. kalcimimetikum elhagyása, a kalcium tartalmú foszfátkötők adagjának csökkentése, vagy elhagyása és kálciummentes foszfátkötő adása szükséges.

Parathyroidectomia

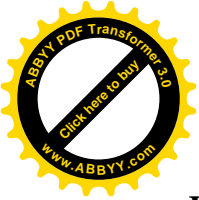
1. Súlyos, terápia rezisztens (aktív D vitamin, D vitamin analóg és kalcimimentikum kezelés) hyperparathyreosis - iPTH > 800 pg/ml - esetén, amennyiben klinikai tünetek, hypercalcaemia és/vagy hyperphosphataemia társulnak hozzá, javasolt a parathyroidectomia.
2. A subtotalis parathyroidectomia és a totalis parathyroidectomia autotransplantációval egyaránt hatékony módszer a SHPT sebészi kezelésére. Műtetre nem alkalmas betegnél megkísérelhető a mellékpazsmirigy adenomák alkoholos infiltrációja ultrahang vezérlés mellett.
3. Parathyroidectomia után a beteg szérum (ionizált vagy albuminra korrigált) kalcium szintjének szoros monitorozása (2-3 napig 6-12 óránként) szükséges.
4. Hypocalcaemia klinikai tünetei, vagy a normál tartomány alá csökkenő szérum kalcium szint esetén orális vagy parenteralis kalcium pótlás és aktív D vitaminkészítmény adása szükséges.

Vaszkuláris kalcifikáció fokozott kockázata

1. A vaszkuláris kalcifikáció kockázatát növelő tényezők: minél idősebb a beteg annál nagyobb a kockázat, a férfiak esetén szintén gyakoribb a meszesedés előfordulása, azonban a posztmenopausa után az ösztrogén védőhatásának hiányában a nők kockázata megegyezik a férfiakéval.
A diabetes, az adynamias csontelváltozás, vagy a gyulladás szintén fokozza a kockázatot, hasonlóan a dialízisen eltöltött évekhez. Több tényező együttes előfordulása megsokszorozza a kalcifikáció kockázatát.
2. Vaszkuláris kalcifikáció igazolása esetén már nem csak kockázatról van szó, hanem olyan állapotról, amikor a kalcifikációt esetleg fokozó kezeléseket (Ca tartalmú foszfátkötők, vagy aktív D vitamin) javasolt felfüggeszteni vagy csökkenteni a se-Ca, se-P és PTH értékektől függően..
3. Képkötő eljárással (natív rtg, CT, UH) igazolt lágyszövetes meszesedés, vaszkuláris kalcifikáció mellett az igazolt coronaria betegség, cerebrovaszkuláris betegség és a perifériás verőérbetegség szintén fokozott CV kockázatot jelent.
4. A vaszkuláris kalcifikáció fő hajtóereje a megemelkedő foszfát szint. A szérum kalcium szint normál értéket meghaladó mértéke szintén a beteg fokozott kockázatát jelenti.
5. Képkötő eljárással igazolt vaszkuláris kalcifikáció vagy egyéb lágyszövetes meszesedés esetén a CKD 4.-5 preD stádiumban hyperfoszfatemia esetén elsősorban a diéta foszfát tartalmának csökkentése, acidózis rendezése javasolt. Hypo vagy alacsony normális kalcium szint esetén kalciumtartalmú foszfátkötő adható, magas vagy magas normális kalcium szint esetén helyette kálciummentes foszfátkötő adása és az aktív D vitamin (alfakalcidol, calcitriol) és a parikalcitol kezelés adagjának csökkentése javasolt.
A CKD 5D stádiumban hyperfoszfatemia esetén kalciumtartalmú foszfátkötő helyett kálciummentes foszfátkötő adása javasolt, míg sHPT esetén aktív D vitamin (alfakalcidol, calcitriol) és a parikalcitol kezelés adagjának csökkentése és/vagy kalcimimetikum adása indokolt.



6. A vaszkuláris kalcifikáció vagy egyéb lágyrész meszesedés fokozott kockázata esetén, ha az aktív D vitamin kezeléssel a sHPT nem kontrollálható a magas kalcium vagy foszfát szint miatt, akkor D vitamin analóg paricalcitol kezelés kedvezőbb lehet, mivel kísérletes és klinikai adatok szerint hasonló mértékű PTH szuppressziót mérsékeltebb kalcium szint emelés mellett ér el. Számos kísérletes adat szerint a paricalcitol adás esetén a vaszkuláris kalcifikáció megelőzhető, azonban a paricalcitol vaszkuláris kalcifikációt megelőző hatását igazoló klinikai vizsgálatok még nem zárultak le. A vaszkuláris kalcifikációt a kalcium és foszfát szintet csökkentő kalcimimetikumok tudják leghatékonyabban megelőzni, azonban a kalcimimetikumokat jelenleg csak dializált betegek esetén finanszírozza a biztosító, amikor már a betegek több mint 80%-nak van vaszkuláris kalcifikációja.



I. AZ ÉRINTETT BETEGKÖR

A jelen szakmai protokollban foglaltak minden olyan betegre érvényesek, akinek vesefunkciója beszűkült, a glomerularis filtrációs rátája (GFR) 60 ml/per/1,73m²-nél alacsonyabb. Jelen protokoll nem foglalkozik a vesetranszplantáción átesett, működő vesegrafttal élő betegek csont- és ásványianyagcseréjének 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.

1. Incidencia / Prevalencia / Morbiditás / Mortalitás Magyarországon

Jelenleg világszerte a vesepótló kezelésben (hemodialízis, peritoneális dialízis vagy transzplantáció) részesülők száma közel 2 millió. Magyarországon több mint 6000 ember részesül krónikus dialízis kezelésben, és mintegy 2000 ember él transzplantált vesével. A becslések szerint világszerte a népesség 3-5%-ánál áll fenn klinikailag számottevő krónikus veseelégtelenség (GFR 60 ml/perc alatt). A veseelégtelenséget a GFR mértékétől függően 5 stádiumba osztja a nemzetközi irodalom (1.táblázat). A csont- és ásványianyagcsere enyhébb vagy súlyosabb zavara már a 3-4. stádiumtól jelentkezik, a lágyszövetesedés előfordulása a 3. stádiumban már eléri a 40%-ot. Az 5. stádiumban a dialízis kezelésben részesülő betegek döntő többsége súlyos kalcium anyagcsere zavarban szenved. A dialízis kezelésben eltöltött idővel arányosan folyamatosan nő a lágyszövetesedést jellemző kalcifikációs score értéke, mely jól jelzi a beteg kardiovaszkuláris kockázatát és mortalitási rizikóját.

Dializált betegek körében a ROD különböző típusainak prevalenciája lényegesen megváltozott az elmúlt két évtizedben. A kilencvenes évek elejétől az OF (osteitis fibrosa) 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 ABD (adynamias csontbetegség), melynek gyakorisága biopsziás tanulmányokban 30-60% volt.

2. Kiváltó tényezők, a hyperparathyreosis és a csontelváltozások kialakulása

A krónikus veseelégtelen betegek jelentős részében kialakuló SHPT számos tényező együtthatásának eredményeképp jön létre: foszfát retenció, az FGF-23 szint emelkedés, a natív D vitamin szint csökkenése és az aktív D vitamin (calcitriol) hiány, a mellékpajzsmirigy sejtek csökkent kalcium érzékelő receptor (CaSR) és D vitamin receptor (VDR) expressziója, valamint a csontszövet PTH-val szembeni fokozódó rezisztenciája. A vesefunkció progresszív beszűkülése foszfát retencióhoz, a szérumban foszfát szint kezdetben kismértékű, de patofiziológiai szempontból releváns emelkedéséhez vezet.

A P retenció az FGF23 szintézisén keresztül gátolja a calcitriol szintézist, és 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. A kóros csont anyagcsere mellett a magas PTH szint független kardiovaszkuláris kockázatot jelent a beteg számára, jelentősen megnövelve a mortalitás kockázatát is.

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 adynamias csontbetegségben (ABD) szenvedő betegek átlagos iPTH szintje lényegesen alacsonyabb, mint az egyéb típusú csontbetegséget mutató betegtársaiké. Az optimális értéknél alacsonyabb PTH szint szintén növeli a mortalitás kockázatát.

ROD következtében kialakuló csont törékenység 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), azonban ezek az eredmények nehezen értékelhetők a metabolikus csontelváltozások megítélésére.
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 kevésbé képes a hypertrophiát illetve hyperplasiát kiváltó ingerekre reagálni, és ezáltal a mellékpajzsmirigy funkcionális tartaléka e betegekben csökkent. Mind a hyperglycaemia, mind az inzulin hiány gátolja a mellékpajzsmirigy sejtek PTH szekrécióját. A hyperglykaemiás 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. Kockázati tényezők

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

Az adynamias 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 vesebetegségben szenvedő betegekben a fokozott csontvesztés kockázati tényezői: idős kor, női nem, menopausa, SHPT, adynamias csontbetegség, osteomalacia, alultápláltság.

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 ínrupturák fokozhatják a járásnehezítettséget.

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 tenosynovitise.

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 a kórfolyamat előrehaladása során monoclonalis sejtcsoportokat alkotnak (nodularis hyperplasia), és e sejtcsoportban csökkent a VDR és a CaSR expressziója, ami súlyos,



refrakter hyperparathyreosishoz vezet, melyhez sokszor kifejezett hypercalcaemia és hyperphosphataemia társul.

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 csökkenéséhez vezet. 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 adynamias csontbetegség (ABD) tartozik.

A hyperphosphataemia mellett a krónikus vesebeteggekben kialakuló pozitív kalcium egyensúly a CV kalcifikáció kialakulásához és progressziójához vezet.. A pozitív Ca egyensúly, a relatív hypoparathyreosis, illetve az adynamias csontbetegség kialakulása a nagy adagú Ca tartalmú foszfátkötő adása, magas Ca koncentrációjú dializátum alkalmazása és az aktív D vitamin kezelés következménye. Kimutatták azt is, hogy az aktív D vitamin elősegíti az atheroscleroticus plakk meszesedését, azonban a szelektív D-vitamin receptor aktivátorok kisebb mértékben okoztak lágyrész meszesedést az aktív D-vitaminnal összehasonlítva. Ennek alapja, hogy a szelektív VDR aktivátor amellettt hogy kevésbé hat a bélből való kalcium ill. foszfát felszívódására, az egyéb VDR aktivátoroktól eltérő hatást gyakorol a vaszkuláris kalcifikációban szerepet játszó gének aktivációjára.

