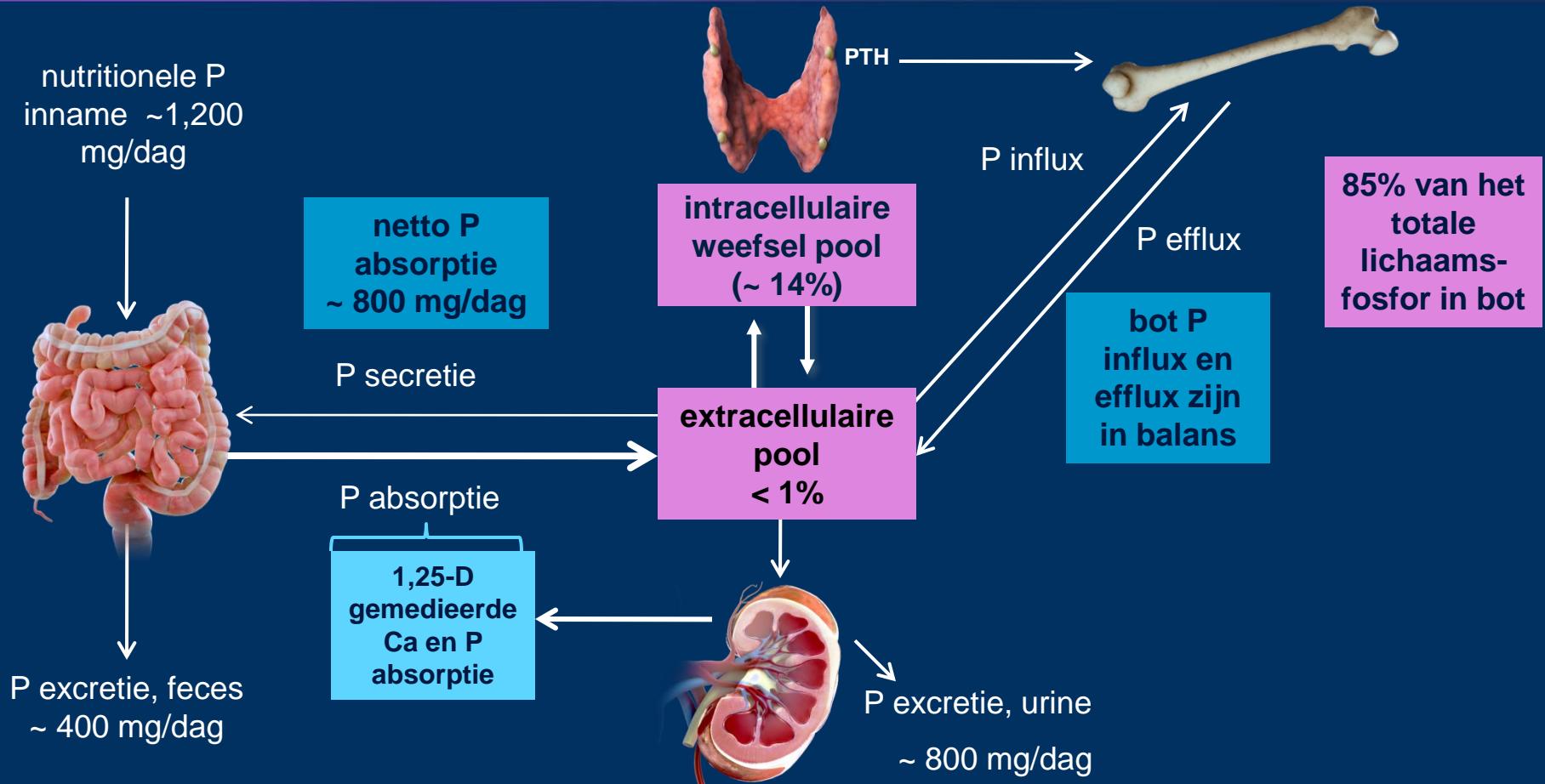


Stoornissen in Ca-P metabolisme bij chronisch nierlijden

Therapeutische opties

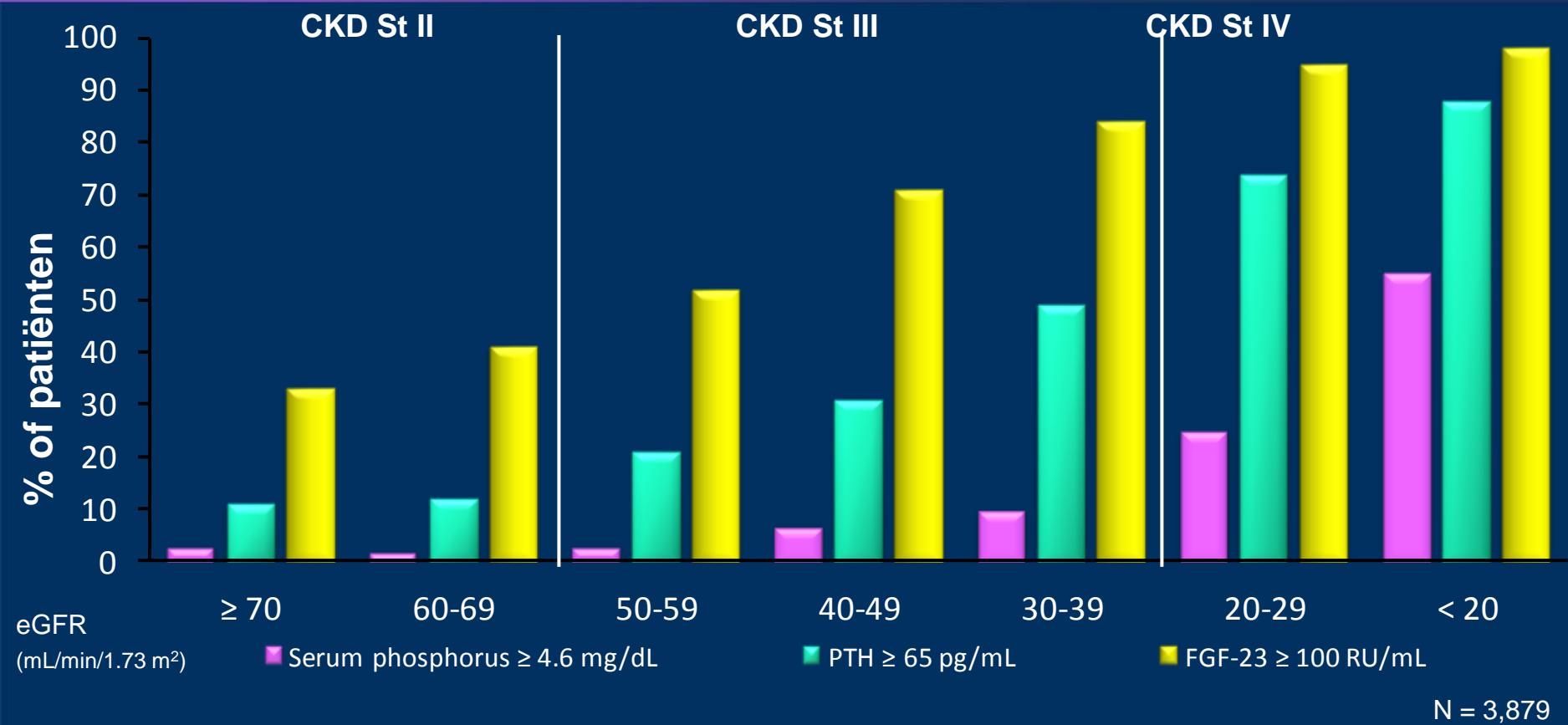
Bart Maes

Fosfor metabolisme bij normale nierfunctie



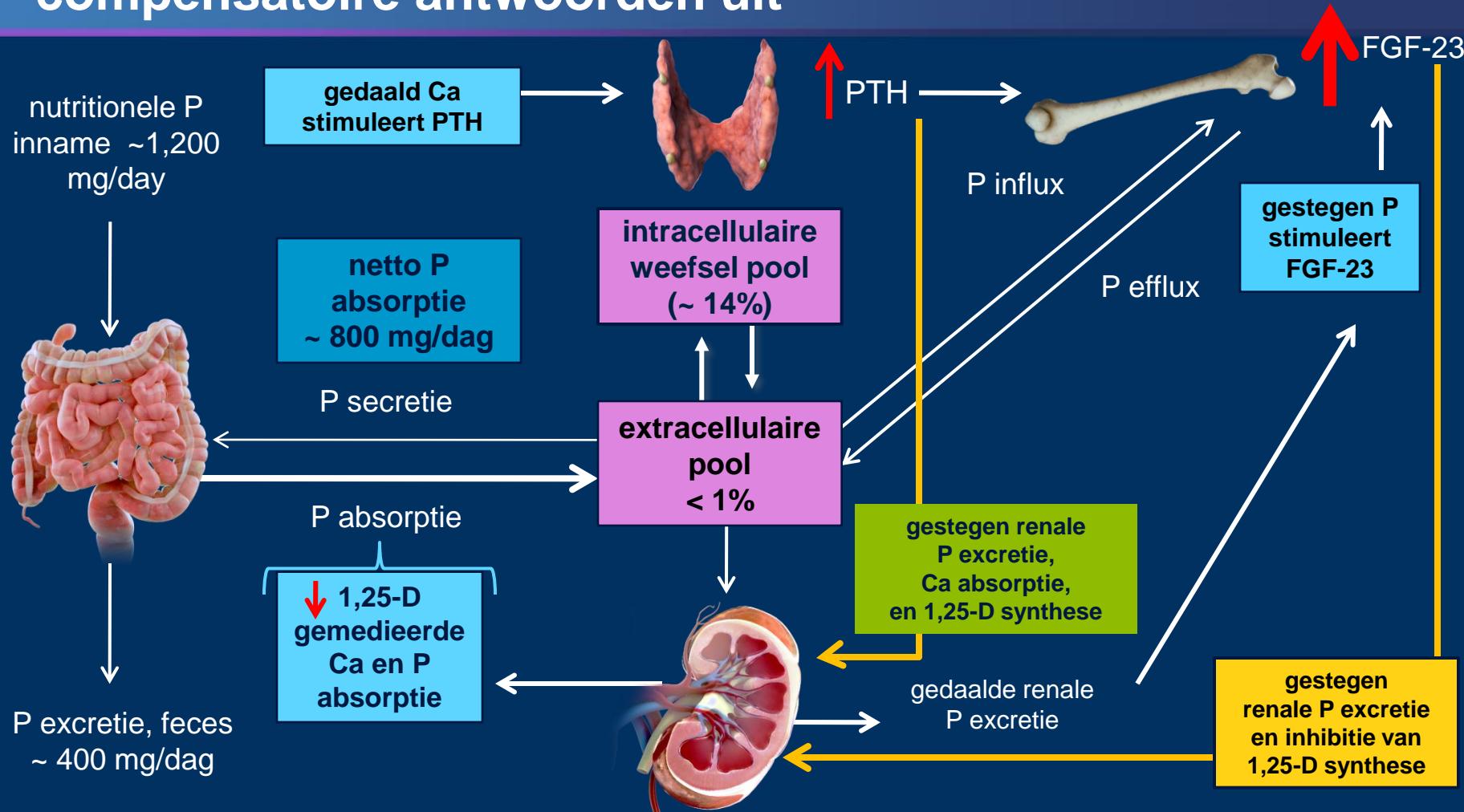
Bij adequate nierfunctie is de renale fosfor excretie gelijk aan de netto gastrointestinale fosfor absorptie → hierdoor behoud van de fosfor balans

Prevalentie van gestegen serum P, PTH, en FGF-23 naarmate nierfunctie vermindert



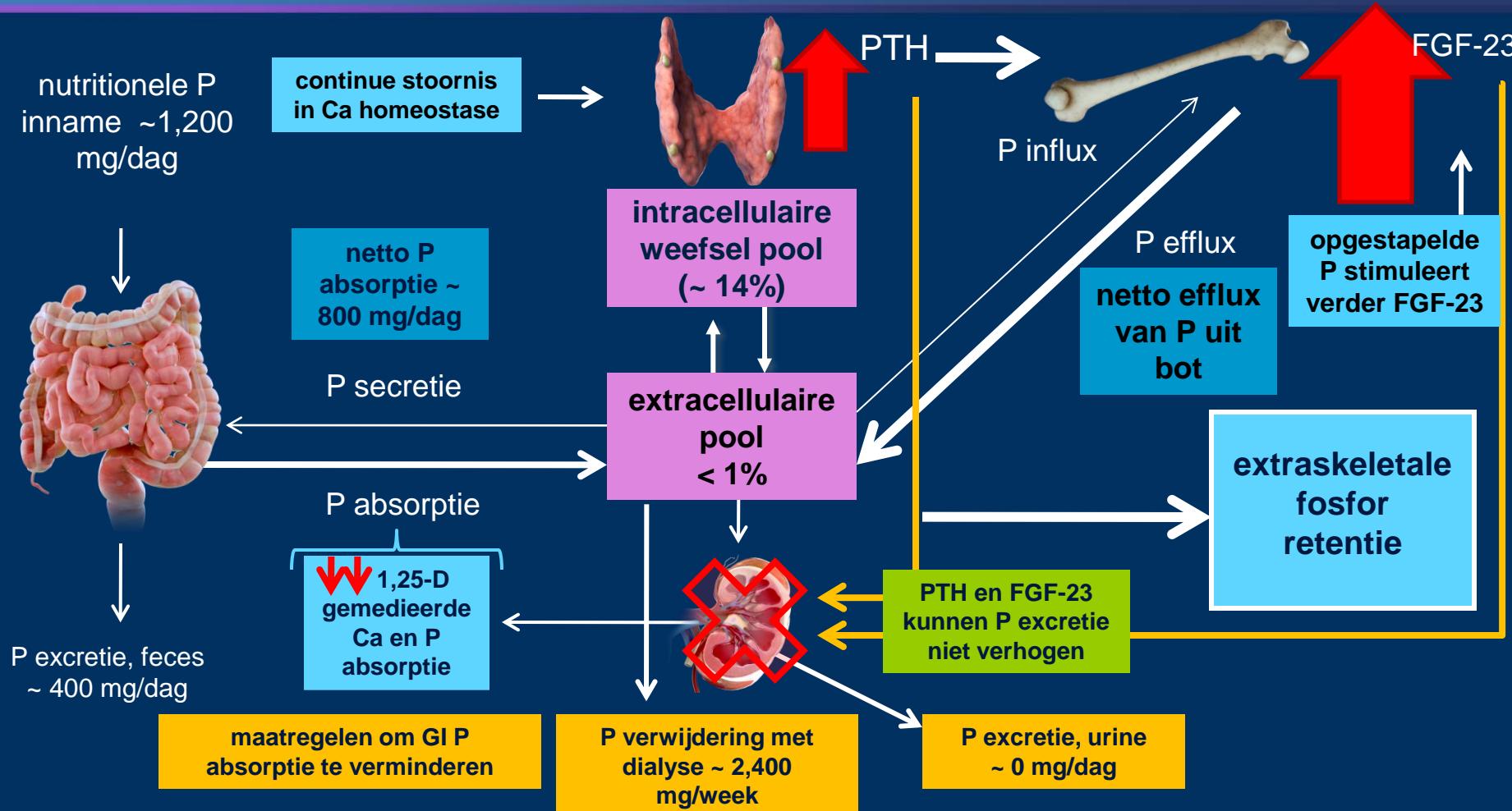
Gestegen FGF-23 spiegels zijn de vroegste predictor van gestoord mineraal metabolisme bij CKD

