KDIGO-Leitlinien zu den Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung 2009

Deutsche Übersetzung

In dem folgenden Text handelt es sich ausschließlich um die unkommentierte deutsche Übersetzung der KDIGO-Empfehlungen zu den Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Nierenerkrankung („CKD-MBD“). In dem englischsprachigen Originaldokument, das als Supplement von *Kidney International* publiziert ist, finden sich jeweils direkt im Anschluss an die Empfehlungen in den Kapiteln 3.1, 3.2, 3.3, 4.1, 4.2, 4.3 und 5. ausführliche Begründungen („Rationale“) mit einer detaillierten Darstellung der Evidenz, auf deren Übersetzung aber hier verzichtet wurde. Ebenfalls nicht übersetzt wurden die Kapitel 1. (Einleitung und Definition von CKD-MBD), 2. (Methodologischer Ansatz) und 6. (Zusammenfassung) sowie die jeweiligen thematischen Hintergrundreviews und die Studienanalysen in tabellarischer Form. Die umfassende, englischsprachige Version der Leitlinie ist auch auf der KDIGO-Webseite (www.kdigo.org) abrufbar.

Der Buchstabe und die Ziffer hinter jeder Empfehlung geben die Graduierung der Evidenz (A=stark, B=mittel, C=gering, D=sehr gering) und die Stärke der Empfehlung (1=stark, 2=schwach) wieder.

3. Diagnose der Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Niereninsuffizienz

3.1 Laborabnormalitäten

3.1.1. Wir empfehlen die regelmäßige Kontrolle der Serumspiegel von Kalzium, Phosphat, Parathormon (PTH) und alkalischer Phosphatase (AP) ab dem Stadium 3 der chronischen Nierenerkrankung (1C). Bei Kindern schlagen wir vor, eine entsprechende Überwachung ab dem Stadium 2 einer chronischen Nierenerkrankung zu beginnen (2D).

3.1.2. Bei Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung erscheint es sinnvoll, die Häufigkeit der Überwachungsintervalle für Serum-Kalzium, -Phosphat und PTH am Vorhandensein und am Schweregrad der Laborabnormalitäten sowie am Verlauf der Progression der chronischen Niereninsuffizienz auszurichten (ohne Graduierung).

Sinnvolle Überwachungsintervalle wären:

- im Stadium 3 der chronischen Nierenerkrankung alle 6–12 Monate für Serum-Kalzium und -Phosphat und für PTH entsprechend dem Wert bei Erstbestimmung und der Progression der Niereninsuffizienz;
- im Stadium 4 der chronischen Nierenerkrankung alle 3–6 Monate für

Serum-Kalzium und -Phosphat und alle 6–12 Monate für PTH;

- im Stadium 5 der chronischen Nierenerkrankung einschließlich des Dialysestadiums (5D) alle 1–3 Monate für Serum-Kalzium und -Phosphat und alle 3–6 Monate für PTH;
- in den Stadien 4–5D der chronischen Niereninsuffizienz alle 12 Monate für alkalische Phosphatase oder häufiger bei erhöhten PTH-Werten (s. Abschnitt 3.2)

Bei chronisch nierenkranken Patienten, die bereits spezifische Behandlungen aufgrund von Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts erhalten oder bei denen entsprechende Störungen identifiziert wurden, erscheint es sinnvoll, die Häufigkeit der Bestimmungen zur Überwachung der Therapieeffizienz bzw. zur Erfassung von Nebenwirkungen zu erhöhen (ohne Graduierung).

3.1.3. Bei Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung schlagen wir vor, die Messung von 25(OH)-Vitamin-D- (Calcidiol-)Spiegeln in Betracht zu ziehen und wiederholte Bestimmungen von den Ausgangswerten

Die englische Originalfassung der Leitlinie „KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease related Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD)“ wurde im Supplement von *Kidney International* publiziert [*Kidney International* (2009) 76 (Suppl 113):116].

und therapeutischen Interventionen abhängig zu machen (2C). Wir schlagen vor, dass ein Vitamin-D-Mangel bzw. eine Vitamin-D-Insuffizienz entsprechend den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung korrigiert wird (2C).

3.1.4. Wir empfehlen bei Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung, dass Therapieentscheidungen auf Trends anstatt auf einzelnen Laborwerten beruhen sollten, unter Berücksichtigung der Gesamtheit der vorliegenden Befunde zu Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts (1C).

