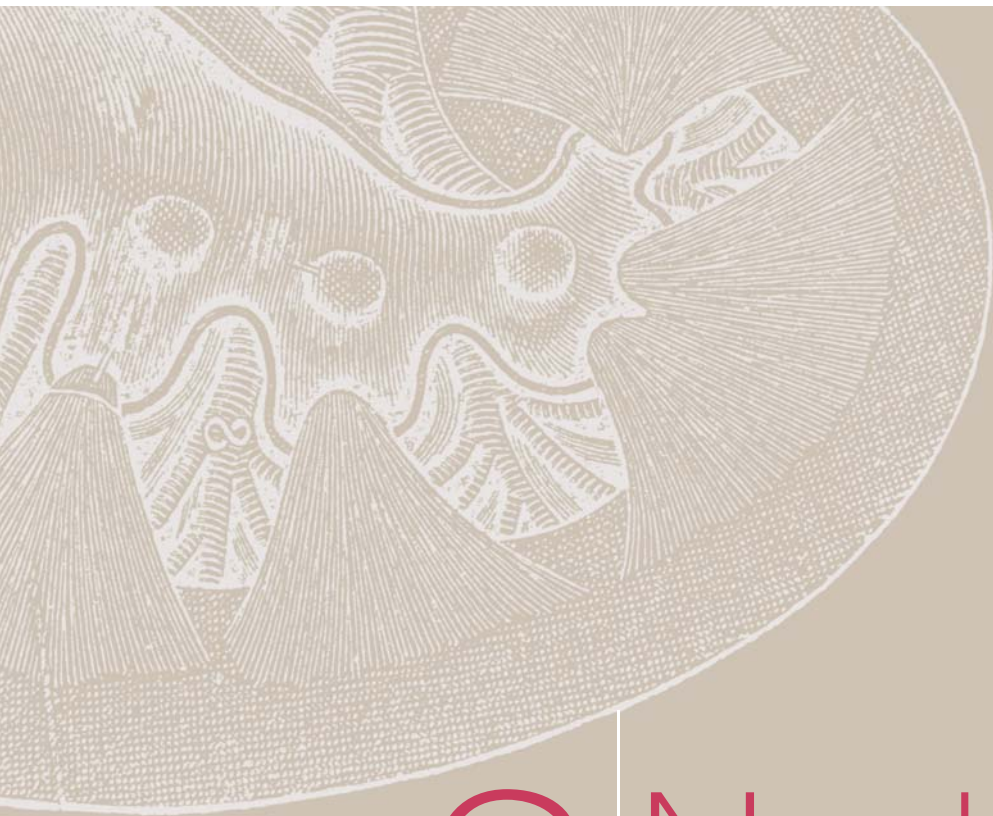




3

augustus 2010

Nephrology

up-date

from science to clinical practice

in dit nummer

De KDIGO richtlijn voor de behandeling van CKD-mineral and bone disease

*M. Vervloet, Internist-nefroloog VU medisch centrum,
afdeling nefrologie, De Boelelaan 1117, 1081 HV Amsterdam*

Editor

Dr. Y. M. J. Sijpkens, Internist-nefroloog
Bronovo ziekenhuis, Bronovolaan 5, 2597 AX Den Haag



Deze service is mogelijk gemaakt door





Inleiding

Chronische nierschade gaat gepaard met veel complicaties. Renale osteodystrofie is een botandoening waarvan al decennia het idee bestaat dat een tekort aan actief vitamine D en calcium en onvoldoende fosfaatuitscheiding een primaire rol spelen in de pathogenese. De fysiologische reactie daarop is toegenomen productie en secretie van het parathormoon, waardoor een verhoogde botomzet ontstaat. Door nierinsufficiëntie, een positieve calciumbalans en overdosering van actief vitamine D met onderdrukking van het PTH kan de botomzet ook verlaagd zijn. In de loop der jaren is duidelijk geworden dat deze laboratorium- en botafwijkingen bijdragen aan een gestoorde botbuffering en het ontstaan van calcificaties in het arteriële vaatstelsel en daarmee cardiovasculaire complicaties. Om deze reden is een tijdige, optimale behandeling van deze complicatie van groot belang.

Recent werd de Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) richtlijn gepubliceerd voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met Chronic Kidney Disease betreffende Mineral and Bone Disease (CKD-MBD) (Kidney Int 2009, supplement 113). Deze richtlijn is inmiddels in een groot aantal landen geadopteerd, en ook door de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN) overgenomen, voorzien van commentaar. De KDIGO-werkgroep is grondig te werk gegaan en gradeert de mate van bewijs (evidence) en formuleert het advies volgens tabellen 1 en 2.

Evidence based

In de dagelijkse praktijk worden veel beslissingen genomen zonder onderbouwing met level 1 bewijs. Het medisch handelen wordt dan logischerwijze gebaseerd op pathofysiologische concepten, kosten van diagnostiek en therapie, belasting voor de patiënt en gewoontes. De KDIGO-richtlijn verschaft kennis en geeft

het zo laag mogelijk krijgen van het HbA1c-gehalte bij type 2 diabetes mellitus. De winst van dergelijke studies is dat zij een mogelijkheid bieden om onnodige patiëntenbelasting, en soms risico³, te voorkomen. Daarnaast levert het mogelijkheden op tot kostenreductie. Tenslotte leiden dergelijke studies ertoe dat nog niet weerlegde theorieën met meer achterdocht kunnen, en misschien wel moeten worden beschouwd. De gebruikte definitie voor evidence die KDIGO hanteert, is dat er een deugdelijke onderzoeksmethode moet zijn gebruikt die aantoont dat een interventie heeft geleid tot een voor de patiënt merkbaar voordeel (klinische eindpunten). Studies met als eindpunt veranderingen in bloedwaarden, een histologisch beeld of functie-testen - ook al wordt vermoed dat die in het causale pad naar klinische eindpunten liggen - bereiken derhalve nooit level 1-bewijs. In dit overzicht wordt niet de volledige KDIGO-richtlijn besproken, zoals te vinden op www.nefro.nl. De nadruk ligt op opvallende veranderingen ten opzichte van de eerdere KDOQI-richtlijnen en aspecten die

van belang kunnen zijn bij de dagelijkse patiëntenzorg. In KDIGO staan ook verschillende suggesties die betrekking hebben op de kindernefrologie. Deze verschillen op enkele punten van de richtlijn voor volwassenen. In het algemeen zijn de aanbevelingen voor kinderen te beschouwen als strenger, maar meestal berustend op minder bewijs. Daar waar in KDIGO een verschil bestaat tussen kinderen en volwassenen staat dat niet in deze tekst vermeld, maar wel in de samenvatting van de richtlijn zoals op www.nefro.nl.

Van K/DOQI naar KDIGO

In de afgelopen jaren waren de K/DOQI-richtlijnen (Am J Kidney Dis 2003, supplement 3) voor de behandeling van CKD-MBD leidend, ook in Nederland. Het is nuttig om stil te staan bij de vraag waarom deze "oude" richtlijn niet meer zou volstaan. In de praktijk was de K/DOQI-richtlijn sterk gebaseerd op streefwaarden voor PTH, calcium en fosfaat, die ook als kwaliteitsparameters

duidelijk het verschil aan tussen evidence en concepten. De recente literatuur kent vele voorbeelden van goede studies, die "onwankelbare" concepten hebben weerlegt, zoals het verlagen van homocysteïne^{1,2}, de anemie-behandeling³ bij CKD-patiënten met diabetes, cholesterolverlaging bij dialyse-patiënten⁴, en

Tabel 1: Nomenclatuur en beschrijving voor classificatie van aanbevelingen voor richtlijnen

Graad	Implicaties		
	Patiënten	Artsen	Beleid
Niveau 1 'Wij bevelen aan'	De meeste mensen zouden in uw geval de aanbevolen aanpak willen, en slechts enkelen niet.	De meeste patiënten zouden de aanbevolen aanpak moeten krijgen.	De aanbeveling kan worden aangenomen als beleid in de meeste gevallen.
Niveau 2 'Wij stellen voor'	De meerderheid van de mensen zou in uw geval de aanbevolen aanpak willen, maar velen niet.	Verschillende keuzen zullen toereikend zijn voor verschillende patiënten. Elke patiënt heeft hulp nodig om een beslissing te nemen voor een behandeling die in overeenstemming is met haar/zijn waarden en voorkeuren.	De aanbeveling heeft waarschijnlijk discussie en overleg met belanghebbenden nodig voordat het beleid kan worden bepaald.

omarmd zijn. Daarom wordt eerst ingegaan op de afzonderlijke bepalingen PTH, calcium en fosfaat.