Naarmate de nierfunctie afneemt, raakt het Ca en P metabolisme gestoord en lokt het adaptieve en compensatoire antwoorden uit



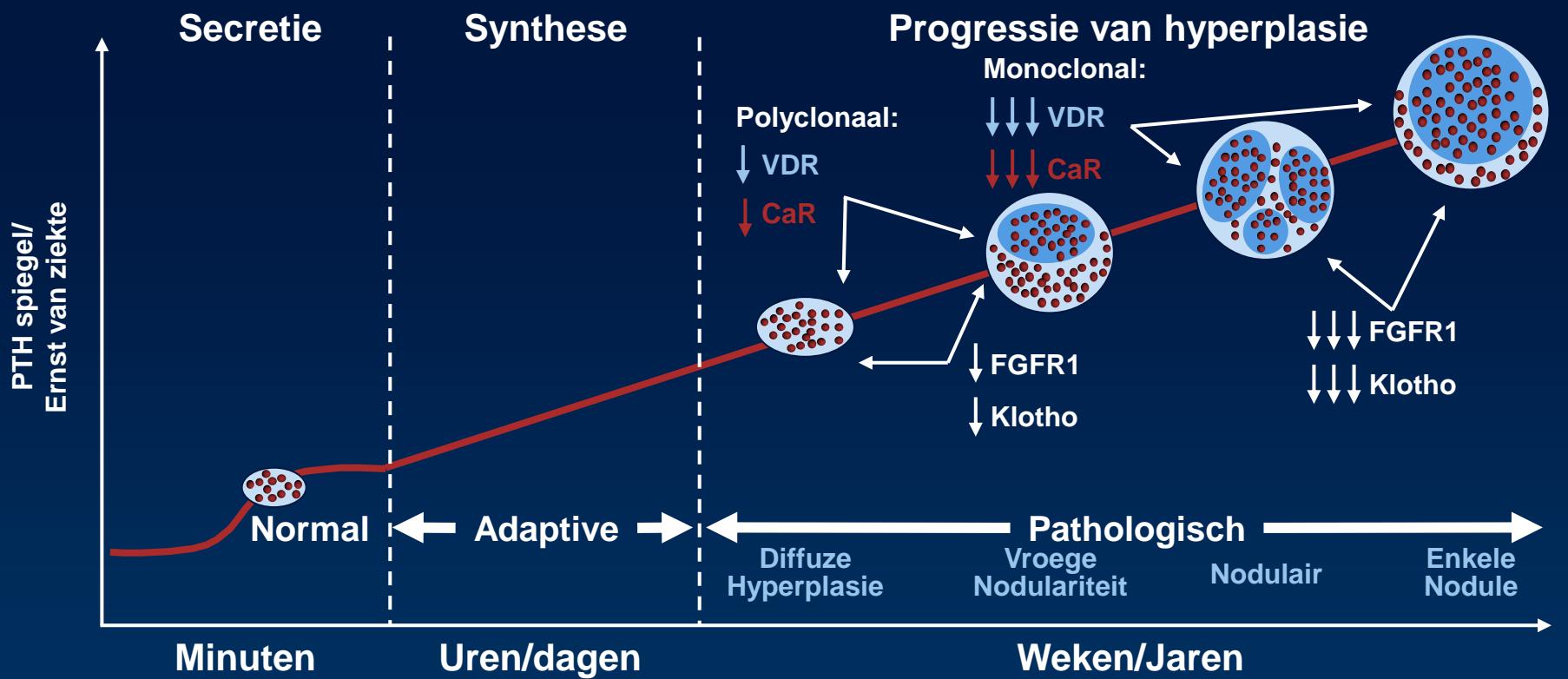
Gestegen PTH en FGF-23 dienen om Ca en P balans te behouden bij matige CKD

Met weinig of geen residuele nierfunctie (CKD VD), draagt PTH-afhankelijke fosfor vrijzetting uit bot bij tot hyperphosphatemie



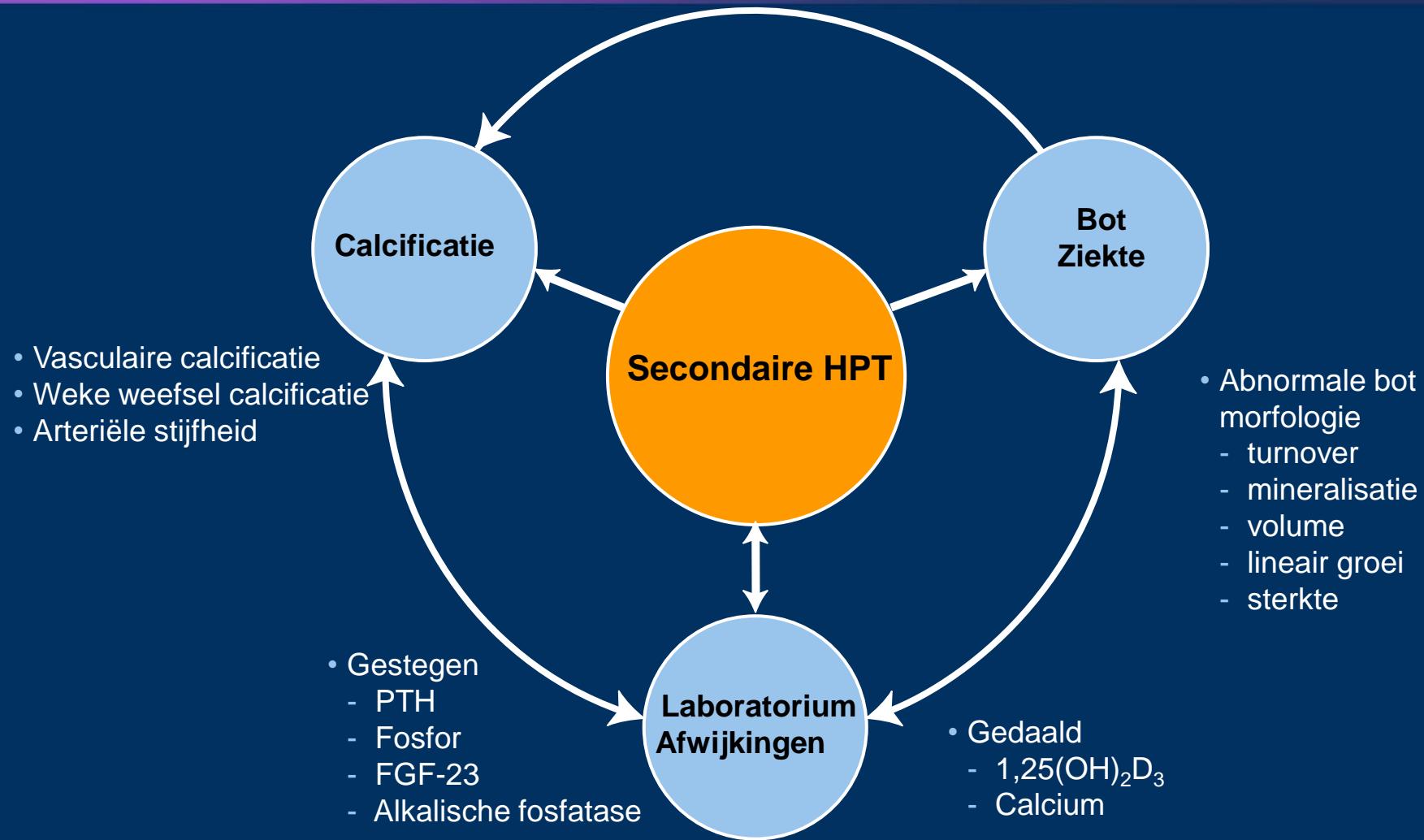
In dialyse (Stage VD CKD), secundaire HPT draagt bij tot hyperfosfatemie door botresorptie

Bijschildklierhyperplasie draagt belangrijk bij tot ziekteprogressie



Progressieve bijschildklierhyperplasie is gekenmerkt door gestegen cellulariteit, kliergrootte, en nodule vorming

Secundaire HPT is een integrale component van chronisch nierlijden - mineraal en bot stoornis (CKD-MBD)



