

NFN-richtlijn Mineraal-en botstoornis bij chronische nierschade, 2020

Gebaseerd op

KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD–MBD)

Werkgroepleden:

Dr. A. Adema

Prof. dr. M.H. de Borst

Dr. B. van Dam (verantwoordelijk lid NFN-richtlijnencommissie, b.van.dam@nwz.nl)

Dr. J.W. Groothoff

Dr. S.A. Nurmohamed

Drs. M.K. Schoutteten

Prof. dr. M. Vervloet

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn moet worden afgeweken.

Inhoud	blz.
Afkortingen	3
Voorwoord	4
<u>Algemeen commentaar op de richtlijn</u>	6
<u>Belangrijkste wijzigingen overgang KDIGO (2009) naar KDIGO (2017)</u>	7
<u>Introduction and definition of CKD-MBD</u>	9
Chapter 3.1: <u>Diagnosis of CKD-MBD: biochemical abnormalities</u>	10
Chapter 3.2: <u>Diagnosis of CKD-MBD: bone</u>	12
Chapter 3.3: <u>Diagnosis of CKD-MBD: vascular calcification</u>	15
Chapter 4.1: <u>Treatment of CKD-MBD targeted at lowering high serum phosphorus and maintaining serum calcium</u>	17
Chapter 4.2: <u>Treatment of abnormal PTH levels in CKD-MBD</u>	23
Chapter 4.3: <u>Treatment of bone with bisphosphonates, other osteoporosis medications, and growth hormone</u>	25
Chapter 5: <u>Evaluation and treatment of kidney transplant bone Disease</u>	28
Referenties	31

Afkortingen

AF	Alkalisch fosfatase
ALP	Alkalic phosphatase
AUC	Area under the curve
BMD	Bone mineral density
CKD-MBD	Chronic kidney disease-Mineral and bone disorder
DXA of DEXA	Dual-energy X-ray absorptiometrie
EBCT	electron beam computed tomography
ESPN	European Society for Paediatric Nephrology
FRAX-score	Fracture risk assessment tool
(i)PTH	(intact) Parathyreoïd hormoon
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
MSCT	Multislice computed tomography
NFN	Nederlandse federatie voor Nefrologie
RCT	randomized controlled trial

Voorwoord

Deze richtlijn is gebaseerd op de KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 2017 Clinical Practice Guidelines Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD).

In dit document is alleen de samenvatting opgenomen met de aanbevelingen. Voor de uitgebreide onderbouwing van de richtlijnen raadplege men de volledige richtlijn, gepubliceerd in *Kidney International Suppl* (2017); 7: S1-S59, en op de website van KDIGO, www.kdigo.org.

In deze NFN-richtlijn is de nummering van de hoofdstukken en paragrafen van de KDIGO richtlijn aangehouden. Hoofdstuk 1 en 2 ontbreken, in de KDIGO-richtlijn handelen deze hoofdstukken over "Development of the guideline statements" en "Methodological approach"

De richtlijn is door een werkgroep van de NFN-richtlijnencommissie beoordeeld. Waar nodig heeft de werkgroep commentaar of aanvulling op de richtlijnen gegeven. Deze zijn als commentaar aan de richtlijnen toegevoegd.

De commentaren zijn door leden van de werkgroep voorbereid en in plenaire vergadering door de voltallige werkgroep besproken en geaccordeerd.

Samenstelling van de werkgroep

Dr. A. Adema

Prof.dr. M.H. de Borst

Dr. B. van Dam (verantwoordelijk lid NFN-richtlijnencommissie, b.van.dam@nwz.nl)

Dr. J.W. Groothoff

Dr. S.A. Nurmohamed

Drs. M.K. Schouttetten

Prof.dr. M. Vervloet

Indeling Levels of evidence KDIGO

Elk hoofdstuk bevat aanbevelingen die gegradeerd zijn als 'level 1' of 'level 2' (zie onderstaande tabel).

Daar waar in de oorspronkelijke tekst van KDIGO 'we recommend' staat, is dit in deze tekst geformuleerd als 'wij adviseren' of 'wij geven de aanbeveling'. Deze formulering komt overeen met high-level evidence.

Daar waar in de oorspronkelijke tekst 'we suggest' staat, is dit in deze richtlijn omgezet naar 'wij suggereren'.