3.1.5. Bei Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung schlagen wir vor, dass die Einzelwerte von Kalzium und Phosphat im Serum beide gemeinsam interpretiert und zur klinischen Behandlungssteuerung genutzt werden und nicht das mathematische Konstrukt eines Kalzium x Phosphatprodukts ($\text{Ca} \times \text{P}$) (2D).

3.1.6. Wir empfehlen, dass in den Befundberichten der klinischen Labore für Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung den einsendenden Ärzten die verwendete Assaymethode und jegliche Veränderungen hinsichtlich der Methode, der Probenart (Plasma oder Serum) und der Probenaufbereitung mitgeteilt werden, um eine angemessene Interpretation zu ermöglichen (1B).

3.2 Knochen

3.2.1. Bei Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung erscheint es in verschiedenen Situationen sinnvoll, eine Knochenbiopsie durchzuführen. Solche Situationen beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf unerklärte Frakturen, anhaltende Knochen-schmerzen, unerklärte Hyperkalzämie, unerklärte Hypophosphatämie, potenzielle Aluminiumtoxizität und die Erhebung eines Ausgangsbefundes vor einer Therapie mit Bisphosphonaten bei Patienten mit dokumentierten, mit Niereninsuffizienz assoziierten Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts (ohne Graduierung).

3.2.2. Bei Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung mit Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts schlagen wir vor, auf Routinemessungen der Knochendichte zu verzichten, da die Knochendichte in diesem Kollektiv weder das Frakturrisiko (im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung) noch den Typ der renalen Osteodystrophie vorhersagt (2B).

3.2.3. Bei Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung schlagen wir vor, dass Messungen von PTH oder knochenspezifischer alkalischer Phosphatase zur Beurteilung der Knochenerkrankung durchgeführt werden, da deutlich erhöhte oder erniedrigte Werte eine Vorhersagekraft hinsichtlich des zugrunde liegenden Knochenumsatzes besitzen (2B).

3.2.4. Bei Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung mit Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts empfehlen wir, Knochenumsatzmarker der Kollagensynthese [wie Prokollagen-Typ-I-C-terminales Propeptid (PICP)] und des Kollagenabbaus [wie Typ-I-Kollagen „Cross-linked“ Telozeptid (ICTP), Beta-Cross-Laps, Pyridinolin, oder Desoxypyridinolin] nicht routinemäßig zu messen (2C).

3.2.5. Wir empfehlen, dass bei chronisch nierenkranken Kleinkindern in den Stadien 2–5D mindestens vierteljährlich die Körperlänge gemessen wird, während bei Kindern in diesen Stadien das lineare Körperwachstum mindestens jährlich bestimmt werden sollte (1B).

3.3 Vaskuläre Verkalkungen

3.3.1. Bei Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung schlagen wir vor, dass eine konventionelle laterale Abdomenröntgenaufnahme zum Nachweis oder Ausschluss von Gefäßverkalkungen sowie eine Echokardiographie zum Nachweis oder Ausschluss von Herzklappenverkalkungen als sinnvolle Alternativen zur CT-basierten Bildgebung eingesetzt werden können (2C).

3.3.2. Wir schlagen vor, dass Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung mit nachgewiesenen Gefäß- bzw. Herzklappenverkalkungen als kardiovaskuläre Hochrisikopatienten betrachtet werden (2A). Es erscheint sinnvoll, diese Information im Therapiemanagement von Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels zu berücksichtigen (ohne Graduierung).

4. Behandlung der Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischer Niereninsuffizienz

4.1 Phosphat und Kalzium

4.1.1. Bei Patienten in den Stadien 3–5 einer chronischen Nierenerkrankung schlagen wir vor, das Serum-Phosphat im Normalbereich zu halten (2C). Im Stadium 5D schlagen wir vor, erhöhte Phosphatwerte in Richtung Normalbereich abzusenken (2C).

4.1.2. Bei Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung schlagen wir vor, das Serum-Kalzium im Normalbereich zu halten (2D).

4.1.3. Bei Patienten im Stadium 5D einer chronischen Nierenerkrankung schlagen wir vor, Dialysat mit einer Kalziumkonzentration zwischen 1,25 und 1,5 mmol/l (zwischen 2,5 und 3,0 mval/l) zu verwenden (2D).