Gevolgen van secundaire HPT en CKD-MBD

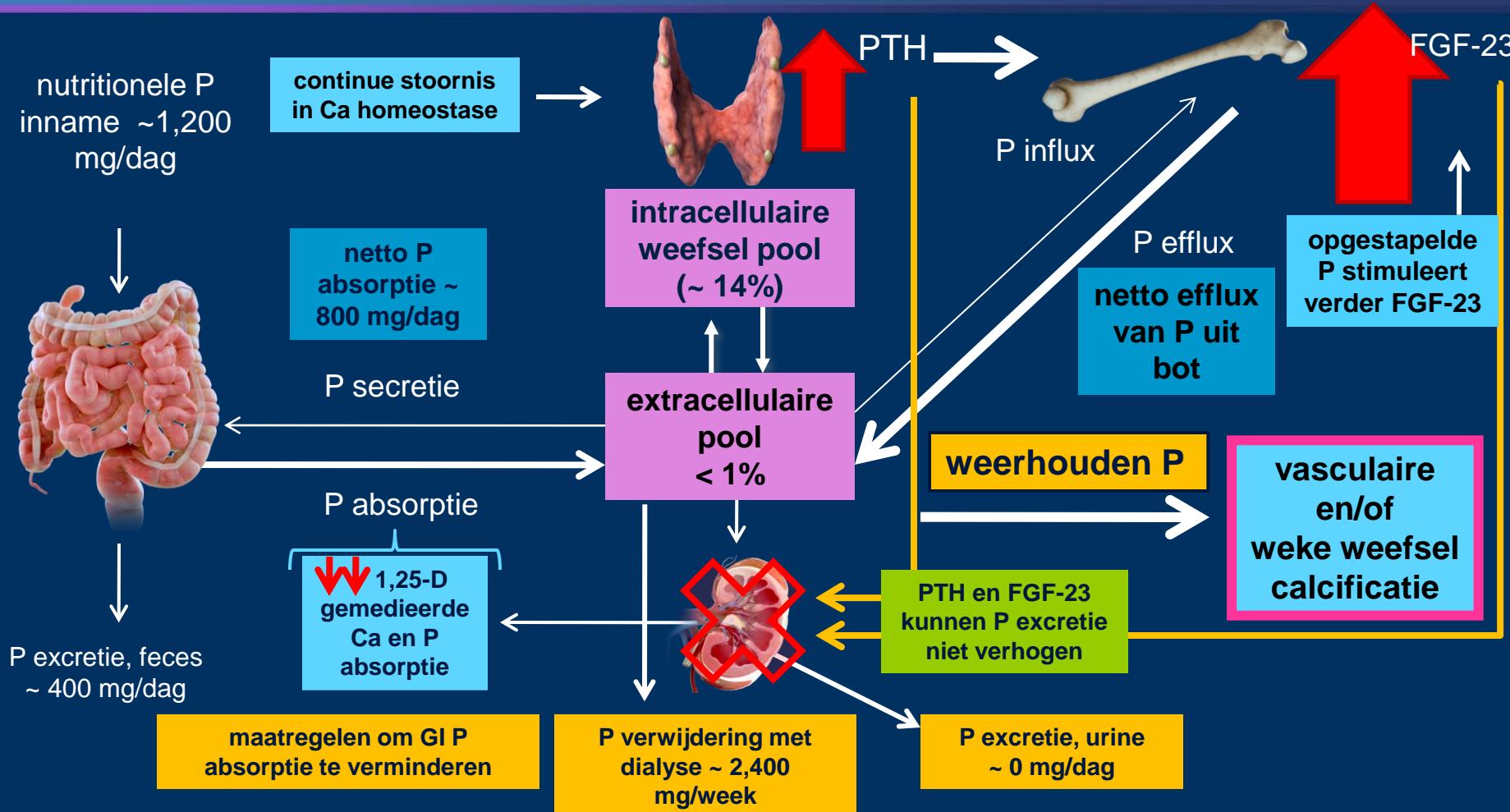
Bot en Mineralen

- Labo afwijkingen
- Fracturen
- Parathyroidectomie

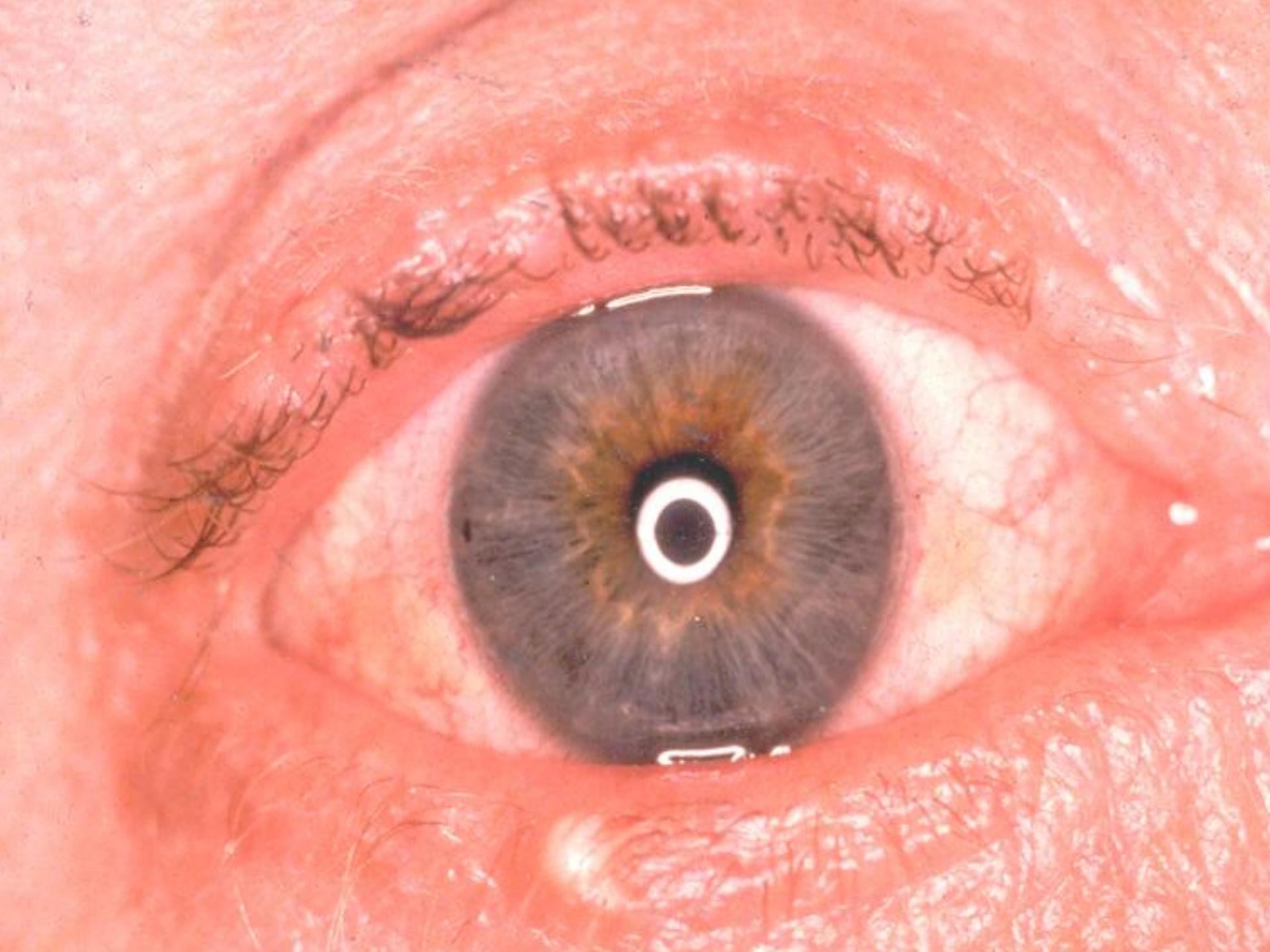
Cardiovasculair

- Cardiovasculaire calcificatie en Li ventrikelhypertrofie
- Cardiovasculaire hospitalisatie en mortaliteit

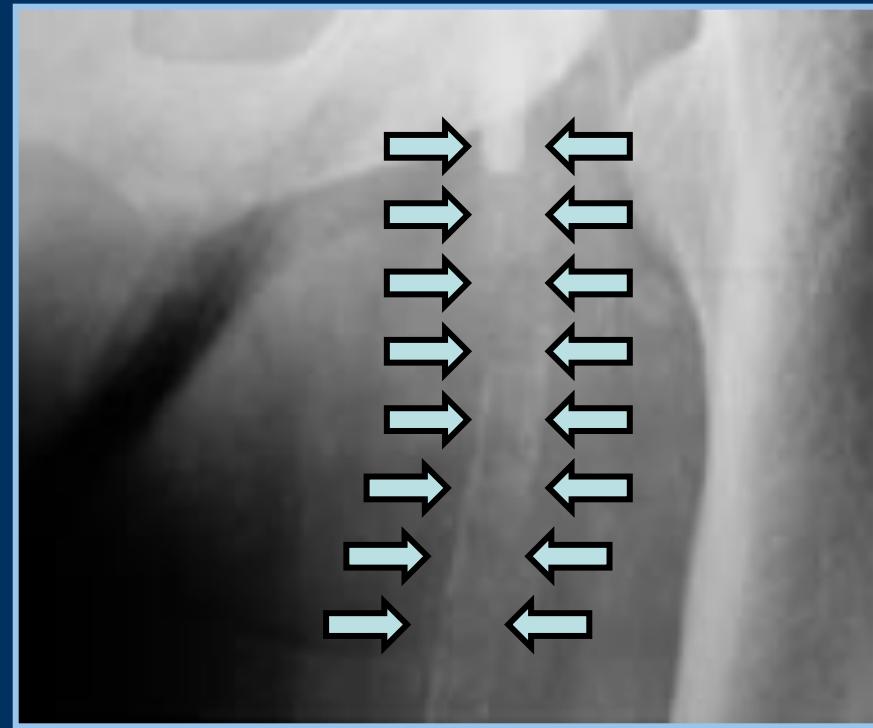
Secundaire HPT-gemedieerde hyperfosfatemie kan bijdragen tot vasculaire calcificaties



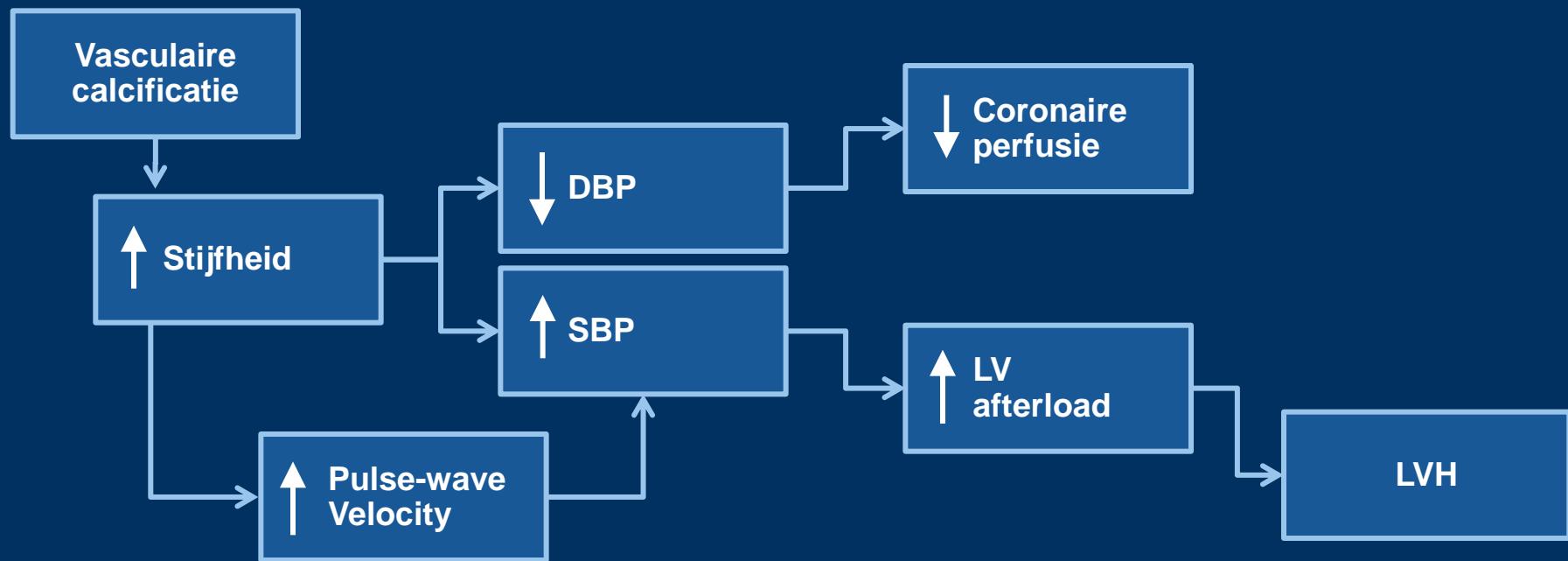
In afwezigheid van residuale nierfunctie, kan P vrijgezet uit bot neerslaan in weke weefsels





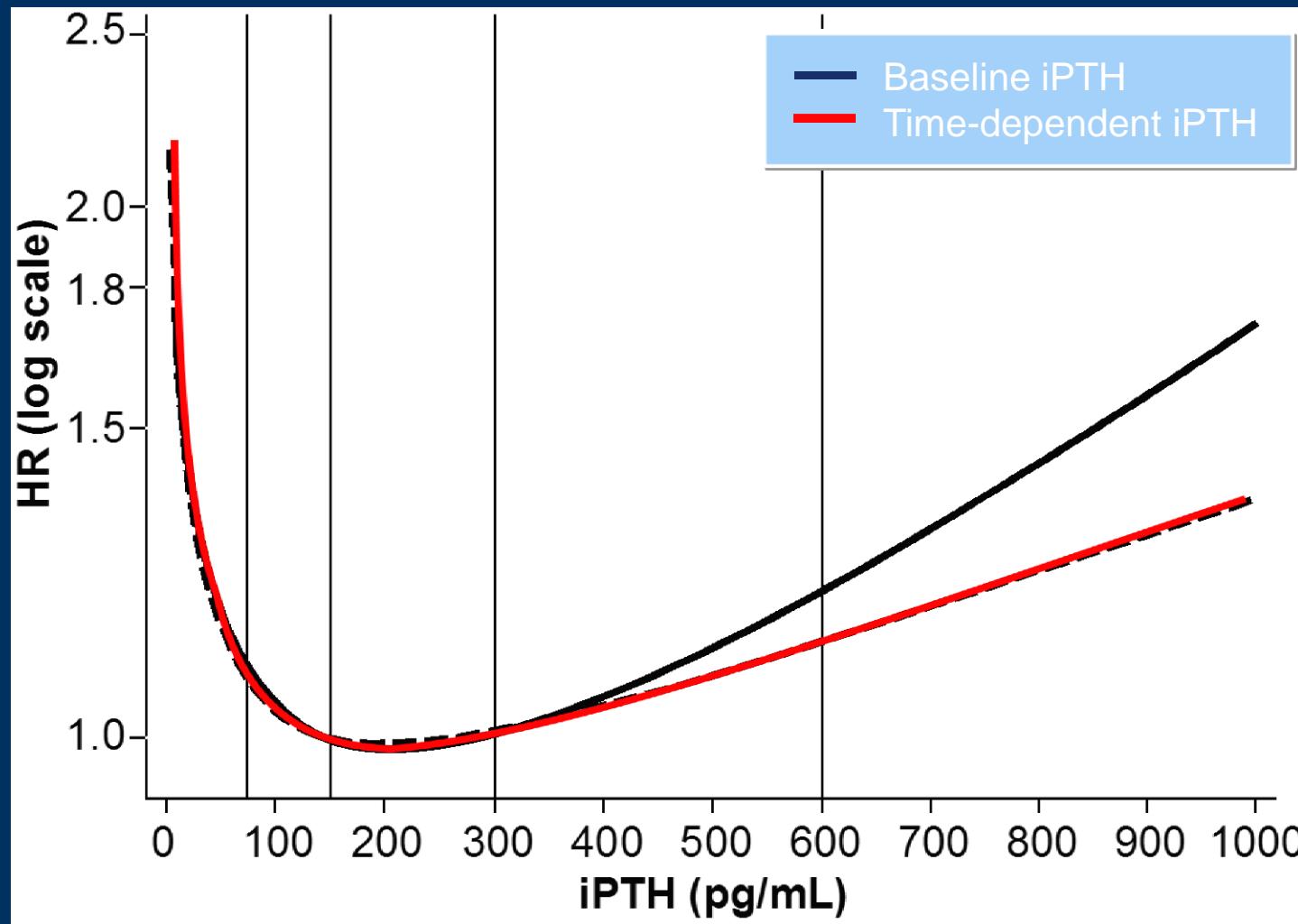


Vasculaire calcificatie en stoornissen in het mineraalmetabolisme zijn geassocieerd met de ontwikkeling van LVH