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 vesebeteggekben, 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 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 hasfal, comb bőrének és bőr alatti zsírszövetének necrosis formájában jelentkezik. A kalcifilaxis prognózisa igen rossz, általában egy éven belül halálhoz vezet, legtöbbször infekciós szövődmények következtében. E súlyos állapot rizikótényezői közé tartozik a női nem, obesitas és alacsony szérumszintű albumin valamint az acenocumar szedése. A közelmúltban közölt tanulmányok kapcsolatot igazoltak a hosszabb időn át tartósan magas szérumszintű foszfát szint és a kalcifilaxis rizikója között.



II. A MEGFELELŐ EGÉSZSÉGÜGYI ELLÁTÁS SZINTJE

Nephrológiai szakellátás kompetencia szintjei

A ROD a krónikus veseelégtelenség szövődménye, s e komplex anyagcsere zavart csak az alapbetegség kontextusában lehet értelmezni és kell kezelni. Ezért szükséges, hogy e betegek ellátásának a nefrológus központi szereplője legyen. A ROD vizsgálatának és kezelésének komplex problémái miatt szükséges lehet a területen járatos endokrinológus, rheumatológus, vagy a ROD területén különös jártassággal rendelkező nefrológus véleményének konzilium 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.

Haemodialízis szakmakódja: 0110

A dialízis kezelést ellátó helyek progresszivitási szintjei:

Kiemelt dialízis központ: 3 nefrológus szakorvos, HD és PD modalitás, OEP által befogadott fekvőbeteg-szakellátás, igazolt oktatási tevékenység.

Dialízis központ: 2 nefrológus szakorvos, HD és PD modalitás, OEP által befogadott fekvőbeteg-szakellátás.

Szatellit dialízis ellátó hely: 1 nefrológus szakorvos, HD, esetleg PD modalitás.

Peritoneális dialízis szakmakód: 0111

Nephrológia	Szakmakód:	0105

Nephrológia szakmakódja 0105

Nephrológiai fekvőbeteg-szakellátás Progresszív ellátási szintje:

I. szint: Az általános belgyógyászati követelményeknek felel meg.

II. szint: Minimum 2 nefrológus szakorvos, nephrológiai járóbeteg-szakrendelés, OEP által befogadott finanszírozott fekvőbeteg-szakellátás.

III. szint: Minimum 3 nefrológus szakorvos, a hét minden munkanapján nephrológiai járóbeteg-szakrendelés, OEP által befogadott finanszírozott fekvőbeteg-szakellátás, vesebiopszia végzésének és feldolgozásnak feltételei, terápiás plazmaferezis lehetősége, CT, MR vizsgálat lehetősége, igazolt oktatási tevékenység.

Nephrológiai járóbeteg-szakellátás progresszív ellátási szintje:

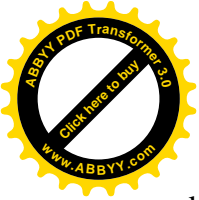
I. szint: Az általános belgyógyászati követelményeknek felel meg.

II. szint: Minimum heti 20 óra szakrendelés, OEP által befogadott fekvőbeteg háttér.

III. szint: Minimum heti 30 óra szakrendelés, OEP által befogadott fekvőbeteg háttér.

A protokoll alkalmazási / érvényességi területe

A krónikus veseelégtelenség 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 veseelégtelenség állapota komoly kardiovaszkuláris rizikót jelent a beteg számára, jelentősen növekszik a hirtelen szívhalál, a stroke, és további - a mortalitás kockázatát növelő - eseménnyel kell számolni, melyek a beteg ásványianyag-háztartásával összefüggésben vannak, ezért a betegség kezelése során ezt figyelembe kell venni. 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 vesebetegségben kialakuló csont és ásványianyagcsere zavar”-ként lehet körülírni.

III. STRUKTURÁLIS FELTÉTELEK

A vesebetegek kezelésére hazánkban –a nemzetközi gyakorlathoz hasonlóan- egy speciális ellátó rendszer alakult ki. A dialízis kezelések strukturális és technikai feltételeit zömében dialízis szolgáltató hálózatok biztosítják, melyek a legtöbb esetben a megfelelő nephrológus szakemberek révén komplex ellátást tudnak biztosítani. Ezek a dialízis állomások integráltan betagozódnak a hazai ellátó rendszerbe és megfelelnek a II. ellátási szintnek. Az ország területén egyenetlen elosztásban ugyan, de megtalálhatók olyan dialízis centrumok is, mely a III. szintű fekvőbeteg állító intézményhez kapcsolódik, vagy azzal szorosan együttműködik, ezért a dialízis centrumok közül több is teljesíti a III. szintű fekvőbeteg állító szintet is. A Nephrológia és művesekezelés Szakmai Kollégiumi Tagozata és Tanácsa által összeállított és gondozott minimumfeltételek rendszere pontosan leírja, hogy mely állomások alkalmasak a második és harmadik szintre. A nephrológiai ellátás első progresszivitási szintje az általános belgyógyászat, míg a negyedik szintet a vese transzplantációt végző egyetemi klinikák jelentik. A CKD-BMD ellátása a második progresszivitási szinttől történik.

A nephrologia szakmai kódja: 0105

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 (paricalcitol, cinacalcet, sevelamer HCl és karbonát, lanthan karbonát,) rendelkezésének pénzügyi korlátai vannak. Mindenképpen fontosnak tartjuk, hogy a ROD kezelésében használt készítmények a betegség kezelésével speciálisan foglalkozó szakemberek által rendelkezésre legyenek.

IV. A TEVÉKENYSÉGEK SOROZATA KÜLÖNBÖZŐ FELTÉTELEK TELJESÜLÉSE ESETÉN,

1. Diagnosztikai eljárások

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 felállítása mellett 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, 25(OH)D3 vitamin ALP, Bicarbonát, képalkotó eljárások) rendszeres monitorozásával kövessük (2. táblázat), és az így nyert információ integrált értékelése révén határozzuk meg a klinikai teendőket.



Anamnézis

A veseelégtelenséghez vezető alapbetegség tisztázása fontos szempont, hiszen a diabetes jelenléte az ABD rizikófaktora. Amennyiben az alapbetegség gyulladáshoz vezető glomeruláris folyamat volt, és a beteg immunszuppresszív kezelést (pl. 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 a kardiovaszkuláris betegségek rizikófaktora. Fontos a jelenleg és a korábban szedett gyógyszerek feltérképezése, különös tekintettel az esetleges alumínium expozíció tisztázására, aktív D vitamin, bisphosphonat készítmények szedésére. Tisztázni kell a csontfájdalmak, izomgyengeség jelenlétét, az esetleges korábbi csonttörések tényét, azok körülményeit. Végül szintén fontos adat az esetleges korábbi parathyroidectomya módja is.

Fizikális vizsgálatok

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

Kötelező (minimálisan elvégzendő) diagnosztikai vizsgálatok

1.A./ Laboratóriumi vizsgálatok

A szérumban Ca, P, magnézium, bikarbonát, iPTH és ALP rendszeres monitorozása, a 25(OH)D₃ meghatározás elengedhetetlen része a krónikus veseelégtelen betegek gondozásának. A betegek kezelése során törekedni kell a fenti értékek normál határok között tartására.

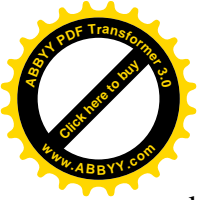
A plazma iPTH rendszeres monitorozása: stabil csontanyagcsere, a céltartományban, vagy annak közelében lévő paraméterek esetén az iPTH vizsgálat 3 havonként javasolt dializáltakban. Amennyiben az értékek jelentősebb mértékben eltérnek a céltartománytól, és/vagy a terápiában számottevő módosítások történtek, 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 D stádiumú (dializált) betegekben a normál tartományba eső, vagy 120 pg/ml alatti iPTH értékek nagy valószínűséggel lassú csontátépülést, adynamias csontbetegséget jeleznek. Másfelől a 400-500 pg/ml (44-55 pmol/l) szint feletti értékek meglehetősen megbízhatóan jelzik a ROD fokozott csontátépüléssel járó formáit. A két érték között - 120 – 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 PTH meghatározással egyidőben elvégzett ALP meghatározás értéke segít annak megítélésében, hogy az adott PTH érték mellett lassú (alacsony ALP) vagy fokozott (emelkedett ALP) csontátépüléssel számoljunk.

A plazma iPTH szint értékelésekor figyelembe kell vennünk a vesefunkció károsodás mértékét. Az előzőekben mondottak CKD 5 stádiumú, azaz dializált betegek számára érvényesek. A CKD 3 stádiumú betegek (GFR 30-60 ml/min) esetében az optimális iPTH érték a normál tartomány felső határa körül van - 40-70 pg/ml (4-7,7 pmol/l) -, míg CKD 4 stádium (GFR 15-30 ml/min) esetén 70-120 pg/ml (7,7 – 13 pmol/l).

25(OH)D₃ szint

Krónikus vesebetegekben nagyon gyakran kimutatható a D hypovitaminosis (alacsony szérumban 25(OH)D₃ szint), mely súlyosbítja a SHPT és a renalis osteodystrophia mértékét, továbbá növeli a



kardiovaszkuláris betegségek kockázatát is. A D vitamin hiány nem csak a kalcium anyagcsere zavar kialakulásához vezet, hanem – a jelentős pleiotrop hatásai révén – hiányában az immunfunkciók zavarától az anaemiáig számtalan módon rontja a beteg állapotát, és egyértelműen növeli a mortalitás kockázatát. Ezért a krónikus veseelégtelen betegekben a nemzetközi ajánlás szerint 6 havonként kell ellenőrizni a D vitamin ellátottságot a 25(OH)D₃ szint meghatározásával. A hazai lehetőségeket ismerve az évente történő meghatározásnak van realitása. Mivel a vesebetegekben a D vitamin hiány gyakorisága igen magas, ezért a 25OHD₃ szint meghatározása nélkül is javasolt a natív D vitamin adása az egészségeseknek is ajánlott napi 1000-2000 NE adagban. Az optimális 25(OH)D₃ szint >30 ng/ml (>75 nmol/l) felett van. 30 ng/ml alatti érték esetén csökkent vagy elégtelen szintről, míg 20 ng/ml alatt D vitamin hiányról beszélünk.