Daar waar in de oorspronkelijke tekst 'it is reasonable to' staat, is dit in deze richtlijn beschreven als 'wij achten het redelijk'.

De kwaliteit van de ondersteunende bewijsvoering is weergegeven in letter A, B, C, of D. Daarnaast zijn er door de KDIGO-werkgroep 'ungraded' stellingen geformuleerd.

Nomenclature and description for rating guideline recommendations

Grade	Implications		
	Patients	Clinicians	Policy
Level 1 "We recommend"	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be adopted as a policy in most situations.
Level 2 "We suggest"	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.

Final Grade for overall quality of evidence

Grade	Quality of evidence	Meaning
A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
B	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
D	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth

Algemeen commentaar op de richtlijn

De KDIGO-richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van chronic kidney disease – mineral and bone disorder (CKD-MBD), legt, zoals in verschillende commentaren reeds opgemerkt, het grote gebrek aan evidence bloot. Het aantal dwingende behandeladviezen dat berust op goede kwaliteit onderzoek is beperkt en de werkgroep CKD-MBD van de richtlijnencommissie van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN) staat uiteraard geheel achter het streven alleen evidence based adviezen te geven. Het gevolg echter daarvan is, dat op veel gebieden onzekerheid blijft bestaan. Ook in deze onzekere gebieden moet de medicus practicus keuzes maken en doorgaans zijn deze dan gebaseerd op gewoonte, financiële overwegingen, meningen, of min of meer theoretische concepten.

Met nadruk wil de werkgroep er op wijzen dat concepten aan verandering onderhevig zijn en zelden worden gevolgd door voldoende bewijs. Daarnaast brengt handelen volgens moderne concepten bijna altijd meer kosten met zich mee door het doen van meer, en wellicht onnodige, diagnostiek of het gebruik van medicatie die nog onder het patent van de farmaceutische industrie staat. Van een aantal "moderne" middelen is voorts nog onduidelijk of de langetermijneffecten gunstig zijn. Verschillende "intermediaire eindpunten" zijn recent ontstaan doordat moderne technieken, zoals EBCT of MSCT, afwijkingen zichtbaar kunnen maken, in het voorbeeld coronaire calcificaties, waarvan vervolgens wordt *aangenomen* dat deze afwijkingen in het causale pad liggen naar klinische eindpunten.

In de tekst staan de KDIGO-richtlijnen gevolgd door actuele concepten. De kosten van diagnostiek en medicatie staan niet vermeld.

Voor een uitgebreide toelichting op de wijze van totstandkoming van de richtlijn alsmede de complete samenvatting verwijzen we naar respectievelijk hoofdstuk 2 en 6 van de KDIGO-richtlijn zelf.

Belangrijkste wijzigingen overgang KDIGO (2009) naar KDIGO (2017)

Diagnostiek

3.2.1 KDIGO suggereert het maken van botdensitometrie bij stadium G3a-5D met risicofactoren voor osteoporose, indien dit effect heeft op de behandelkeuze.

Opmerking werkgroep: DXA-scan kan heel goed fractuurrisico inschatten, maar zegt helemaal niets over de histologie. De therapeutische consequentie kan ook maatregelen voor valpreventie zijn en is dus niet per se medicamenteus.

3.2.2. Bij patiënten met CKD G3a-5D acht KDIGO het redelijk om een botbiopt te verrichten als de kennis van het type renale osteodystrofie behandelconsequenties heeft.

Behandeling

4.1.1 Bij patiënten met CKD G3a-5D zou de behandeling van CKD-MBD gebaseerd moeten zijn op drie pijlers

- Wat is de trend van de waarde?

- Zijn de waarden binnen de targetgrenzen? (4.1.2 suggestie)

- Wat is de samenhang tussen verschillende waarden? Hierbij kan ook het meten van alkalische fosfatase (AF) van belang zijn.

4.1.3 Bij patiënten met CKD G3a-5D suggereren we om hypercalciëmie te vermijden.

4.1.4 Bij patiënten met CKD G5D suggereren we om een dialysaatcalcium tussen 1.25 en 1.50 mmol/l in te stellen.

4.1.5 Bij patiënten met CKD G3a-5D zou fosfaatverlagende therapie gebaseerd moeten zijn op progressieve of persisterend verhoogde serumfosfaatwaarden.