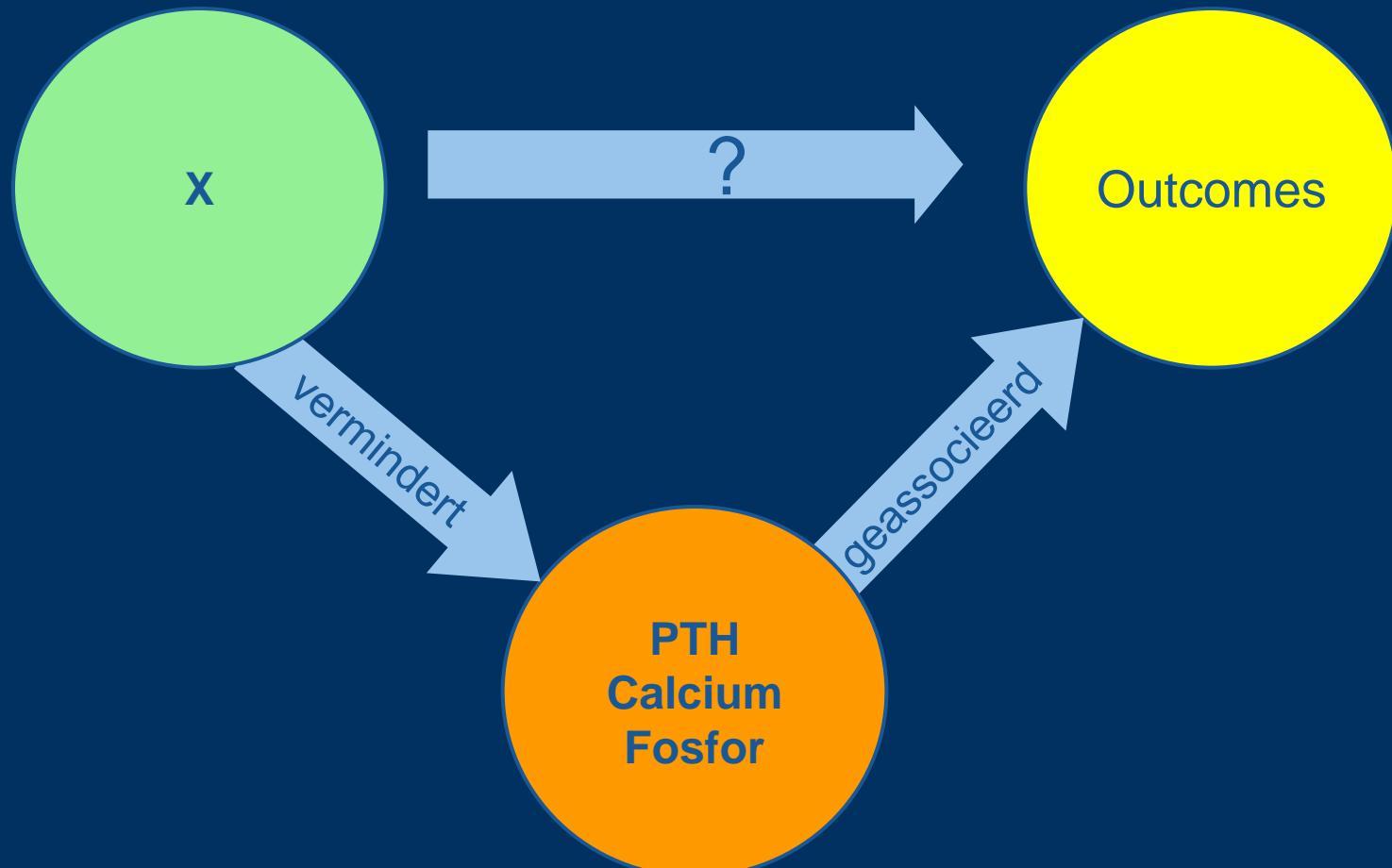


- LVH is geassocieerd met de ontwikkeling van arrhythmieën, plotse dood, hartfalen en ischemisch hartlijden

Mortaliteitsrisico bij CKD patiënten neemt toe als iPTH niveau buiten de normale waardes reikt



Heeft een verlaging van de kern lab parameters van secundaire HPT een effect op harde eindpunten ?



Interventies om gestoord mineraal metabolisme bij CKD te controleren

Interventie	Parameters aangetast				RCT evidentie op MACE
	P	PTH	Ca	Vit D	
Dieet	↓				geen
Aanpassing dialyse	↓		↑		iets (HEMO)
Fosfaat binders (Ca-based)	↓		↑		geen
Fosfaat binders (niet Ca-based)	↓				
- sevelamer					iets (DCOR)
- Al, Mg, La					geen
Vitamine D supplementen	↑	↓	↑	↑	geen
Parathyroidectomie	↓	↓	↓		geen
Calcimimetica	↓	↓	↓		iets (EVOLVE)

1. Dieet

- beperking van fosfaatinname
 - eiwitbeperking
 - zuivel: melk, kaas, eieren, ...
 - alle vlees (vnl. lever, nier, kalf)
 - (vette) vis (zalm, forel, sardine, schelp- & schaaldieren, ...)
 - ook
 - erwten, bonen, linzen, soya producten, broccoli, maïs, zemelen, grove graanproducten, noten
 - frisdranken (cola, ook Light)



nutritioneel doel bij ESRD : eiwitinname 1 - 1.2 g/kg/d om malnutritie te vermijden

{ ondanks dieet: 20 - 28 mmol fosfaat/d → 60 % GI absorptie
dialyse-sessie: verwijdering van 25 - 30 mmol fosfaat

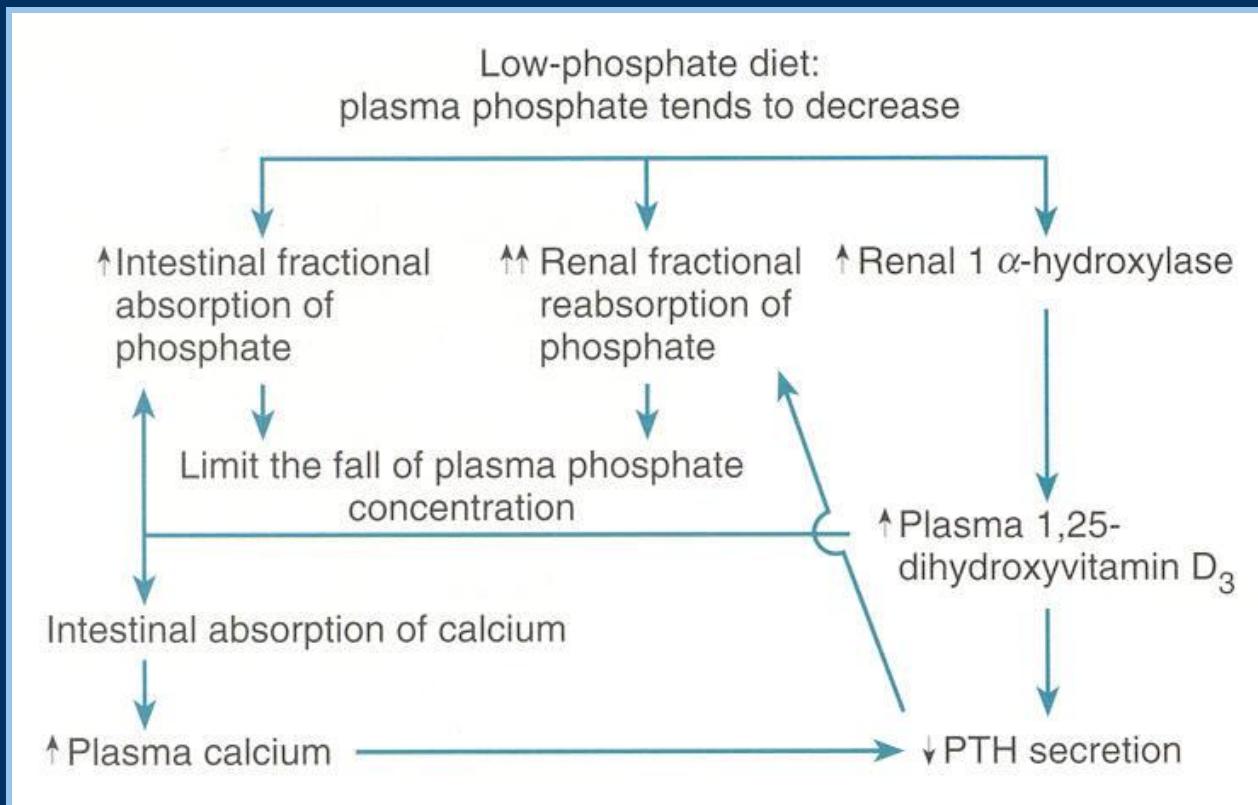


3 x hemodialyse : netto fosfaatbalans + 55 - 60 mmol/w



1. Dieet

- beperking van fosfaatinname: **impact gelimiteerd !!**



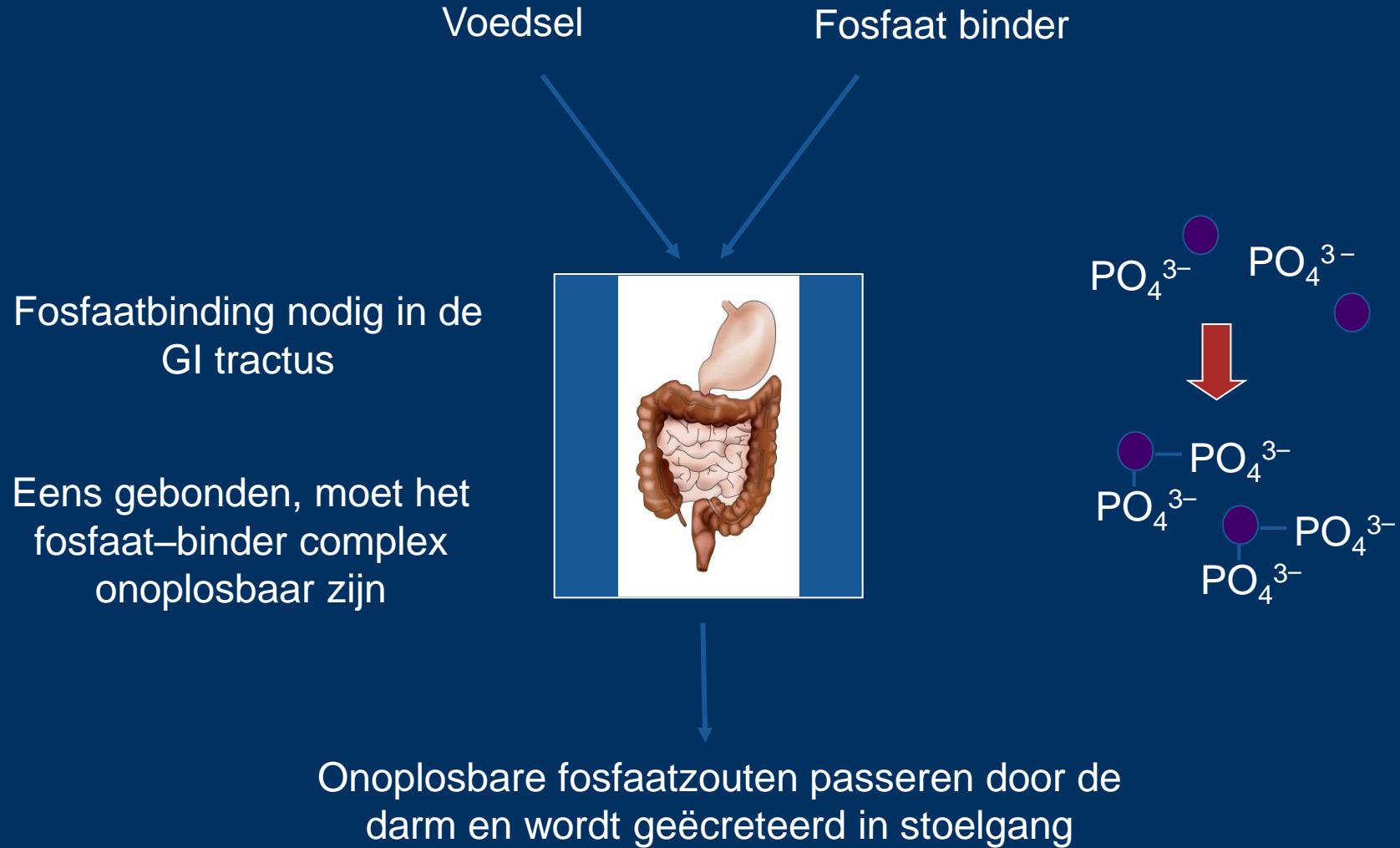
2. Aanpassing dialyse

Restrictie P inname dieet	$1000 \text{ mg/day} \times 7$	7000 mg (224 mmol)
GI absorptie	$7000 \text{ mg} \times 70\%$	4900 mg (157 mmol)
Hemodialyse	$-800 \text{ mg} \times 3$	-2400 mg (-77 mmol)
Netto positieve balans		2500 mg (80 mmol)

2. Aanpassing dialyse

- ontoereikend
 - fosfaatclaring vnl. tijdens 1° -2° uur (extracellulaire pool)
 - nadien beperkt / plateau door equilibratie over celmembranen
 - rebound na beëindigen van dialyse
- betere resultaten
 1. opdrijven van dialyse-frekwentie
 2. verlengen van dialyse-duur (nachtelijke dialyse)
 3. vergroten van dialyse-oppervlakte / bloedflow
 4. hemodiafiltratie > hemodialyse
- > 50 % geen goede controle van serum P, Ca x P en/of PTH
- 95 % fosfaatbinders en/of andere medicatie
- Iets maar onvoldoende evidentie uit RCT op MACE (HEMO)