PTH

De K/DOQI target range voor het PTH in CKD stadium V is 15,9 tot 31,8 pmol/l. De rationale om het PTH binnen de perken te houden is de waarde van PTH als voorspeller voor de mate van botomzet met de suggestie dat de botomzet in de normale range normaal is, waarbij niet zelden een Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) als gouden standaard werd gebruikt voor het bestaan van een afwijkende botomzet. Inmiddels is duidelijk dat de DEXA informatie kan geven over botvolume, alleen bij slechts gering gestoorde nierfunctie (zie verder). De meeste studies gebruikten de Nichols assay (Allegro®) voor de bepaling van het PTH. Inmiddels is duidelijk dat hiermee grote problemen ontstaan. Ten eerste is de Nichols assay niet meer beschikbaar, zijn er veel verschillende assays in gebruik voor de bepaling, en geven deze assays soms zeer verschillende uitslagen^{5,6}. Voorts tonen recente

studies een hooguit matige correlatie tussen het PTH en fracturen⁷⁻⁹, of bothistologie¹⁰. De relatie tussen de hoogte van het PTH en mortaliteit berust uitsluitend op associaties, en bovendien vinden verschillende studies andere waarden voor PTH waarboven of waaronder de associatie met mortaliteit significant is^{7,11,12}.

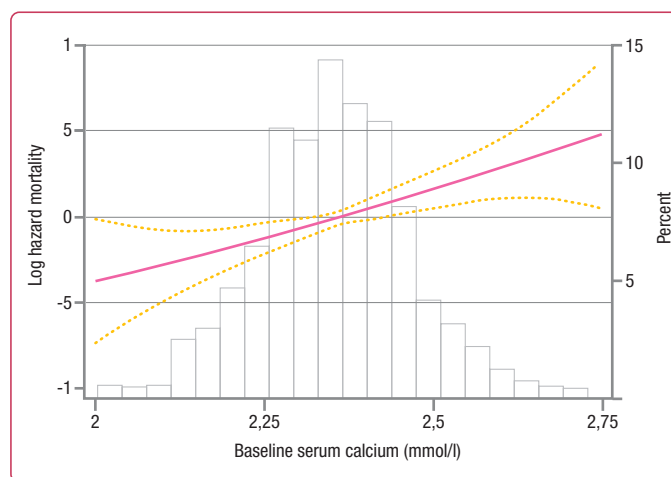
Calcium

In de K/DOQI-richtlijn is de target-range voor het calcium (gecorrigeerd voor het albumine) 2,1-2,37 mmol/l. Hoewel ook daar staat aangegeven dat dit slechts berust op opinie, zijn vermoedelijk veel klinische beslissingen door deze target-range beïnvloed geweest. Voor een belangrijk deel berust deze bovengrens voor het calcium op de invloed die het heeft op het calcium-fosfaat product als risicofactor voor mortaliteit^{7,13}. Bovendien was deze studie cross-sectioneel, en daarmee totaal anders dan de dagelijkse praktijk, waar beslissingen worden gebaseerd op de actuele en niet de baseline waarde. Een recente studie toont de complexe relatie tussen het serum calcium en mortaliteit bij patiënten

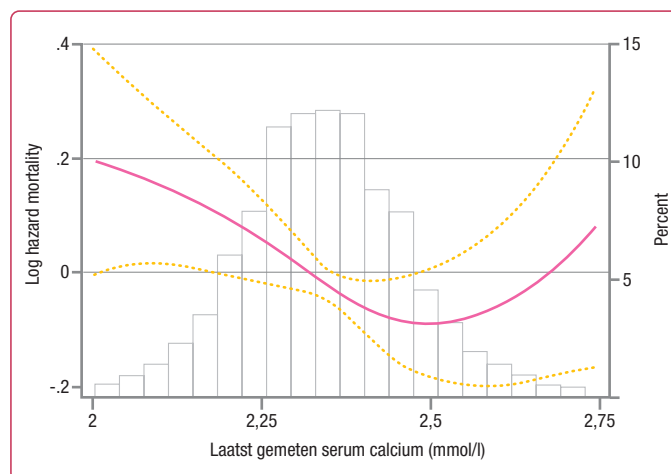
met chronisch nierfalen¹⁴. *Figuur 1* laat de relatie zien tussen mortaliteit en de eerst gemeten calcium-waarde in deze populatie. Heel anders blijkt de relatie tussen de laatst gemeten calcium-waarde en mortaliteit, zoals blijkt uit *figuur 2*. Sinds de K/DOQI zijn enkele grote epidemiologische studies verschenen, die doorgaans pas een significant verhoogd risico vonden voor calciumwaarden boven de normaal-waarde van circa 2,55 mmol/l of nog

hog^{11,12,15}. Anders dan geassocieerd aan een enkele beginwaarde, kan de mortaliteit ook in relatie gebracht met de soort gemiddelde calcium-waarde over de gehele observatie-periode¹², en dan blijkt de relatie zoals weergegeven in *figuur 3*. Dit benadert waarschijnlijk het beste de dagelijkse praktijk. Deze gegevens tonen dat pas bij calciumwaarden boven de 10,5 mg/dl (2,62 mmol/l) er sprake is van een verhoogd risico van overlijden.

Figuur 1: Associatie tussen baseline calcium-waarde in predialyse patiënten en kans op overlijden¹⁴



Figuur 2: Associatie tussen laatst gemeten calcium-waarde in predialyse patiënten en kans op overlijden¹⁴



Tabel 2: Rangschikking van overall kwaliteit van bewijs

Graad van bewijs	Kwaliteit	Mening
A	Hoog	We zijn ervan overtuigd dat het ware effect dicht bij het geschatte effect ligt.
B	Matig	Het ware effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect, maar kan er substantieel van afwijken.
C	Laag	Het ware effect kan substantieel verschillen van het geschatte effect.
D	Ze ^{er} laag	Het geschatte effect is zeer onzeker, en ligt vaak ver van de waarheid.



Fosfaat

Voor stadium 5 CKD adviseerde K/DOQI een target range voor fosfaat van 1,13-1,78 mmol/l. In de dagelijkse praktijk haalden slechts weinigen deze bovengrens¹⁶, waardoor deze bovengrens zelf vaak als streefwaarde wordt gebruikt. Het is goed te benadrukken, dat er geen prospectieve studies bestaan, die het effect op mortaliteit hebben onderzocht van het verlagen van het fosfaat met dieet of fosfaatbinders. Wat dat betreft is de situatie nu niet anders dan ten tijde van de publicatie van de K/DOQI-richtlijnen. Wel zijn er inmiddels vele observationele studies in grote en verschillende populaties die een gradueel verband tonen tussen het fosfaat en mortaliteit¹⁷⁻¹⁹. Opvallend in deze studies is dat ook na correctie voor de Framingham-risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen, het fosfaat van belang blijft, zelfs al in het normale gebied zoals *figuur 4* toont, gradueel is en ook geldt voor mensen zonder verminderde nierfunctie¹⁹.

Naast deze nieuwe epidemiologische data zijn er recent ook meer studies verschenen die de biologische effecten van fosfaat op de vaatwand bestudeerden. Daarbij bleek dat een fosfaat boven 1,4 mmol/l in een medium met humane vasculaire gladspiercellen (VSMC), leidde tot een transdifferentiatie van deze cellen naar het fenotype van botvormende cellen^{20,21}. Op grond van dergelijk epidemiologisch en mechanistisch onderzoek suggereert de nieuwe KDIGO-richtlijn dan ook, om indien mogelijk en haalbaar, een normaalwaarde voor het fosfaat na te streven voor alle stadia van CKD.

Naast de nieuwe inzichten die sinds de publicatie van K/DOQI zijn ontstaan en betrekking hebben op de drie genoemde voorbeelden van calcium, PTH en fosfaat, is er in de afgelopen jaren ook meer duidelijk geworden over de pathogenese van vaatverkalkingen²², en kwamen er nieuwe therapeutische mogelijkheden zoals calcimimetica (cinacalcet), nieuwe fosfaatbinders (sevelamer en

lanthanumcarbonaat), andere analoga van actief vitamine D (doxercalciferol en paricalcitol) en intensivering van hemodialyse (thuis en 's nachts). Al deze ontwikkelingen hebben de tijd rijp gemaakt voor een meer up-to-date richtlijn.