4.1.6 Bij patiënten met CKD G3a-5D suggereren we om het gebruik van calciumhoudende fosfaatbinders te beperken.

4.1.8 Bij patiënten met CKD G3a-5D suggereren we om primair de dagelijkse fosfaatintake te beperken als behandeling voor hyperfosfatemie, eventueel in combinatie met andere behandelingen. Wij achten het redelijk om de bron van fosfaat (dierlijk, plantaardig, additieven) te bespreken tijdens voedingsadviezen.

4.2.1 Bij patiënten met CKD G3a-5 niet-aan-dialyse is de optimale PTH-waarde niet bekend. We suggereren dat bij patiënten met progressief stijgende of peristerende PTH-waarden boven de bovengrens geëvalueerd wordt of behandelbare factoren aanwezig zijn, zoals hyperfosfatemie, hypocalciëmie, hoge fosfaatintake, en vitamine D-deficiëntie.

4.2.2 Bij patiënten met CKD G3a-5 niet-aan-dialyse suggereren we dat calcitriol en vitamine D-analogen niet routinematig gebruikt worden. Wij achten het redelijk om het gebruik van calcitriol en vitamine D-analogen in te zetten voor patiënten met CKD G4-5 met ernstige en progressieve hyperparathyreoïdie.

4.2.4 Bij patiënten met CKD G5 die dialyseren en PTH-verlagende therapie nodig hebben suggereren we behandeling met calcimimetica, calcitriol, of vitamine D-analogen, of een combinatie van calcimimetica met calcitriol of vitamine D-analogen.

4.3.2 Osteoporose kan bij stadium 3 nierschade en een normaal PTH worden behandeld als bij de gewone bevolking.

4.3.3 Bij patiënten met CKD G3a-5D met biochemische afwijkingen betreffende CKD-MBD en een lage botdensitometrie en/of fractures suggereren we dat er bij de behandelkeuze rekening wordt gehouden met de grootte en de omkeerbaarheid van de biochemische afwijkingen en de progressie van CKD met daarnaast de overweging van een botbiopt.

5.5 Bij patiënten met CKD G1T-5T met risicofactoren voor osteoporose suggereren we een botdensitometrie om het fractuurrisico in te schatten, indien het resultaat behandelconsequenties heeft.

5.6 Bij patiënten in de eerste 12 maanden post-transplantatie met een geschatte glomerulairefiltratierate groter dan ongeveer $30\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ en een lage botdensitometrie suggereren we dat behandeling met vitamine D, calcitriol/alfacalcidol, en/of antiresorptiemiddelen overwogen wordt.

- We suggereren dat de behandelkeuze beïnvloed wordt door de aanwezigheid van CKD-MBD-parameters: abnormale waarden van calcium, fosfaat, PTH, AF en 25(OH)D.
- We achten het redelijk om een botbiopt te overwegen om de behandeling richting te geven.

Kinderen: de werkgroep CKD-MBD van de ESPN:

- is van mening dat de behandeling van CKD-MBD altijd gebaseerd moet zijn op meerdere bepalingen van en in samenhang met calcium, fosfaat, AF, serumbicarbonaat en parathyroïdhormoon(PTH)waarden. (4.1.1)
Opmerking werkgroep: Het vastleggen van groei en groeisnelheid is een essentieel onderdeel van de diagnostiek. AF is met name fysiologisch verhoogd tijdens perioden van snelle groei en tijdens groeihormoonbehandeling. Disproportioneel verhoogde AF-waarden zijn geassocieerd met high-turnover bone disease, te lage waarden met adynamisch bot bij kinderen met CKD G5. AF is een slechte predictor van botziekte bij pediatrische predialysepatiënten, tenzij zeer hoge waarden worden gemeten.
- suggereert om serumcalciumwaarden binnen de leeftijd-specifieke referentiewaarden te interpreteren. (4.1.2)
- acht het redelijk dat de keuze van het type fosfaatverlagende behandeling gebaseerd wordt op de serumcalciumwaarden. (4.1.6)
- is van mening dat calcitriol en vitamine D-analogen overwogen kunnen worden om het serumcalcium in de leeftijd-specifieke grenzen te behouden. (4.2.2)
Opmerking werkgroep: 25(OH)D-spiegels dienen regelmatig gemonitord te worden.