Fosfaatbinders: werkingsmechanisme



3. Ca^{2+} -houdende fosfaatbinders

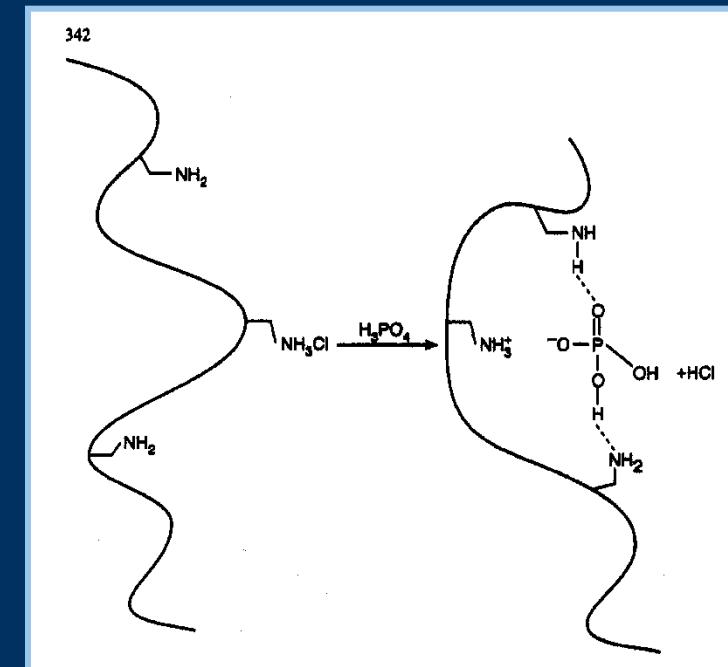
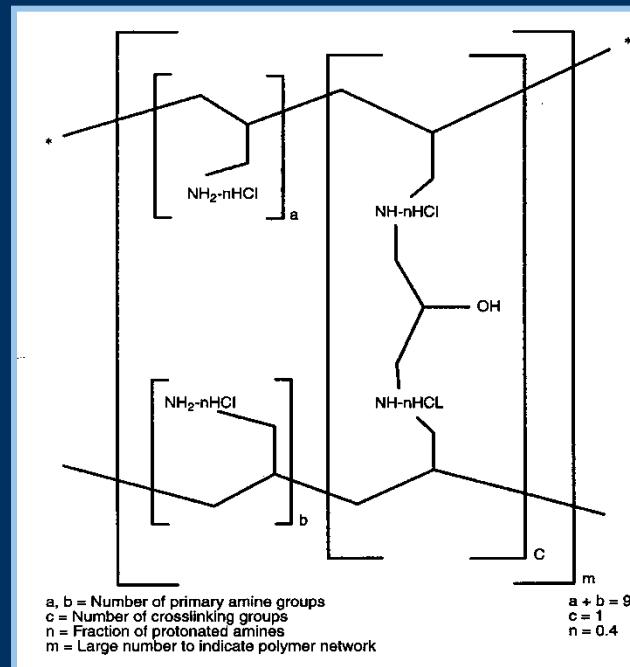
- CaCO_3 , Ca-actetaat, phoslo[®], ...
 - voordeel: goed gekend en 'efficiënt'
 - nadeel: hoge doses Ca^{2+} nodig → + Ca^{2+} -balans
 - hypercalcemie (vnl bij vitD en lage bot turnover)
 - metastatische calcificaties (ook cardiovasculair --> MACE)
 - adynamic bone disease (lage bot turnover: laag PTH, osteocalcine, AF)
 - » cfr osteoprotegrine KO muis: osteopenie + vasculaire calcificaties
 - non-compliantie: hoge doses - vrij slechte tolerantie
 - R/ lage dialysaatconcentratie Ca^{2+}
 - risico op hyperparathyroidie ↑
 - individualisatie is laborieus en duur
 - zo niet compliant met fosfaatbinders: - Ca^{2+} -balans → mineraal botverlies

4. Niet- Ca^{2+} -houdende fosfaatbinders

- Aluminiumhydroxyde
 - efficiënter dan calciumzouten
 - nadeel: GI absorptie → accumulatie in bot & hersenen
 - osteomalacie
 - adynamic bone disease zonder osteomalacie (hypoparathyroidie)
 - pijnlijke invaliderende pathologische fracturen
 - myopathie
 - dementie / encephalopathie
 - microcytaire hypochrome anemie door ijzerdepletie
- 

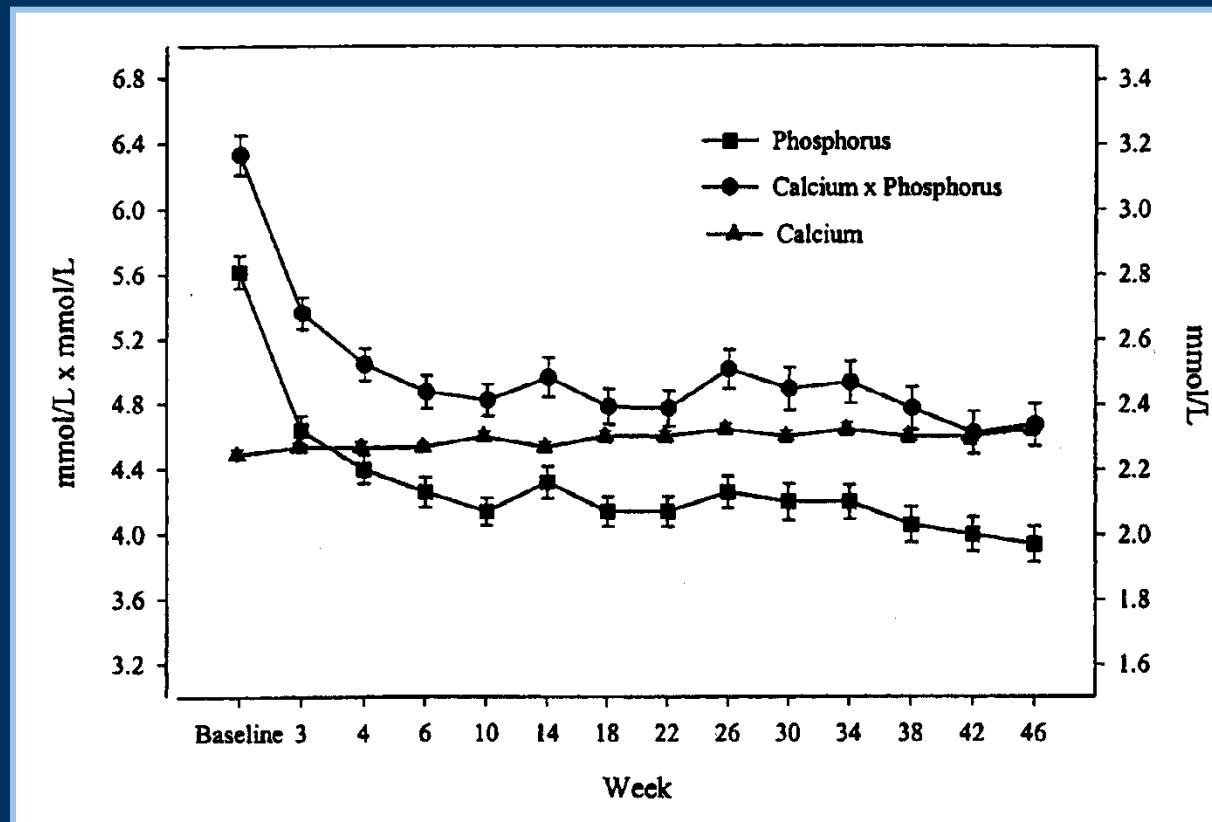
4. Niet- Ca^{2+} -houdende fosfaatbinders

- Sevelamer hydrochloride (Renagel®) / carbonaat (Renvela®)
 - cross-linked poly-allylaminehydrochloride
 - geen digestieve degradatie / niet-absorbeerbaar (45 nm) resine
 - vormt ionische en hydrofobe binding met fosfaat-groepen



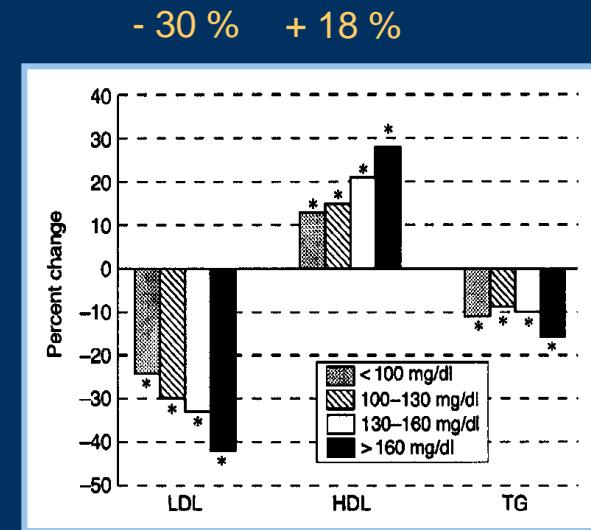
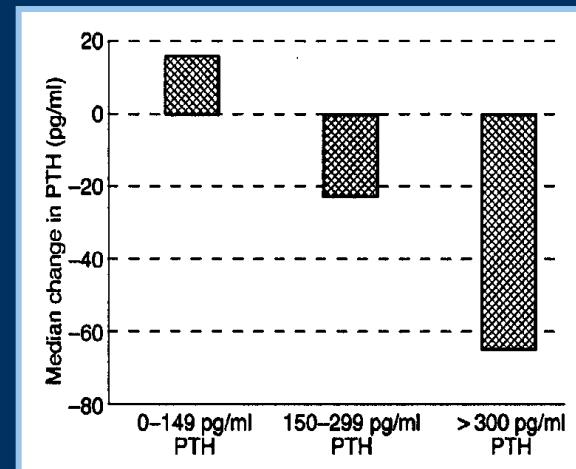
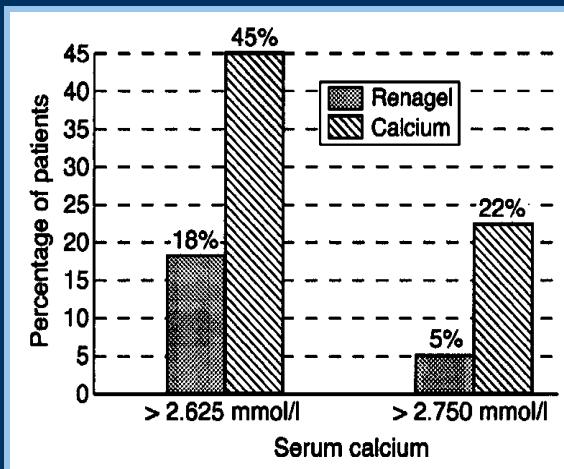
4. Niet- Ca^{2+} -houdende fosfaatbinders

- Sevelamer hydrochloride (Renagel[®]) / carbonaat (Renvela[®])
 - efficiëntie \approx calciumzouten



4. Niet- Ca^{2+} -houdende fosfaatbinders

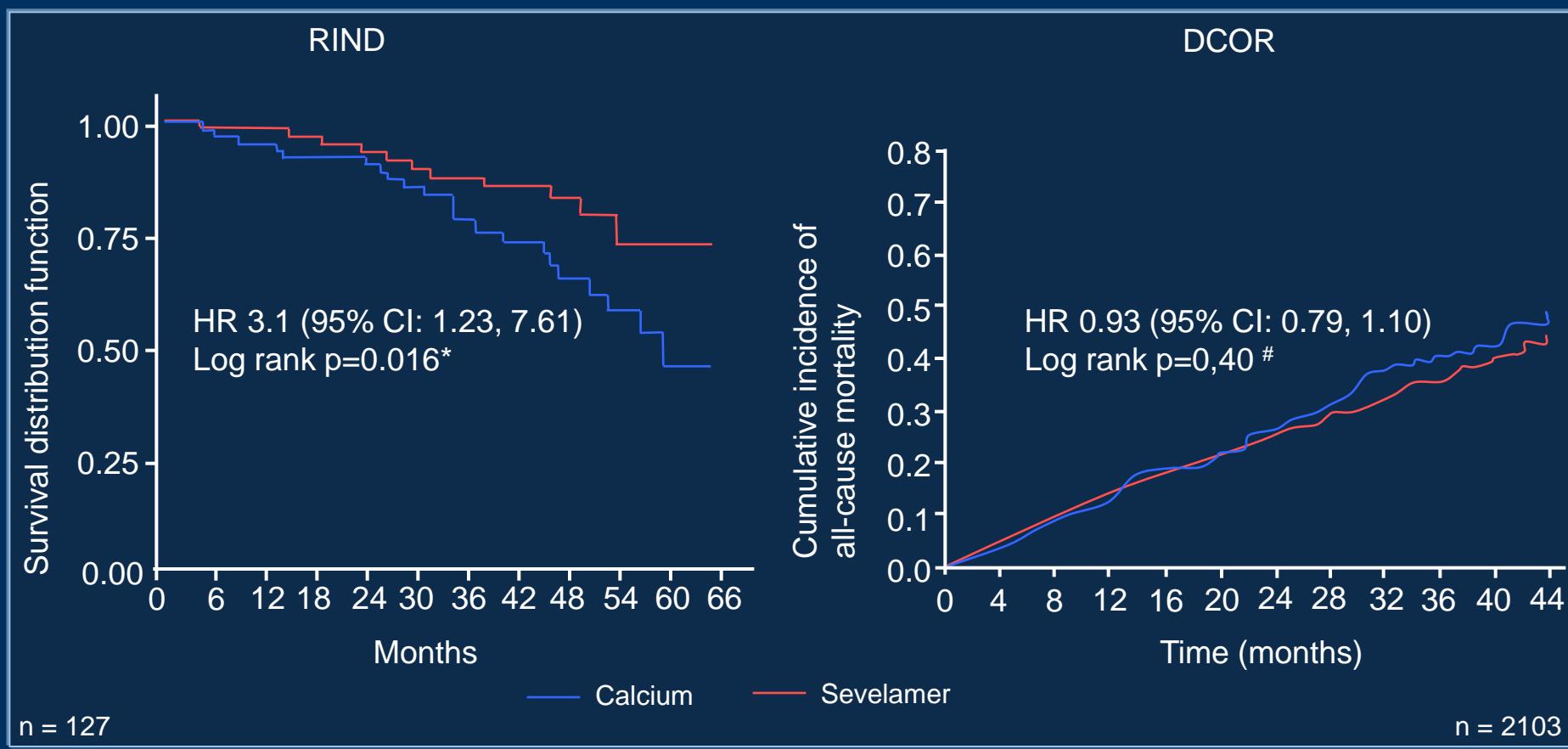
- Sevelamer hydrochloride (Renagel®) / carbonaat (Renvela®)
 - voordelen: geen Ca^{2+} , geen Al^{3+} , betere controle PTH, bindt galzuren