Csontmarkerek

Az elmúlt években számos vizsgálatban elemezték csontanyagcsere szérumszintjének a ROD diagnosztikájában való potenciális alkalmazásuk szempontjából. Jelen ismereteink szerint e markerek általában kevésbé specifikus képet adnak a csont állapotáról, mint a plazma iPTH. E módszerek esetében nem rendelkezünk a módszert jellemző, a vesebetegekre értelmezhető specificitás és szenzitivitás, illetve prediktív értékekkel. Ez alól kivételt jelent 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 dializált betegekben gyanú esetén ellenőrizni kell a szérumszintet. CKD 4. és 5. stádiumában (30 ml/perc GFR alatt) már kis mennyiségben elfogyasztott alumínium is akkumulálódhat, súlyos toxicitást (dementia, görcsök, microcitar anaemia, alumínium csontbetegség) okozva. Azon betegek körében, akik alumínium tartalmú gyógyszert szednek, a szérumszint 3 havonta ellenőrizendő. Amennyiben a szérumszintje 60-200 µg/L között van, desferrioxamin teszt végzése szükséges.

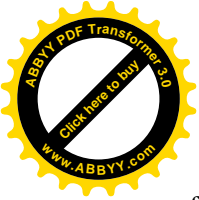
1.B./ Képképző vizsgálatok

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 (ízületek közelében), sclerosis (gerinc: "rugger jersey spine"), subperiostealis reszorpció, foltos porosis (koponya: "salt-pepper"), acroosteolysis (clavicula, körömpercek), erosiv arthritis, és a már részletesen ismertett 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 képképző vizsgálatok közül hasznos a kezek összehasonlító röntgen felvétele, melyen a subperiostealis reszorpció már viszonylag korán dokumentálható. A kéz és láb natív röntgen vizsgálata a kisebb muskuláris artériák calcifikációjának felismerésében segíthet. A nagyerek (az elsősorban elasztikus rostokat tartalmazó aorta és a nagy muskuláris erek) calcifikációját detektálhatjuk az oldal irányú natív hasi felvétellel, illetve a medencéről és az alsó végtagokról készült röntgen felvétellel. A kardiovaszkuláris calcifikáció kvantifikálására a CT alkalmazható, azonban a valvuláris calcifikáció jelenlétének vagy hiányának megítélésére echocardiográfia elvégzése ajánlott a CT vizsgálatok helyett. A karotis-femorális pulzushullám terjedési sebesség meghatározása – ami érfali calcifikációval szoros kapcsolatot mutató funkcionális vizsgálat – segíthet az érfali elváltozásokkal összefüggő rizikó felmérésében.

A **mellékpajzsmirigyek képképző vizsgálata**: MRI, esetleg color Dopplerrel kiegészített ultrahang, de leginkább Tc-MIBI-perceptin subtractiois szcintigráfia, információt adhat a mirigyek nagyságáról lokalizációjáról, ami parathyroidectomia előtt lehet szükséges az esetleges ectopias mirigy



felismerése, a részben benthagyandó v. autotranszplantációra kerülő mirigy kiválasztása miatt. A jelen ismeretek alapján az 1 cm-nél nagyobb átmérőjű vagy 0,5 ml-nél nagyobb térfogatú mirigyek a hagyományosan alkalmazott gyógyszeres terápiára (aktív D vitamin, D vitamin analóg és kalcimimetikum kezelés) általában rezisztensek

1.C./ A csonttömeg és a csontminőség vizsgálata

A **csontsűrűség (BMD)** 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 fityelembevételével történik, és ehhez járulékos információt adhat a BMD mérése.

Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban, amennyiben a betegnél CKD-BMD áll fenn az osteodensitometriás vizsgálat (BMD) rutinszerű elvégzését a KDIGO nem javasolja, mivel sem a renalis osteodystrophia típusára nem ad értékelhető eredményt, sem pedig a csonttörések rizikója tekintetében nem kórjelző. Mivel azonban az alacsony BMD érték fokozott törési rizikót tükröz, célzottan a BMD vizsgálat szükséges lehet. A normális vagy emelkedett BMD alapján azonban nem ítéhető meg a törési rizikó, nem mondható ki, hogy a rizikó alacsony.

ROD és osteoporosis együttes előfordulása gyakori, különösen az idősebb populációban, az időskori- valamint postmenopauzás osteoporosis megjelenése miatt és azért, mert a ROD független oka is az osteoporosisnak a ROD összes formájában fennálló fokozott csontrezorpció miatt. A BMD eredményben a ROD és osteoporosis csont hatásainak összege tükröződik.

A csont denzitás a mineralizáció fokától és a csont volumentől függ, és amennyiben mindkét paraméter kórossá válik, de a változások iránya ellentétes, akkor az BMD értéke nem változik számottevően miközben a csont szerkezete egyértelműen kóros, és teherbírása romlik. Így pl. osteitis fibrosa esetén az újonnan képződött csont volumene relatíve nagy lesz, szerkezete azonban kóros (nem mineralizált osteoid, woven bone), és a mineralizáció mértéke térfogategységre vetítve csekély, míg adinamiás csont esetén alacsony csontvolumenhez viszonylag nagy ásványi anyag sűrűség fog társulni.

A BMD eredmények a CKD 1-3 stádiumában normál tartományban lévő PTH és kalcium és foszfát szintek mellett (ha nem áll fenn ROD) ugyanúgy értékelhetők, mint a nem vesebeteg populációban, míg a KVB 3-5 stádiumában kóros laboratóriumi paraméterek mellett, tehát ROD esetén klinikai jelentősége az alacsony BMD-nek van, mely osteopeniát, osteoporosist jelent, míg a normál vagy akár magas BMD nem zárja ki a csontbetegséget.

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.

Amennyiben a betegnél tisztázatlan eredetű csonttörés, tartós csont fájdalom, tisztázatlan hypercalcaemia vagy hyperphosphataemia, esetleg aluminium intoxikáció lép fel, továbbá bisphosphonat kezelés megkezdése előtt is, javasolt a csontbiopszia elvégzése, amennyiben a betegnél CKD-BMD fennáll.

2. Kezelés

A krónikus vesebetegségben 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 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, szelektív vagy nem szelektív aktív D vitamin származékok és kalcimimetikum alkalmazása révén a szérum Ca és P külön-külön is a kívánatos normál tartományban legyen, és a Ca x P szorzat ne haladja meg a $4,4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ értéket, és a plazma iPTH szint a vesebetegség stádiumának megfelelő céltartományban maradjon. Ehhez a következő terápiás lehetőségek állnak rendelkezésünkre:

- Dialízis kezelés optimalizálása
- Foszfát bevitel csökkentése
- Foszfátkötők adása
- Natív D vitamin szubsztitúció
- Aktív D vitamin kezelés
- D vitamin analógok adása
- Calcimimetikum alkalmazása
- Parathyreoidectomia

2. A./ Gyógyszeres kezelés

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 NaHCO_3 -mal történő kezelése (500-1000 mg naponta háromszor) a krónikus vesebetegek gondozása során szükséges. Hypertonia, szívelégtelenség esetén óvatosság szükséges a volumen terhelés veszélye miatt.

2. Foszfátkötők adása, orális kalcium pótlás

CKD 3-4-5 stádiumban hypokalcaemia esetén szóba jön orális kalcium pótlás. Erre a foszfátkötőként is használatos kalcium karbonát és kalcium acetát mellett kalcium citrát is alkalmazható - óvatosan, mert jelentős belőle a Ca felszívódás -, amennyiben a beteg alumínium tartalmú készítményt nem kap.

A dializált betegek körülbelül 90%-a orális foszfátkötők rendszeres szedésére szorul. A kalcium tartalmú készítmények (kalcium karbonát, kalcium acetát, kalcium acetát/magnézium karbonát) 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 eléréséhez a kalcium acetát alkalmazása esetén kevesebb elementáris kalcium bevitelre van szükség. A 475 mg-os kalcium acetát tableta (120 mg elemi kalcium) kb. azonos mértékben köti a foszfátot, mint a 700 mg-os kalcium karbonát (280 mg elemi kalcium) tableta (azonos mennyiségű elemi kalciumra számolva az acetát foszfátkötő képessége kb. duplája a karbonáténak). A kalcium karbonátával azonos mértékű foszfátkontrollt biztosító adagban adott kalcium acetát mellett azonban nem az összes, de több vizsgálatban a hyperkalcemia előfordulása ugyanolyan arányú volt, mint kalcium karbonát adása esetén. A dializált betegekben fennálló pozitív Ca egyensúly a cardiovascularis kalcifikáció fokozódásához vezet, ezért a kalcium bevitel - diétás és foszfátkötő- összesen ne haladja meg a 2000 g elemi kalciumot, ebből a kalcium tartalmú foszfátkötők révén a szervezetbe bevitt elemi Ca adagja ne haladja meg a napi 1500 mg-ot (napi kb. 3,7 g CaCO_3 illetve 6,0 g Ca-acetát, 8,7g Ca-acetát/Mg karbonát – ez utóbbi mennyiség ugyanakkor 780 mg elemi Mg-t is tartalmaz).

Hypercalcaemia esetén, valamint azon betegek esetében, akiknél a javasolt mennyiségű CaCO_3 vagy v. Ca-acetát alkalmazása sem elégséges a szérum P megfelelő kontrolljához, kalcium és



alumínium mentes foszfátkötők, sevelamer HCl vagy sevelamer karbonát, továbbá lantán karbonát és ill. magnézium sók (hidroxid, karbonát) alkalmazhatóak.

A **kalciumacetát / magnézium karbonát** egy hatásos , kombinált foszfátkötő készítmény . Előnye a csökkentett a kalciumtartalmánál fogva kisebb a hypercalcaemiás hatás a kalciumtartalmú (kalciumsók) foszfátkötő készítményekkel szemben . További előnye, hogy dializált betegekben javul a Mg szint. Ez csökkentheti a vaszkuláris kalcifikációt , növelheti a túlélést.