Introduction and definition of CKD-MBD

CKD Mineral and Bone disorder:

A systemic disorder of mineral and bone metabolism due to CKD manifested by either one or a combination of the following:

- Abnormalities of calcium, phosphorus, PTH, or vitamine D metabolism
- Abnormalities in bone turnover, mineralization, volume, linear growth or strength
- Vascular or other soft tissue calcification

Renal Osteodystrophy:

- Renal osteodystrophy is an alteration of bone morphology, architecture, histology or strength in patients with CKD
- It is one measure of the skeletal component of the systemic disorder of CKD-MBD that is quantifiable by histomorphometry of bone biopsy

Chapter 3.1: Diagnosis of CKD–MBD: biochemical abnormalities

3.1.1.

We recommend monitoring serum levels of calcium, phosphorus, PTH, and alkaline phosphatase (ALP) activity beginning in CKD stage G3a (1C). In children, we suggest such monitoring beginning in CKD stage G2 (2D).

Commentaar

De specificiteit van totaal AF als indicator van hyperdynamische botziekte neemt toe als het gamma-GT normaal is. Mede omdat vooral het beloop van het AF relevant is, heeft het bepalen van een bot-specifiek AF nauwelijks een meerwaarde.

3.1.2.

In patients with CKD G3a–G5D, it is reasonable to base the frequency of monitoring serum calcium, phosphorus, and PTH on the presence and magnitude of abnormalities, and the rate of progression of CKD (not graded).

Reasonable monitoring intervals would be:

- in CKD G3: for serum calcium and phosphorus, every 6–12 months; and for PTH, based on baseline level and CKD progression.
- In CKD G4: for serum calcium and phosphorus, every 3–6 months; and for PTH, every 6–12 months.
- In CKD G5, including G5D: for serum calcium and phosphorus, every 1–3 months; and for PTH, every 3–6 months.
- In CKD G4–G5D: for alkaline phosphatase activity, every 12 months, or more frequently in the presence of elevated PTH (see Chapter 3.2).
- In CKD patients receiving treatments for CKD–MBD, or in whom biochemical abnormalities are identified, it is reasonable to increase the frequency of measurements to monitor for trends and treatment efficacy and side-effects (not graded).

Commentaar

Bij stadium 3 nierschade met een laag risico op progressie zal de zorg in het algemeen plaatsvinden in de eerste lijn (zie ook Multidisciplinaire Richtlijn CNS: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/chronische_nierschade_cns/startpagina_-_chronische_nierschade_cns.html). Routinematig meten van calcium en fosfaat is niet aangewezen voor deze groep.

De controlefrequentie van PTH, calcium en fosfaat voor patiënten die hemodialyse of peritoneaal dialyse ondergaan kan volgens de commissie afhangen van de controlefrequentie waarmee patiënten vervolgd worden.

Bij patiënten die cinacalcet gebruiken kunnen resultaten afgenomen binnen 6 uur na inname niet worden geïnterpreteerd door snelle daling van PTH, calcium en fosfaat direct na inname. Dit kan ondervangen worden door het advies aan de patiënten om de cinacalcet 's avonds in te nemen of na dialyse.

Kinderen: De werkgroep CKD-MBD van de ESPN stelt de volgende adviezen:

- Groei is een belangrijke parameter voor gezonde botten en dient regelmatig te worden gemonitord bij CKD (CKD G3-G5 >1 jaar

tenminste jaarlijks, 0-1 jaar iedere 3 maanden; CKD G5D: iedere 3 maanden).

- Beleid dient te worden bepaald op de samenhang van calcium, fosfaat, AF, serumbicarbonaat, PTH en 25(OH)D.
- AF, calcium en fosfaat normaalwaarden dienen gecorrigeerd te worden voor leeftijd.

Commentaar

AF is met name fysiologisch verhoogd tijdens perioden van snelle groei en tijdens groeihormoonbehandeling. Disproportioneel verhoogde AF-waarden zijn geassocieerd met high-turnover bone disease, te lage waarden met adynamisch bot bij kinderen met CKD G5D. AF is een slechte predictor van botziekte bij predialysepatiënten, tenzij zeer extreem hoge waarden worden gemeten.