4.1.4. Bei Patienten in den Stadien 3–5 (2D) und 5D (2B) einer chronischen Nierenerkrankung schlagen wir den Einsatz von Phosphatbindern bei der Behandlung der Hyperphosphatämie vor. Es erscheint sinnvoll, die Wahl des Phosphatbinders vom Stadium der Niereninsuffizienz, vom Vorhandensein anderer Komponenten von Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts, von den Begleittherapien und vom Nebenwirkungsprofil abhängig zu machen (ohne Graduierung).

4.1.5. Wir empfehlen, bei Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung und Hyperphosphatämie mit persistierenden oder rekurrenden Hyperkalzämien die Dosis kalziumhaltiger Phosphatbinder und die Dosis von

Calcitriol oder aktiver Vitamin-D-Analoga einzuschränken (1B).

Bei Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung und Hyperphosphatämie schlagen wir bei arteriellen Gefäßverkalkungen (2C), adynamer Knochenerkrankung (2C) und/oder anhaltend niedrigen PTH-Spiegeln (2C) vor, die Dosis kalziumhaltiger Phosphatbinder einzuschränken.

4.1.6. Bei Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung empfehlen wir die Langzeitbehandlung mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern zu vermeiden und im Stadium 5D eine Aluminiumkontamination des Dialysats zu vermeiden, um eine Aluminiumtoxizität zu verhindern (1C).

4.1.7. Bei Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung schlagen wir im Rahmen der Behandlung der Hyperphosphatämie eine diätetische Phosphatrestriction als alleinige Maßnahme oder in Kombination mit anderen therapeutischen Ansätzen vor (2D).

4.1.8. Bei Patienten im Stadium 5D der chronischen Nierenerkrankung schlagen wir im Rahmen der Behandlung von persistierenden Hyperphosphatämien eine Erhöhung der Phosphatelimination durch die Dialyse vor (2C).

4.2 PTH

4.2.1. Bei nicht dialysepflichtigen Patienten in den Stadien 3–5 einer chronischen Nierenerkrankung ist der optimale PTH-Bereich nicht bekannt. Wir schlagen jedoch vor, dass Patienten mit iPTH-Werten oberhalb des Normalbereichs des jeweiligen Assays zunächst hinsichtlich des Vorliegens einer Hyperphosphatämie, einer Hypokalzämie oder eines Vitamin-D-Mangels evaluiert werden sollten (2C).

— Es erscheint sinnvoll, diese Abnormalitäten mittels einer oder aller der im Folgenden genannten Maßnahmen zu korrigieren: diätetische Phosphatreduktion und Verschreibung von Phosphatbindern, Kalziumsupplementierung und/oder Gabe von

nativem Vitamin D (ohne Graduierung).

4.2.2. Bei nicht dialysepflichtigen Patienten in den Stadien 3–5 einer chronischen Nierenerkrankung, deren PTH-Werte trotz Korrektur der oben genannten modifizierbaren Faktoren weiter steigen und anhaltend über dem Normalbereich des jeweiligen Assays liegen, schlagen wir die Behandlung mit Calcitriol oder aktiven Vitamin-D-Analoga vor (2C).

4.2.3. Bei Patienten im Stadium 5D einer chronischen Nierenerkrankung schlagen wir vor, die iPTH-Werte in einem Bereich zwischen ungefähr dem 2-Fachen und dem 9-Fachen des oberen Normalbereichs des jeweiligen Assays zu halten (2C).

— Wir schlagen vor, dass bei deutlichen Veränderungen von PTH-Werten innerhalb dieses Bereichs nach oben oder unten eine entsprechende Therapie begonnen oder verändert wird, um zu vermeiden, dass die Werte sich aus diesem Bereich herausbewegen (2C).

4.2.4. Bei Patienten im Stadium 5D einer chronischen Nierenerkrankung mit erhöhten oder steigenden PTH-Werten schlagen wir zur PTH-Senkung die Gabe von Calcitriol, aktiven Vitamin-D-Analoga, Calcimimetika oder einer Kombination von Calcimimetika und Calcitriol oder aktiven Vitamin-D-Analoga vor (2B).

— Es erscheint sinnvoll, dass sich die initiale Medikamentenauswahl zur Behandlung des erhöhten PTH an den Serum-Kalzium- und -Phosphat Werten und an weiteren Aspekten der Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts orientiert (ohne Graduierung).

