

VERSTORINGEN VAN DE CALCIUM-FOSFAATHUISHOUDING BIJ DIALYSEPATIËNTEN IN NEDERLAND



NOORDZIJ Marlies

*klinisch epidemioloog, Afdeling Klinische Informatiekunde,
Academisch Medisch Centrum / Universiteit van Amsterdam*

BOESCHOTEN Els

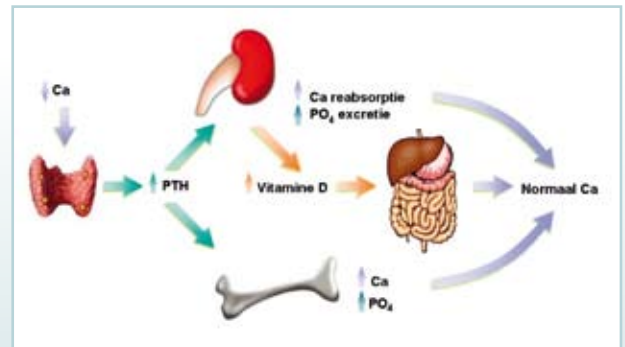
nefroloog / directeur, Hans Mak Instituut.

Verstoringen in de calcium-fosfaathuishouding zijn bij patiënten met terminaal nierfalen een groot probleem. Zij zijn de oorzaak van renale botziekten, zoals renale osteodystrofie, en spelen een rol bij de sterk verhoogde kans op sterfte aan hart- en vaatziekten in deze patiëntengroep. Goed onderbouwde richtlijnen zijn voor het verbeteren van de behandeling van groot belang. Daarom werd enkele jaren geleden in de Verenigde Staten een richtlijn opgesteld om de calcium-fosfaathuishouding onder controle te houden. Ons doel was om deze Amerikaanse richtlijn te evalueren in dialysepatiënten in Nederland en om deze richtlijn mogelijk te verfijnen. Onze database, opgebouwd uit gegevens uit NECOSAD, bleek hiervoor een ideale bron te zijn. Zo kwam het CaPhos project tot stand.

Verstoringen van de calcium-fosfaathuishouding

Gezonde nieren zorgen voor de omzetting van inactief vitamine D in actief vitamine D (calcitriol) door middel van 1,25 dihydroxy-cholecalciferol, dat door de nieren wordt geproduceerd. Wanneer de nierfunctie is verminderd neemt de productie van 1,25 dihydroxy-cholecalciferol af. Deze verminderde vitamine D productie leidt direct tot hypocalciëmie doordat er minder calcium geabsorbeerd wordt vanuit de voeding in de darm. Daarnaast neemt de renale klaring van fosfaat af wanneer de nierfunctie afneemt. Hierdoor stijgen de fosfaatconcentraties. Deze fosfaatretentie leidt ook tot hypocalciëmie doordat calcium gebonden wordt aan fosfaat. Dit complex van calcium en fosfaat wordt het calcium-fosfaat (Ca x P) product genoemd. Hypocalciëmie leidt op haar beurt tot

een toegenomen productie van het bij schildklierhormoon (parathyreoïd hormoon, PTH) door de bij schildklieren. Dit wordt secundaire hyperparathyreoïdie genoemd. Al deze verstoringen van de calcium-fosfaathuishouding komen veel voor bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI).¹



Figuur 1 De calcium-fosfaathuishouding bij gezonde personen

Medicatie

Om hyperfosfatemie te behandelen en te voorkomen worden meestal een eiwitbeperkt dieet en fosfaatbindende medicatie voorgeschreven. In de eerste vorm van fosfaatbinders die werden gebruikt was aluminium de werkzame component. Aluminium is een zeer goede fosfaatbinder, maar een groot nadeel is dat er stapeling van aluminium plaats kan vinden, wat kan leiden tot botafwijkingen en encefalopathie. Ook fosfaatbinders op basis van calcium zijn erg effectief, maar deze zorgen voor een aanzienlijke verhoging van de calciuminname, wat kan leiden tot hypercalciëmie. Tot slot bestaat er een nieuwere categorie fosfaatbinders die vrij zijn van zowel aluminium als calcium.