Az eddigi eredmények alapján elmondható, hogy a sevelamer HCl (Renagel), és sevelamer karbonát (Renvela) hatékonysága megegyezik a kalcium tartalmú készítményekével, és mivel a szérum össz Ca szintet nem befolyásolja, alkalmazása mellett a Ca x P szorzat csökken. További potenciálisan előnyös hatása e készítménynek, hogy csökkenti az össz- és LDL-koleszterin szintet. E hatások eredménye az lehet, hogy a sevelamer alkalmazása hozzájárulhat a CV rizikó csökkenéséhez. A sevelamer javasolt adagja 3x800- 3200 mg. A lantán karbonátból adagja pedig 1500 - 3000 mg naponta.

Kontraindikációk

Kalcium tartalmú foszfátkötő nem javasolt azokban a betegekben, akikben hypercalcaemia alakul ki, vagy a CaxP szorzat meghaladja a célértéket ($4,44 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$) vagy a plazma iPTH szintje a célérték alatt van.

A kalcium tartalmú foszfátkötők általában kevés mellékhatással rendelkeznek. Legfontosabb ezek közül a hypercalcaemia kialakulása, mely részben adynamias 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 vagy elhagyása, illetve a dializátum kalcium tartalmának csökkentése szükséges lehet. Egyes esetekben e készítmények szedése gastrointestinalis mellékhatásokat okoz, hasmenés és obstipáció is előfordulhat.

Összességében a sevelamer HCl és sevelamer karbonát 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 a sevelamer HCl szedése mellett metabolikus acidosis kialakulása vagy súlyosbodása figyelhető meg, ami a sevelamer karbonát alkalmazása során nem figyelhető meg. Egyes kísérletek rámutatnak arra, hogy a Sevelamer HCl adása mellett emelkedhet a szérumban az ionizált kalcium koncentráció. Ennek az a magyarázata, hogy a foszfátkötés következtében a bélben az ionizált Ca^{++} koncentráció emelkedik, és bejut a keringésbe. Alacsony albumin szint esetén előfordulhat, hogy a szérumban is emelkedik az ionizált kalcium koncentráció. Sevelamer adása mellett az FGF23 szint csökkenését is leírták.

A lantán karbonát szintén hatékony foszfátkötő, és az eddigi tanulmányok eredménye azt mutatta, hogy alkalmazása mellett 5 év alatt nem alakult ki csont-toxicitás.

3. Natív D vitamin szubsztitúció

A D vitamin ellátottságot jól jelző $25(\text{OH})\text{D}_3$ 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 exrarenalis 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 30 ng/ml (75 nmol/l) alatt, az aktív D vitamin származékok adása előtt natív D vitamin pótlás javasolt. A D vitamin szubsztitúció mértéke napi $1000\text{-}2000 \text{ NE}$, ha nem mértük a szérum 25OHD_3 szintet. A D vitamin pótlásra azonban nem szükséges naponta adagolni a D vitamint. Mivel a D vitamin metabolizmusa több mint két hét, ezért a heti vagy havi adagolás is hasonlóan hatékony, mint a napi kezelés. Heti adagolás esetén $6\text{-}14000 \text{ NE}$ dózisú kezelés javasolt. Amennyiben ismert a 25OHD_3 szint akkor a hiány mértékétől függően ennél jóval nagyobb adag is adható. Általánoságban



elfogadott az, hogy napi 1000 NE 2-3 ng/ml szintemelkedést eredményez 3 hónap folyamatos adagolás esetén. Ha a 25OHD3 szint 20 ng/ml körül van akkor javasolt a napi 3000 NE vagy heti 20000 NE kezelés legalább 3 hónapig az optimálás eléréséhez. Ha a 25OHD3 szint 10 ng/ml körül van, akkor a fenti adag duplája javasolt az optimális szint eléréséhez. Azokban az országokban ahol már forgalomban van nagyobb dózisú készítmény, ott 50000 – 300000 NE dózisban is végeznek kezelést havi – három havi adagolás mellett.

Kontraindikációk

Igazolt D vitamin hiányban adott natív D vitaminnak nincs mellékhatása. Mivel a D vitamin fokozza a bélből a kalcium és a foszfát felszívódását, ezért hypercalcaemia vagy hyperphosphataemia esetén nem ajánlott a D vitamin kezelés megkezdése. Amennyiben a D vitamin kezelés mellett alakul ki a magas kalcium vagy foszfát szint, akkor előbb a kalcium vagy foszfát bevitel csökkentése javasolt.

4. Aktív D vitamin metabolit kezelés

Azon CKD 5D stádiumú betegek esetében, akiknél a plazma iPTH szint - a 25(OH)D₃ szint normalizálása ellenére – emelkedik szükséges a SHPT kezelése aktív D vitamin készítménnyel, annak érdekében, hogy a PTH szint ne emelkedjen az ajánlott felső határ (540 pg/ml) fölé. Az aktív D vitamin kezelés megkezdését nem egy adott PTH érték nagysága határozza meg, hanem az, hogy milyen az emelkedés üteme és milyen a kísérő ALP érték. Gyorsan emelkedő PTH és fokozott ALP szint esetén az aktív D vitamin kezelést korábban, alacsonyabb PTH értéknél kell megkezdeni (de semmiképp nem idokolt 300 pg/ml alatti értéknél a kezelés megkezdése). Lassan emelkedő PTH szint és/vagy alacsony ALP érték esetén az aktív D vitamin kezelés megkezdésével várni kell, akár a PTH szint felső határáig (540 pg/ml). Ezt meghaladó PTH érték esetén a kezelés megkezdésével nem lehet tovább várni.

Nem javasolt a CKD 3. stádiumában 40 ng/l alá, a CKD 4.- 5 preD stádiumban 70 ng/l alá, a CKD 5D stádiumban pedig 120 ng/l alá csökkenteni a PTH szintet az adinamiás csontbetegség elkerülése érdekében.

Amennyiben az aktív D vitamin készítmény alkalmazásának feltételei teljesülnek, azok javasolt adagja calcitriol esetén 0,25- 0,75 µg/nap, lehetőleg este, lefekvés előtt.

Aktív D vitamin készítmény (Magyarországon calcitriol (1,25(OH)₂D₃, alfacalcidol (1-α-calcidol) van forgalomban). Az aktív D vitamin készítmények csökkentik a PTH szintézist és a mellékpajzsmirigy proliferációját, ugyanakkor növeli a kalcium és a foszfát szintet. Ennek ellenére az aktív D vitamin (a D vitamin analogokhoz hasonlóan) javítja a dializáltak össz- valamint kardiovaszkuláris mortalitását. Adásuk csak a szérum kalcium és foszfát szint szoros ellenőrzése mellett ajánlott.

Ha a beteg szérum kalcium szintje annak ellenére magasabb, mint > 2,4 mmol/l, hogy a dializáló folyadék kalcium tartalmát lecsökkentettük, és a kalcium tartalmú foszfátkötő adását felfüggesztettük, akkor az aktív D vitamin nem adható a továbbiakban.

Kontraindikációk

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

Az aktív D vitamin készítmények leggyakoribb és talán legfontosabb mellékhatása a hypercalcaemia kialakulása, különösen ha a beteg nagyobb adagban szed kalcium tartalmú foszfátkötőt. Hasonlóképpen, e készítmények növelhetik a szérum P szintet, és ezáltal ronthatják a hyperparathyreosist. Dializált betegekben hypercalcaemia esetén, vagy ha a Ca és P szint meghaladja a javasolt határértéket, (megfelelő dialízis Ca koncentráció és foszfát kötő alkalmazása ellenére), akkor aktív D vitamin készítmény helyett, szelektív D vitamin receptor aktivátor (paricalcitol) ill. e helyett



vagy vele kombinációban kalcimimetikumok (cinakalcet) adása javasolt a kalcium szint csökkentése érdekében.

5. D vitamin analógok ill. szelektív D-vitamin receptor aktivátor kezelés

A D vitamin analógok közül Magyarországon a parikalcitol (Zemplar[®]) érhető el, mely szintetikus, biológiailag aktív, a calcitrol D₂ oldalláncán és az A (19-nor) gyűrűjén módosított D-vitamin analógja, amely szelektív D-vitamin receptor (VDR) aktivációt tesz lehetővé. A parikalcitol (1,25(OH)₂19-nor-D₂) szelektíven fokozza a VDR-expresszióját a mellékpajzsmirigyben anélkül, hogy növelné a belekben lévő VDR-okat, és kevéssé hat a csont resorpciójára. A parikalcitol emellett fokozza a kalcium-érzékelő receptorok (CaSR) sűrűségét mellékpajzsmirigyben. Ennek eredményeképpen a parikalcitol csökkenti a mellékpajzsmirigy hormon (PTH) szintjét azáltal, hogy gátolja a mellékpajzsmirigy proliferációját és csökkenti a PTH-szintézisét és szekrécióját, úgy, hogy emellett kisebb hatása van a kalcium felszívódásra. Közvetlen hatása van a csontsejtekre, ami által javítja a mineralizációs felszín és a csonttömeg fennmaradását. A kóros PTH-szint és a kalcium és a foszfor homeosztázis normalizálásával javítja a krónikus vesebetegséggel járó metabolikus csontbetegséget anélkül, hogy (körültekintő adagolás mellett) fokozná a kardiovaszkuláris rizikót.

Paricalcitol adása a calcitriolhoz hasonlóan akkor javasolt - a nemzetközi (KDIGO) ajánlás szerint -, ha krónikus veseelégtelen betegeknél 3.-5. stádiumban progresszíven emelkedik a PTH szint, és magas marad annak ellenére, hogy korrigáltuk a kalcium, foszfát és D vitamin szintet. Ugyan a KDIGO ajánlás nem tesz különbséget a calcitriol és a paricalcitol indikációja között, mégis a nemzetközi gyakorlat szerint a paricalcitol elsősorban a vaszkuláris kalcifikáció megelőzése céljából adják a CKD 3-5 stádiumában lévő betegeknek. A hazai előírás szerint ezzel szemben csak akkor támogatott a paricalcitol kezelés, amikor a betegnél extrém magas a PTH szint és magas kalcium szint alakult ki, vagyis amikor szakmailag alapvetően helytelen már az aktív D vitamin kezelés (parathyreoidectomiát kellene végezni).

