

parathormoon
in
chronisch nierlijden

minder snijden & meer bijten

KDOQI - Chronic Kidney Disease

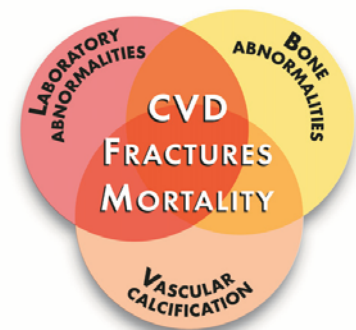
2003 Bone metabolism and Disease

- botziekte

2007 Mineral and Bone Disorder

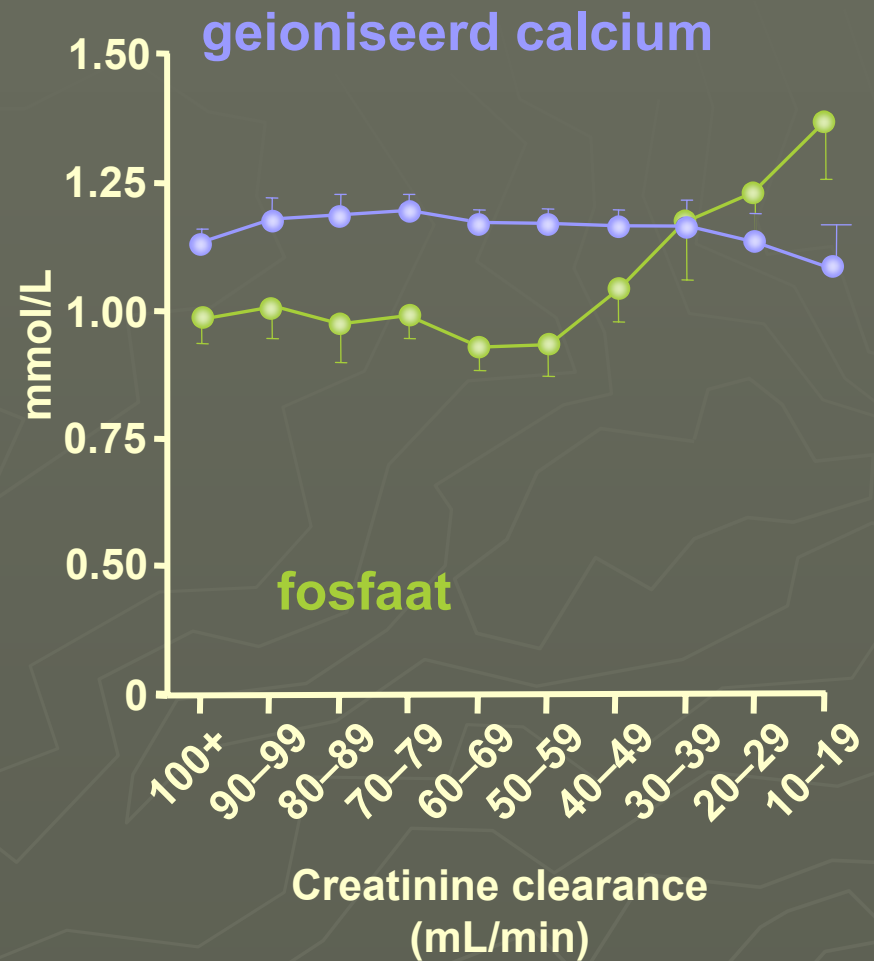
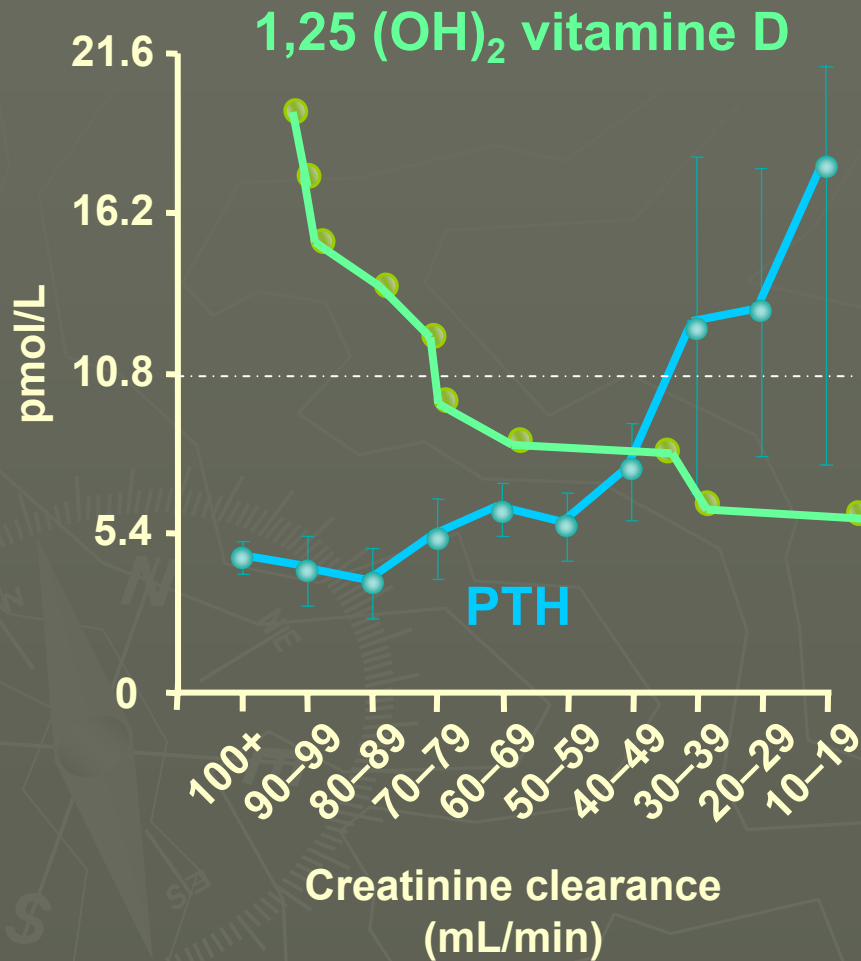
- afwijkingen in het calcium, fosfaat en vitamine D metabolisme
- veranderingen in het botstelsel
- verkalkingen van bloedvaten en andere weefsels