- tragere progressie van coronaire en aorta calcificaties (EBCT) bij HD patiënten tov calciumzouten (Chertow et al. Kidney Int 2002; 62:245)
- reductie in klinische CV eindpunten niet adequaat aangetoond

4. Niet- Ca^{2+} -houdende fosfaatbinders

- Sevelamer hydrochloride (Renagel[®]) / carbonaat (Renvela[®])

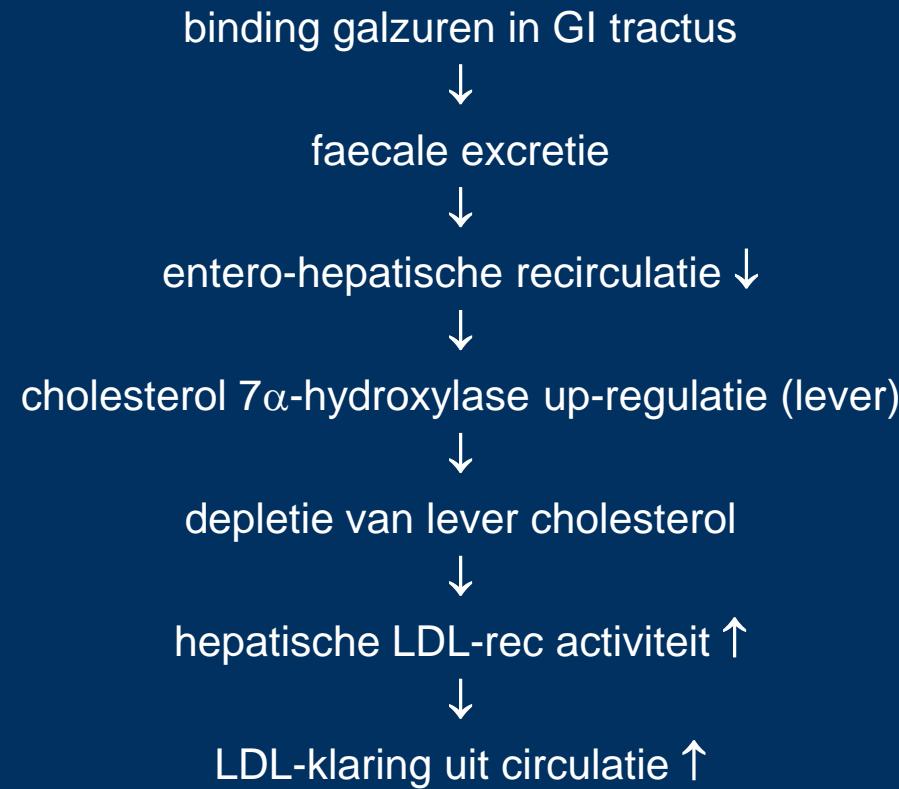
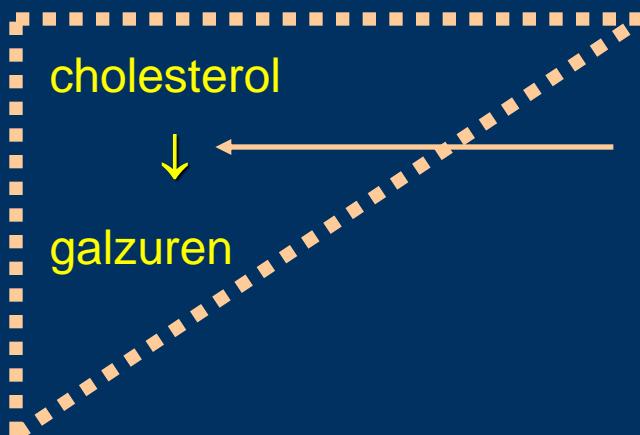


4. Niet-Ca²⁺-houdende fosfaatbinders

- Sevelamer hydrochloride (Renagel®) / carbonaat (Renvela®)
 - nadelen
 - veiligheid
 - niet specifieke binding van fosfaat: bindt galzuren, ook andere (lipofiele)substenties
 - ✓ vitamine D, andere vitamines (FZ) of micronutriënten
 - ✓ medicatie (quinolones) → best 1 h voor of 3 h na sevelamer - geen interactie met digoxine, warfarine, enalapril, metoprolol
 - renagel bevat geen alkali: trend tot ↓ [HCO₃⁻]_{pl} → osteopenie ? → renvela
 - kostprijs
 - 4800 mg/d → ± 3600 Euro/jaar

4. Niet- Ca^{2+} -houdende fosfaatbinders

- Sevelamer vs galzuren vs cholesterol



4. Niet-Ca²⁺-houdende fosfaatbinders

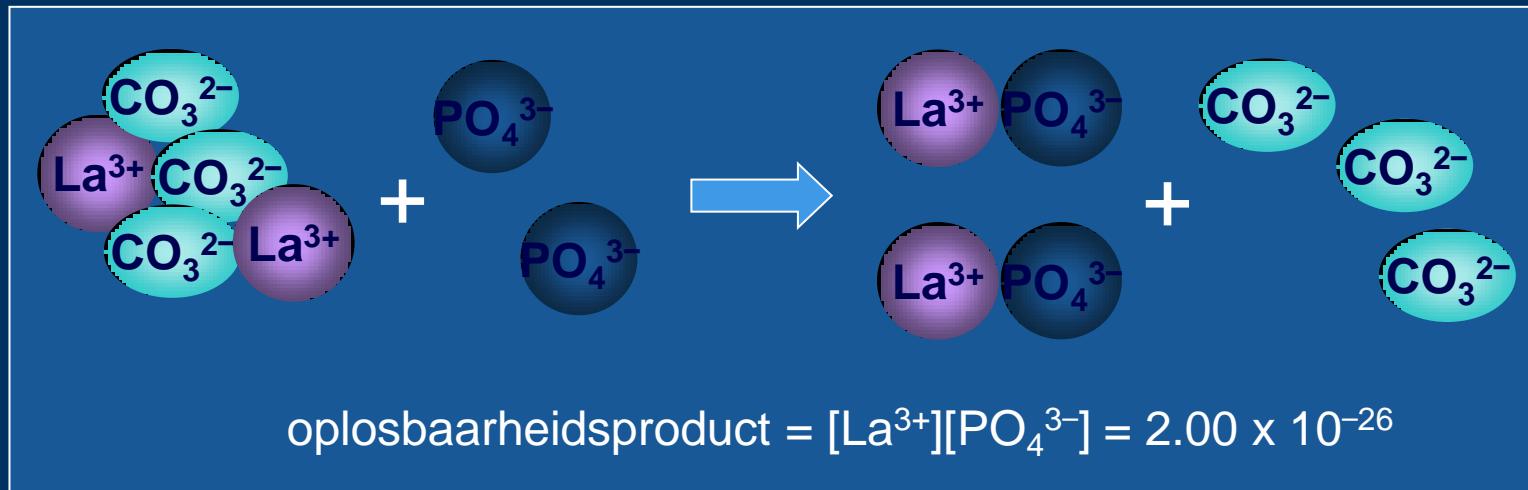
- Lanthanumcarbonaat (Fosrenol®)
 - zeldzaam aardmetaal (groep der lanthaniden)
 - ✓ atomic number 57; atomic weight 139 daltons; two stable isotopes
 - ✓ silvery white, malleable, rare earth element found widely in nature and in many foods

The periodic table shows the following highlighted elements:

- Calcium (Ca):** Located in the fourth column of the third period. Its atomic number is 20 and its atomic weight is 40.08.
- Aluminum (Al):** Located in the third column of the third period. Its atomic number is 13 and its atomic weight is 26.98.
- Lanthanum (La):** Located in the first column of the sixth period, under the heading of Lanthanides. Its atomic number is 57 and its atomic weight is 138.91.

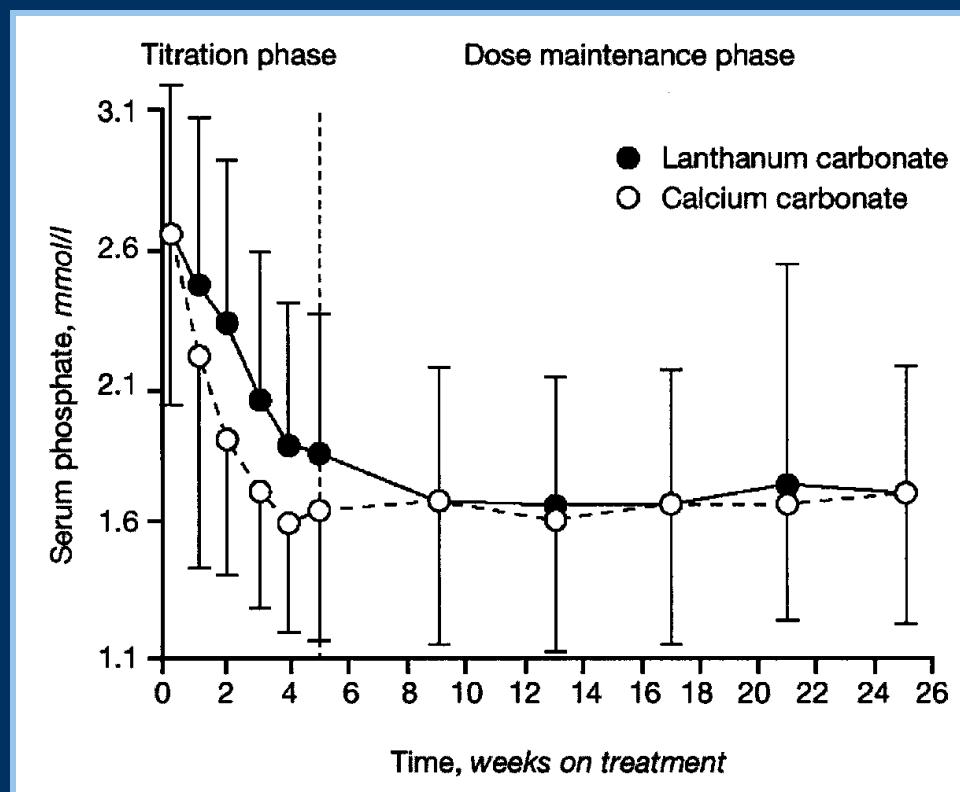
4. Niet- Ca^{2+} -houdende fosfaatbinders

- Lanthanumcarbonaat (Fosrenol®)
 - zeer efficiënte en specifieke fosfaatbinder ($\pm \text{Al}$; $> \text{CaCO}_3$)
 - ✓ trivalent hard acid cation – high affinity for phosphate



4. Niet- Ca^{2+} -houdende fosfaatbinders

- Lanthanumcarbonaat (Fosrenol®)

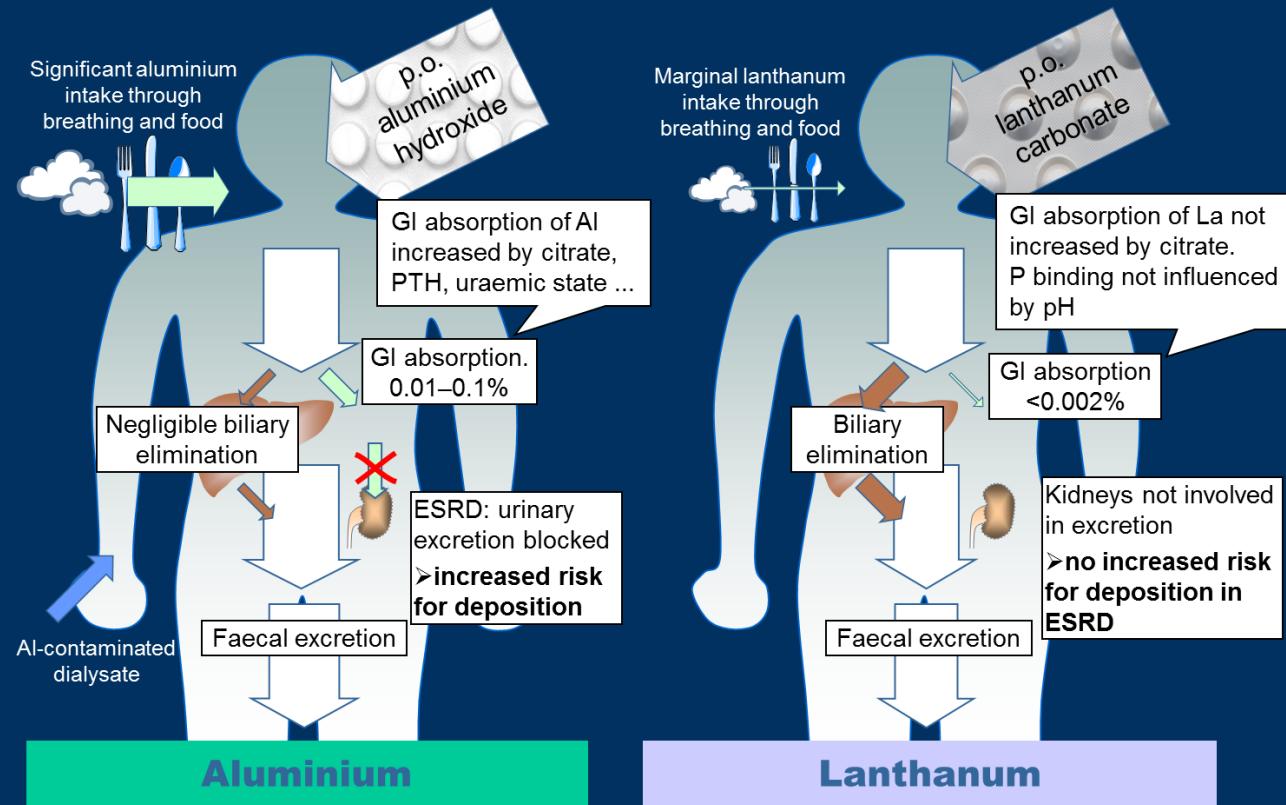


4. Niet- Ca^{2+} -houdende fosfaatbinders

- Lanthanumcarbonaat (Fosrenol®)
 - voordelen
 - ✓ minder pillen → compliantie ↑ ?
 - ✓ geen Ca^{2+} (minder hypercalcemie), geen Al^{3+}
 - ✓ geen effect op vit D
 - ✓ geen botproblemen (osteomalacie/adynamic bone disease) bij mens
 - nadelen
 - ✓ kostprijs
 - ✓ veiligheid (?)
 - cfr rat: accumulatie in bot → mineralisatiedefect en osteomalacie, doch wellicht door fosfaat-deprivatie (idem by sevelamer & rat)