De KDIGO-richtlijn

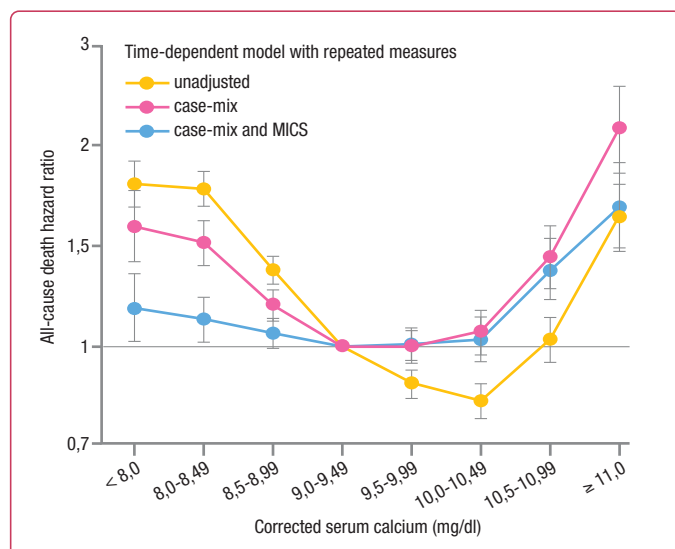
De richtlijn heeft een heldere opbouw waarin het eerste deel (hoofdstuk 3) handelt over diagnostiek van respectievelijk biochemische afwijkingen, botziekte en vaatcalcificaties. In het tweede deel (hoofdstuk 4) volgen adviezen of suggesties voor therapeutische interventies bij deze biochemische afwijkingen, botziekte en vaatcalcificaties. Tenslotte is er een, door een gebrek aan goed onderzoek, kort hoofdstuk over de evaluatie en behandeling van deze afwijkingen in de posttransplantatiefase. De hoofdstukken 1 en 2 handelen over de definities van CKD-MBD en de gebruikte methodologie van de richtlijn-ontwikkeling.

Richtlijn 3.1: Diagnostiek van biochemische afwijkingen bij CKD-MBD.

De aanbevelingen of suggesties die worden gedaan over de frequentie van het meten van calcium, fosfaat en PTH zijn nauwelijks veranderd. Het screenen op afwijkingen wordt geadviseerd vanaf stadium 3 CKD. De beoordeling van het alkalische fosfatase heeft, samen met PTH, een plaats bij de beoordeling van de aanwezigheid van renale botziekte. Niet alleen zijn PTH en alkalische fosfatase en PTH complementair in het voorspellen van de aard van botziekte²³, ook bestaat er een onafhankelijke associatie tussen alkalische fosfatase en mortaliteit in predialyse²⁴ en hemodialyse-patiënten²⁵. Hoewel de meeste studies die de relatie zochten tussen alkalische fosfatase en renale botziekte, vooral gebruik maakten van de bot-specifieke subfractie²⁶, is deze assay op weinig plaatsen beschikbaar en bovendien duur. De bovengemelde studies suggereren dat het redelijk is om het totale alkalische fosfatase te gebruiken. Bij een verhoogde waarde kan een simultaan gemeten gamma-GT enigszins differentiëren tussen

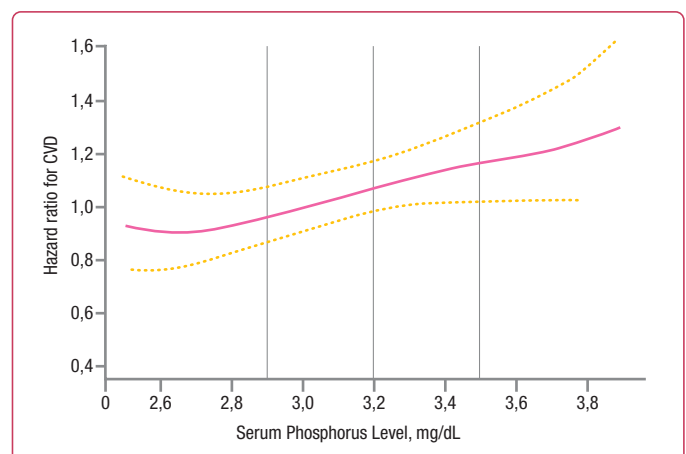
Figuur 3: Associatie tussen serum calcium en de kans op overlijden in een groot cohort hemodialyse-patiënten¹².

Voor correctie van serum calcium in mg/dl naar mmol/l vermenigvuldigen met 0,25



Figuur 4: Associatie tussen serum-fosfaat, en de kans op cardiovasculaire ziekte na correctie voor multiële risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte.¹⁹

Voor conversie van fosfaat in mg/dl naar mmol/l: vermenigvuldigen met 0,33



lever-gerelateerde aandoeningen en renale botziekte.

Op grond van verschillende grote epidemiologische studies suggereert KDIGO te screenen op het bestaan van een deficiëntie van 25 hydroxy-cholecalciferol (25D). Deze studies toonden een associatie tussen de spiegels van 25D en mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit²⁷, zoals weergegeven in *figuur 5*, en ook het optreden van myocardinfarct²⁸.

Hoewel opnieuw prospectieve studies ontbreken die het bewijs leveren dat het aanvullen van een lage 25D-waarde gunstig is, wordt deze interventie als zo veilig beschouwd, dat de suppletie als redelijk wordt beschouwd.

Wellicht een van de belangrijke aanbevelingen in KDIGO is gebruik te maken van trends in laboratoriumafwijkingen in plaats van reageren op een enkele afwijkende waarde, en de verschillende parameters in samenhang te beoordelen. Tenslotte suggereert KDIGO het gebruik van het calcium-fosfaat product te verlaten, omdat dat product vooral de

resultante is van variaties in het fosfaat, en afwijkende waarden van calcium en fosfaat een verschillende aanpak vergen.

Richtlijn 3.2: Diagnostiek van renale botziekte

Het transiliacale botbiopt is de gouden standaard voor de diagnostiek van renale botziekte. Zowel lage en hoge botturnover als osteomalacie (gestoorde mineralisatie) zijn geassocieerd met een toename van fracturen^{29,30}, en die zijn op hun beurt weer geassocieerd met een toename van mortaliteit, ook na correctie voor comorbiditeit³¹. Er zijn prospectieve studies die een associatie tonen tussen vooral lage trabeculaire botturnover en coronaire calcificaties³². Andere studies suggereren dat het calcium-gehalte in sommige fosfaatbinders van belang is voor de progressie van aorta-calcificatie indien er sprake is van adynamische botziekte³³. Dergelijke observaties hebben geleid tot het concept van het onvermogen van adynamisch bot om een overmaat van calcium en fosfaat op te nemen, of te "bufferen" waar-

door dat makkelijk zijn weg vindt naar weke delen en de vaatwand. Er bestaat inmiddels consensus over de wijze waarop het botbiopt beoordeeld zou moeten worden. Er wordt een score gebruikt voor de mate van turnover, mineralisatie en volume (TMV classificatie)³⁴. In de praktijk wordt een botbiopt niet frequent verricht, omdat het enerzijds als invasief wordt beschouwd en anderzijds de expertise voor een goede beoordeling niet wijdverspreid is. Om deze reden wordt vaak het PTH gebruikt als surrogaat-maat voor bot-turnover. De voorspellende waarde van PTH op het fractuurrisico is evenwel zwakker is dan die van het botbiopt³¹, en de correlatie met de bevindingen in het botbiopt is matig (*figuur 6*)¹⁰.

De positief voorspellende waarde en de sensitiviteit van de botfractie van alkalische fosfatase voor zowel hoge als lage turnover van bot, is beter dan PTH³⁵. Er blijven klinische situaties waar het botbiopt zijn plaats houdt, zoals onbegrepen fracturen, of onbegrepen extreme waarden

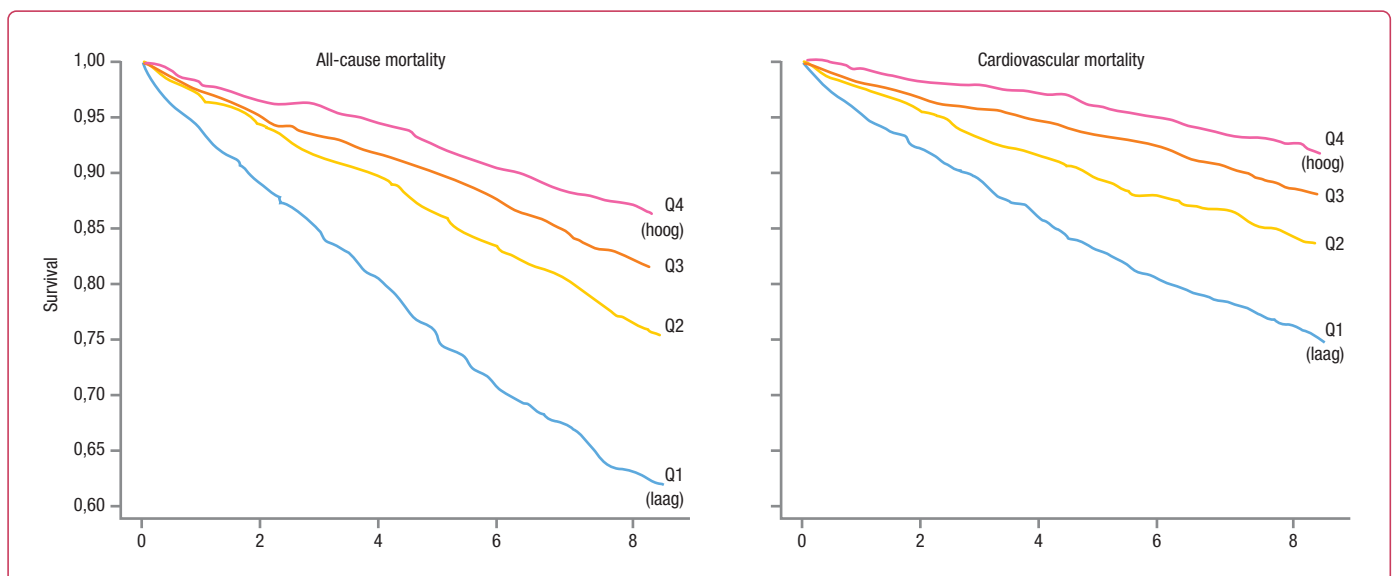
voor calcium of fosfaat. Ook indien overwogen wordt om bisfosfonaten te gebruiken bij CKD-stadium 4 of 5, en wellicht ook bij stadium 3, kan een botbiopt zinvol zijn om een verlaagde botomzet uit te sluiten, omdat dat mogelijk verergert door bisfosfonaten.