CHRONIC KIDNEY DISEASE— MINERAL AND BONE DISORDER

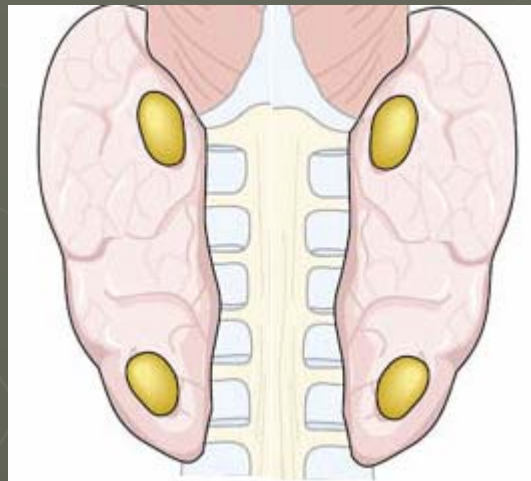
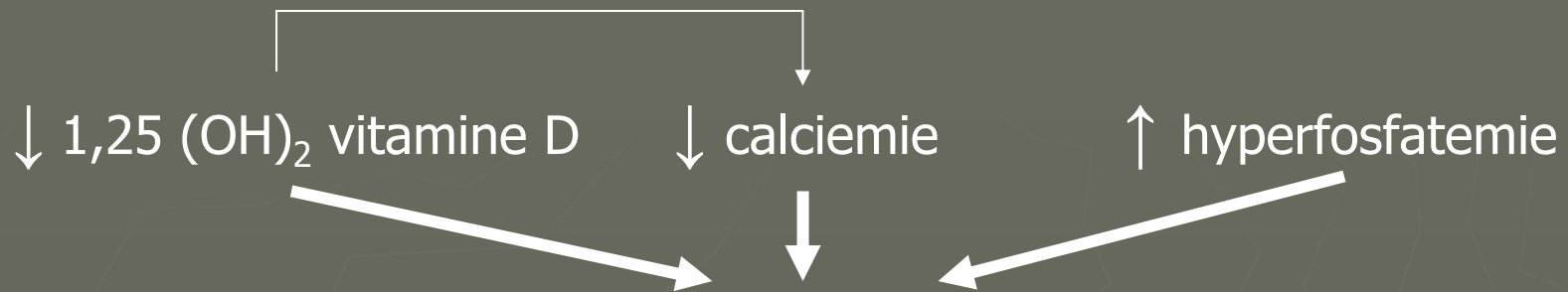


CKD-MBD

onbehandeld chronisch nierlijden



onbehandeld nierlijden



Bij schildklieren
Parathyreoiden

Bij schildklierhormoon
Parathormoon

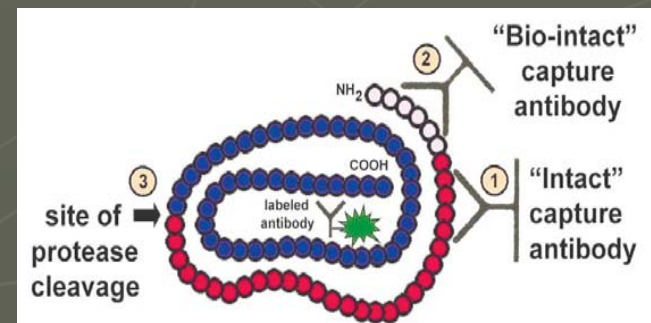
parathormoon [1-84]

- kort half-leven – 2 à 4 minuten
- effecten thv doelcellen via een PTH-receptor
- moeilijke bepaling –
 - diverse metabolieten (7-84, 37-84, 53-84, 1-34)
 - via lever en nieren
 - diverse (+) en/of (-) effecten
- verschillende tests
 - “2^{de} generatie immunometrische PTH test”

intact [1-84 + 7-84]: 10 – 65 ng/L of 1.1 – 7.15 pmol/L

- “3^{de} generatie immunometrische PTH test”