— Es erscheint sinnvoll, die Dosierung von zur Kontrolle von PTH verordneten kalziumhaltigen und nicht-kalziumhaltigen Phosphatbindern so anzupassen, dass die Serum-Phosphat- und Serum-Kalzium-Werte nicht unerwünscht beeinflusst werden (ohne Graduierung).

— Wir empfehlen, bei Patienten mit Hyperkalzämie Calcitriol oder andere

aktive Vitamin-D-Analoga zu reduzieren oder abzusetzen (1B).

— Wir empfehlen, bei Patienten mit Hyperphosphatämie Calcitriol oder andere aktive Vitamin-D-Analoga zu reduzieren oder abzusetzen (2D).

— Wir schlagen vor, bei Patienten mit Hypokalzämie Calcimimetika in Abhängigkeit vom Schweregrad der Hypokalzämie, der Begleitmedikation und der klinischen Symptomatik zu reduzieren oder abzusetzen (2D).

— Wir schlagen vor, dass bei einem Abfall der iPTH-Werte unterhalb des 2-Fachen des oberen Normalbereichs des jeweiligen Assays Calcitriol, aktive Vitamin-D-Analoga und/oder Calcimimetika reduziert oder abgesetzt werden (2C).

4.2.5. Bei Patienten in den Stadien 3–5D einer chronischen Nierenerkrankung mit schwerem Hyperparathyreoidismus, die nicht auf eine medikamentöse/pharmakologische Therapie ansprechen, empfehlen wir die Parathyreidektomie (2B).

4.3 Behandlung mit Bisphosphonaten, anderen Osteoporosemedikamenten und Wachstumshormon

4.3.1. Bei Patienten in den Stadien 1–2 einer chronischen Nierenerkrankung mit Osteoporose und/oder hohem Frakturrisiko gemäß den WHO-Kriterien empfehlen wir ein Management entsprechend den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung (1A).

4.3.2. Bei Patienten im Stadium 3 einer chronischen Nierenerkrankung mit normwertigem PTH und Osteoporose und/oder hohem Frakturrisiko gemäß den WHO-Kriterien schlagen wir eine Behandlung entsprechend den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung vor (2B).

4.3.3. Bei Patienten im Stadium 3 einer chronischen Nierenerkrankung mit Laborveränderungen, die auf niereninsuffizienzassoziierte Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts hinweisen und niedriger Knochendichte und/oder Fragilitätsfrakturen schlagen wir vor, dass

bei der Auswahl von Behandlungsoptionen der Schweregrad und die Reversibilität dieser Laborabnormalitäten berücksichtigt werden und ggf. die Durchführung einer Knochenbiopsie erwogen wird (2D).

4.3.4. Bei Patienten in den Stadien 4–5D einer chronischen Nierenerkrankung mit Laborveränderungen, die auf niereninsuffizienzassoziierte Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts hinweisen und niedriger Knochendichte und/oder Fragilitätsfrakturen schlagen wir vor Therapie mit antiresorptiven Substanzen die Durchführung einer Knochenbiopsie vor (2C).

4.3.5. Bei Kindern und jungen Erwachsenen in den Stadien 2–5D einer chronischen Nierenerkrankung empfehlen wir die Behandlung mit rekombinantem Wachstumshormon, sofern zusätzliches Wachstum erwünscht ist und nachdem Mangelernährung und die Laborabnormalitäten der niereninsuffizienzassoziierten Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts therapeutisch angegangen wurden (1A).

5. Knochenerkrankung nach Nierentransplantation

5.1. Wir empfehlen mindestens wöchentliche Serum-Kalzium- und -Phosphat-Messungen in der unmittelbaren Phase nach Nierentransplantation, bis stabile Werte erreicht sind (1B).

5.2. Im Anschluss an die Akutphase nach Transplantation erscheint es sinnvoll, die Häufigkeit der Kontrollen von Serum-Kalzium, -Phosphat und PTH am Vorhandensein und am Schweregrad der Laborabnormalitäten sowie am Verlauf der Progression der chronischen Nierenerkrankung auszurichten (ohne Graduierung)

Sinnvolle Überwachungsintervalle wären:

- In den Stadien 1–3T einer chronischen Nierenerkrankung alle 6–12 Monate für Serum-Kalzium und -Phosphat und einmalig für PTH mit Folgeintervallen in Abhängigkeit von den Werten bei Erstbestimmung und der Progression der chronischen Niereninsuffizienz.