Tot deze groep behoren sevelamer hydrochloride en lanthaan carbonaat. Daarnaast wordt vaak vitamine D voorgeschreven om secundaire hyperparathyreoïdie tegen te gaan. Een nadelig effect van vitamine D is dat het een verhoging van calcium- en fosfaatconcentraties veroorzaakt.

Richtlijnen

Hart- en vaatziekten vormen de meest voorkomende doodsoorzaak onder patiënten met terminaal nierfalen. Ongeveer 50% van de patiënten overlijdt aan hart- en vaatziekten en de prevalentie van deze ziekten is veel hoger dan in de algemene bevolking.² Traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals een hoge leeftijd, hypertensie en roken kunnen deze hoge prevalentie slechts gedeeltelijk verklaren. Behalve nieuwe risicofactoren waaronder (chronische) ontsteking, zouden ook verstoringen van de calcium-fosfaathuishouding invloed kunnen hebben dit fenomeen. Vanaf 1998 verschenen er enkele publicaties die aantoonde dat hyperfosfatemie en hypercalciemie mogelijk een rol spelen bij de hoge sterfte onder patiënten met terminale nierinsufficiëntie.³ Daarom publiceerde de Amerikaanse *Kidney Diseases Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* in 2003 een richtlijn voor de bot- en mineraalstofwisseling bij CNI.⁴ In deze richtlijn adviseren zij een strikte regulatie van calcium, fosfaat, Ca x P product en intact PTH (iPTH) concentraties in het bloed. Tabel 1 geeft een overzicht van de aanbevelingen uit de K/DOQI richtlijn in mg/dl, de eenheid die in de Verenigde Staten wordt gebruikt, en na omrekening naar mmol/l, de eenheid die in Nederland gebruikelijk is.

	Eenheid K/DOQI	Eenheid in Nederland
Calcium	8.4 - 9.5 mg/dl	2.10 - 2.37 mmol/l
Fosfaat	3.5 - 5.5 mg/dl	1.13 - 1.78 mmol/l
Ca x P product	< 55 mg ² /dl ²	< 4.4 mmol ² /l ²
iPTH	150 - 300 pg/ml	15.8 - 31.6 pmol/l

Tabel 1 Aanbevelingen in de K/DOQI richtlijn voor de bot- en mineraalstofwisseling

Het CaPhos project

De richtlijn van K/DOQI was gebaseerd op enkele grote onderzoeken bij hemodialyse (HD) patiënten in de Verenigde Staten. De kenmerken van de dialysepatiënten die aan deze onderzoeken deelnamen bleken echter aanzienlijk te verschillen van die van dialysepatiënten in Nederland. In Nederland werd bijvoorbeeld een veel groter deel van de patiënten behandeld met peritoneale dialyse (PD). Het was daarom niet zeker of de

Amerikaanse richtlijn ook geschikt zou zijn voor toepassing bij dialysepatiënten in Nederland. Daarnaast werd alleen beschreven welke invloed verstoringen in de calcium-fosfaathuishouding hadden op (cardiovasculaire) mortaliteit en morbiditeit, terwijl de invloed op andere uitkomsten, zoals ziekenhuisopname of kwaliteit van leven, onbekend bleef. Deze vragen, en het feit dat deze verstoringen potentieel te behandelen zijn, waren het uitgangspunt voor het CaPhos project. Het doel van dit onderzoek was het evalueren van de effecten van verstoringen in de calcium-fosfaathuishouding op belangrijke klinische uitkomsten bij dialysepatiënten in Nederland.