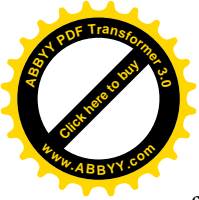
A paricalcitol kezelésnek akkor lenne értelme, ha nem akkor adhatnák, amikor már a betegeknek sem az életminőségük nem javul, sem a szövődményeiket nem lehet már ezzel a kezeléssel javítani, hanem a nemzetközi ajánlásnak megfelelően a CKD 3-5 stádiumában el lehetne kezdeni a paricalcitol kezelést nálunk is. Ennek akadálya az, hogy a finanszírozási megfontolásból a magas költségű készítményt, csak - a kalcimimetikum indikációs körében- magas kalcium szint esetén lehet megkezdeni, dializált betegeknél. Mivel a nemzetközi gyakorlathoz hasonló arányú váltás a calcitriolról paricalcitolra sem szakmailag sem pénzügyileg nem lehetséges, ezért az indikációs kört racionális szempontok szerint indokolt korlátozni. Az egyik ilyen szempont a CKD mértéke, így 3.-5. stádium helyett csak a 4.-5. stádiumban való alkalmazás javasolt. Tovább lehet szűkíteni a paricalcitol indikációs körét azzal, hogy a fokozott kardiovaszkuláris rizikójú betegeknél alkalmazzuk csak.

Számos kísérletes adat szerint a paricalcitol adás esetén a vaszkuláris kalcifikáció megelőzhető, azonban a paricalcitol vaszkuláris kalcifikációt megelőző hatását igazoló klinikai vizsgálatok még nem zárultak le. A vaszkuláris kalcifikációt a kalcium és foszfát szintet csökkentő kalcimimetikumok tudják leghatékonyabban megelőzni, azonban a kalcimimetikumokat jelenleg csak dializált betegek kezelésénél finanszírozza a biztosító, amikor már a betegek több mint 80%-nak van vaszkuláris kalcifikációja.

Kontraindikációk

Klinikai vizsgálatokban, a paricalcitolal kezelt betegek 6%-ánál észleltek mellékhatásokat. A paricalcitol kezeléssel összefüggő, leggyakoribb mellékhatás a hypercalcaemia és hyperphosphataemia volt, ami a betegek 4,7%-ánál fordult elő. A hypercalcaemia a kalcium felszívódás stimulálása mellett a túlzott PTH-szuppressziótól is függ, azonban ez a kedvezőtlen hatás a megfelelő dózisbeállítással minimálisra csökkenthető.

Hypercalcaemiás epizódok esetén aktív D vitamin vagy D vitamin analóg készítmény mellett kombinációban adott kalcimimetikum csökkenti a kalcium szintet. Paricalcitol kezelés mellett észlelt



foszfátkötővel nem kontrollálható hyperfoszfátémia az adag csökkentését vagy a kezelés felfüggesztését indokolja.

6. Kalcimimetikum alkalmazása

A kalcimimetikumok (cinakalcet, Mimpara®) - a mellékpajzsmirigy Ca érzékelő receptorának érzékenységét fokozva - csökkenti a mellékpajzsmirigy proliferációját és a PTH szintet. E új hatásmechanizmusú, gyógyszercsoport úgy csökkenti a PTH termelését, a szekrécióját és a keringő iPTH koncentrációját, hogy közben a szérum kalcium és a foszfát szintjét is csökkenti.

A csökkenő PTH lassítja a csont anyagcsere sebességét, ami a csontból kevesebb Ca és P felszabadulását eredményezi, ezért a Ca és P szérumban mérhető koncentrációját is mérsékli. A kalcimimetikumok számos klinikai vizsgálat által igazoltan dializált betegekben egyedülként tudják csökkenteni a szekunder hyperparathyreosisra jellemző mind a négy laboratóriumi paramétert (PTH, Ca, P, Ca x P). Azonban ez az új hatásmechanizmusú gyógyszercsoport, számos egyéb előnnyel is rendelkezik. Képes megnövelni a betegség progressziójával arányosan csökkenő kalcium érzékelő és a D vitamin receptorok expresszióját a mellékpajzsmirigyben és ez utóbbinak csökkenti a nagyságát és a hyperpláziára jellemző aktivitását. Ezért is különösen előnyös a PTH csökkentésére a kalcimimetikum akár egyedül, vagy alacsony dózissal D vitaminnal kombinálva a veseelégtelenség 5 stádiumában. A cinakalcetrel kezelt között szignifikánsan alacsonyabban fordult elő a csonttörés, a parathyreidectomia és a kardiovaszkuláris okok miatti hospitalizáció. Továbbá retrospektív vizsgálattal igazoltan szignifikáns mértékben csökkentette a vesebetegek mortalitását és a szív- és érrendszeri halálát az aktív D vitaminnal kezelt csoporthoz képest. A cinakalcet alapú kezelés lassíthatja a dializáltak artéria és koronária kalcifikációjának progresszióját is. A kalcimimetikumnak a kezelési algoritmusban betöltött helyét a közeli jövőben lezáruló EVOLVE vizsgálat eredménye még tovább pontosíthatja. Kontrollált, randomizált klinikai vizsgálatok eredményei alapján a kalcimimetikum alapú kezelés kis dózissal D vitaminnal és szükség szerinti foszfátkötővel kombinálva előnyös terápia a dializáltak szekunder hyperparathyreosisának mérséklésében és az ehhez tartozó kardiovaszkuláris szövődmények csökkentésében.

Kontraindikációk

A kezelés mellett esetenként a szérum kalcium jelentős mértékben csökkenhet, mely korrigálható dóziscsökkentéssel, kalciumot tartalmazó foszfátkötő szerekkel, vagy D vitamin alkalmazásával, esetleg a dializátum kalcium koncentrációjának emelésével. Mindazonáltal alkalmazása esetén a szérum Ca szintet kezdetben 1 héten belül, majd havonta, míg az iPTH koncentrációt kezdetben 1-4 hetente, majd később 1-3 havonta szükséges meghatározni. A kalcium koncentráció csökkentése miatt 2,1 mmol/l alatti kalcium szint esetén cinakalcet kezelés nem javasolt. Gyermekek és serdülők számára a biztonságosság és a hatásosságra vonatkozó hiányzó adatok miatt nem javasolt. Ugyancsak nem javallt a nem dializált krónikus vesebetegségben szenvedők kezelésére. A cinakalcet-nek kevés és viszonylag enyhe mellékhatása van, a leggyakrabban átmeneti jellegű hányingert, hányást említettek. Súlyos szívelégtelenségben ill. jelentős májkárosodásban fokozott óvatosság ajánlott.

7. A csökkent csontsűrűség kezelése

Epidemiológiai adatok alapján a dializált betegekben csökkent a csontok ásványi anyag tartalma és az átlagpopulációhoz képest jelentős mértékben fokozott a csonttörés veszélye. Krónikus vesebetegség 3. stádiumában, ha a PTH szint normális, csont és ásványianyagcsere zavar nem igazolható, de osteoporosis van és/vagy a csont törés rizikója magas, akkor a WHO kritériumai alapján - a nem vesebeteg átlagos népességhez hasonló - kezelés alkalmazása javasolt.

Krónikus vesebetegeknél a CKD-BMD biokémiai eltéréseit, csökkent BMD értéket, törékenységet vagy törést mutató betegek esetén - ha van rá lehetőség - javasolt csont biopsziás vizsgálat elvégzése mielőtt a csont resorptiógátló kezelés beállításra kerül.

A vesebetegségben kialakuló, komplex csont és ásványianyagcsere zavarhoz társuló osteoporosis nem azonos a postmenopausában kialakuló osteoporosisal, ezért a vesebetegségben - ha a csont és ásványianyagcsere zavar tünetei igazolhatóak -, akkor nem várható hasonló kedvező eredmény az antiresorptív (bisphosphonat) kezeléstől, mint postmenopausában. Sőt a kezelés emelheti a későbbi adynámias csontbetegség veszélyét.

Így a csonttörés veszélyének csökkentése érdekében egyelőre a szérum Ca, és P szint normalizálása a D-vitamin hiány rendezése és a szekunder hyperparathyreosis megelőzése, illetve kezelése az alkalmazandó terápia. Eddigi vizsgálatok szerint az osteoprotegerin szerű hatást kifejtő denosumab krónikus vesebetegségben biztonságosan adható, de hosszútávú hatásairól a CKD-MBD csont és vaszkuláris paramétereiről egyelőre nincsenek adatok.

8. Az alkalmazható gyógyszerek kontraindikácinak összefoglalása

Gyógyszer csoportok	Hatóanyagok	ellenjavallat
Kalcium tartalmú foszfát kötő	kalcium karbonát, kalcium acetát	készítménnyel szembeni túlérzékenység, hypercalcaemia, hypercalciuria
Nem kalcium tartalmú foszfátkötő	Magnézium karbonát	készítménnyel szembeni túlérzékenység, hypermagnesaemia
Nem kalcium tartalmú foszfátkötő	Sevelamer HCl illetve sevelamer karbonát Lanthanum karbonát	termékkel szembeni túlérzékenység, hypophosphataemia, bélelzáródás
D-vitamin és analógjai	Colecalciferol (natív D vitamin)	Hypercalcaemia, vesekő, sarcoidosis, D hypervitaminózis,
	Alfacalcidol	túlérzékenység a készítmény összetevőire, hypercalcaemia, hyperphosphataemia, hypercalciuria, Ca-vesekövesség, nephrokalcinosis, 20 ttkg alatt nem ajánlott, D vitamin túladagolás
	Calcitriol	Hypercalcaemia, D-vitamin toxicitás, túlérzékenység a készítmény összetevőire, lágyrész meszesedés,
Szelektív D-vitamin receptor aktivátor	Parikalcitol	D vitamin mérgezés, hypercalcaemia, túlérzékenység a készítmény összetevőjére
Kalcimimetikum	Cinacalcet	Hypocalcaemia (SeCa<2,1 mmol/l) Készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