Richtlijn 3.3: Diagnostiek van vaatcalcificaties

Vaatcalcificaties en vooral arteriële calcificaties en gecalcificeerde kleppen, zijn veel voorkomend bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Het bestaan van arteriële calcificaties bij hemodialyse-patiënten heeft een gradueel verband met overleving, (*figuur 7*)³⁶

Er wordt onderscheid gemaakt tussen calcificaties van de media en de intima. Media-calcificaties ontstaan door transdifferentiatie van gladspiercellen in de vaatwand, naar osteoblast-achtige cellen door onder andere een hyperfosfatemie³⁷, gemedieerd door Core binding factor alpha 1 (Cbf α 1 of Runx2)³⁸. Deze calcificaties zijn min of meer ken-

Figuur 5: Kaplan Meier curves die de associatie tonen tussen 25D-quintielen en totale en cardiovasculaire mortaliteit²⁷





merkend voor patiënten met verminderde nierfunctie en leiden tot toegenomen vaatstijfheid en daarmee de pulse wave velocity³⁹. Daarnaast komen ook calcificaties voor van atherosclerotische plaques van de intima. In ieder geval in de coronaire vaten lijkt er weinig verschil te bestaan in type calcificatie tussen patiënten met of zonder verminderde nierfunctie⁴⁰. Veel van de studies naar vaatcalcificaties gebruikten daarvoor electron beam CT (EBCT) of multislice CT (MSCT). In een gedetailleerde studie worden deze geavanceerde technieken vergeleken met enkele meer toegankelijke technieken⁴¹. Hieruit bleek dat een gestandaardiseerde score van vaatverkalkingen van de abdominale aorta, zoals die zichtbaar zijn op een laterale buikfoto, uitstekend correleren met die van de CT-technieken. KDIGO suggereert dan ook om, indien men besluit te screenen op het bestaan van calcificaties, daarvoor deze score op een laterale buikfoto te gebruiken. Voor het beoordelen van calcificaties op hartkleppen volstaat een transthoracale echocar-

diografie. Een aantal longitudinale studies suggereert dat de keuze van fosfaatbinder (calciumhoudend of niet) invloed heeft op de progressie van vaatcalcificaties^{42,43}, maar dit werd niet altijd bevestigd^{44,45}. Van groot belang is dat onbekend is of interventies gericht op het terugdringen of stoppen van calcificaties leidt tot een verbetering van klinische eindpunten. Om deze reden raadt KDIGO af om ongeselecteerd te screenen op het bestaan van calcificaties. Indien echter bekend is dat er sprake is van calcificaties, en dus een hoger risico bestaat van mortaliteit, is de KDIGO-commissie van mening dat dat invloed moet hebben op de keuze van het beleid.

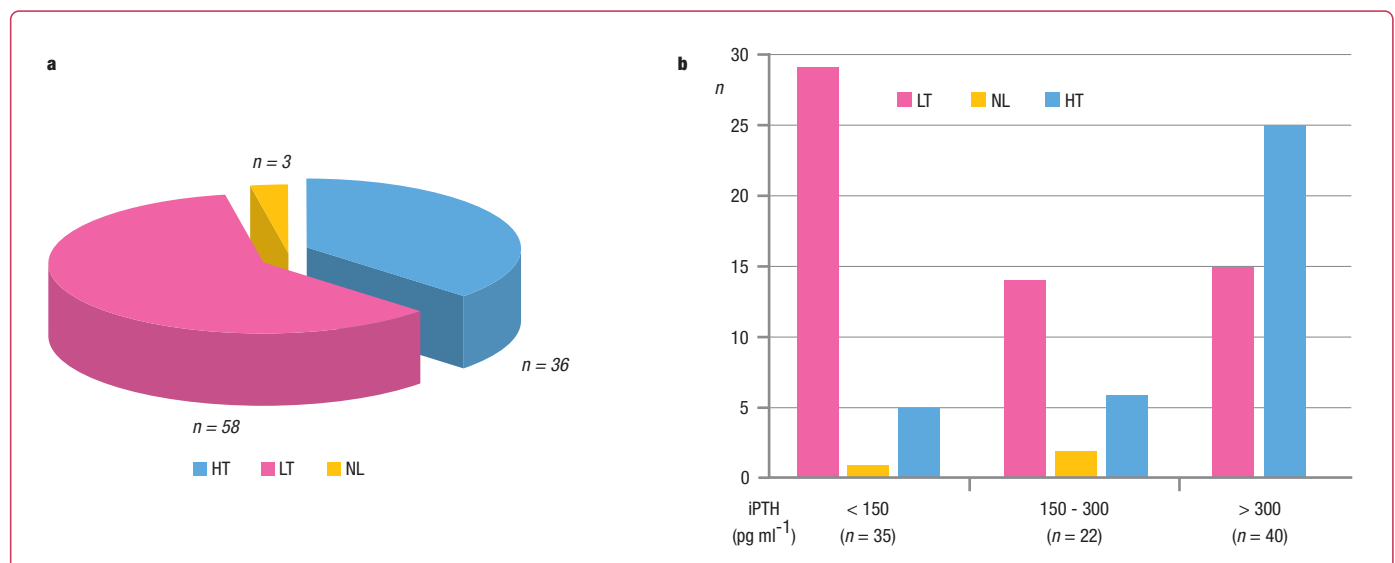
Richtlijn 4.1: De behandeling van hyperfosfatemie en een afwijkend calcium.

Zoals hierboven al aangegeven suggereert KDIGO om zowel voor het calcium als voor het fosfaat-gehalte normaalwaarden na te streven voor alle stadia van CKD. Zeker voor dialyse-patiënten is het bereiken van een normaal fosfaat een uitdaging,

omdat de K/DOQI targets (lager dan 1,78 mmol/l) bij het merendeel al nauwelijks haalbaar lijkt¹⁶ zonder concessies aan quality of life (zoals overmaat aan medicatie-gebruik) of kosten. Ook hier berust het nastreven van normaalwaarden voor fosfaat meer op pathofysiologische concepten dan formeel bewijs. Epidemiologische studies vinden aanzienlijke verschillen tussen de fosfaatwaarden bij dialyse-patiënten, waarboven het fosfaat onafhankelijk is geassocieerd aan toegenomen mortaliteit, namelijk van 1,6 mmol/l⁷ tot 2,1 mmol/l^{11,46}. De methoden om het fosfaat te verlagen zijn een fosfaat-beperking in het dieet, het verhogen van de (hemo-)dialyse dosis, met name door langere dialyse-tijd⁴⁷, en het gebruik van fosfaatbinders. De enige gerandomiseerde studie die een fosfaat-arm dieet bij pre-dialyse patiënten vergeleek, vond dat er geen gunstig effect was op de progressie van coronaire calcificaties in vergelijking met de comparatorgroep die naast dieet ook sevelamer kreeg⁴⁸. Overigens betekent het feit dat met

sevelamer de progressie van calcium minder is, niet dat fosfaatbeperking niet werkt. Een laag fosfaat dieet lijkt wel haalbaar en in ieder geval een gunstig effect op de progressie van nierfalen te hebben⁴⁹. Veel aandacht is er in de KDIGO-richtlijn voor het maken van een keuze van type fosfaatbinder, en dat is ook het onderwerp geweest van een recent overzichtsartikel⁵⁰. De verschillende fosfaatbinders zijn zelden onderzocht op klinisch relevante eindpunten, vaker op hun effect op calcificaties, en meestal op hun vermogen om het serumfosfaat te verlagen. De enige studie die calciumhoudende fosfaatbinders met sevelamer-hydrochloride vergeleek bij dialyse-patiënten op mortaliteit toonde geen verschil voor mortaliteit (figuur 8)⁵¹. In deze studie was de mortaliteit in de controle-groep onverwacht laag, en dit zou de oorzaak kunnen zijn geweest, dat deze studie negatief uitpakte. Het is natuurlijk ook mogelijk dat er in werkelijkheid inderdaad geen overlevingsvoordeel bestaat van sevelamer ten opzichte van calciumhoudende fosfaatbinders. Wel bleek sevelamer