NECOSAD

Ondanks de toegenomen kennis en verbeterde technieken is de levensverwachting van dialysepatiënten nog altijd gering. De sterfte onder dialysepatiënten was 17% in 2005, terwijl deze 18% was in 1990.⁵ Deze hoge sterftcijfers waren in 1997 de reden om te starten met de Nederlandse Coöperatieve Studie naar de Adequaatheid van Dialysebehandeling (NECOSAD), een groot prospectief cohortonderzoek onder patiënten met terminale nierinsufficiëntie in Nederland. De doelstellingen van NECOSAD waren om de kwaliteit en adequaatheid van dialysebehandeling in Nederland te monitoren, om "evidence" te leveren voor het ontwikkelen en testen van richtlijnen en om de effecten van cardiovasculaire risicofactoren te bestuderen. In NECOSAD werden patiënten gevolgd vanaf de start van dialysebehandeling tot niertransplantatie of overlijden. In een groot deel (80%) van alle dialysecentra in Nederland werden alle nieuwe patiënten met terminaal nierfalen gevraagd om deel te nemen aan het onderzoek. Tussen 1997 en 2007 werden ruim 2000 patiënten geïnccludeerd en van al deze patiënten werden demografische, medische en biochemische gegevens verzameld, evenals gegevens over de kwaliteit van leven. Dataverzameling vond plaats op het moment van starten van dialyse, 3 en 6 maanden na de start van dialyse en daarna elke 6 maanden. Op 31 december 2007 is NECOSAD afgesloten, na 10 jaar follow-up. Patiëntgegevens uit het NECOSAD cohort vormden de basis voor de studies die wij uitvoerden.

Kenmerken van de deelnemende patiënten zijn samengevat in tabel 2.

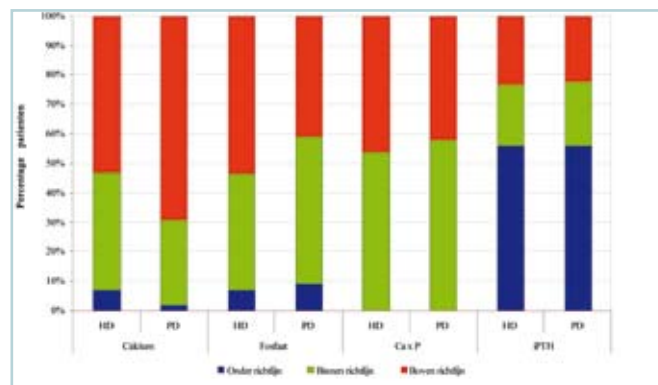
	HD (n=1043)	PD (n=586)
Leeftijd (jaar)*	63	52
Geslacht (% man)*	58	66
Primaire nierziekte (%)*		
Diabetes Mellitus	16	16
Glomerulonefritis	11	20
Renaal vasculair lijden	21	12
Comorbiditeit (%)*		
Laag	39	59
Gemiddeld	50	34
Hoog	11	7
Restnierfunctie (rGFR, ml/min)*	3.46	4.28
Albumine (g/l)	36.0	36.3
Voedingstoestand (% ondervoed)*	33.3	18.1
BMI (kg/m ²)	24.7	24.7
Gecorrigeerd calcium (mmol/l)*	2.41	2.50
Fosfaat (mmol/l)*	1.87	1.73
Ca x P product (mmol ² /l ²)*	4.45	4.30
iPTH (pmol/l)	23.2	21.9
Fosfaat binders (% ja)	90	91

Tabel 2 Patiëntkenmerken 3 maanden na de start van dialyse (n=1629)