4. Niet-Ca²⁺-houdende fosfaatbinders

- Lanthanumcarbonaat (Fosrenol®)
 - lage toxiciteit en minimale systemische absorptie (< 0.001 %)



4. Niet- Ca^{2+} -houdende fosfaatbinders

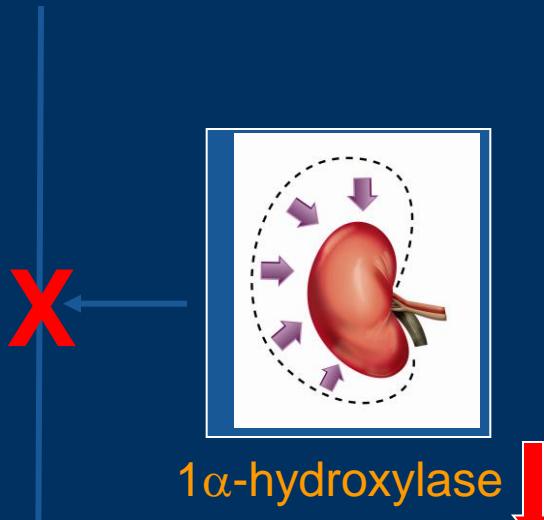
- Polynucleaire ijzerpreparaten
 - Fe(OH)_3
 - efficiënt short-term (fosfaat - 20 %), long term ?
 - goede tolerantie
 - lage kostprijs maar niet commercieel beschikbaar
 - verlaagt serum Ca^{2+}

4. Niet-Ca²⁺-houdende fosfaatbinders

- Magnesiumzouten
 - Mg(OH)₂
 - inefficiënt
 - diarree, hyperMg²⁺
 - MgCO₃
 - efficiënt
 - diarree, hyperK⁺, hyperMg²⁺ → inhibitie van botmineralisatie
 - Renephox[®]
- Ca²⁺-acetaat 435 mg (\approx 110 mg Ca²⁺) + MgCO₃ zwaar 235 mg (\approx 60 mg Mg²⁺)

5. Vitamine D supplementen

25-hydroxyvitamine D



Vitamine D analogen gebruikt als supplementen

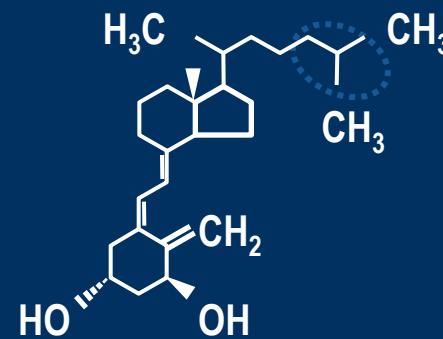
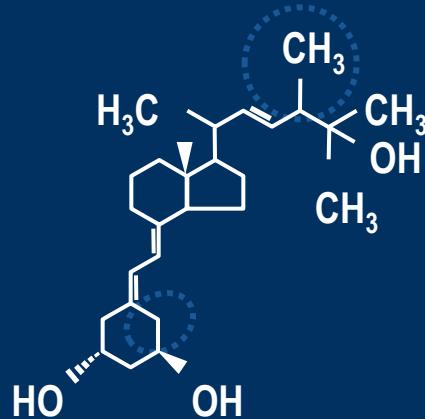
- natief vitamine D
- calcitriol $1,25\alpha$ D₃ (*Rocaltrol*[®])
- alfacalcidol 1α D₃ (*1 α Leo*[®])
- paricalcitol (19 nor- 1α , 25-dihydroxyvitamine D₂) (*Zemplar*[®])
- doxercalciferol 1α D₂ (*Hectorol*[®])

1,25-dihydroxyvitamine D₃
(calcitriol)

5. Vitamine D supplementen



Calcitriol

Alfacalcidol 1 α D₃

Paricalcitol

Doxercalciferol 1 α D₂

5. Vitamine D supplementen

Doel

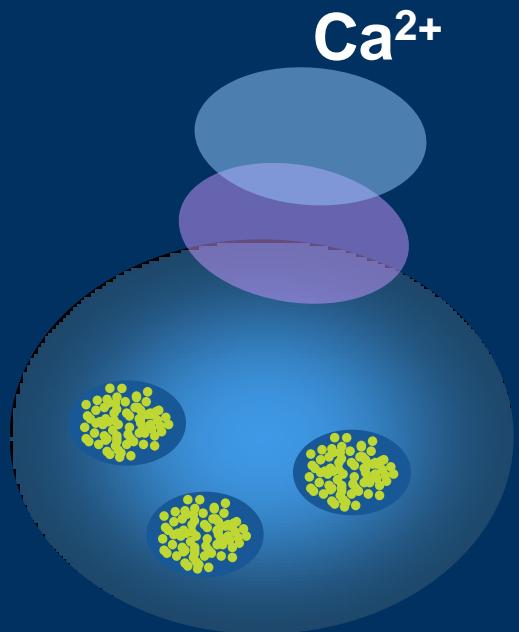
- selectieve suppressie van PTH secretie
- zonder stijging van intestinale Ca^{2+} en PO_4^{3-} absorptie
 - PTH \downarrow (tot 60 %)
 - Ca^{2+} : hypercalcemie noopt soms / frekwent tot onderbreking
 - schaarse data (zeker geen RCT met MACE)
 - veel voorgeschreven in US

6. Parathyroidectomie

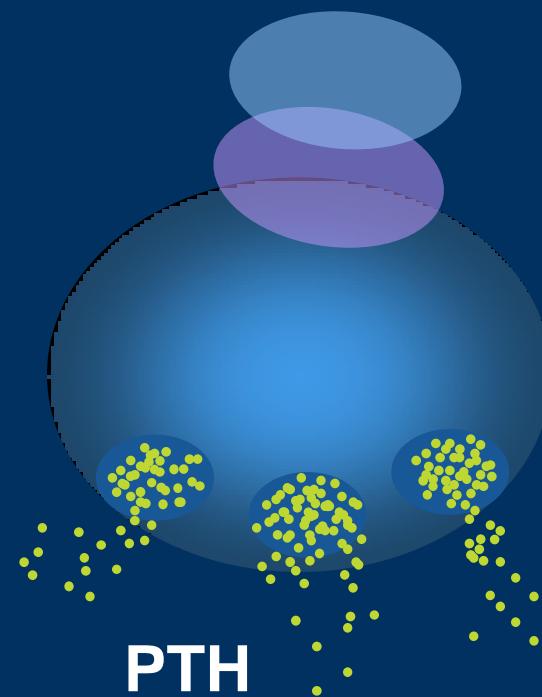
- voor de behandeling van ernstige secundaire hyperparathyroïdie
 - geassocieerde met hypercalcemie en/of hyperfosfatemie refractair aan therapie
 - PTH > 1000 pg/mL
 - parathyroiden > 1 cm
- subtotale of totale (met parathyroid weefsel autotransplantation)
- beschouwingen
 - risico van hypoparathyroïdie
 - risico van complicaties geassocieerd met heelkunde, e.g. infectie, recurrens verlamming (heesheid)
 - inefficiënt zo ectopisch parathyroid weefsel
 - Ca^{2+} - spiegels moeten nauwgezet opgevolgd worden na HK (symptomatische hypocalcemie – ‘hungry bones’)

7. Calcimimetica

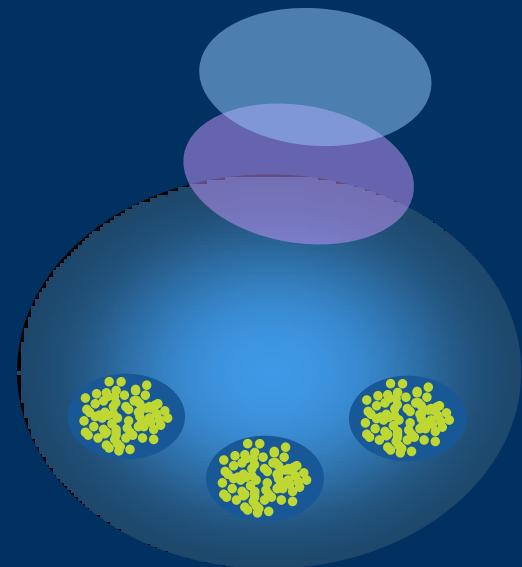
Hypercalcemia



Hypocalcemia



Hypocalcemia + calcimimeticum



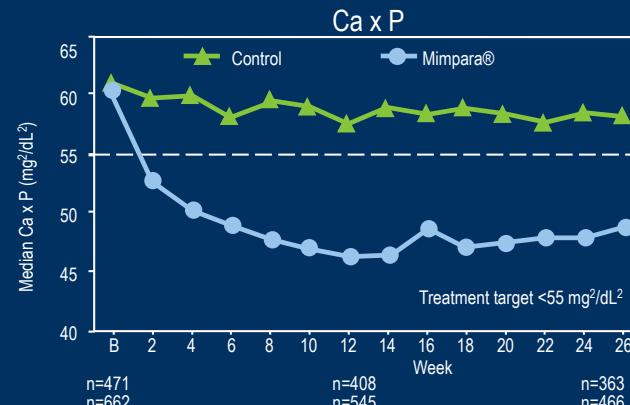
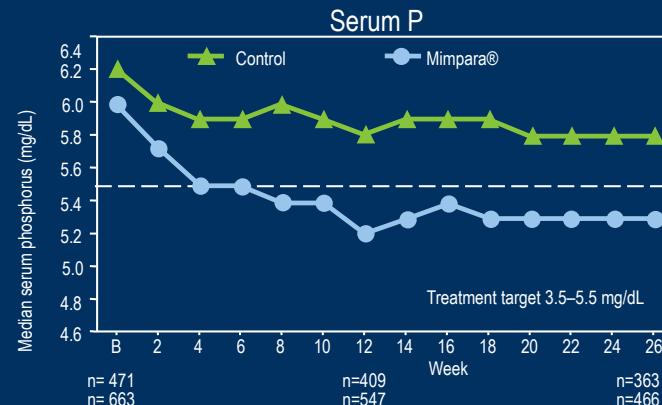
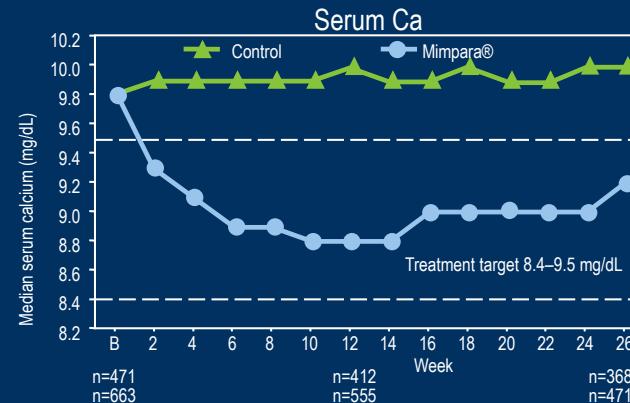
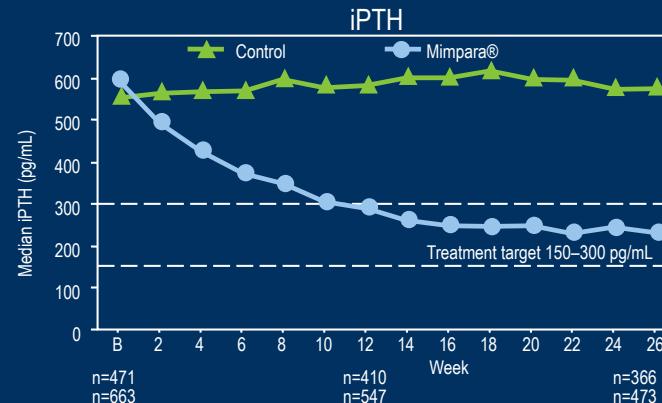
7. Calcimimetica

- behandeling van hyperparathyroïdie
 - verhoging van negatieve feedback door geïoniseerd Ca^{2+} op parathyroid cel
 - $\text{PTH} \downarrow$, $\text{Ca}^{2+} \downarrow$, $\text{PO}_4^{3-} \downarrow$
 - cave: hypo Ca^{2+} , nausea, diarree
- cinacalcet (mimpara[®]) po en etelcalcotide IV