whole [1-84] : 8 – 34 ng/L

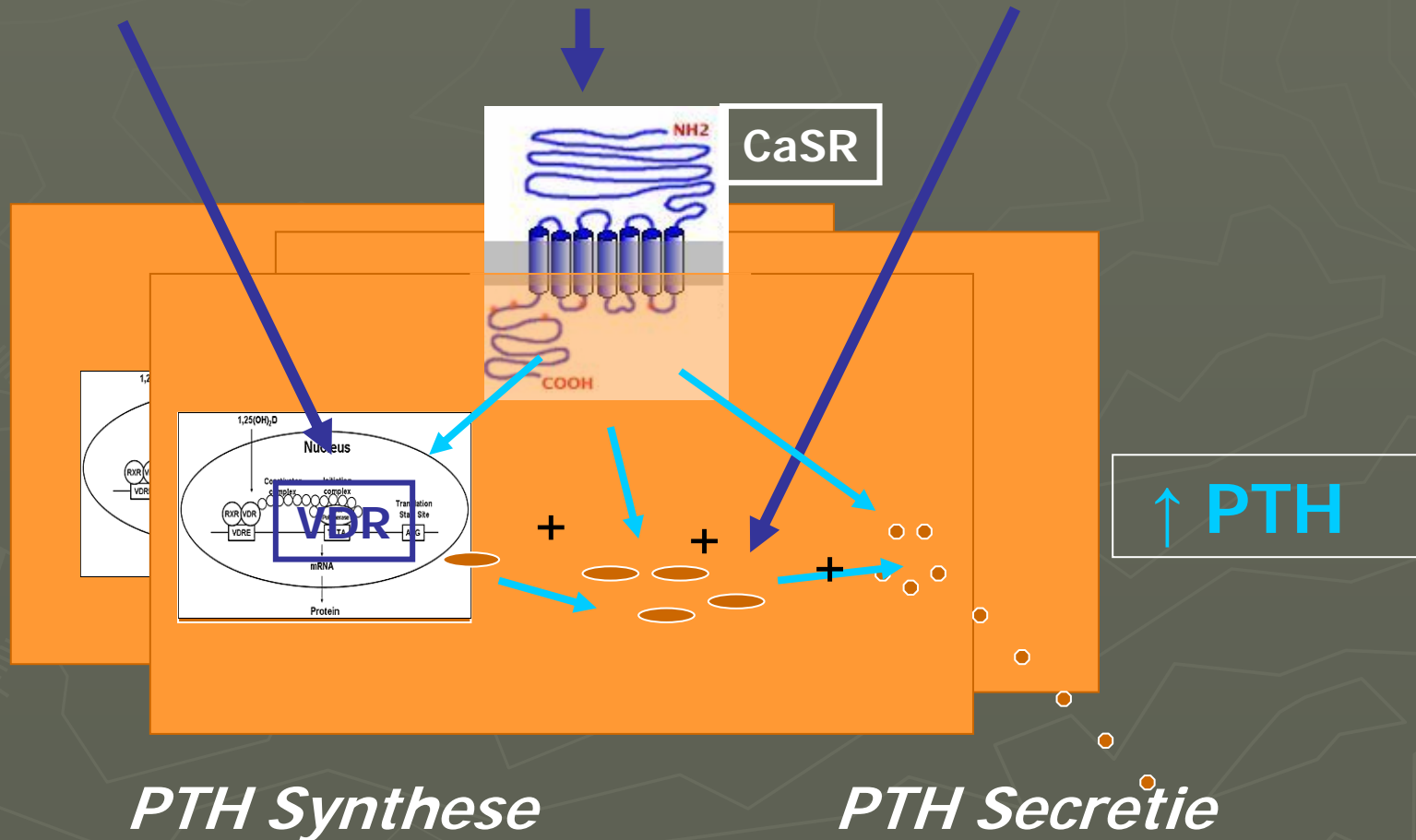


onbehandeld nierlijden

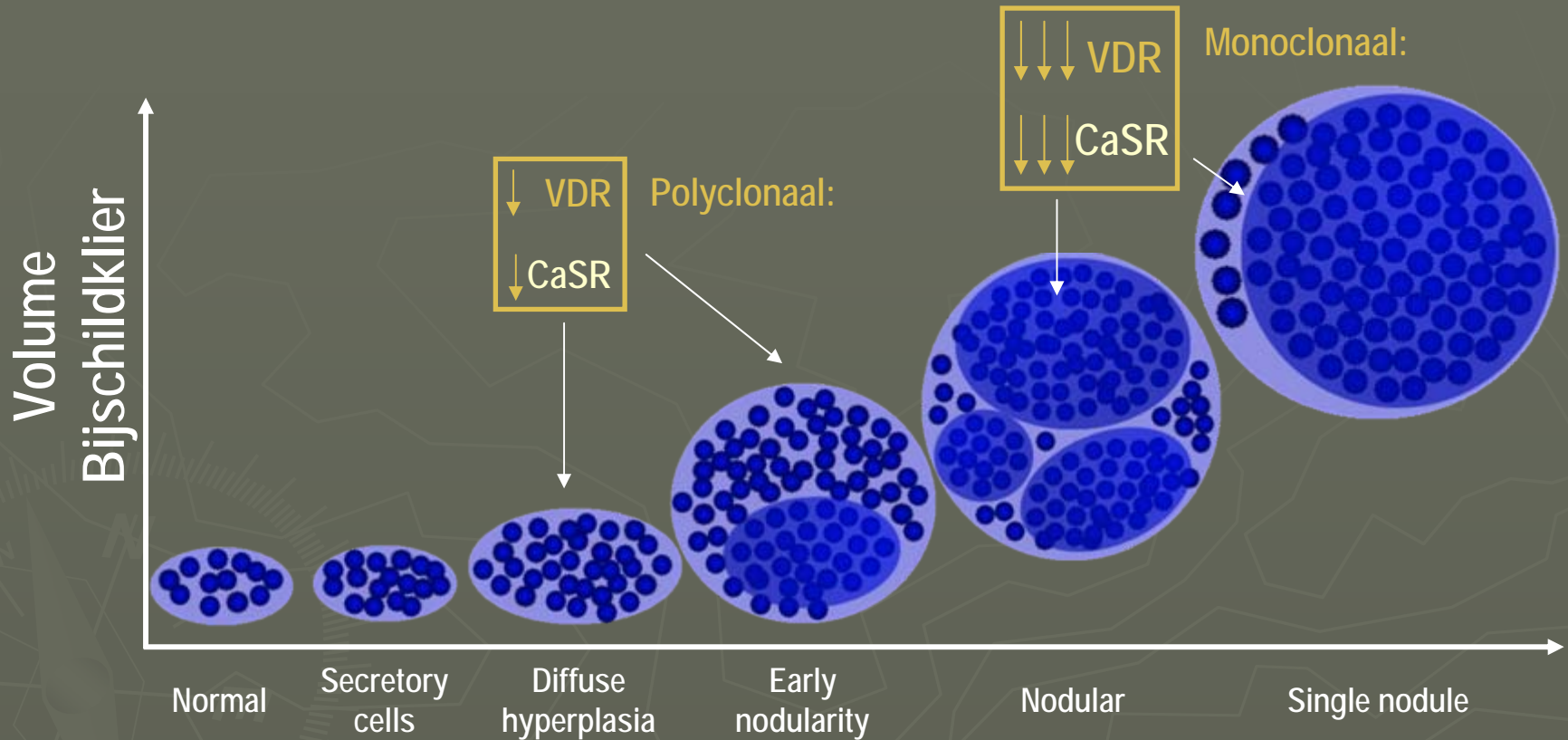
laag
1,25 (OH)₂ vitamine D

laag
calcium

hoog
fosfaat



onbehandeld nierlijden



Hypertrofie - Hyperplasie - Nodules

Primair Doel -- parathormoon [1-84]

laag calcium -> normaal calcium

Nier

- + calcium opname
- + fosfaat verlies (Na/Pi IIa)
- + 1,25 VitD₃ productie
 - thv de **darm** : + calcium & fosfaat opname

Bot

- + calcium loslating
- + fosfaat loslating

onbehandeld nierlijden

Nier

+ calcium opname

+ fosfaat opname (Na/Pi IIa)

+ 1,25 D₃ productie



Intestine : + calcium & fosfaat opname

Bot

+ calcium loss

+ fosfaat loss



The background is a dark gray color with a faint, light gray pattern. On the left side, there is a compass rose with a needle pointing towards the top-left. The compass rose has letters 'N', 'E', 'S', and 'W' indicating directions. To the right of the compass rose, there is a grid of irregular, jagged lines that resemble a topographic map or a stylized terrain. The text is centered in the upper half of the image.

de botziekte
van de "nierzieke" patiënt

botziekte bij "nierzieke" patiënt

Onbehandeld	Heden ten dage
Osteitis Fibrosa Cystica	Osteitis Fibrosa Cystica
	Milde Osteitis Fibrosa Cystica Gemengde uremische osteodystrofie
	Adynamische Botziekte Osteomalacie

botziekte bij "nierzieke" patiënt

Diagnose	Surrogaat Testen
<p>botbiopsie</p> <p>(heupkam)</p> <ul style="list-style-type: none">- dubbele markering door inname van een "tetracycline"- bothistomorfometrie	<p>parathormoon</p>
	<p>calcium & fosfaat</p> <p><i>Alkalische Fosfatase</i> <i>bot-specifieke AF (ostease)</i> <i>osteocalcine</i> <i>TRAP 5b</i></p>
	<p><u>botdensitometrie</u> (<u>corticaal & trabeculair bot</u>) <i>DEXA (voorarm)</i> <i>Kwantitatieve CT</i></p>

pg/ml

1050+

900

750

600

450

300

150

0

High Turnover Bot

- Osteitis fibrosa cystica

- Gemengde uremische osteodystrofie

- Milde hyperparathyreose

PTH

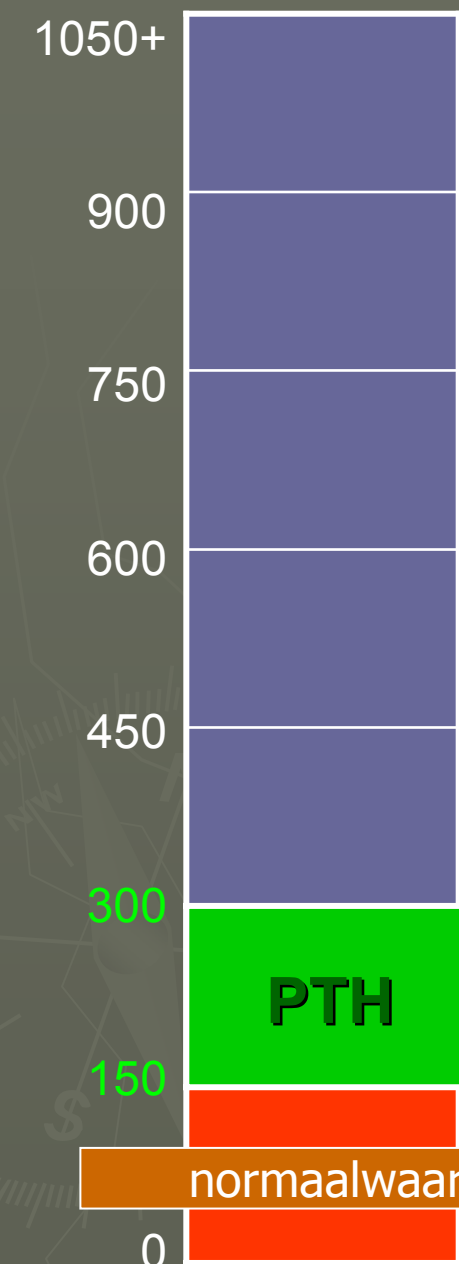
Normal Turnover Bot – dialyse patiënt

normaalwaarde

Low Turnover Bot

- Osteomalacie

- Adynamisch botlijden



Parathormoon Target pre-dialyse patiënt

GFR (ml/min/1.73m ²)	stadium	<u>intact PTH</u>	
60 – 90	2		
30 – 59	3	35 – 70 pg/ml	1x / jaar
15 – 30	4	70 – 110 pg/ml	4x / jaar
<15	5	150 – 300 pg/ml	4x / jaar

Parathormoon Controle : hoe ?