* Statistisch significant verschil tussen HD- en PD-patiënten

Voldoen aan de richtlijn

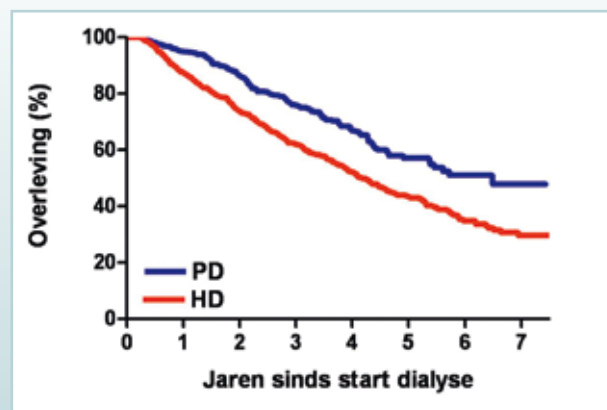
We zijn begonnen met uit te zoeken in hoeverre de behandeling van dialysepatiënten in Nederland voldoet aan de aanbevelingen in de Amerikaanse K/DOQI richtlijn. Drie maanden na de start van de dialysebehandeling bleek de meerderheid van de patiënten te hoge calcium- en fosfaatconcentraties in het plasma te hebben. De richtlijn voor het Ca x P product werd overschreden bij bijna de helft van de patiënten en ongeveer 55% van de patiënten had lagere plasma iPTH-concentraties dan aanbevolen. In figuur 2 zijn de percentages HD- en PD-patiënten die aan de richtlijn voldeden weergegeven. Slechts bij 5% van de patiënten was voldaan aan alle vier de richtlijnen tegelijkertijd. Dit lage percentage observeerden we niet alleen kort na de start van de therapie, maar ook gedurende de daaropvolgende vijf jaar van dialysebehandeling.⁶



Figuur 2 Percentages HD- en PD-patiënten met plasmaconcentraties onder, binnen en boven de concentraties aanbevolen in de K/DOQI richtlijn

Sterfte

In totaal overleden 444 van de 1043 HD-patiënten (43%) en 146 van de 586 PD-patiënten (25%) tijdens deze studie. In figuur 3 staan de overlevingscurven voor HD- en PD-patiënten uit de NECOSAD studie gepresenteerd. De maximale follow-up tijd in deze figuur was 7,5 jaar (1997 tot 2005). Verder is in de figuur te zien dat na 2 jaar dialysebehandeling nog 74% van de HD-patiënten en nog 86% van de PD-patiënten in leven was.



Figuur 3 Overlevingscurven voor HD- en PD-patiënten

Vervolgens bepaalden we de associaties tussen verstoringen in de calcium-fosfaathuishouding en sterfte. We vonden dat fosfaatconcentraties hoger dan de K/DOQI aanbeveling, geassocieerd waren met een anderhalf keer hoger sterfterisico, vergeleken met patiënten die aan de richtlijn voldeden. Dit verhoogde sterfterisico was aanwezig bij zowel HD- als PD-patiënten. Het risico om te overlijden was tevens 50% hoger onder HD- en PD-patiënten met een Ca x P product hoger dan

4,4 mmol²/l² in vergelijking met patiënten met een Ca x P product onder deze grens.⁶

Hart- en vaatziekten

Als volgende stap onderzochten we de verbanden tussen de calcium-fosfaathuishouding en het risico van cardiovasculaire sterfte en ziekenhuisopnames. Ongeveer 40% van alle ziekenhuisopnames bleek gerelateerd te zijn aan hart- en vaatziekten. Bij HD-patiënten met een calciumconcentratie boven 2,4 mmol/l was de kans op een ziekenhuisopname gerelateerd aan hart- en vaatziekten 40% hoger dan bij HD-patiënten met een calciumconcentratie binnen de richtlijn.⁷

Net als in andere, internationale onderzoeken overleed in deze groep dialysepatiënten uit Nederland ongeveer de helft aan hart- en vaatziekten; in de HD-groep overleed 46% aan deze aandoeningen en in de PD-groep was dit 52%. In tabel 4 staan de doodsoorzaken onder HD- en PD-patiënten weergegeven.