Figuur 6: De correlatie tussen PTH en mate van turnover bij hemodialyse-patiënten. LT: lage turnover; NL: normaal; HT: hoge turnover¹⁰



gunstiger voor patiënten ouder dan 65 jaar⁵². De studie had enkele zwakke aspecten zoals het hoge aantal uitvallers, die vervolgens grotendeels buiten de analyse werden gehouden. In een post-hoc analyse werden deze problemen deels omzeild door uitkomsten te vergelijken tussen de groepen op basis van Medicare-gegevens. Opnieuw bleek er geen verschil in sterfte of morbiditeit, maar wel waren er minder en kortere ziekenhuisopnames in de sevelamer-groep⁵³. De enige andere studie die sevelamer met calciumhoudende fosfaatbinders vergeleek en die mortaliteit als eindpunt had, was veel kleiner, maar pakte pas na multivariate analyse gunstiger uit voor sevelamer, terwijl dat voordeel in univariate analyse niet bestond⁴³. Wat betreft klinische eindpunten concludeert KDIGO dat er geen voordeel aangetoond is van sevelamer boven calciumhoudende fosfaatbinders. Ook de vergelijking tussen de twee genoemde fosfaatbinders op progressie van arteriële calcificaties

bestaat geen eenduidigheid. Een aantal studies toont minder progressie van calcificaties als calciumhoudende binders niet worden gebruikt^{42,43,48}, terwijl anderen dat niet bevestigden^{44,45}. Van lanthanumcarbonaat zijn er geen studies op klinische eindpunten of op veranderingen in vasculaire calcificaties. Op bothistologische eindpunten lijkt lanthanumcarbonaat wel iets gunstiger dan calciumcarbonaat^{54,55}, een voordeel dat voor sevelamer niet duidelijk is aangetoond^{45,56}. Al met al is de conclusie dat er geen bewijs is voor een voordeel van een bepaald type fosfaatbinder. Wel suggereert KDIGO om bij aangetoonde vasculaire calcificaties en adynamische botziekte het gebruik van calciumhoudende fosfaatbinders te beperken. Nieuwere vormen van fosfaatbinding, zoals ijzermagnesiumcarbonaat⁵⁷ of niacine⁵⁸ zijn alleen nog beperkt onderzocht op hun vermogen fosfaat te binden. Het langdurig gebruik van aluminiumhoudende fosfaatbinders wordt ontraden vanwege neurotoxiciteit en osteomalacie. Deze bevindingen

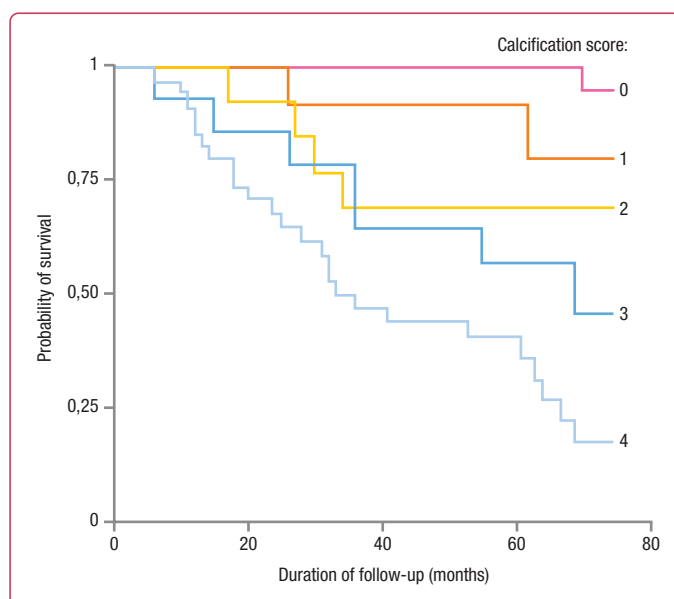
uit het verleden kunnen waarschijnlijk grotendeels worden toegeschreven aan aluminium in het dialysaat. De behandeling van een afwijkend calcium is minder complex, omdat enerzijds het aantal patiënten buiten de normaalwaarde veel kleiner is dan voor fosfaat, en anderzijds veel gevallen van hypercalciemie boven de 2,5-2,6 mmol/l kunnen worden verbeterd door het tijdelijk stoppen van calciumhoudende fosfaatbinders of actief vitamine D. Enigszins complicerend is het concept van de calcium-balans, die niet goed af te leiden is uit de calcium-concentratie. De aanname in dit concept is dat een positieve calciumbalans leidt tot toegenomen calcificatie van weke delen, inclusief de vaatwand, gevolgd door de aanname dat die extra-ossale calcificaties ongunstig zijn op klinische eindpunten, zoals hierboven beschreven. Het grote verschil in prevalentie van lage botomzet tussen HD- en PD patiënten, zoals weergegeven in *figuur 9* uit de KDIGO-richtlijn, wordt wel toegeschreven aan het hogere calcium dat wordt gebruikt in PD-dialysaat.

Prospectieve studies naar bothistologie, geven geen eenduidig antwoord op de vraag of adynamisch bot kan verbeteren door een lager dialysaatcalcium te gebruiken^{59,60}.

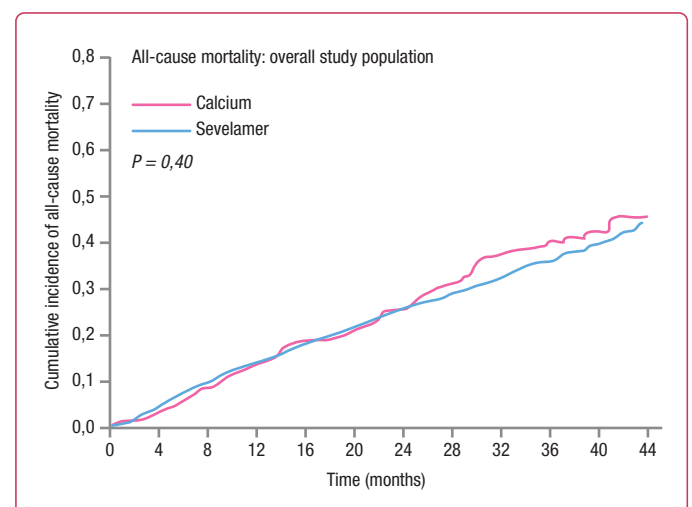
Richtlijn 4.2: De behandeling van een afwijkend PTH

Aankankelijk werd het PTH vooral beschouwd als een surrogaat maat voor de turnover van bot, maar zoals ook uit *figuur 6* blijkt, is het heel wel mogelijk dat de botomzet verlaagd is ondanks een hoog PTH. Zowel een hoog als een laag PTH is geassocieerd met klinische uitkomsten^{7,12}. Het vaststellen van de optimale waarde voor het PTH is lastig bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Dat heeft verschillende oorzaken. Ten eerste circuleren er bij CKD fragmenten van PTH die verminderd renaal geklaard worden, maar wel worden gemeten door de assay, deels ook door de moderne intacte PTH assay⁶¹. Ook bestaat er mogelijk een "uremische resistentie" tegen PTH op botniveau, veroorzaakt door antagonistische effecten van PTH-fragmenten⁶². Tenslotte speelt PTH een belangrijke rol bij de activa-

Figuur 7: Baseline calcificatie-score heeft grote invloed op overlevingskans³⁶



Figuur 8: Cumulatieve mortaliteit van hemodialyse-patiënten, die werden behandeld met calciumhoudende fosfaatbinders of sevelamer⁵¹





tie van vitamine D in de resterende nefronen die daartoe nog in staan zijn, en verhoogt PTH het renale fosfaatverlies. Al deze argumenten maken het aannemelijk dat bij verminderde nierfunctie een hogere PTH-waarde zinvol kan zijn. Er zijn echter in het geheel geen studies in de predialyse-fase die tonen dat een bepaalde PTH-waarde is geassocieerd met ongunstige klinische uitkomsten. Het KDIGO-advies voor alle predialyse stadia is dan ook, om in het geval van een PTH-waarde boven de normaalwaarde, te beoordelen of er factoren bestaan die dat kunnen hebben veroorzaakt. Met name een hyperfosfatemie, hypocalciemie en een vitamine D (25(OH)D)-deficiëntie kunnen een verhoging van PTH induceren en zijn modificeerbaar. Waarschijnlijk is er voor deze indicatie ook plaats voor suppletie van cholecalciferol^{63,64}. Een chronisch verhoogd PTH leidt eerder tot autonomie van de bijnier door hyperplasie en proliferatie, en is daarna nauwelijks reversibel⁶⁵, waardoor bijnierextirpatie noodzakelijk kan worden. Indien correctie van een te hoog fosfaat of een te laag calcium of 25-hydroxy vitamine D niet leidt tot een normalisatie van het PTH, dan suggereert KDIGO om behandeling met calcitriol of een