De werkgroep CKD-MBD van de ESPN stelt de volgende suggesties:

- Gesuggereerde intervallen: CKD G2: ieder jaar alle bepalingen, CKD G3 iedere 6-12 maanden alle bepalingen, CKD G4 iedere 3-6 maanden alle bepalingen (25(OH)D iedere 6-12 maanden), CKD G5/5D iedere maand calcium, fosfaat, bicarbonaat, iedere 1-3 maanden PTH, AF, iedere 6-12 maanden 25(OH)D.
- Bij voorkeur dient geïoniseerd calcium als maat gehanteerd te worden.

3.1.3.

In patients with CKD G3a–G5D, we suggest that 25(OH)D (calcidiol) levels might be measured, and repeated testing determined by baseline values and therapeutic interventions (2C). We suggest that vitamin D deficiency and insufficiency be corrected using treatment strategies recommended for the general population (2C).

Commentaar

Vitamine D-deficiëntie en -insufficiëntie wordt gedefinieerd als 25(OH)D-gehalte van respectievelijk <30 en 30-50 nmol/l. Of het zinvol is een hogere 25(OH)D-spiegel dan 50 nmol/l na te streven is onbekend. Meting van 1,25(OH)₂-vitamine D (in pmol/l) is klinisch minder relevant in het kader van CKD-MBD.

In de Nederlandse populatie zullen de meeste CKD-patiënten een 25(OH)D-gehalte lager dan 50 nmol/L hebben. Gezien de kosten van de bepaling is het daarom te overwegen om alle CKD-patiënten zonder hypercalciëmie standaard coledaliferol te suppleren (bv dagelijks 800IE, wekelijks 5600IE of maandelijks 50.000IE).

3.1.4.

In patients with CKD G3a–G5D, we recommend that therapeutic decisions be based on trends rather than on a single laboratory value, taking into account all available CKD–MBD assessments (1C).

Commentaar

Het meewegen van trends en samenhang is een belangrijke wijziging ten opzichte van een behandelingsstrategie *uitsluitend* gericht op streefwaarden.

3.1.5.

In patients with CKD G3a–G5D, we suggest that individual values of serum calcium and phosphorus, evaluated together, be used to guide clinical practice rather than the mathematical construct of calcium–phosphorus product (Ca × P) (2D).

3.1.6.

In reports of laboratory tests for patients with CKD G3a–G5D, we recommend that clinical laboratories inform clinicians of the actual assay method in use and report any change in methods, sample source (plasma or serum), and handling specifications to facilitate the appropriate interpretation of biochemistry data (1B).

Commentaar

De gebruikte assay kan effect hebben op behandelkeuzes. Zo kunnen normaalwaarden voor PTH en calcium variëren tussen verschillende laboratoria. De huidige KDIGO-aanbevelingen tav PTH zijn gebaseerd op tweede generatie PTH-assays. Inmiddels zijn ook derde generatie PTH-assays beschikbaar. Deze zijn beter in staat de biologisch actieve vorm van PTH te meten, maar missen de C-PTH 7-84 fragmenten, die mogelijk wel biologisch actief zijn en botresoptie kunnen afremmen. Derde generatie PTH assays meten dus een lager PTH en het verschil tussen tweede en derde generatie PTH-assays neemt toe naarmate het PTH hoger is. Medicatie gegeven voor CKD-MBD kan de verhouding tussen de diverse PTH-fragmenten beïnvloeden. Er is dus geen vast "omrekenfactor" te geven (Soliman 2019). Indien bij de calcium-bepaling wordt gecorrigeerd voor albumine is het van belang dat juist voor dialysepatiënten de gebruikte assay een belangrijk effect heeft op de albuminewaarde (Kok 2014). Het meten van geïoniseerd calcium kan een alternatief zijn.

Summary of rationale for recommendations

- As the diagnosis of CKD–MBD depends on the measurement of laboratory and other variables, it is important to provide a guide to clinicians regarding when to commence measurement of those variables. Although changes in the biochemical abnormalities of CKD–MBD may begin in CKD G3a, the rate of change and severity of abnormalities are highly variable among patients.
- Thus, the recommendations and suggestions above indicate that assessment of CKD–MBD should begin at CKD G3a, but the frequency of assessment needs to take into account the identified abnormalities, the severity and duration of the abnormalities in the context of the degree and rate of change of glomerular filtration rate (GFR), and the use of concomitant medications. Further testing and shorter time intervals would be dependent on the presence and severity of biochemical abnormalities.
- Furthermore, the interpretation of these biochemical and hormonal values requires an understanding of assay type and precision, interassay variability, blood sample handling, and normal postprandial, diurnal, and seasonal variations in individual parameters.
- The serum phosphorus fluctuates more than the serum calcium. As the mathematical construct of the calcium \times phosphorus product (Ca \times P) is largely driven by serum phosphorus and generally does not provide any additional information beyond that which is provided by individual measures, it is of limited use in clinical practice.