Doodsoorzaak	HD (n=444)	PD (n=146)
Hart- en vaatziekten	45%	52%
Hartischeemie of -infarct	10%	8%
Hyperkaliëmie	1%	1%
Hartfalen	7%	8%
Hartstilstand	9%	12%
Overvulling	1%	-
Cerebrovasculair accident (CVA)	5%	6%
Bloeding uit gescheurd aneurysma	1%	-
Mesenteriaal infarct	2%	1%
Doodsoorzaak niet zeker / niet bepaald	9%	16%
Andere oorzaken		
Infectie ^a	13%	13%
Maligniteit ^b	8%	10%
Patiënt weigert verdere behandeling	13%	9%
Therapie gestopt om andere redenen	10%	5%
Overig	11%	11%
Total	100%	100%

Tabel 3 Doodsoorzaken onder HD- en PD-patiënten

^a Infecties: sepsis, longontsteking, peritonitis, pancreatitis en overige infecties

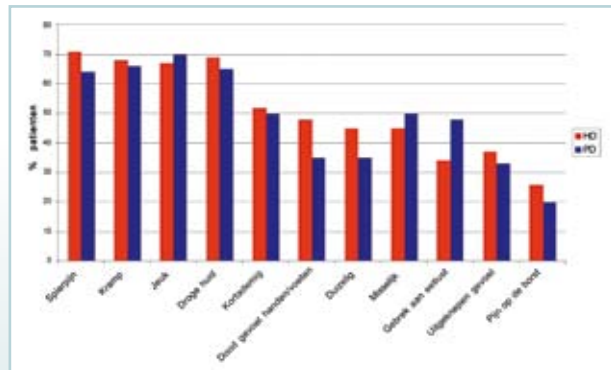
^b Maligniteiten: inclusief maligniteiten mogelijk veroorzaakt door immunosuppressiva

We vonden dat HD-patiënten met plasmafosfaat- en Ca x P productconcentraties hoger dan de K/DOQI grenzen, een ongeveer anderhalf keer

hogere kans hadden om te overlijden aan hart- en vaatziekten, dan patiënten die voldeden aan de aanbevelingen. Onder PD-patiënten was bij patiënten met te hoge fosfaat- en Ca x P productconcentraties het cardiovasculaire sterfterisico zelfs meer dan twee keer hoger.⁷

Spier- en huidklachten

Niet alleen sterfte en ziekenhuisopnames maar ook de lichamelijke klachten die een patiënt ervaart, vormen een belangrijke uitkomstmaat van de dialysebehandeling. Daarom onderzochten we de effecten van verstoorde calcium-, fosfaat-, Ca x P product- en iPTH-concentraties op het risico van spier- en huidklachten. In figuur 4 is te zien dat deze klachten zeer veel voorkomen: drie maanden na de aanvang van dialyse gaf tenminste 65% van de patiënten aan enige mate van spierpijn, kramp, jeuk en een droge huid te hebben.



Figuur 4 Percentages HD- en PD-patiënten met verschillende klachten, 3 maanden na de start van dialyse

Onze resultaten toonden aan dat verstoringen in de calcium-fosfaathuishouding niet alleen samen gaan met een hogere mortaliteit en morbiditeit, maar ook met meer spier- en huidklachten. Zo vonden we dat het risico van jeuk toegenomen was bij patiënten met sterk verhoogde calcium-, fosfaat- en Ca x P productconcentraties. Patiënten met hypercalciëmie hadden daarnaast statistisch significant vaker een droge huid. Verder was hyperfosfatemie geassocieerd met meer spierpijn, terwijl iPTH-concentraties lager dan de aanbevolen waarden samengingen met minder krampen.⁸

Daling van de restnierfunctie

Eén van de primaire doelstellingen voor nefrologen is het behouden van de resterende nier-

functie van patiënten met CNI. Ook na de start van de dialysebehandeling blijft het behouden van de restnierfunctie van groot belang, omdat dit bijdraagt aan de gezondheidstoestand en het welzijn van de dialysepatiënt. Bovendien is verlies van nierfunctie bij deze patiënten geassocieerd met een hogere sterfte. We bestudeerden daarom de associaties van verstoringen in de calcium-fosfaathuishouding met verlies van restnierfunctie bij HD- en PD-patiënten die drie maanden na de start van dialyse nog resterende nierfunctie hadden.