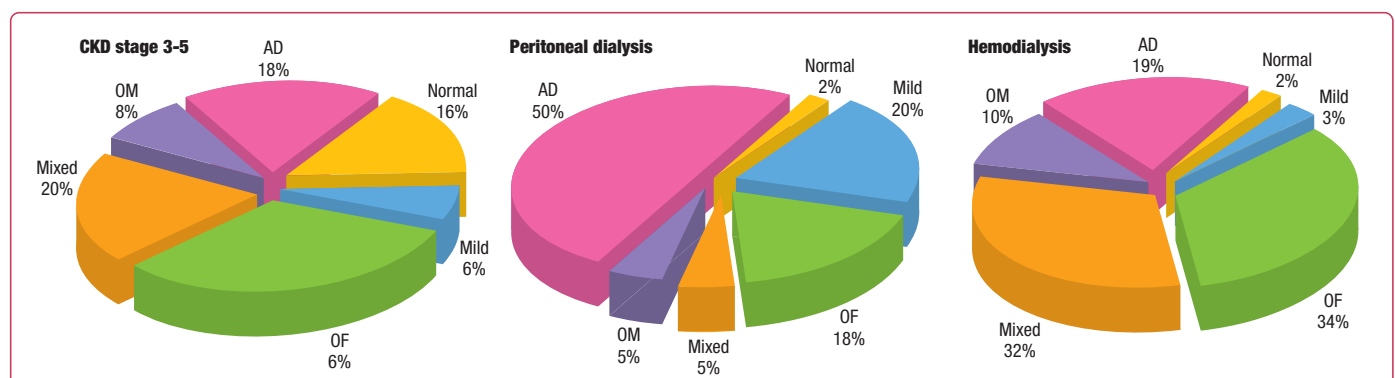
analoog van actief vitamine D te starten. Voor zowel calcitriol, doxercalciferol, alfacalcidol en paricalcitol is in prospectieve studies aangetoond dat zij ook bij predialysepatiënten het PTH verlagen, simultaan met alkalische fosfatase⁶⁶⁻⁶⁹. De studies met calcitriol en alfacalcidol leidden vaker tot hypercalciemie vergeleken met placebo^{66,67}. Calcimimetica zoals cinacalcet zijn niet geregistreerd voor gebruik in de predialyse-fase, omdat zij frequent leiden tot hyperfosfatemie⁷⁰. De oorzaak daarvan is dat er afname is van nog relevant renaal fosfaatverlies door cinacalcet. Anders dan bij stadium 3-5 CKD (dialyse-onafhankelijk), bestaan er voor stadium 5D wel grote epidemiologische studies die een associatie vinden met bepaalde waarden van PTH en mortaliteit^{7,11,12}. Een probleem bij de interpretatie van PTH-targets is dat de normaalwaarden voor verschillende assays behoorlijk verschillen⁵. In KDIGO wordt dit probleem opgelost door target-ranges voor PTH te definiëren als relatieve waarden ten opzichte van de bovengrens van normaal voor die assay, analoog aan de INR voor de PTT bij het gebruik van coumarine-derivaten. Wat de PTH-ratio niet oplost, is het feit dat ook voor dezelfde assay

verschillende laboratoria soms andere normaalwaarden gebruiken. De genoemde epidemiologische studies waren min of meer consistent in het vinden van de ondergrens van PTH, namelijk twee maal de bovengrens voor normaal, maar een behoorlijk verschillende waarde voor de bovengrens, waarboven de mortaliteit toenam. De hoogste waarde was tot negen maal de bovengrens van de normaalwaarde van de gebruikte assay⁷. Om deze reden hanteert KDIGO het uitgangspunt dat waarden buiten deze range met grote waarschijnlijkheid als ongunstig kunnen worden beschouwd. Benadrukt moet worden dat daarmee niet is bedoeld dat waarden *binnen* die range als zeker veilig kunnen worden beschouwd. De samenhang met het vigerende calcium en fosfaat is dan van belang^{11,71}, naast de trend van het PTH. Deze studies toonden bijvoorbeeld dat het meest ongunstige risicoprofiel bestaat uit een laag PTH, tezamen met een hoog calcium en fosfaat, terwijl het meest gunstige scenario een hoog PTH, met een normaal calcium en fosfaat is. De behandelingsopties voor hyperparathyreoïdie bij dialyse-afhankelijk nierfalen zijn calcitriol of analoga van actief vitamine D, calcimimetica (cinacalcet), een combinatie van

actief vitamine D met cinacalcet, of parathyreoïdectomie. Omdat bij stadium 5D nauwelijks nog sprake is van renale fosfaatklaring, stijgt het fosfaat nu niet door cinacalcet. Parallel aan de PTH en calcium daling daalt het fosfaat meestal⁷², zoals ook blijkt uit *figuur 10*.

Studies naar de effecten van cinacalcet op klinische eindpunten⁷³ of op vasculaire calcificaties⁷⁴ zijn nog niet beschikbaar, en derhalve kan de keuze voor een medicamenteuze therapie worden gebaseerd op de samenhang tussen biochemische kenmerken. Zoals ook de inleiding vermeldt, kunnen de kosten van de behandeling meewegen. Hoewel een kosten-baten analyse (waarbij baten zijn gedefinieerd als daling van PTH) die cinacalcet met bijvoorbeeld parathyreoïdectomie of calcitriol vergelijkt, is een langdurige behandeling met cinacalcet waarschijnlijk duurder dan bijnierchirurgie en de goedkope analoga van actief vitamine D. Zoals bij de stadia 3 en 4 is ook bij stadium 5D een duidelijk PTH-verlagend effect van analoga van actief vitamine D aangetoond⁷⁵⁻⁷⁷. En net als voor cinacalcet ontbreekt ook voor het gebruik van actief vitamine D het definitieve bewijs dat het een

Figuur 9: Prevalentie van verschillende vormen van renale botziekte bij predialyse, peritoneaal dialyse en hemodialyse. AD: adynamische botziekte; OF: osteitis fibrosa (hyperdynamische botziekte); OM: osteomalacie. (KDIGO-richtlijn)



voordeel biedt op mortaliteit, hoewel veel observationele studies dat suggereren⁷⁸, maar niet alle⁷⁹. Anders dan cinacalcet leidt het gebruik van alle analoga van actief vitamine D doorgaans tot stijgen van calcium en fosfaat, hoewel dat mogelijk minder uitgesproken is voor paricalcitol^{75-77,80}. In theorie is het derhalve mogelijk, bij simultaan gebruik van cinacalcet en actief vitamine D,

potente PTH-suppressie te bereiken zonder effect op calcium- en fosfaat concentraties. Parathyreoïdectomie met autotransplantatie of subtotale parathyreoïdectomie zijn beide effectieve methoden voor langdurige PTH-reductie⁸¹. Van deze behandeling is in de resultaten op de lange termijn niet aangetoond dat deze beter is dan medicamenteuze therapie, ter-

wijl een postoperatieve mortaliteit van ruim 3% is gerapporteerd⁸². Om deze reden suggereert de KDIGO-richtlijn parathyreoïdectomie te reserveren voor die patiënten bij wie medicamenteuze therapie niet effectief is, of tot bijwerkingen leidt.