Parathormoon Controle : hoe ?

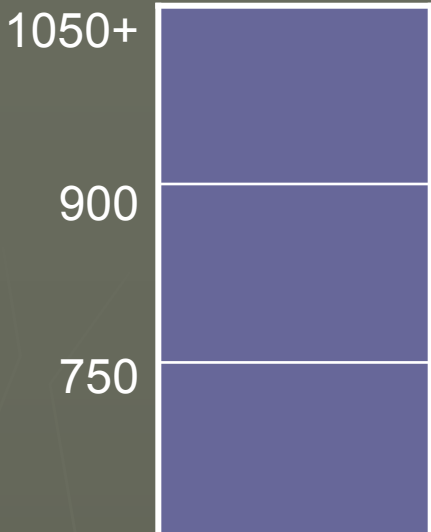
► Chirurgie :

- parathyreoïdectomie [1958]
- *ethanol injectie (percutaan)*

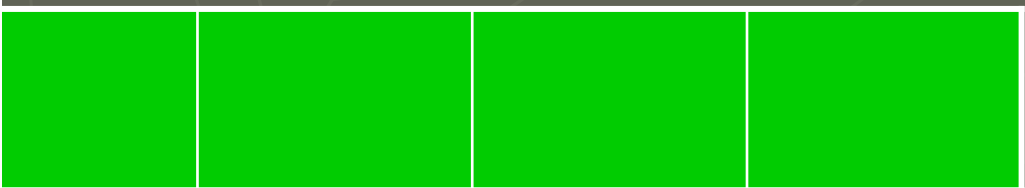
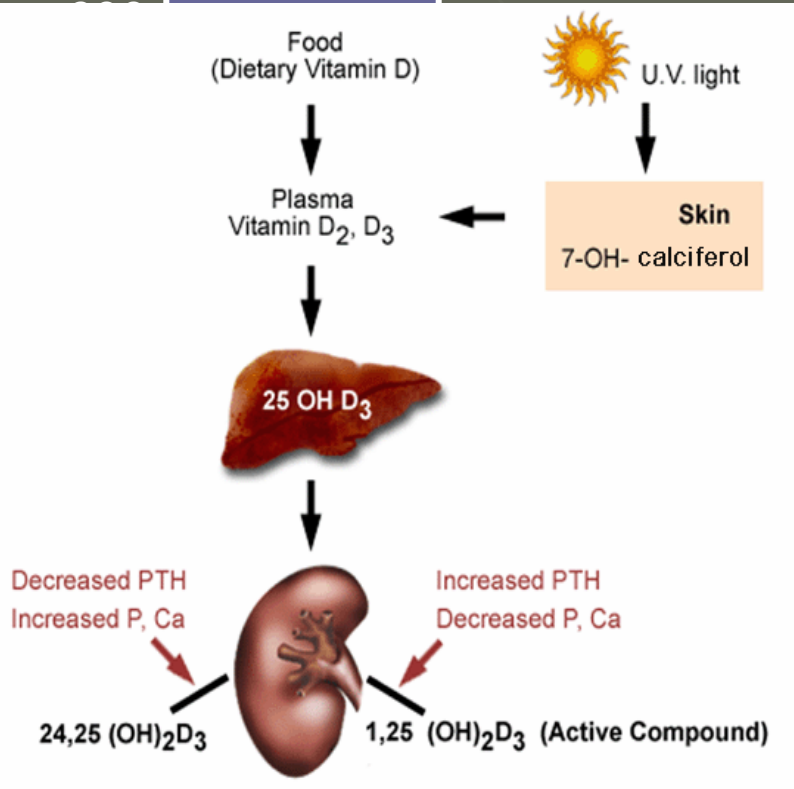
► Medicamenteus :

- (fosfor controle via dieet, fosfaatbinder & dialyse) [1960]
~~aluminium~~
- vitamine D inname ? [2003]
- VDR agonisten / actief vitamine D – via VDR [1980]
- CaSR activator / cinacalcet – via CaSR [2004]

Vitamine D inname



- mechanisme : vermijden van tekort vitamine D en aldus – secundair – van tekort aan actief 1,25 OH₂-vitamine D₃ door voldoende aanbod
- zeker in het pre-dialyse stadium, en wellicht ook nuttig in het dialyse stadium



Vitamine D

- streefcijfer : 30 – 40 ng/ml 25-OH-vitamine D₃
 - meest zinvol in het pre-dialyse stadium
[via nier 1- α -hydroxylase]
 - wellicht ook zinvol in het dialyse stadium
[via 1- α -hydroxylase in andere organen ?]
- Schema – Vitamine D3 = cholecalciferol = D-Cure
 - < 5 ng/ml : 50.000 IU / week x 12 weken, nadien 50.000 IU / maand, PO
 - 5 - 15 ng/ml : 50.000 IU / week x 4 weken, nadien 50.000 IU / maand, PO
 - 16 – 30 ng/ml : 50.000 IU / maand, PO