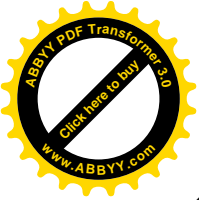
Lehetséges jelentős interakciók

Gyógyszer csoportok	Hatóanyagok	Kölcsönhatások
Kalcium tartalmú foszfát kötők	Kalcium karbonát	Orális tetracyclinek, fluorokinolok más antibiotikumok, fluoridok, D

		vitaminok, tiazid diuretikumok, digitalis készítmények
Nem kalcium tartalmú foszfátkötő	Sevelamer HCl Sevelamer karbonát Lanthanum karbonát	A művesekezelés alatt álló betegek nem végeztek kölcsönhatási vizsgálatokat.
D-vitamin és analógjai	Dihydrotachysterol	Tiazidok, D-vitamin és ezek metabolitjai, tiroxin-kezelés,
	Colecalciferol	tiazidok, D vitamin és analógjai, szívglükózidok, magnézium tartalmú gyógyszerek, kolesztiramin, antikonvulzívumok, barbiturátok, kalcitonin, etidronat, gallium-nitrat pamidronat, plicamicin, nagy dózisban adagolt foszfor és Ca-tartalmú készítmények, kortikoszteroidok
	Calcitriol	D vitamin és származékai, magnézium tartalmú savkötők, szívglükózidok, barbiturátok, antikonvulzívumok, kortikoszteroidok, tiazid diuretikumok, foszfátkötő anyagok, cholestiramin
	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 szívglükózidok, foszfát tartalmú készítmények
	Parikalcitrol	Specifikus gyógyszerek kölcsönhatási vizsgálatokat nem végeztek. digitális foszfát készítmények, D vitamin származékok, alumíniumot tartalmú és kalciumtartalmú, illetve magnéziumtartalmú készítmények
Kalcimimetikum	Cinakalcet	CYP3A4 gátlók (ketokonazol, itrakonazol, telitromicin, voriconazol, ritonavir) és idukáló (rifampicin), dohányzás, CYP2D6 enzimen lebomló gyógyszerek (flecainid, propafenon, metoprolol, dezipram, nortriptilin, klomipramin, dezipram)

2. B. Sebészeti ellátás, Parathyreoidectomia

Parathyreoidectomia (PTX) a gyógyszeres kezelés ellenére fennálló súlyos hyperparathyreosis esetén javasolt. Ha iPTH szint tartósan 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 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 Tc-MIBI-pertechnát mellékpajzsmirigy scintigráfia elvégzése.

A PTX elvégzése esetén szubtotális 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.

Műtetre nem alkalmas betegnél alternatív megoldás lehet a mellékpajzsmirigy adenomák alkoholos infiltrációja ultrahang vezérlés mellett.

2. C. Egyéb beavatkozások, nem gyógyszeres kezelés,

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 naponként 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 CAPD (16-24 órás) kezelés során hasonlóan jó hatásokkal lehet a foszfát szintet csökkenteni.

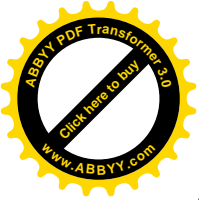
A hypercalcaemia megszüntetéséhez a kalcium tartalmú foszfátkötők adagjának csökkentése vagy felfüggesztése mellett a dializátum kalciumtartalmának csökkentése javasolt. A legújabb ajánlások szerint a hetente háromszor dializált betegek esetében a javasolt induló koncentráció 1,25-1,5 mmol/l. Hypercalcaemia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

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. Predialízis stádiumban a rendszerint alkalmazott fehérjeszegény (0,6-0,8g/kg) diétával ez biztosítható. 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 illetve ketosteril adása javasolt.

3. Fizikai aktivitás

A krónikus vesebetegségben 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 betegeket rendszeres testmozgásra készítssük, testedzésüket elősegítsük.



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

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. Tünetekkel járó hypocalcaemia esetén óránként 1-2 mg/kg elementáris kalciumot tartalmazó calcium-gluconat adása javasolt. A 10%-os calcium-glukonát injekció milliliterenként 9 mg elemi kalciumot tartalmaz. A Ca és P szoros monitorozása 6-12 óránként 2-3 napig szükséges. A normális kalcium szint biztosítására az infúziós kezelést per os adott 1-3 g calcium carbonáttal és vagy napi 1-2 µg calcitriol orális adásával kell folytatni. 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.

2. D. Gondozás

A 30 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 szövődményeinek 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 meghatározása, elrendelésére.

E szoros ellenőrzés célja egyrészt a vesefunkció romlás ütemének lassítása, hiszen ez a leghatékonyabb módszer a CKD szövődményeinek 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 veseelgtelen betegek gondozása során felmerülő problémák komplexitása sokszor szükségessé teszi, hogy egyéb szakterület szakorvosainak a konziliáriusi véleményét is kikérjük.

V. AZ IRÁNYELV SZERINTI ELLÁTÁS ESETÉN VÁRHATÓ EREDMÉNYEK (INDIKÁTOROK),

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 2. táblázatban meghatározott illetve dializált betegeknél az alábbi gyakorisággal megtörtént az alábbi paraméterek ellenőrzése:

1. Ca, P, Ca x P szorzat (havonta ajánlott)
2. albumin, bicarbonát (havonta ajánlott)



3. plazma iPTH (három havonta ajánlott)
4. szérums ALP (három havonta ajánlott)
5. 25OH- D3 vitamin (évente ajánlott)
6. szérums alumínium (általában évente, de szükség szerint gyakrabban)

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

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

1. hyperphosphataemia esetén foszfátkötőket alkalmaznak
2. 2,4 mmol/L feletti szérums Ca esetén a dializátum kalcium koncentrációja 1,25 mmol/l vagy alacsonyabb (dializált betegek esetében)
3. 120 pg/ml alatti plazma iPTH koncentráció esetén nem kapnak aktív D vitamin készítményt (dializált betegek esetében)
4. Emelkedő tendenciájú és a célérték alsó határát meghaladó plazma iPTH, és egyúttal a normál tartományban lévő szérums Ca, 1,78 mmol/l-nél alacsonyabb szérums P koncentráció fennállása esetén aktív D vitamin készítményt kapnak
5. 4,44 mmol²/l²-nél magasabb Ca x P szorzat esetén cinakalcet és/vagy sevelamer HCl, sevelamer karbonát vagy lantán karbonát kezelésben részesülnek (dializált betegek esetén)
6. parathyroideomián átesett betegek aránya (évente)

3. Eredményindikátorok:

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

1. a szérums foszfát CKD 3-5. esetén 1,5 mmol/l alatt van
2. akiknél a Ca x P szorzat 4,44 mmol²/l²-nél alacsonyabb
3. akiknél a plazma iPTH
 - a. CKD 3 stádium esetén 40-70 pg/ml,
 - b. CKD 4 stádium esetén 70-120 pg/ml,
 - c. CKD 5. stádium esetén 120-540 pg/ml között van
4. a szérums 25OH-D3 vitamin szint 75-150 nmol/l (30-60 ng/ml) között van
5. a szérums alumínium szint 20 µg/l alatt van
6. a csonttörés évenkénti incidenciája

VI. AZ EVIDENCIÁK SZINTJEI ÉS AZOK FORRÁSAI,

A krónikus vesebetegségben kialakuló csont és ásványianyagcsere zavar (angol irodalomban „chronic kidney disease mineral and bone disorder” (CKD-MBD)) **vizsgálata és kezelése a KDIGO (2009) ajánlások evidencia szintjei**

Az ajánlás erősségét 1 és 2 számmal jelölve jeleztük, ahol az 1 szint az erősen ajánlottat, míg a 2. szint a javasolt kategóriát jelzi. Az evidencia minőségének a fokait A-D betűkkel jelöltük, ahol az A a magas, B a mérsékelt, a C az alacsony, míg a D a nagyon alacsony fokot jelenti.

A CKD-BMD diagnózisa: biokémiai eltérések

1. Krónikus veselégtelenség 3. stádiumában szenvedő betegeknél a vesefunkció ellenőrzésével egyidőben a szérums kalcium (Ca), anorganikus foszfát (P), parathormon (PTH), alkalikus foszfatáz (ALP) szint ellenőrzése is szükséges. (1C)
A gyermekeknél ezt az ellenőrzést már a KVE 2. stádiumában javasolt elkezdni. (2D)
2. Krónikus vesebetegknél 3.-5D stádiumban a kalcium, foszfát és PTH ellenőrzés gyakoriságát a kóros eltérés meglététől és annak mértékétől függően kell megválasztani.
 - CKD 3. stádiumában a kalcium, foszfát szint ellenőrzését 6 – 12 havonta javasolt elvégezni, a PTH meghatározást a vesefunkció beszűkülés progressziójától és a PTH alapértékétől függően kell elvégezni.
 - CKD 4. stádiumában a kalcium, foszfát szint ellenőrzését 3-6 havonta javasolt elvégezni, a PTH meghatározást 6-12 havonta javasolt ellenőrizni.



- CKD 5. és 5D stádiumában a kalcium, foszfát szint ellenőrzését 1-3 havonta javasolt elvégezni, a PTH meghatározást 3-6 havonta javasolt ellenőrizni.
- CKD 4. 5. és 5D stádiumában az alkalikus foszfátáz meghatározást 12 havonta, vagy magas PTH esetén sűrűbben is célszerű ellenőrizni.

A kezelésben részesülő vagy kóros laboreltéréseket mutató betegeknél az ellenőrzést gyakrabban kell elvégezni. Az ismételt meghatározások során az eltérések progressziójának mértékét, a kezelés hatékonyságát és az esetleges mellékhatásokat kell értékelni.