Richtlijn 4.3: Behandeling van botziekte met bisfosfonaten

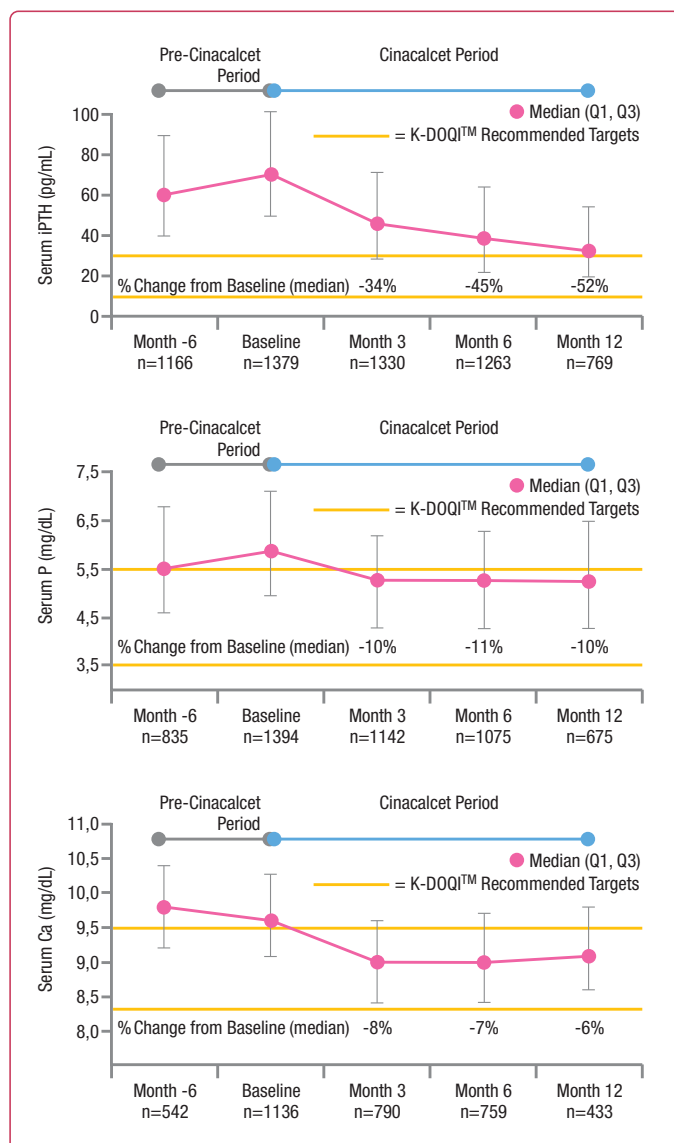
Botziekte bij chronisch nierfalen vanaf stadium 3-4 is evident anders dan osteoporose. Hoewel het bestaan van renale botziekte ook is geassocieerd met een toegenomen fractuur-incidentie, wordt dat risico niet voorspeld door de uitslag van een botdensitometrie⁸³. Het gebruik van bisfosfonaten bij chronisch nierfalen is niet gunstig bij een verlaagde botomzet en wordt daarom ontraden⁸⁴. Omdat incidentele patiënten wellicht toch kunnen profiteren van deze antiresorptie-therapie, suggereert de richtlijn dan vooraf een botbiopsie te doen om een verlaagde botomzet uit te sluiten. Raloxifen heeft wellicht een gunstig effect op wervelfractuur risico bij postmenopauzale vrouwen met stadium 3 CKD, maar dat bleek slechts uit een post-hoc analyse van een grote studie⁸⁵.

Richtlijn 5: Evaluatie en behandeling van CKD-MBD na niertransplantatie

Voor transplantatiepatiënten ontbreken goede studies naar de zin van diagnostiek naar - en vooral het nut van behandeling van afwijkingen bij CKD-MBD - na een niertransplantatie. Beschikbare studies beperken zich doorgaans tot het eerste jaar na niertransplantatie, wanneer er waarschijnlijk nog sprake is van belangrijke carry-over effecten van de pretransplantatie fase, vooral wat betreft hyperparathyreoïdie, botziekte en vaatcalcificaties. Zover bekend is na niertransplantatie geen associatie gevonden tussen de waarden van calcium, fosfaat en PTH enerzijds en

mortaliteit anderzijds zoals dat wel het geval is bij CKD stadia 3-5⁸⁶. Hoge waarden van calcium, fosfaat en PTH correleren wel met de transplantaat-overleving⁸⁶. Doorgaans veranderen de calcium en fosfaatwaarden vrij snel na na niertransplantatie. Het persisterend verhoogde PTH gaat gepaard met hypercalciëmie en tijdelijk hypofosfatemie door renale fosfaatverlies⁸⁷. Voorts is een deficiëntie van 25 (OH)D (calcidiol) vrijwel universeel na niertransplantatie⁸⁸, en de KDIGO-richtlijn suggereert dit te suppleren. In het eerste jaar na niertransplantatie is er afname van botvolume⁸⁹, en dit is geassocieerd met de cumulatieve dosis corticosteroiden. Juist omdat in het begin na transplantatie er een relatief snelle afname van botvolume is, suggereert KDIGO om bij een stadium 3T of beter en het gebruik van corticosteroiden of het bestaan van een andere risicofactor, een botdichtheidsmeting te doen. Onduidelijk hierbij is of vroege detectie van lage botdichtheid en een interventie daarop leidt tot afname van fracturen. Ook zal de botdichtheidsmeting kort na transplantatie minder specifiek zijn voor osteoporose door de genoemde carry-over effecten uit de pretransplantatie-fase. Niettemin suggereert KDIGO om, indien er een lage botdichtheid wordt gevonden bij hoog-risico-patiënten met een redelijke transplantaat-functie, te overwegen een behandeling te starten met cholecalciferol, actief vitamine D of bisfosfonaten. Wat betreft bisfosfonaten bestaat de zorg dat deze middelen minder gunstig werken bij mogelijk aanwezige lage botomzet, doordat er weliswaar een verbetering kan optreden van de botdichtheid, maar dat de bothistologie vaker adynamische botziekte zal tonen⁹⁰. Een aantal zaken blijft in KDIGO onbesproken door het ontbreken van goede studies. Een voorbeeld daarvan is de

Figuur 10: Parallele daling van PTH, fosfaat en calcium na start cinacalcet bij dialyse-patiënten (gebaseerd op Urena et al⁷²)





vraag in welke mate en op welke wijze er controle moet bestaan van CKD-MBD alvorens een patiënt aan te bieden voor niertransplantatie. Vooral de discussie over al dan niet continueren van cinacalcet na niertransplantatie, door de vermeende effecten van de spiegels van immuunsuppressiva, en vooral de transplantaatoverleving op de lange termijn heeft de laatste jaren gespeeld in Nederland. Hoewel er tot op heden geen evidence bestaat van nadelige effecten, is er ook geen definitief bewijs van veiligheid. Of deze zorgen de weg naar een niertransplantatie voor een individuele patiënt moeten blokkeren is nog een niet zeker te beantwoorden vraag.

Conclusie

De KDIGO-richtlijn voor CKD-MBD is een belangrijke verbetering ten opzichte van de voorgaande KDOQI-richtlijn vooral omdat de nieuwe richtlijn veel transparanter is over de mate van bewijs. Bij onvoldoende bewijs blijft het advies om het medisch handelen nog meer te individualiseren en te baseren op pathofysiologie inzichten en de beschikbare wetenschappelijke informatie met oog voor belasting en kosten van de behandeling. De andere fundamentele verbetering is dat behandelkeuzes niet meer slechts gebaseerd moeten zijn op stringente targets, maar ook op trends en samenhang van de verschillende meetbare aspecten van CKD-MBD. Daarnaast maakt de KDIGO-richtlijn duidelijk welke aanvullende studies nodig zijn om de patiëntenzorg verder te verbeteren.

Referenties

1. Lonn, E. et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 354, 1567-1577 (2006).
2. McMahon, J. A. et al. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N. Engl. J. Med.* 354, 2764-2772 (2006).
3. Pfeffer, M. A. et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* 361, 2019-2032 (2009).
4. Fellstrom, B. C. et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 360, 1395-1407 (2009).
5. Joly, D. et al. Variation in serum and plasma PTH levels in second-generation assays in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Am. J. Kidney Dis.* 51, 987-995 (2008).
6. Souberbielle, J. C., Friedlander, G. & Cormier, C. Practical considerations in PTH testing. *Clin. Chim. Acta* 366, 81-89 (2006).
7. Block, G. A. et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15, 2208-2218 (2004).
8. Jadoul, M. et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 70, 1358-1366 (2006).
9. Mitterbauer, C., Kramar, R. & Oberbauer, R. Age and sex are sufficient for predicting fractures occurring within 1 year of hemodialysis treatment. *Bone* 40, 516-521 (2007).
10. Barreto, F. C. et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 73, 771-777 (2008).
11. Tentori, F. et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 52, 519-530 (2008).
12. Kalantar-Zadeh, K. et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 70, 771-780 (2006).
13. 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.* 31, 607-617 (1998).
14. Kovesdy, C. P., Kuchmak, O., Lu, J. L. & Kalantar-Zadeh, K. Outcomes associated with serum calcium level in men with non-dialysis-dependent chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 5, 468-476 (2010).
15. Young, E. W. et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int.* 67, 1179-1187 (2005).
16. Danese, M. D., Belzeroff, V., Smirnakis, K. & Rothman, K. J. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 3, 1423-1429 (2008).
17. Kestenbaum, B. et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16, 520-528 (2005).
18. Tonelli, M., Sacks, F., Pfeffer, M., Gao, Z. & Curhan, G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 112, 2627-2633 (2005).
19. Dhingra, R. et al. Relations of serum phosphorus and calcium levels to the incidence of cardiovascular disease in the community. *Arch. Intern. Med.* 167, 879-885 (2007).
20. Jono, S. et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ. Res.* 87, E10-E17 (2000).
21. Giachelli, C. M. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int.* 75, 890-897 (2009).
22. Cozzolino, M., Brancaccio, D., Gallieni, M. & Slatopolsky, E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 68, 429-436 (2005).
23. Park, J. C. et al. Association of serum alkaline phosphatase and bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *Hemodial. Int.* (2010).
24. Kovesdy, C. P., Ureche, V., Lu, J. L. & Kalantar-Zadeh, K. Outcome predictability of serum alkaline phosphatase in men with pre-dialysis CKD. *Nephrol. Dial. Transplant.* (2010).
25. Regidor, D. L. et al. Serum alkaline phosphatase predicts mortality among maintenance hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 19, 2193-2203 (2008).
26. Lehmann, G., Ott, U., Kaemmerer, D., Schuetze, J. & Wolf, G. Bone histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in patients with chronic kidney disease Stages 3 - 5. *Clin. Nephrol.* 70, 296-305 (2008).
27. Dobnig, H. et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch. Intern. Med.* 168, 1340-1349 (2008).
28. Giovannucci, E., Liu, Y., Hollis, B. W. & Rimm, E. B. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch. Intern. Med.* 168, 1174-1180 (2008).
29. Alem, A. M. et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 58, 396-399 (2000).
30. Araujo, S. M. et al. The renal osteodystrophy pattern in Brazil and Uruguay: an overview. *Kidney Int. Suppl* S54-S56 (2003).
31. Danese, M. D. et al. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 47, 149-156 (2006).
32. Barreto, D. V. et al. Coronary calcification in hemodialysis patients: the contribution of traditional and uremia-related risk factors. *Kidney Int.* 67, 1576-1582 (2005).
33. London, G. M. et al. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 19, 1827-1835 (2008).
34. Moe, S. et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 69, 1945-1953 (2006).
35. Urena, P., Hruby, M., Ferreira, A., Ang, K. S. & de Vernejoul, M. C. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 7, 506-512 (1996).
36. Blacher, J., Guerin, A. P., Pannier, B., Marchais, S. J. & London, G. M. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 38, 938-942 (2001).
37. Giachelli, C. M. Vascular calcification mechanisms. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15, 2959-2964 (2004).
38. Moe, S. M., Duan, D., Doehle, B. P., O'Neill, K. D. & Chen, N. X. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int.* 63, 1003-1011 (2003).
39. Blacher, J. et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 99, 2434-2439 (1999).
40. Gross, M. L. et al. Calcification of coronary intima and media: immunohistochemistry, backscatter imaging, and x-ray analysis in renal and nonrenal patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2, 121-134 (2007).
41. Bellasi, A. et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 70, 1623-1628 (2006).
42. Chertow, G. M., Burke, S. K. & Raggi,