Chapter 3.2: Diagnosis of CKD–MBD: bone**3.2.1.**

In patients with CKD G3a–G5D with evidence of CKD-MBD and/or risk factors for osteoporosis, we suggest BMD testing to assess fracture risk if result will impact treatment decisions (2B).

Commentaar

Voorbeelden hiervan kunnen zijn de overweging wel of niet te starten met een bisfosfonaat of aanpassingen te doen in de calciumconcentratie van het badwater bij patiënten die nachtelijke hemodialyse ondergaan.

3.2.2.

In patients with CKD G3a–G5D, it is reasonable to perform a bone biopsy if knowledge of the type of renal osteodystrophy will impact treatment decisions (Not Graded).

Commentaar

In de praktijk is de indicatie voor een botbiopt beperkt. Vanwege algemene terughoudendheid in het gebruik van hoge doses calciumhoudende fosfaatbinders of van bisfosfonaten ontbreken vaak de therapeutische consequenties. Overigens meldt de KDIGO-richtlijn dat voorafgaand aan het voorschrijven van bisfosfonaten een botbiopt om adynamische botziekte uit te sluiten niet nodig is. Voor indicatiestelling, kleuring en interpretatie van botbiopten bij nierpatiënten is speciale expertise vereist die beschikbaar is in een beperkt aantal centra in Nederland, waaronder het Amsterdam UMC en het Leiden UMC.

3.2.3.

In patients with CKD stages 3–5D, we suggest that measurements of serum PTH or bone-specific alkaline phosphatase can be used to evaluate bone disease because markedly high or low values predict underlying bone turnover (2B).

Commentaar

Vervolgen van AF is met name van belang gezien de ruimere streefwaarden voor PTH (zie 4.2.3). Een stijgend AF zonder toename van het gamma-GT-gehalte (hetgeen een geschikt alternatief is voor het bepalen van bot-specifiek alkalische fosfatase) wijst op een verhoogde botomzet. Een dalend of laag PTH of AF wijst op een verlaagde omzet.

3.2.4.

In patients with CKD G3a–G5D, we suggest not to routinely measure bone-derived turnover markers of collagen synthesis (such as procollagen type I C-terminal propeptide) and breakdown (such as type I collagen cross-linked telopeptide, cross-laps, pyridinoline, or deoxypyridinoline) (2C).

3.2.5.

We recommend that infants with CKD G2–G5D have their length measured at least quarterly, while children with CKD G2–G5D should be assessed for linear growth at least annually (1B).

Summary of rationale for recommendations

- Patients with CKD G3a–G5, G5D, and G1–G5T have an increased risk of fracture compared with the general population. These fractures are associated with increased morbidity and mortality.
- Fracture risk relates to bone mineral density and bone quality, together with risk for falling and trauma.
- Bone biopsies provide measurements of bone turnover, mineralization, and volume. These help to assess bone quality and the underlying physiology. The

histology is variable and influenced by many factors, including stage of CKD, serum biochemistries, age, and treatments. The different types of renal osteodystrophy have only modest relationships with clinical outcomes.

- In patients with CKD G4–G5D, BMD of the hip and radius is generally lower than that in the general population; lumbar spine BMD is similar to that in the general population.
- In the general population, a low BMD predicts fracture and mortality. Multiple new prospective studies have documented that lower DXA BMD predicts incident fractures in patients with CKD G3a-G5D. A DXA BMD might impact the decision to perform a bone biopsy.
- There is growing experience with osteoporosis medications in patients with CKD, low BMD, and a high risk of fracture. The inability to perform a bone biopsy may not justify withholding antiresorptive therapy from patients at high risk of fracture.
- There are no longitudinal studies of changes in BMD in patients with CKD stages G4–G5.
- PTH is one important factor that affects bone physiology. ALP may reflect osteoblast activity. Serum measurements of PTH and ALP are related to clinical outcomes, including relative risk of mortality. They also correlate with some of the histomorphometric measurements.
- Serum biochemical markers of bone turnover show correlations with findings on bone biopsies, but their diagnostic utility is limited and these serum tests have not been directly related to clinical outcomes, except ALPs and extreme values of PTH.
- An alteration in growth in infants and children may be an indicator of the presence of CKD–MBD.