7. Calcimimetica

Efficiëntie

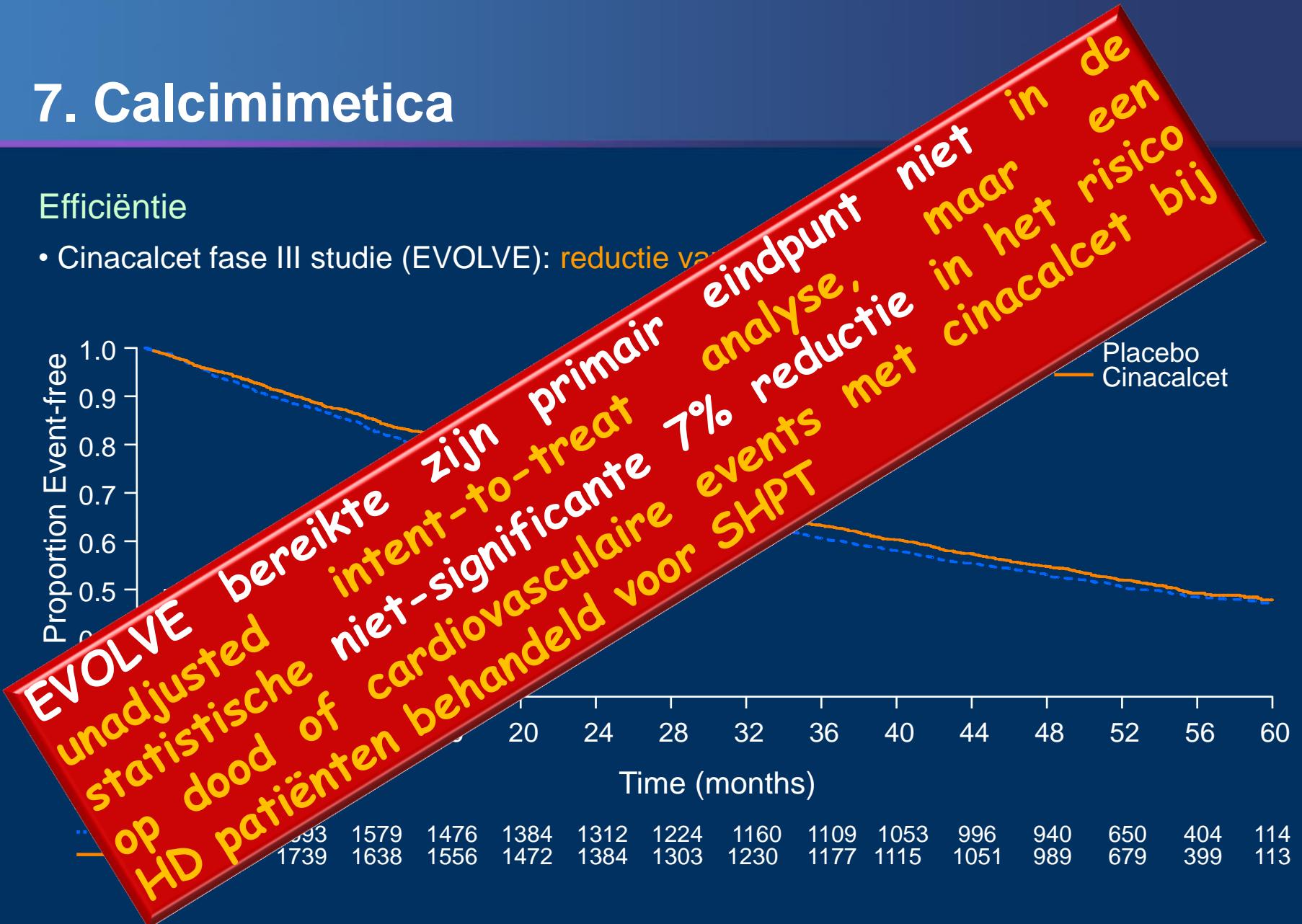
- Cinacalcet fase III studies: **reductie van laboratorium parameters**



7. Calcimimetica

Efficiëntie

- Cinacalcet fase III studie (EVOLVE): reductie van



7. Calcimimetica

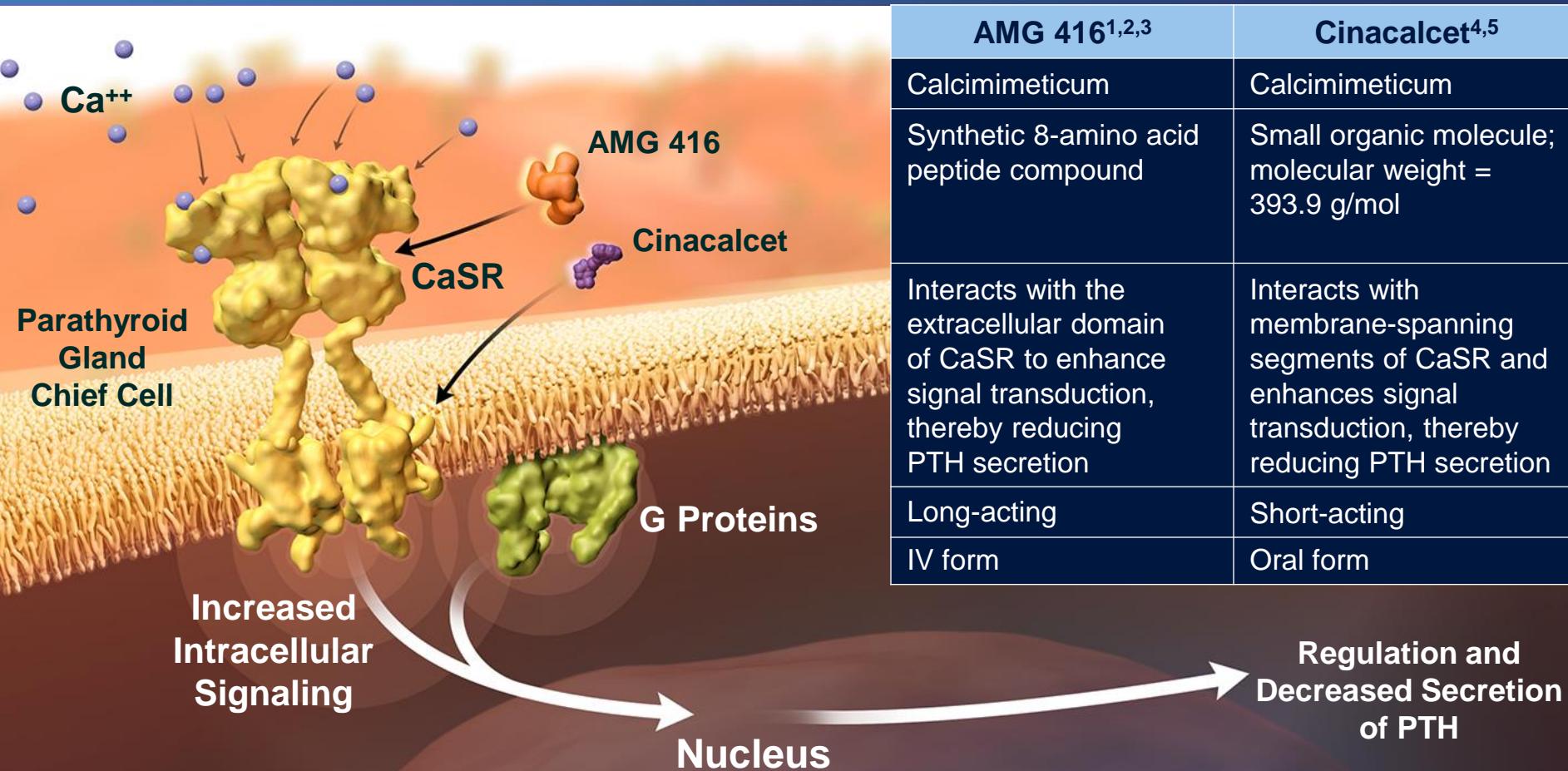
- EVOLVE
 - een 'landmark' studie die bestudeerde of cinacalcet het risico op mortaliteit en CV events bij CKD patiënten in dialyse reduceert
 - een enorme inspanning (firma, patiënten, onderzoekers, VPK, ...)
 - een gemiste kans
 - maar, veiligheidsdata zijn consistent – 'at least it does not harm'
 - ✓ artsen zullen cinacalcet blijven voorshrijven
 - ✓ patiënten zullen het blijven nemen
 - ✓ zonder perfect de balans tussen risico's en voordelen te kennen

7. Calcimimetica

- AMG 416 - Etelcalcotide
 - **indicatie:** secondaire hyperparathyroïdie in hemodialyse
 - **study Drug:** AMG 416 (KAI-4169) IV
 - AMG 416 is een nieuwe peptide **agonist van de calcium sensing receptor** (CaSR) die resulteert in inhibitie van de PTH secretie uit de hoofdcellen van de **bijschildklieren**.
 - vermits AMG 416 **IV** wordt toegediend door de dialysis VPK, biedt het een opportuniteit om de compliantie te verbeteren **tov** peroraal cinacalcet en het aantal pillen te verminderen.

7. Calcimimetica

AMG 416 en cinacalcet: gelijkaardige kenmerken, verschillende structuur en wijze van toediening



Walter S, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;346:229–240

Mimpara® (cinacalcet) prescribing information, Amgen.

Goodman WG. *Adv Ren Replace Ther*. 2002;9:200-208.

Goodman WG, et al. *Kidney Int*. 2008;74:276-288.

Silver J, et al. *Kidney Int*. 2009;75:898-905.

Moallem E, et al. *J Biol Chem*. 1998;273:5253-5259.

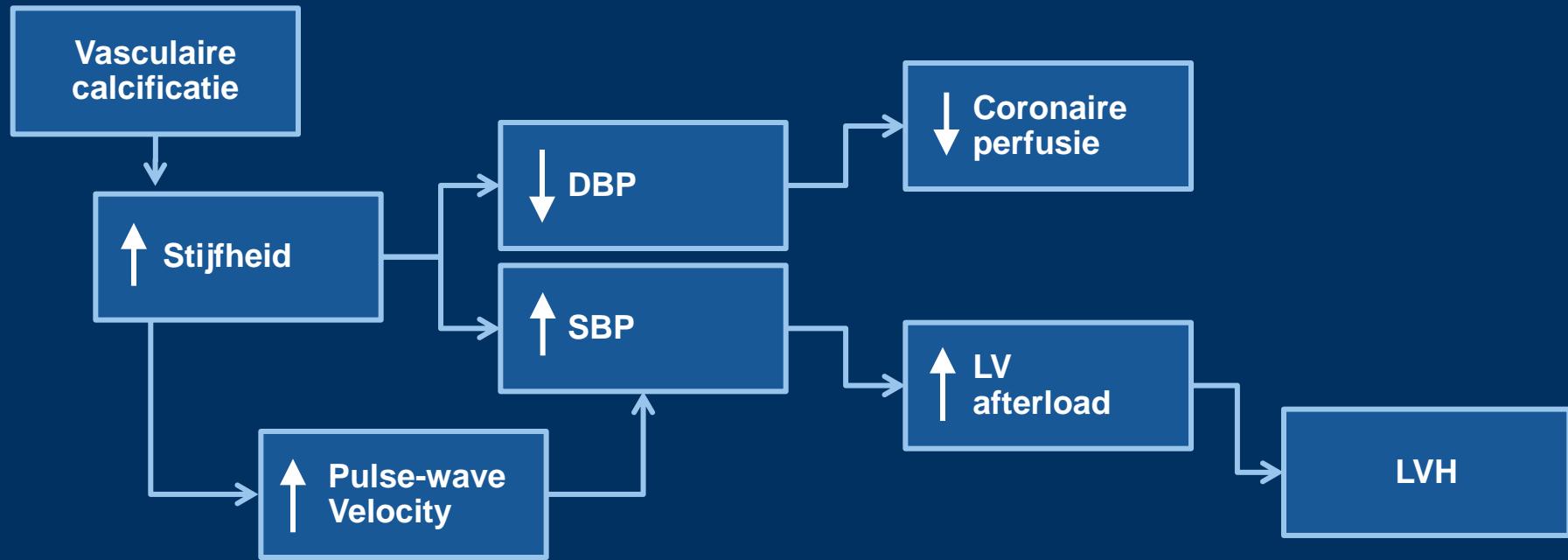
Brown EM. *Rev Endocr Metab Disord*. 2000;1:307-315.

IV = intravenous; CaSR = calcium-sensing receptor; PTH = parathyroid hormone.

Interventies om gestoord mineraal metabolisme bij CKD te controleren

Interventie	Parameters aangetast				RCT evidentie op MACE
	P	PTH	Ca	Vit D	
Dieet	↓				geen
Aanpassing dialyse	↓		↑		iets (HEMO)
Fosfaat binders (Ca-based)	↓		↑		geen
Fosfaat binders (niet Ca-based)	↓				
- sevelamer					iets (DCOR)
- Al, Mg, La					geen
Vitamine D supplementen	↑	↓	↑	↑	geen
Parathyroidectomie	↓	↓	↓		geen
Calcimimetica	↓	↓	↓		iets (EVOLVE)

Vasculaire calcificaties en stoornissen in het mineraalmetabolisme zijn geassocieerd met de ontwikkeling van LVH



- LVH is geassocieerd met de ontwikkeling van arrhythmieën, plotse dood, hartfalen en ischemisch hartlijden

Gevolgen van secundaire HPT en CKD-MBD

Bot en Mineralen

- Labo afwijkingen
- Fracturen
- Parathyroidectomie

Cardiovasculair

- Cardiovasculaire calcificatie en Li ventrikelhypertrofie
- Cardiovasculaire hospitalisatie en mortaliteit

Patiënten in dialyse hebben een hoge prevalentie van cardiovasculair lijden