- Im Stadium 4T einer chronischen Nierenerkrankung alle 3–6 Monate für Serum-Kalzium und -Phosphat und alle 6–12 Monate für PTH.
- Im Stadium 5T einer chronischen Nierenerkrankung alle 1–3 Monate für Serum-Kalzium und -Phosphat, und alle 3–6 Monate für PTH.
- In den Stadien 3–5T einer chronischen Nierenerkrankung jährlich für die alkalische Phosphatase bzw. häufiger in Gegenwart erhöhter PTH-Werte (s. Abschnitt 3.2). Bei niereninsuffizienten Patienten, die bereits spezifische Behandlungen von Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts erhalten oder bei denen behandlungsbedürftige Störungen identifiziert wurden, erscheint es sinnvoll, die Häufigkeit der Messintervalle zur Überwachung der Therapieeffizienz bzw. zur Erfassung von Nebenwirkungen zu erhöhen (ohne Graduierung). Es erscheint sinnvoll, hinsichtlich dieser Störungen analog den Empfehlungen für Patienten in den Stadien 3–5 einer chronischen Nierenerkrankung zu verfahren (s. Abschnitt 4.1 und 4.2).

5.3. Bei Patienten in den Stadien 1–5T einer chronischen Nierenerkrankung schlagen wir vor, dass 25(OH)-Vitamin-D-(Calcidiol-)Spiegel bestimmt werden und Wiederholungsmessungen in Abhängigkeit von den Werten bei Erstbestimmung und von therapeutischen Interventionen durchgeführt werden (2C).

5.4. Bei Patienten in den Stadien 1–5T einer chronischen Nierenerkrankung schlagen wir vor, dass ein Vitamin-D-Mangel bzw. eine Vitamin-D-Insuffizienz entsprechend den Empfehlungen für die Allgemeinbevölkerung korrigiert wird (2C).

5.5. Bei Patienten mit einer eGFR von mehr als ungefähr 30 ml/min/1,73 m schlagen wir vor, innerhalb der ersten 3 Monate nach Nierentransplantation eine Knochendichtemessung zu veranlassen, sofern eine Therapie mit Steroiden erfolgt oder Risikofaktoren für eine Osteoporose, wie sie für die Allgemeinbevölkerung gelten, vorliegen (2D).

5.6. Bei Patienten in den ersten 12 Monaten nach Nierentransplantation mit einer eGFR von mehr als ungefähr 30 ml/min/1,73 m und niedriger Knochendichte schlagen wir vor, eine Behandlung mit Vitamin D, Calcitriol/Alphacalcidol oder Bisphosphonaten zu erwägen (2D).

- Wir schlagen vor, dass die Auswahl der Behandlungsoptionen vom Vorhandensein der niereninsuffizienzassoziierten Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts, erkennbar an abnormalen Werten für Kalzium, Phosphat, PTH, alkalische Phosphatasen und 25(OH)-Vitamin-D, beeinflusst wird (2C).
- Es erscheint sinnvoll, zur Therapiesteuerung die Durchführung einer Knochenbiopsie zu erwägen, insbesondere vor dem Einsatz von Bisphosphonaten aufgrund der hohen Inzidenz der adynamen Knochenerkrankung in diesem Kollektiv (ohne Graduierung). Es gibt keine ausreichende Evidenz, um Therapieempfehlungen jenseits der ersten 12 Monate nach Nierentransplantation zu geben.

5.7. Bei Patienten in den Stadien 4–5T einer chronischen Nierenerkrankung schlagen wir vor, auf Routinemessungen der Knochendichte zu verzichten, da die Knochendichte in diesem Kollektiv weder das Frakturrisiko (im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung) noch den Typ der renal Osteodystrophie vorhersagt (2B).

5.8. Bei Patienten in den Stadien 4–5T einer chronischen Nierenerkrankung mit niedriger Knochendichte schlagen wir ein Management vor wie bei nicht-dialysepflichtigen Patienten in den Stadien 4–5 einer chronischen Nierenerkrankung, wie in den Abschnitten 4.1 und 4.2 dargestellt (2C).

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Ketteler
Medizinische Klinik III
Klinikum Coburg gGmbH
Ketschendorfer Str. 33
96450 Coburg
markus.ketteler@klinikum-coburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.