Kinderen: Advies werkgroep CKD-MBD van de ESPN:

- Botziekte bij kinderen met CKD kan zich uiten in botpijn, groeistoornis, deformiteiten en botbreuken.
- Groeistoornis kan ook optreden bij goed gecontroleerde calcium-fosfaat huishouding als gevolg van acidose, water/zouttekort of te weinig functionerend groeihormoon.
- Bij verdenking op 'uncontrolled bone disease' dient in eerste instantie een X-bot van de linker pols te worden gemaakt bij kinderen > 1 jaar en van knie en enkel bij zuigelingen.
- Er is geen indicatie voor een DEXA als regulaire screening.
- Het uitvoeren van botbiopsien bij kinderen dient met terughoudendheid en alleen in daarvoor gespecialiseerde centra te worden uitgevoerd. Het gebruik van dubbele tetracycline-labeling is ook bij kinderen geïndiceerd (en veilig) bij het uitvoeren van een botbiopsie.

Commentaar

Een belangrijke wijziging ten opzichte van de vorige richtlijn uit 2009 is de vaststelling dat de DXA-scan een inmiddels aangetoonde additieve waarde heeft om het fractuurrisico in te schatten, maar nog immer niets zegt over het type botziekte. De afgelopen jaren zijn 4 prospectieve cohortstudies gepubliceerd waarin de relatie tussen DXA-BMD en nieuwe fracturen bij patiënten met CKD G3a-G5D werd onderzocht en een verband tussen lage BMD en fractuurrisico werd vastgesteld. In een studie bij 485 dialysepatiënten in Japan (Iimori 2012) was het relatieve risico 0.65 voor iedere stijging met 1SD. Het verband was alleen significant bij patiënten met een relatief laag PTH, en niet aanwezig bij patiënten met een hoger dan gemiddeld PTH. Een andere studie door Yenchek (2012) toonde bij patiënten met CKD G3a en G3b een vergelijkbare relatie tussen BMD en fractuurrisico als in de controlegroep. De relatie was echter duidelijk minder sterk bij patiënten met een verhoogd PTH. West (2015) vervolgden 131 predialysepatiënten gedurende 2 jaar en toonden aan dat zowel een lage uitgangsb-MD

als een snelle daling in BMD geassocieerd is met een verhoogd fractuurrisico. Een vierde studie door Naylor (2015) bevestigde de relatie tussen fractuurrisico en BMD bij 320 patiënten met CKD G3a en G3b.

Er zijn geen studies die de relatie tussen BMD en fractuurrisico bij kinderen en adolescenten hebben onderzocht. Er zijn zelfs aanwijzingen dat BMD-waarden bij CKD G5D kinderen niet interpreteerbaar zijn. De werkgroep raadt daarom DEXA af bij kinderen.

Een posthoc-analyse (Jamal SA 2011) toonde een verbetering van BMD en een beschermend effect op fractuurrisico van denosumab bij 2817 postmenopausale vrouwen met osteoporose, waaronder CKD G3a,G3b en G4 en een normaal PTH. De groep met stadium 4 nierfalen betrof echter slechts 73 patiënten en in deze laatste groep was het risico op hypocalciëmie groot.

Aangezien verder geen onderzoek verricht is naar osteoporose bij ernstige nierschade zijn RCT's nodig om vast te stellen of interventies gebaseerd op DXA-BMD het fractuurrisico kunnen verlagen en of het effect van deze interventies afhankelijk is van variabelen zoals PTH of stadium van nierfalen.

Chapter 3.3: Diagnosis of CKD–MBD: vascular calcification

3.3.1.

In patients with CKD G3a–G5D, we suggest that a lateral abdominal radiograph can be used to detect the presence or absence of vascular calcification, and an echocardiogram can be used to detect the presence or absence of valvular calcification, as reasonable alternatives to computed tomography-based imaging (2C).