Vitamine D

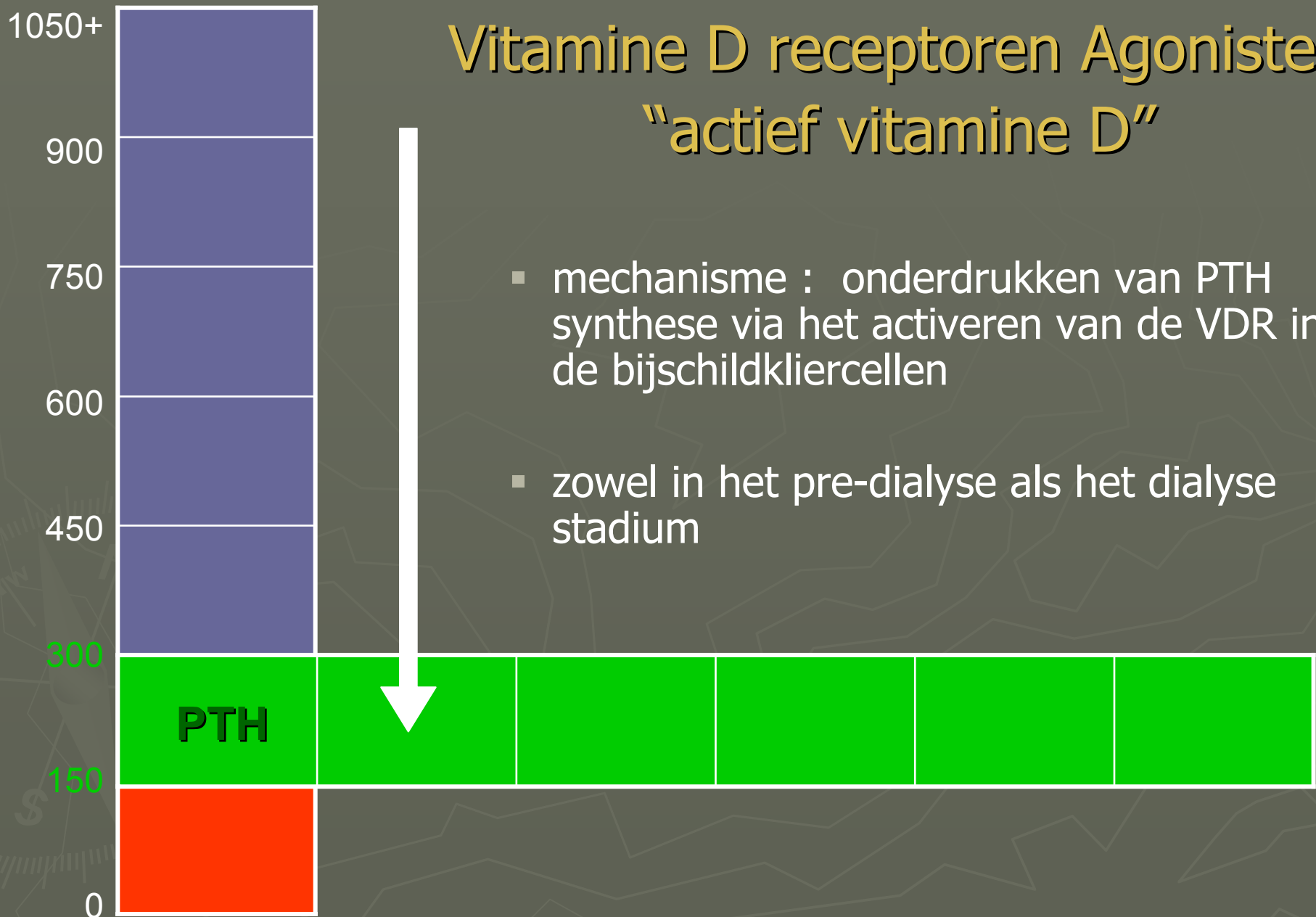
- Bijkomend nut :
 - Vitamine D gebrek werd geassocieerd met het optreden van diverse kankers (prostaat, dikdarm), van auto-immuunziekten, diabetes mellitus type 1, hypertensie, en een hogere kans op breuken en valpartijen.

Door de inname van vitamine D werd een zogenaamd een "survival benefit" bekomen.

- Geen nevenwerkingen !

Vitamine D receptoren Agonisten "actief vitamine D"

- mechanisme : onderdrukken van PTH synthese via het activeren van de VDR in de bijnierschilddriescellen
- zowel in het pre-dialyse als het dialyse stadium



Vitamine D Receptor Agonisten

“actief vitamine D”

- België – attest ! :
 - Alfacalcidol – 1 α -hydroxyvitamine D3 + omzetting in lever ! :
 - 1- α -Leo® : 0.25 μ g & 1 μ g capsules, 1 μ g ampullen, 2 μ g/ml druppels
 - Dosis :

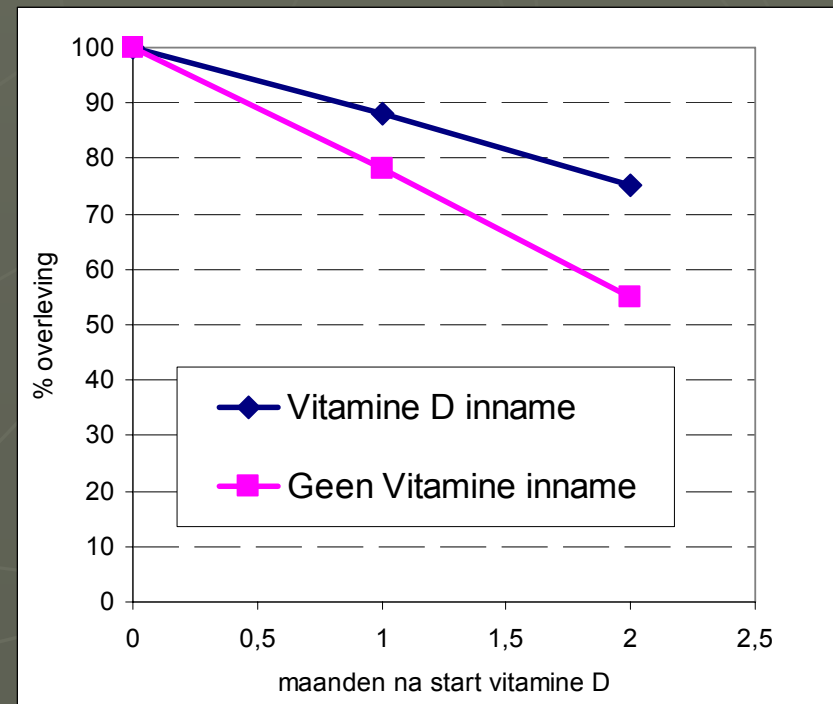
PO	0.5 à 1 μ g/dag -> 0.5 à 2 μ g/dag
IV	1 μ g / dialyse -> 6 μ g / dialyse
 - Calcitriol –1,25-dihydroxyvitamine D3 :
 - Rocaltrol®, 0.25 μ g & 0.50 μ g capsules
 - Dosis :

PO	0.25 μ g/dag -> 0.5 à 1 μ g/dag
----	---
- *Buiten België :*
 - Zemplar® (paricalcitol)*
 - Hectorol® (doxercalciferol)*

Vitamine D Receptor Agonisten

"actief vitamine D"

- Efficiëntie :
 - Bewezen : **35% daling PTH te verwachten**
 - hogere dosis bij ernstige hyperparathyreose
 - tragere respons omwille van minder VDR receptoren
- Survival benefit !!
- Discussie :
 - Intraveneus ?
 - Peroraal (dagelijks vs "puls") ?