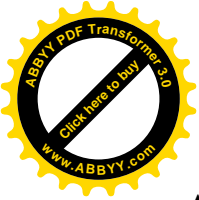
3. Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban javasolt a 25(OH)D (calcidiol) szint meghatározása. Az adott értékétől és a kezeléstől függően javasolt az ellenőrzést elvégezni. **(2C)**
D vitamin hányban javasolt a natív vitamin D kezelés beállítása az optimális 25(OH)D (30µg/l) szint biztosítására, az átlag népességben alkalmazott kezelési stratégia szerint (napi 1000-3000 NE natív D vitamin adással) **(2C)**
4. Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban a terápiás döntéseket a laborértékek változásának mértéke alapján szükséges meghozni, és nem javasolt egy-egy laboreltérés önmagában a kezelési megválasztásánál figyelembe venni. **(1C).**
5. Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban a kalcium és foszfát értékeket javasolt egyedileg is figyelemmel kísérni a terápiás döntéseknél, és nem célszerű csak a két érték szorzatára (Ca xP) figyelni, mivel klinikailag nem kompenzálják egymás eltéréseit. **(2D)**
6. Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban elvégzett laborvizsgálatok esetén szükséges a kezelőrosvost tájékoztatni kell az aktuális assay metodikáról ill. a módszerekben történt változásokról. A biokémiai vizsgálatok értékeinek interpretációja során ugyanis figyelembe kell venni az alkalmazott metodika típusát éppen úgy mint a vizsgálati minta formáját (plazma vagy szérum). **(1B)**

A CKD-BMD diagnózisa: csont

1. Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban felmerül a csontbiopsziáa elvégzése, amennyiben a betegnél tisztázatlan eredetű csonttörés, tartós csont fájdalom, tisztázatlan hypercalcaemia vagy hyperphosphataemia, esetleg aluminium intoxikáció lép fel, továbbá bisphosphonat kezelés megkezdése előtt is, amennyiben a betegnél CKD-BMD áll fenn.
2. Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban, amennyiben a betegnél CKD-BMD áll fenn az osteodensitometriás vizsgálat (BMD) rutinszerű elvégzése nem javasolt, mivel sem a renalis osteodystrophia típusára nem ad értékelhető eredményt, sem pedig a csonttörések rizikója tekintetében nem kórjelző. **(2B)**
3. Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban a PTH és a csont specifikus alkalikus foszfátáz meghatározások javasolhatóak a csontátépülés eltéréseinek kimutatására, mivel a kifejezetten magas vagy alacsony értékek jelzik a csontátépülés mértékét **(2B)**
4. Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban a csontmarkerek (Prokollagén I típusú C-terminális polipeptid, I típusú kereszt kötésű kollagén teleopeptid, cross-laps, pyridinolin vagy deoxypyridinolin) rutinszerű meghatározása nem javasolt **(2C)**
5. Csecsemőknél a krónikus veseelégtelenség 2.-5D stádiumban szükséges a hossznövekedés negyedévente történő ellenőrzése, míg gyermekeknél a minimum évente történő hossz mérés ajánlott. **(1B)**

A CKD-BMD diagnózisa: vaszkuláris kalcifikáció

1. Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban javasolt oldalirányú hasi rgt felvétel készítése a vaszkuláris kalcifikáció jelenlétének vagy hiányának kimutatására. A valvuláris kalcifikáció jelenlétének vagy hiányának megítélésére echocardiográfia elvégzése ajánlott a CT vizsgálatok helyett. **(2C)**
2. Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban, ismert ér vagy billentyű kalcifikáció esetén javasolt a beteget a legmagasabb kardiiovaszkuláris kockázatúnak tekinteni. **(2A)**
Nyilvánvalóan ezt a magas kockázatot mérlegelni kell a betegek kezelésének megválasztása során.



A CKD-BMD kezelése: a magas foszfát szint csökkentése és a normális kalcium szint fenntartása

1. Krónikus vesebetegeknél 3.-5. (nem D) stádiumban javasolt a szérum foszfát szintet a normál határok között tartani. (2C)
Krónikus vesebetegeknél 5D stádiumban javasolt a megemelkedett foszfát szintet a normális értékek irányába csökkenteni. (2C)
2. Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban javasolt a szérum kalcium szintet a normális határok között tartani (2D)
3. Krónikus vesebetegeknél 5D stádiumban javasolt 1.25 és 1.5 mmol/l kalcium koncentrációjú dializáló oldatot használni. (2D)
4. Krónikus vesebetegeknél 3.- 5. (2D) és 5D (2B) stádiumban javasolt a hyperphosphataemia kezelésére foszfátkötők alkalmazása. A foszfátkötő kiválasztásánál indokolt figyelembe venni a CKD mértékét, a csont és ásványi anyagcsere állapotát és a mellékhatásokat.
5. Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban hyperphosphataemia esetén javasolt a kalcium tartalmú foszfát kötők, az aktív D vitamin, illetve a D vitamin analogok adagjának csökkentése, ha folyamatosan vagy visszatérően előfordul a kalcium szint kóros megemelkedése. (1B)
Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban hyperphosphataemia esetén javasolt a kalcium tartalmú foszfát kötők adagjának csökkentése ha artéria meszesedés jele látható (2C), vagy ha adinamiás csontbetegség fordul elő (2C), valamint ha a PTH szint tartósan alacsony (2C).
6. Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban az alumínium tartalmú foszfát kötők tartós használatának illetve az alumíniummal szennyezett dializáló oldatok alkalmazásának elkerülése szükséges az alumínium intoxikáció megelőzése érdekében (1C)
7. Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban hyperfoszfataemia esetén javasolt a diétás foszfátbevitel csökkentése egyedül vagy más kezelésekkel kombinálva. (2D)
8. Krónikus vesebetegeknél 5D stádiumban javasolt a dialízis kezelés fokozása a foszfáteltávolítás növelése érdekében a tartósan fennálló hyperphosphataemia kezelése során. (2C)

A CKD-BMD kezelése: A kóros PTH szint kezelése

1. Krónikus vesebetegeknél 3.-5. preD stádiumban a optimális PTH szint nem ismert. Mindenképpen ajánlott azonban, ha az intakt PTH szint meghaladja a normál érték felső határát (>60pg/ml), először tisztázni, hogy van-e hyperphosphataemia, hypocalcaemia és D vitamin hiány. (2C)
Ezen eltéréseket korrigálni kell a foszfátbevitel csökkentésével és foszfátkötők adásával, kalcium és natív D vitamin pótlással
2. Krónikus vesebetegeknél 3.-5. preD stádiumban calcitriol vagy paricalcitol adását kell kezdeni annak akinek progresszíven emelkedik a PTH szintje és akinek magas marad annak ellenére, hogy korrigáltuk a kalcium, foszfát és D vitamin szintjét. (2C)
3. Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban javasolt az iPTH szintet a normális érték felső határát kétszer meghaladó 120 pg/ml és a kilencszeresen meghaladó 540 pg/ml határok között tartani. (2C)
Javasolt a fenti határok között a PTH szint bármilyen irányú markáns változása esetén azonnal a kezelés megkezdése vagy módosítása, annak érdekében, hogy elkerüljük, hogy a PTH kilépjen a megadott határok közül. (2C)
4. Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban magas vagy növekvő PTH esetén javasolt a calcitriol, vagy paricalcitol vagy kalcimimetikum kezelés vagy a kalcimimetikum adása kombinálva calcitriollal vagy paricalcittal a PTH szint csökkentése érdekében. (2B)
 - A magas PTH kezelése esetén az első választandó szer attól függ, hogy milyen a kalcium és a foszfát szint és a veseelégtelenség valamint a csont és ásványi anyagcsere állapota.
 - A PTH csökkentő kezelés során indokolt lehet a kalcium illetve nem kalcium tartalmú foszfát kötők dózisének módosítása annak érdekében, hogy a kalcium és foszfát szint is a javasolt határok között maradjon.
 - Hypercalcaemia esetén szükséges a calcitriol vagy más D vitamin származék adásának csökkentése vagy felfüggesztése. (1B)
 - Hyperphosphataemia esetén javasolt a calcitriol vagy más D vitamin származék adásának leállítását vagy csökkentését. (2D)
 - Hypocalcaemia esetén javasolt a kalcimimetikum adásának leállítását vagy csökkentését attól függően, hogy ez mennyire súlyos, milyen egyéb kezelést alkalmazunk és milyen a beteg klinikai állapota (2D)
 - Javasolt a calcitriol vagy paricalcitol vagy kalcimimetikum adásának leállítását vagy csökkentését ha a PTH szint a normál érték felső határának kétszerese (120 pg/ml) alá csökken. (2C)
 - Krónikus vesebetegeknél 3.-5D stádiumban súlyos hyperparathyreosis esetén, mely nem reagál a gyógyszeres kezelésre a mellékpajzsmirigy sebészi eltávolítása javasolt (2B)

A CKD-BMD: A csont kezelése bisphosphonáttal, egyéb osteoporosis gyógyszerrel és növekedési hormonnal



1. Krónikus vesebetegeknél 1.-2 stádiumban olyan betegnél, akinek osteoporosisa van és/vagy a csont törés rizikója magas a WHO kritériumai alapján a nem vesebeteg átlagos népességhez hasonló kezelés szükséges.

(1A)

2. Krónikus vesebetegeknél 3. stádiumban normális PTH mellett, akinek osteoporosisa van és/vagy a csont törés rizikója magas a WHO kritériumai alapján a nem vesebeteg átlagos népességhez hasonló kezelés javasolt.

(2B)

3. Krónikus veseelégtelen, 3. stádiumban - a CKD-BMD biokémiai eltéréseit, csökkent BMD értéket, törékenységet vagy törést mutató betegek esetén - a kezelés megválasztásánál figyelembe kell venni a biokémiai eltérések mértékét és reverzibilitását, a veseelégtelenség progresszióját és esetleg a csontbiopszia eredményét

(2C)

4. Krónikus vesebetegeknél 4.-5D stádiumban - a CKD-BMD biokémiai eltéréseit, csökkent BMD értéket, törékenységet vagy törést mutató betegek esetén - javasolt csont biopsziás vizsgálat elvégzése mielőtt csont resorptió gátló kezelés beállításra kerül.

(2C)

5. Krónikus veseelégtelen gyermek és serdülő korú betegeknél, 2.-5D stádiumban növekedés elmaradás esetén - amennyiben további növekedés elérése kívánatos - szükséges a rekombináns humán növekedési hormon kezelés, miután a krónikus veseelégtelenséget kísérő alultápláltság és a CKD-BMD biokémiai eltéréseinek kezelését elkezdtük.