- P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 62, 245-252 (2002).
43. Block, G. A. et al. Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney Int.* 68, 1815-1824 (2005).
44. Qunibi, W. et al. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renagel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am. J. Kidney Dis.* 51, 952-965 (2008).
45. Barreto, D. V. et al. Phosphate binder impact on bone remodeling and coronary calcification--results from the BRIC study. *Nephron Clin. Pract.* 110, c273-c283 (2008).
46. Kimata, N. et al. Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Hemodial. Int.* 11, 340-348 (2007).
47. Culleton, B. F. et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA* 298, 1291-1299 (2007).
48. Russo, D. et al. The progression of coronary artery calcification in predialysis patients on calcium carbonate or sevelamer. *Kidney Int.* 72, 1255-1261 (2007).
49. Zeller, K., Whittaker, E., Sullivan, L., Raskin, P. & Jacobson, H. R. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 324, 78-84 (1991).
50. Tonelli, M., Pannu, N. & Manns, B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N. Engl. J. Med.* 362, 1312-1324 (2010).
51. Suki, W. N. et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 72, 1130-1137 (2007).
52. Suki, W. N. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients: results of a randomized clinical trial. *J. Ren Nutr.* 18, 91-98 (2008).
53. St Peter, W. L., Liu, J., Weinhandl, E. & Fan, Q. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: a secondary analysis of the Dialysis Clinical Outcomes Revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am. J. Kidney Dis.* 51, 445-454 (2008).
54. Malluche, H. H. et al. Improvements in renal osteodystrophy in patients treated with lanthanum carbonate for two years. *Clin. Nephrol.* 70, 284-295 (2008).
55. D'Haese, P. C. et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int. Suppl* S73-S78 (2003).
56. Ferreira, A. et al. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 19, 405-412 (2008).
57. McIntyre, C. W. et al. Iron-magnesium hydroxycarbonate (fermagate): a novel non-calcium-containing phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 4, 401-409 (2009).
58. Maccubbin, D., Tipping, D., Kuznetsova, O., Hanlon, W. A. & Bostom, A. G. Hypophosphatemic effect of niacin in patients without renal failure: a randomized trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 5, 582-589 (2010).
59. Sanchez, C. et al. Low vs standard calcium dialysate in peritoneal dialysis: differences in treatment, biochemistry and bone histomorphometry. A randomized multicentre study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19, 1587-1593 (2004).
60. Harris, A., Sherrard, D. J. & Hercz, G. Reversal of adynamic bone disease by lowering of dialysate calcium. *Kidney Int.* 70, 931-937 (2006).
61. Gao, P. & D'Amour, P. Evolution of the parathyroid hormone (PTH) assay--importance of circulating PTH immunoheterogeneity and of its regulation. *Clin. Lab* 51, 21-29 (2005).
62. Slatopolsky, E. et al. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int.* 58, 753-761 (2000).
63. Zisman, A. L., Hristova, M., Ho, L. T. & Sprague, S. M. Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 27, 36-43 (2007).
64. Jean, G., Souberbielle, J. C. & Chazot, C. Monthly cholecalciferol administration in haemodialysis patients: a simple and efficient strategy for vitamin D supplementation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 24, 3799-3805 (2009).
65. Dusso, A. S. et al. Molecular basis of parathyroid hyperplasia. *J. Ren Nutr.* 17, 45-47 (2007).
66. Hamdy, N. A. et al. Effect of alfalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 310, 358-363 (1995).
67. Nordal, K. P. & Dahl, E. Low dose calcitriol versus placebo in patients with predialysis chronic renal failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 67, 929-936 (1988).
68. Coburn, J. W. et al. Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Am. J. Kidney Dis.* 43, 877-890 (2004).
69. Coyne, D. et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 47, 263-276 (2006).
70. Chonchol, M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCl in participants with CKD not receiving dialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 53, 197-207 (2009).
71. Stevens, L. A., Djurdjev, O., Cardew, S., Cameron, E. C. & Levin, A. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J. Am. Soc. Nephrol.* 15, 770-779 (2004).
72. Urena, P. et al. Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice--the ECHO observational study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 24, 2852-2859 (2009).
73. Chertow, G. M. et al. Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2, 898-905 (2007).
74. Floege, J. et al. Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE Study: effects of cinacalcet on vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 25, 1916-1923 (2010).
75. Baker, L. R. et al. Controlled trial of calcitriol in hemodialysis patients. *Clin. Nephrol.* 26, 185-191 (1986).
76. Sprague, S. M., Llach, F., Amdahl, M., Taccetta, C. & Battle, D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 63, 1483-1490 (2003).
77. Sprague, S. M., Lerma, E., McCormick, D., Abraham, M. & Battle, D. Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients: comparison of paricalcitol with calcitriol. *Am. J. Kidney Dis.* 38, S51-S56 (2001).
78. Vervloet, M. G. & Twisk, J. W. Mortality reduction by vitamin D receptor activation in end-stage renal disease: a commentary on the robustness of current data. *Nephrol. Dial. Transplant.* 24, 703-706 (2009).
79. Tentori, F. et al. The survival advantage for haemodialysis patients taking vitamin D is questioned: findings from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 24, 963-972 (2009).
80. Slatopolsky, E., Finch, J. & Brown, A. New vitamin D analogs. *Kidney Int. Suppl* S83-S87 (2003).
81. Gagne, E. R. et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 3, 1008-1017 (1992).
82. Kestenbaum, B. et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int.* 66, 2010-2016 (2004).
83. Jamal, S. A., Hayden, J. A. & Beyene, J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 49, 674-681 (2007).
84. Amerling, R., Harbord, N. B., Pullman, J. & Feinfeld, D. A. Bisphosphonate use in chronic kidney disease: association with adynamic bone disease in a bone histology series. *Blood Purif.* 29, 293-299 (2010).
85. Ishani, A., Blackwell, T., Jamal, S. A., Cummings, S. R. & Ensrud, K. E. The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 19, 1430-1438 (2008).
86. Schaeffner, E. S., Fodinger, M., Kramar, R., Sunder-Plassmann, G. & Winkelmayr, W. C. Prognostic associations of serum calcium, phosphate and calcium phosphate concentration product with outcomes in kidney transplant recipients. *Transpl. Int.* 20, 247-255 (2007).
87. Sprague, S. M., Belozero, V., Danese, M. D., Martin, L. P. & Olgaard, K. Abnormal bone and mineral metabolism in kidney transplant patients--a review. *Am. J. Nephrol.* 28, 246-253 (2008).
88. Stavroulopoulos, A., Cassidy, M. J., Porter, C. J., Hosking, D. J. & Roe, S. D. Vitamin D status in renal transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 7, 2546-2552 (2007).
89. Julian, B. A. et al. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 325, 544-550 (1991).
90. Coco, M. et al. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J. Am. Soc. Nephrol.* 14, 2669-2676 (2003).