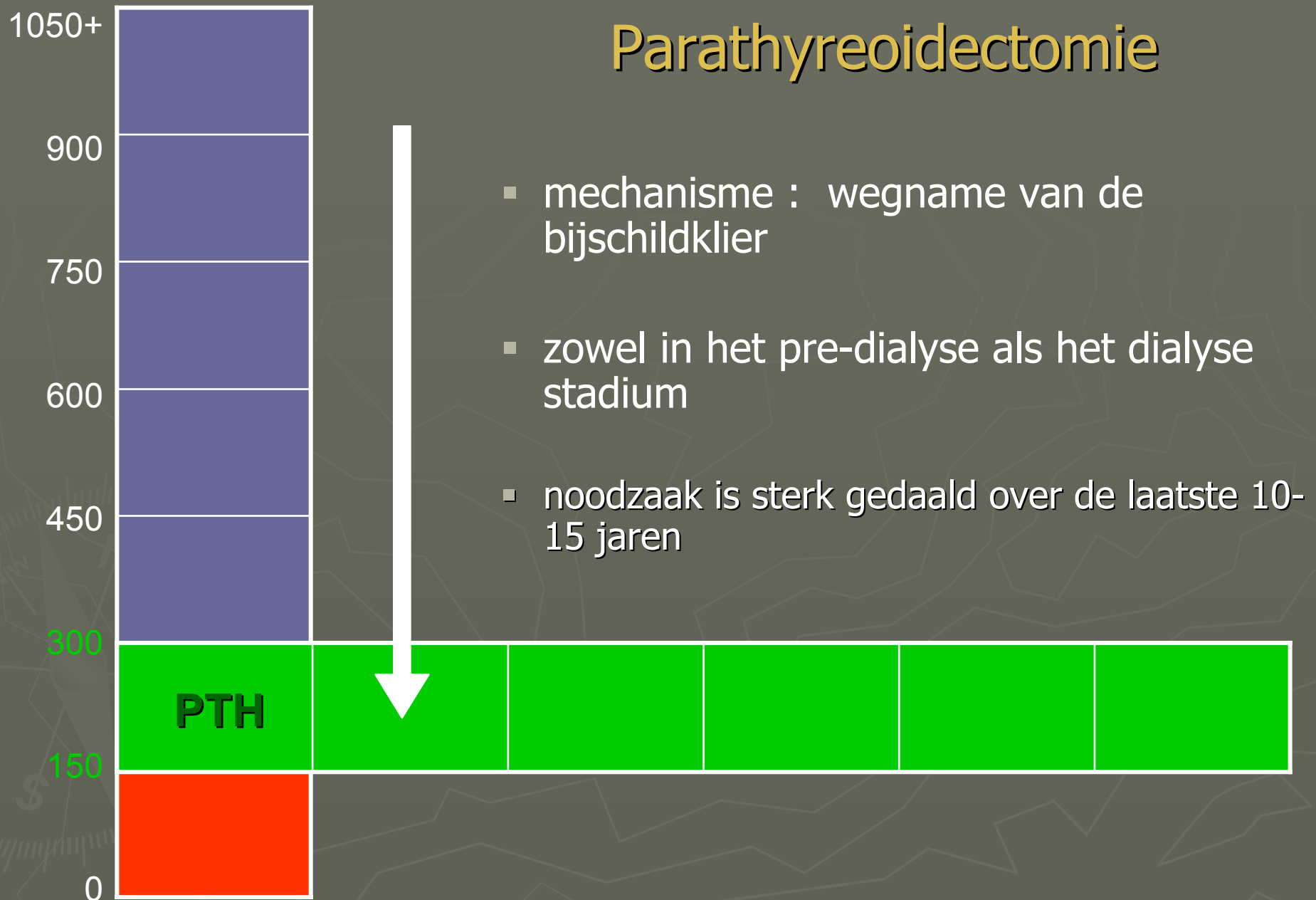


Vitamine D Receptor Agonisten

“actief vitamine D”

- Bijwerkingen :
 - Hypercalciëmie
 - Stop inname VDRA als calcium > 11.5 mg/dl
 - Hyperfosfatemie
 - Stop inname VDRA als fosfaat > 6.5 mg/dl
 - Hoog Ca*P product
 - Stop inname VDRA als Ca*P product > 60
 - PTH oversuppressie
 - Reductie & Stop inname VDRA als PTH < 150 ng/L

Parathyreoïdectomie



Parathyreoïdectomie

- **Indicaties – anno 2008 : patiënt selectie !!**
 - Hyperparathyreose met niet-controleerbaar PTH, onder diverse behandelingen (*inefficient, intolerantie*)
 - ▶ iPTH > 800 pg/ml
 - ▶ Bijschildklier > 0.5 g, of > 0.5 cm³ of > 1.0 cm diameter
 - Refractaire hypercalciemie > 11 mg/dl
 - Refractaire hyperfosfatmie > 6.0 mg/dl
 - Calcifylaxie
 - Symptomatologie: botpijn, extra-skeletale calcificatie, jeuk, peesruptuur

Parathyreoïdectomie

- Diverse modaliteiten :
 - Totale parathyreoïdectomie met autotransplantatie
 - Subtotale parathyreoïdectomie 3 $\frac{3}{4}$ + behoud $\frac{1}{4}$
 - Totale parathyreoïdectomie (+/- cryo-preservatie)
- Peroperatoire lokalisatie : Methyleenblauw
- Patiënt moet nog voldoende bijschildklierweefsel behouden na chirurgie.
 - Grootte van het restant in functie van verder plan :
 - transplantatie (groter stukje)
 - nog lang aan dialyse (kleiner stukje)
 - Restant van de meest normaal ogende bijschildklier !!
- Vaak gelijktijdig ook een totale transcervicale thymectomie (vaak ook een lokalisatie van een bijschildklier in de thymus)