We vonden dat zowel HD- als PD-patiënten met de hoogste fosfaat- en Ca x P product concentraties de laagste glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) hadden. Tijdens het onderzoek verloor 15% van de HD- en 12% van de PD-patiënten hun nierfunctie. We vonden geen significante associaties tussen de calcium-fosfaathuishouding en het risico om de nierfunctie volledig te verliezen onder dialysepatiënten.

Deze bevinding is opmerkelijk, omdat in een recent onderzoek onder predialysepatiënten uit de PREPARE (Pre-dialysis Patient Records) studie wel werd gevonden dat een te hoog fosfaat geassocieerd is met een snellere daling van de restnierfunctie.⁹ Uit dit onderzoek bleek dat verstoringen van de calcium-fosfaathuishouding al in het stadium voor de start van dialyse geassocieerd zijn met een hogere sterfte en een snellere daling van resterende nierfunctie. Het is dan ook van belang om de calcium-fosfaathuishouding al voor de start van dialyse goed te controleren.

Aortacalcificaties

Er wordt verondersteld dat de associatie van verstoringen in de calcium-fosfaathuishouding met (cardiovasculaire) sterfte verklaard kan worden door de vorming van vasculaire calcificaties. Deze kalkachtige afzettingen kunnen zich voordoen in het hart, de bloedvaten, in en rond gewrichten en organen, en kunnen leiden tot ernstige hartafwijkingen, doordat ze de doorbloeding blokkeren. Voorgaande onderzoeken hebben aangetoond dat simpele beeldvormende technieken nuttig kunnen zijn bij het opsporen van deze calcificaties bij dialysepatiënten. Daarom bestudeerden wij de associaties tussen de calcium-fosfaathuishouding en de toename van vasculaire calcificaties op basis van jaarlijkse

thoraxfoto's. Van een subgroep van 384 dialysepatiënten uit het NECOSAD cohort werden thoraxfoto's beoordeeld op de aanwezigheid van calcificaties in de aortaboog. Calcificatie van de aortaboog bleek veel voor te komen onder deze patiënten: rond de start van dialyse hadden 96 patiënten (25%) ernstige calcificaties en 205 patiënten (53%) hadden matige calcificaties. Van 237 van de 288 patiënten met geen of matige calcificaties, waren meerdere foto's beschikbaar. Bij 30% van deze patiënten was een toename van de calcificaties zichtbaar tijdens de dialysebehandeling. Hypercalciëmie en hyperparathyroïdie waren significant geassocieerd met toename van de calcificaties. Bovendien was een toename van de calcificaties geassocieerd met meer algemene en cardiovasculaire sterfte.

Juiste richtlijn?

Tot slot vroegen we ons af of de exacte aanbevelingen in de huidige K/DOQI richtlijn wel juist zijn gekozen. Daarom hebben we de afkappunten uit deze richtlijn onder de loep genomen. We vonden dat het sterfterisico al begon toe te nemen vanaf een relatief lage fosfaatspiegel van 1,5 mmol/l. Dat is dus lager dan de 1,78 mmol/l die de richtlijn adviseert. We concludeerden dat een laagnormale calciumspiegel in combinatie met een laagnormale fosfaatspiegel geassocieerd was met de laagste sterfte en dat een lagere fosfaatspiegel aanbeveling verdient.¹⁰

Aanbevelingen voor de klinische praktijk

Op basis van de resultaten van het hierboven beschreven onderzoek, kunnen we enkele aanbevelingen doen. Deze aanbevelingen kunnen worden toegepast in de dagelijkse klinische praktijk om een optimalere behandeling te bereiken.