(1A)

IRODALOM

1. 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 and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009 Aug;(113):S1-130.
2. Goldsmith DJ, Covic A, Fouque D, Locatelli F, Olgaard K, Rodriguez M, Spasovski G, Urena P, Zoccali C, London GM, Vanholder R. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (**KDIGO**) Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) **Guidelines**: a European Renal Best Practice (ERBP) commentary statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2010 Dec;25(12):3823-31. Epub 2010 Sep 9. Review.
3. London G, Coyne D, Hruska K, Malluche HH, Martin KJ. The new kidney disease: improving global outcomes (**KDIGO**) **guidelines** - expert clinical focus on bone and vascular calcification. *Clin Nephrol.* 2010 Dec;74(6):423-32.
4. Moe SM, Drueke TB. The **KDIGO guideline** on dialysate calcium and patient outcomes: need for hard evidence. *Kidney Int.* 2011 Feb;79(4):478; author reply 478-9.
5. Kovesdy CP. How **KDIGO** will (or will not) influence the management of hyperphosphatemia. *Semin Dial.* 2011 Jan-Feb;24(1):35-6.
6. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Apr;6(4):913-21. Epub 2011 Mar 31. Review.
7. Heemann U, Abramowicz D, Spasovski G, Vanholder R; European Renal Best Practice Work Group on Kidney Transplantation. Endorsement of the Kidney Disease Improving Global Outcomes (**KDIGO**) **guidelines** on kidney transplantation: a European Renal Best Practice (ERBP) position statement. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jul;26(7):2099-106.
8. Morrone LF, Russo D, Di Iorio B. Diagnostic Workup for Disorders of Bone and Mineral Metabolism in Patients with Chronic Kidney Disease in the Era of **KDIGO Guidelines**. *Int J Nephrol.* 2011;2011:958798.
9. Woo KT, Chan CM. **KDIGO** clinical practice **guidelines** for bisphosphonate treatment in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011 Sep;80(5):553-4.
10. Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: A key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol renal Physiol* 288: F253-F264, 2005



11. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International* Vol 76, Supplementum 113, Aug 2009
12. Cunningham J, Danese M, Olson K, et al. Effects of the calcimimetic HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney International*, Vol. 68 (2005), pp. 1793-1800
13. Block GA, Zaun D, Smits G, et al. Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients. *Kidney International* 2010 Sep;78(6):578-89
14. Raggi P, Chertow GM, Torres PU, et al. The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Apr;26(4):1327-39
15. Thomas L. Nickolas,* Emily Stein,* Adi Cohen,* Valerie Thomas,* Ronald B. Staron,† Donald J. McMahon,* Mary B. Leonard,‡ and Elizabeth Shane*. Bone Mass and Microarchitecture in CKD Patients with Fracture. *J Am Soc Nephrol* 21: 1371–1380, 2010.

Kapcsolódó internetes oldalak

<http://www.kdigo.org/>

<http://www.theisn.org/kidney-disease-improving-global-outcomes-kdigo/itemid-592>

http://kidney.niddk.nih.gov/kudiseases/pubs/CKD_Mineral_Bone/index.aspx

http://www.ema.europa.eu/docs/hu_HU/document_library/EPAR

A szakmai protokoll érvényessége: 2012. december 31.

1. táblázat – A krónikus veseelégtelenség stádiumai

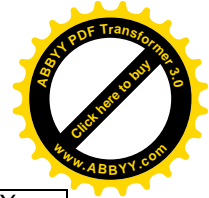
Krónikus vesebetegség (CKD) stádiumai a vesefunkció alapján		
A vesebetegség min. 3 hónapos		
	STÁDIUMOK	GFR (ml/min)
1)	Vesekárosodás normális vagy fokozott GFR-rel (proteinuria, kóros vizelet üledék vagy vese és húgyutak strukturális károsodása pl. VUR kimutatható pl. ultrahanggal)	≥ 90
2)	Vesekárosodás kissé csökkent GFR-rel	60-89
3)	Vesekárosodás közepesen csökkent GFR-rel	35-59
4)	Vesekárosodás súlyosan csökkent GFR-rel	15-29
5)	Veseelégtelenség	< 15 (vagy vesepótló kezelés)

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

CKD stádium	GFR tartomány (mL/min/1,73m²)	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

Haemodialízis	Szakmakód:	0110	
A dialízis kezelést ellátó helyek működésének minimumfeltételei			
	Progresszív ellátási szint		
	Kiemelt dialízis közpon	Dialízis közpon	Szatellit diali ellátó hely
Személyi feltételek:			
Orvoslétszám (műszakonként):	1	1	1
Nephrológus szakorvosok száma:	3	2	1
Ápoló létszám:			
- betegműszakonként, 4 kezelőhelyenként 1 ápoló	X	X	X
- betegműszakonként 1 nephrológiai szakápoló	X	X	X
- HbsAg pozitív helyiségbe külön ápoló	X	X	
- HCV pozitív betegek részére 4 kezelőhelyenként 1 ápoló műszakonként	X	X	X
- akut kezelőhelyen 2 betegenként 1 ápoló	X	X	
Dietetikus	EK	EK	EK
Klinikai szakpszichológus	EK	EK	EK
Szociális munkás	EK	EK	EK
Gyógyszerész	EK	EK	EK
Segédmunkás	X	X	EL
Adminisztrátor	EL	EL	EL
Gazdasági vezető	EL	EL	EL
Laborasszisztens, ahol laboratórium van	EL	EL	EL
Technikus (elérhető legyen)	X	X	X
Tárgyi feltételek:			
Általános helyiségek			
Akut kezelőhelyiség (10 m ² /kezelőhely)	X	X	
Kezelőhelyiség krónikus betegeknek (8 m ² /kezelőhely)	X	X	X
Kezelőhelyiség HBV pozitív betegeknek kijelölt intézményben (8 m ² /kezelőhely)	X	X	
Klímaberendezés (komfort klíma)	X	X	X
Szakmailag speciális helyiségek:			
Vízelőkészítő helyiség	X	X	X
Koncentrátum-előkészítő helyiség (ha helyben történik a gyártás)	X	X	X
Technikusi szoba (műhely)	X	X	X
Laboratórium	EK	EK	EK
Exitált beteg részére külön helyiség	EK	EK	EK
Oktató helyiség (graduális, postgraduális képzéshez)	EL/EK	EL/EK	EL/EK
HbsAg pozitív betegek részére külön mellék helyiség	X	X	
Kezelési eszközök:			
Művese készülékek száma:			
- akut kezelésre min. 1 gép	X	X	
- gyermekkezelésre (egyetemi, regionális centrumban) 2 gép	X		
- fertőző ellátásra (kijelölt intézményben) min. 2 gép	X		
- krónikus ellátásra min. 4 gép	X	X	X
- PCR pozitív (anti-HCV pozitív) betegek részére elkülönített gép	X	X	X
- HbsAg pozitív betegek részére	X	X	X
- HD tartalék készülék és külön az anti-HCV és HbsAg pozitív betegek részére	X	X	X
- HDF kezelésre alkalmas készülék	X	X	X
Mozgatható vizsgáló lámpa	X	X	X
Infúziós állvány – kezelőhelyenként /gépenként	X	X	X
Laryngoscop	X	X	X



Intratracheális tubusok	X	X	X
Fonendoszkóp kezelőszemélyenként	X	X	X
Speciális diagnosztikai és szakmai háttér:			
Mikrobiológiai laboratórium	EL/EK	EL/EK	EL/EK

EL= elérhető intézményen belül

EK= elérhető intézményen kívül

*Az akut kezelőhelyiségbe oxigén, szívó, mozgatható vizsgálólámpa, újraélesztő-felszerelés, EKG, defibrillátor szükséges.

Kiemelt dialízis központ: 3 nephrológus szakorvos, HD és PD modalitás, OEP által befogadott fekvőbeteg-szakellátás, igazolt oktatási tevékenység.

Dialízis központ: 2 nephrológus szakorvos, HD és PD modalitás, OEP által befogadott fekvőbeteg-szakellátás.

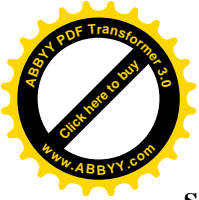
Szatellit dialízis ellátó hely: 1 nephrológus szakorvos, HD, esetleg PD modalitás.

Peritoneális dialízis	Szakmakód:	0111
-----------------------	------------	------

A peritoneális dialízis központok és CAPD ambulanciák működésének szakmai minimumfeltétele			
	Oktató közpon	CAPD közpon	CAPD ambulanci
Személyi feltételek:			
Vezető nephrológus szakorvos	1	1	1
Nephrológus szakorvos min. 1. fő	1	1	1
Ápoló (20 betegre 1)	X	X	X
Nephrológiai szakápoló	1	1	1
Dietetikus részfoglalkozásban	EK	EK	EK
Szociális munkás részfoglalkozásban	EK	EK	
Klinikai szakpszichológus/pszichológus	EK	EK	EK
Tárgyi feltételek:			
CAPD kezelő	X	X	X
CAPD gyakorló helyiség	X	X	
Asztali mérleg	X	X	X
Oldatmelegítő berendezés (termosztát vagy micro melegítő)	X	X	X
Fonendoszkóp személyenként 1 db	X	X	X
ABPM	X	X	X
Speciális PD-bemutató és oktató eszközök	X	X	X
APD automata	X		
Speciális diagnosztikai és szakmai háttér:			
Mikrobiológiai laboratórium	EL/EK	EL/EK	EL/EK
Nephrológiai vagy belgyógyászati osztályos háttér	EL/EK	EL/EK	EL/EK
Hemodialízis háttér	EL	EL	EL

EL= elérhető intézményen belül

EK= elérhető intézményen kívül



Nephrológiai járóbeteg-szakellátás minimumfeltételei			
	Progresszív ellátási szint		
	I.	II.	III.
		100.000 lakos min. 20 óra/h	100.000 lakos min. 30 óra/h
Személyi feltételek:			
Szakorvos (a heti óraszámnak megfelelően)		X	X
Asszisztens/szakasszisztens		1	1
Adminisztrátor		1	1
Tárgyi feltételek: a rendelő általános feltételei			
		X	X
Speciális diagnosztikai és szakmai háttér:			
Mikrobiológiai laboratórium		EL/EK	EL
Gastroenterológiai endoscopia		EL/EK	EL
Képalkotó diagnosztika (Duplex UH, mini Doppler, CT, MRA, angiographia)		EL/EK	EL
ABPM		1	1

EL= elérhető intézményen belül

EK= elérhető intézményen kívül

Progresszív ellátási szintek:

I. szint: Az általános belgyógyászati követelményeknek felel meg.

II. szint: Minimum heti 20 óra szakrendelés, OEP által befogadott fekvőbeteg háttér.

III. szint: Minimum heti 30 óra szakrendelés, OEP által befogadott fekvőbeteg háttér.