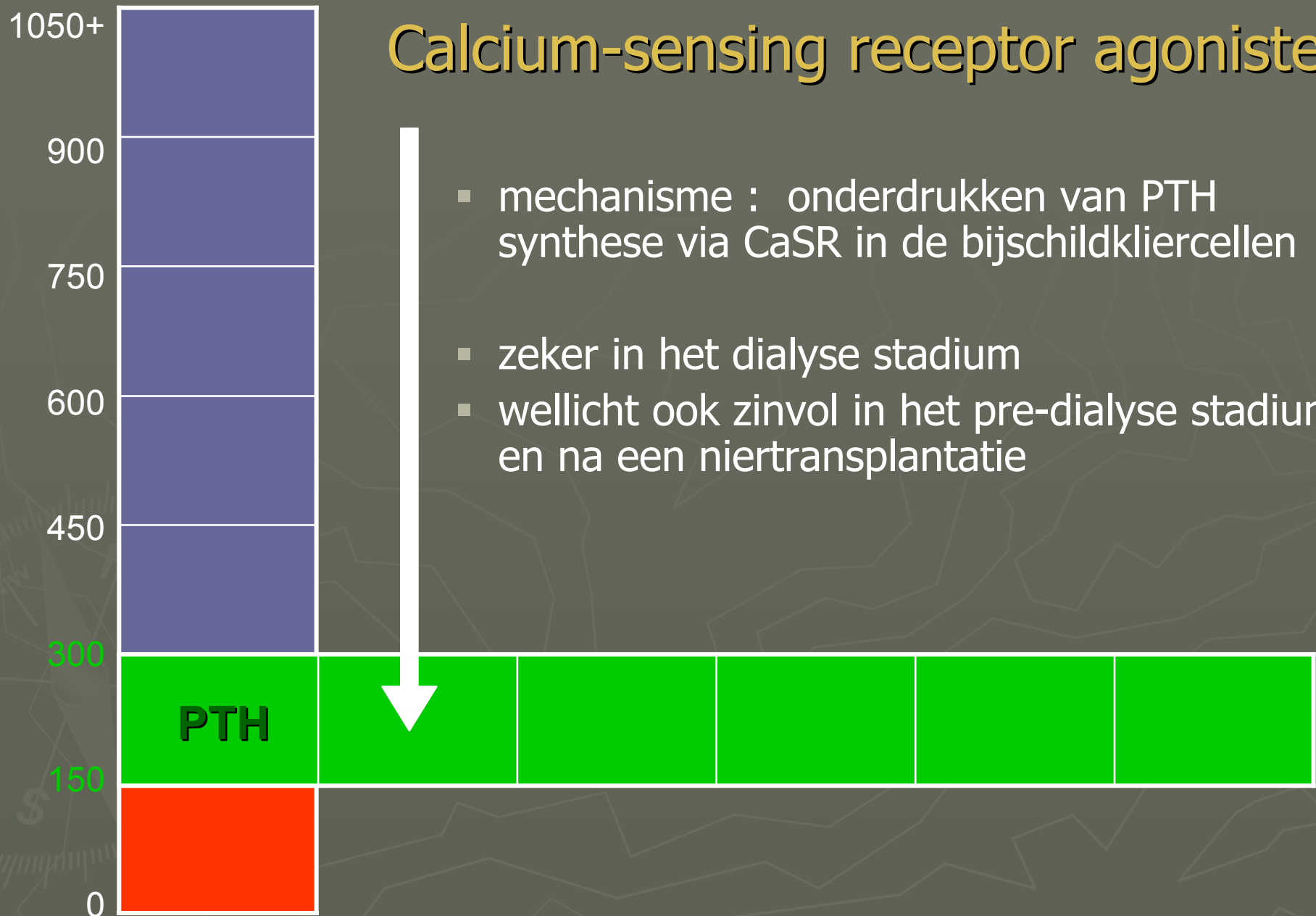
Parathyreoïdectomie

- Efficiëntie :
 - zeer succesvol in goed geselecteerde patiënten
 - ▶ morbiditeit & mortaliteit, < 1 à 2%
 - ▶ pre-operatieve lokalisatie niet noodzakelijk
 - ▶ eventuele snelle PTH test tijdens operatie
- Let op - post-operatief : **“hungry bone syndroom”**
 - langdurige episode van hypocalciemie én hypofosfatemie -> influx naar beenderstelsel
 - intensief medicamenteus management : calcium infuus, calcium peroraal, stop fosfaatbinder, stop eiwit-beperking, extra vitamine D (zowel naief als actief).

Parathyreoïdectomie

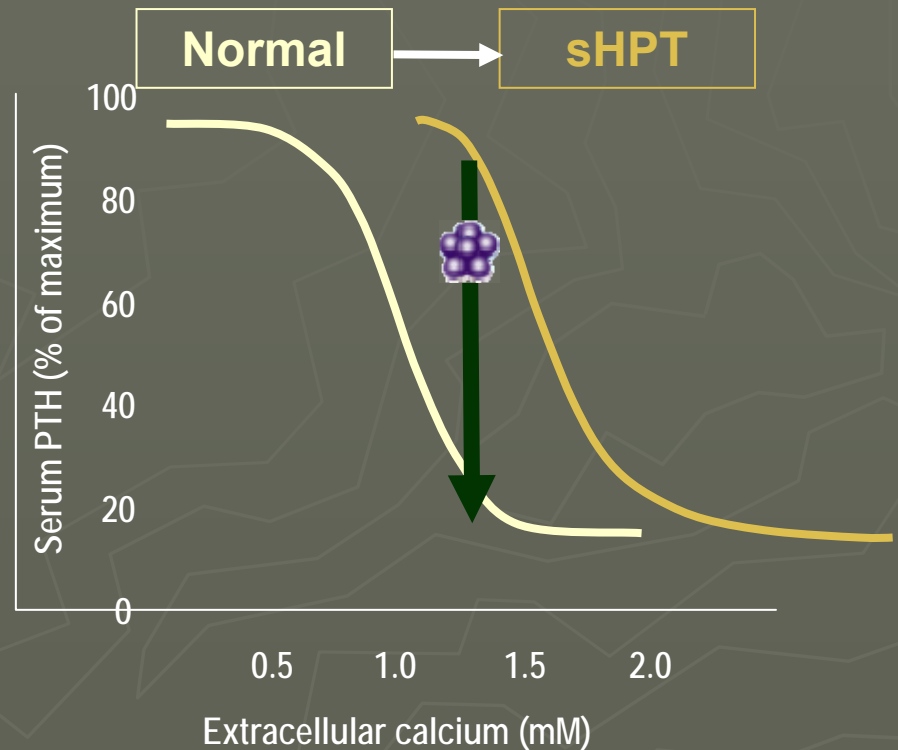
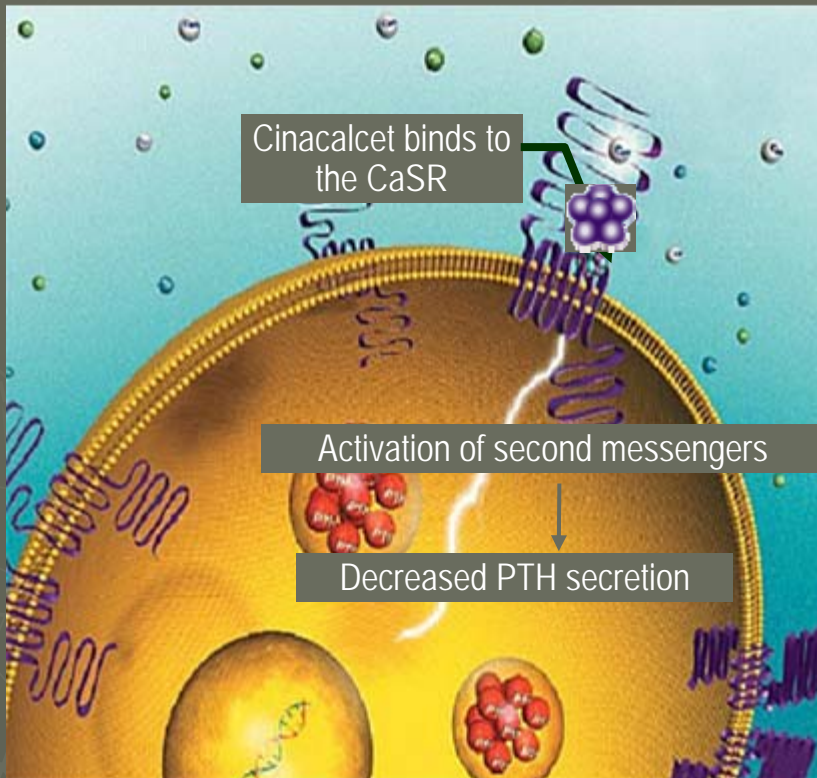
- Bijwerkingen :
 - “Hungry Bone Syndroom” : hypo-calciëmie/fosfatemie
 - Te veel wegname – te laag PTH : ??
 - Te weinig wegname – te hoog PTH
 - Recidief hyperparathyreose, na verloop van tijd.
 - Her-operatie te overwegen ?
 - Bij voorkeur wel een onderzoek ter lokalisatie van de bijschildklier (dmv bijschildklier/schildklier substractie scan)
 - Chirurgische complicaties : stembandparalyse, etc.