- Ten eerste is het belangrijk om de calcium-fosfaathuishouding al tijdens het predialysestadium te volgen en onder controle te houden.
- Daarnaast adviseren we om de geldende richtlijnen voor calcium, Ca x P product en iPTH toe te passen, zowel bij HD- als bij PD-patiënten.
- De huidige bovengrens voor fosfaat van 5,5 mg/dl (1,78 mmol/l) lijkt echter nog wat aan de hoge kant te zijn om een bovenmatig sterfterisico te vermijden.

Het is daarom aan te bevelen om te streven naar een lagere fosfaatconcentratie, bij voorkeur 1,5 mmol/l.

- Om dergelijke lage fosfaatconcentratie te bereiken, is een optimaal behandelingsregime, gecombineerd met goede voorlichting en maatregelen om de therapietrouw van de patiënt te verbeteren, noodzakelijk.

Samenvatting

Het onderzoek beschreven in dit artikel laat zien dat verstoringen van de calcium-fosfaathuishouding veel voorkomen bij dialysepatiënten in Nederland en dat bij slechts een klein deel van hen voldaan is aan de aanbevelingen uit de Amerikaanse K/DOQI richtlijn. Wij hebben aangetoond dat deze stoornissen vaker leiden tot negatieve uitkomsten op de korte termijn (ziekenhuisopnames en spier- en huidklachten), en op de lange termijn (sterfte). Onze resultaten ondersteunen dan ook een strikte controle en regulatie van de calcium-fosfaathuishouding bij dialysepatiënten.

Dit onderzoek is uitgevoerd in samenwerking met:

- Dr. J.C. Korevaar, AMC, Afdeling Klinische Epidemiologie, Biostatistiek en Bioinformatica
- Dr. F.W. Dekker, LUMC, Afdeling Klinische Epidemiologie
- Prof. dr. R.T. Krediet, AMC, Afdeling Nefrologie
- Dr. W.J. Bos, St. Antonius Ziekenhuis, Afdeling Interne Geneeskunde

Wij zijn veel dank verschuldigd aan alle patiënten die aan NECOSAD hebben meegewerkt, evenals alle leden van de NECOSAD studiegroep en de verpleegkundigen en nefrologen uit de deelnemende centra. Tevens bedanken wij de onderzoeksverpleegkundigen en datamanagers van het Hans Mak Instituut voor de dataverzameling en het datamanagement.

Correspondentieadres:

Dr. ir. M. Noordzij
AMC, Afdeling Klinische Informatiekunde,
Postbus 22660 -
1100 DD Amsterdam
Tel: 020 - 5667873
E-mail: m.noordzij@amc.uva.nl

Literatuur

1. Woittiez A.J.J., Luik P.T. Regulatie en stoornissen van calcium-, fosfaat- en magnesiumhuishouding. In: Jong de P.E., Koomans H.A., Weening J.J., eds. Klinische Nefrologie. Elsevier gezondheidszorg, Maarssen: 2005; 165-176
2. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S-112S119
3. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607-617
4. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J kidney Dis* 2004; 42: S1-S202
5. RENINE. Registratie Nierfunctievervanging Nederland. Statistisch verslag 2006-2007;
6. Noordzij M., Korevaar J.C., Boeschoten E.W., Dekker F.W., Bos W.J., Krediet R.T. The K/DOQI guideline for bone metabolism and disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 925-932
7. Noordzij M., Korevaar J.C., Bos W.J. et al. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk: peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2513-2520
8. Noordzij M., Boeschoten E.W., Bos W.J. et al. Disturbed mineral metabolism is associated with muscle and skin complaints in a prospective cohort of dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2944-2949
9. Voormolen N., Noordzij M., Grootendorst D.C. et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;
10. Noordzij M., Korevaar J.C., Dekker F.W. et al. Mineral metabolism and mortality in dialysis patients: a reassessment of the K/DOQI guideline. *Blood Purif* 2008; 26: 231-237

ziekenhuishygiënist is de centrale figuur die zulke screenings moet organiseren en superviseren. Strikte vertrouwelijkheid met betrekking tot de resultaten moet gewaarborgd worden.