Calcium-sensing receptor agonisten



- mechanisme : onderdrukken van PTH synthese via CaSR in de bij schildklier cellen
- zeker in het dialyse stadium
- wellicht ook zinvol in het pre-dialyse stadium en na een niertransplantatie

Cinacalcet bindt zich op de CaSR



chemische parathyreoïdectomie

Calcium-sensing Receptor Activator

- België – attest ! :
 - Cinacalcet :
 - Mimpara® : 30 mg, 60 mg, 90 mg tabletten



- Dosis :
 - Start dosis – 30 mg / dag
 - Opdrijven in functie van respons en bijwerkingen, tot max 180 mg / dag

Belgische Terugbetaling Criteria

Categorie B

- ✓ Behandeling van SHPT bij dialysepatiënten
- ✓ Patiënten moeten minstens 6 maanden behandeld zijn met optimale therapie Vit D derivaat en/of fosfaatbinder

- ✓ Na deze 6 maanden:

- iPTH tussen 300 - 800 pg/ml én CaxP > 60 mg²/dl²
- of
- iPTH ≥ 800 pg/ml

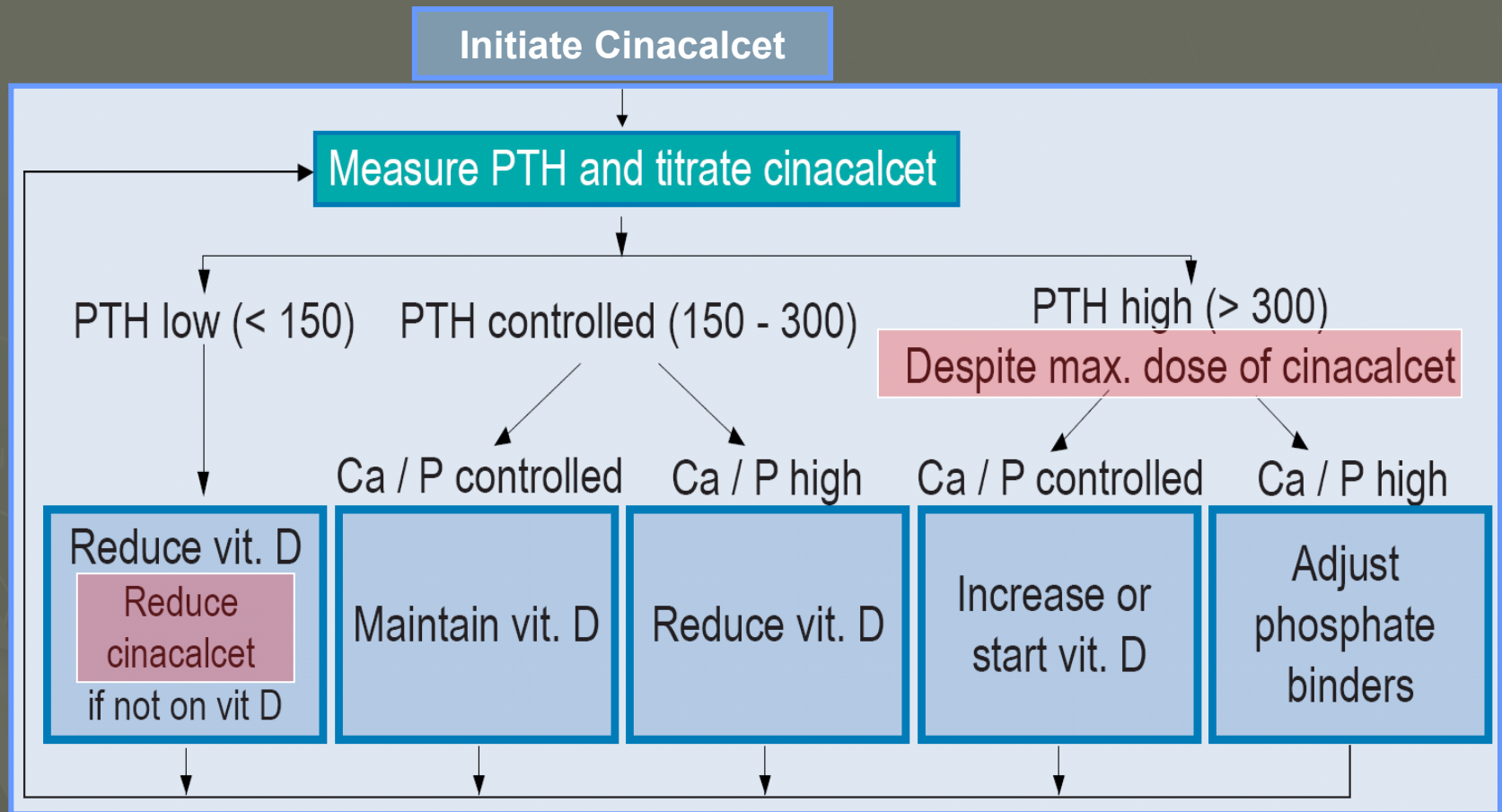
- ✓ Nefroloog/Internist zendt verslag naar adviserend geneesheer
→ machtiging tot terugbetaling: 4 maanden geldig

dosis titratie

- ✓ Na bevestiging van 'response': Hernieuwbaar voor 12 maanden

- iPTH tussen 150 - 300 pg/ml
- of
- Daling iPTH met minstens 30% *versus* uitgangswaarde

Behandelings algoritme gevalideerd in OPTIMA studie



Calcium-sensing Receptor Activator

- Efficiëntie :
 - PTH suppressie : 50% daling PTH te verwachten
 - hogere dosis bij ernstige hyperparathyreose
 - tragere respons omwille van minder CaSR receptoren
 - behoud van effect bij langdurige inname
 - Fosfaat reductie – “mogelijks passagère”
 - Klinische winst :
 - Minder breuken
 - Minder hospitalisatie omwille van cardiovasculaire problemen
 - Minder wegname van bij schildklier

Calcium-sensing Receptor Activator







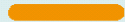













- Bijwerkingen :
 - 30% : nauseus +/- braken, vooral bij de start van de behandeling
 - Inname Mimpara bij het avondeten
 - 50% : hypocalciemie ("corrected" calcium < 8.4 mg/dl)
 - Reductie & Stop inname CaSRA
 - als 'corrected' calcium < 7.5 mg/dl
 - als symptomatische hypocalciemie
 - "hungry bone syndrome"

Parathormoon Controle

samenvatting



Vergelijking Effecten en Neveneffecten

Therapie	PTH	P	Ca	Ca x P
Calcium-houdende P binders				
P binders zonder Calcium				
Vit D R agonist				
Parathyroidectomie				
CaSRA - Mimpara				

Calcium – Fosfaat - PTH

Fosfaat	<i>fosfaat binders</i>	3.5 – 5.5	Fosrenol Renagel CaCO ₃	>6.5 : <i>1-α-Leo</i>
PTH	Fosrenol Renagel <i>CaCO₃ - 1-α-Leo</i>	150 - 300	1- α -Leo Mimpara	>800: PTX ?
Calcium	Hoog Calcium dialysaat	8.4 – 9.5	Fosrenol - Renagel <i>1-α-Leo - CaCO₃</i>	
Ca*P		< 55	<i>1-α-Leo - CaCO₃</i>	
25-OH-vit D	D-Cure	30 - 40		