Commentaar

KDIGO adviseert om niet systematisch en ongeselecteerd patiënten te screenen op vaatcalcificaties. Indien toch wordt gekozen voor verder onderzoek naar vaatcalcificaties dan heeft onderzoek met een zo laag mogelijke stralenbelasting de voorkeur. Een daarvan is een laterale abdominale opname van de aorta. Kauppila beschrijft een semi-kwantitatieve methode om de ernst van vaatcalcificaties in te schatten (Kauppila 1997). De aanwezigheid van calcificaties gaat gepaard met een verhoogd cardiovasculair risico. De richtlijnen geven niet aan welke therapeutische consequenties dergelijke calcificatiescores zouden moeten hebben. Onafhankelijk van de aanwezigheid van calcificaties wordt immers al gestreefd naar normalisatie van het fosfaat, het voorkomen van een sterk verhoogd of verlaagd PTH en terughoudendheid met hoge dosis calciumhoudende fosfaatbinders.

3.3.2.

We suggest that patients with CKD G3a–G5D with known vascular/valvular calcification be considered at highest cardiovascular risk (2A). It is reasonable to use this information to guide the management of CKD–MBD (not graded).

Summary of rationale for recommendations

- In the normal population, the magnitude of CAC as imaged by either electron beam CT (EBCT) or multislice CT (MSCT) is a strong predictor of cardiovascular event risk.

- In the CKD population, coronary artery and generalized vascular calcification is exceedingly more prevalent, more severe, and follows an accelerated course compared with that in the normal population.
- The reference standard in the detection of cardiovascular calcifications in CKD and in the general population is the CT-based CAC score, but other, more easily available techniques—for example, lateral abdominal X-ray, pulse wave velocity (PWV) measurements, and echocardiography (valvular calcification)—may yield comparable information.
- The presence and the severity of cardiovascular calcification strongly predict cardiovascular morbidity and mortality in patients with CKD.
- However, there is limited evidence from RCTs in CKD that the reduction of arterial calcification progression impacts mortality.
- A majority of Work Group members felt that inconsistencies remained among RCT reports aimed at showing that intervention improved patient level outcomes, and hence, indiscriminate screening in every patient with CKD-MBD was not recommended.
- However, there was consensus that known vascular/valvular calcification and its magnitude identify patients at high cardiovascular risk. Therefore, the presence of vascular/valvular calcification should be regarded as a complementary component to be incorporated into the decision making of how to individualize treatment of CKD-MBD.

Chapter 4.1: Treatment of CKD–MBD targeted at lowering high serum phosphorus and maintaining serum calcium

4.1.1.

In patients with CKD G3a–G5D, treatments of CKD-MBD should be based on serial assessments of phosphate, calcium, and PTH levels, considered together (not graded).

Commentaar

In de nieuwe KDIGO 2017-richtlijn is de vorige aanbeveling 4.1.1. opgesplitst in 4.1.1. (diagnostische aanbevelingen op basis van observationele studies) en 4.1.2. (therapeutische aanbevelingen gebaseerd op RCT's). Vergeleken met de vorige richtlijn uit 2009 wordt nu nog meer het belang van seriële metingen van fosfaat, calcium en PTH benadrukt. De gemeten waarden zijn immers onder invloed van voedselinname, therapietrouw, tijdstip van medicatie-inname, verschillen in meetmethodes en variatiecoëfficiënt tussen twee metingen. Bovendien is er recent onderzoek dat suggereert dat ook in CKD-patiënten fosfaat, calcium en PTH een circadiaan patroon hebben (Moe 2011, Viaene 2012).

Daarenboven toonde een recente posthoc-analyse van een groot dialysecohort dat de prognostische waarde van een individueel gemeten CKD-MBD-biomarker sterk afhangt van de context van de overige CKD-MBD-biomarkers (Block 2013).

De EVOLVE-trial liet zien dat de behandeling van één biomarker een onbedoeld effect kan hebben op andere markers (EVOLVE trial investigators 2012). Zo bleek cinacalcet gemiddeld een daling van het serumfosfaat te induceren (doorgaans als gunstig te beschouwen), en een daling van het serumcalcium (soms tot onder de normaalwaarde, hoewel dit geen klinische betekenis leek te hebben, zie verder). KDIGO suggereert om bij evaluatie van fosfaat, calcium en PTH ook de context van therapeutische interventies mee te nemen en benadrukt het onderlinge verband tussen gemeten biomarkers tijdens klinische therapeutische beslissingen. Zo leidde het vaker optreden van hypercalciëmie in twee gerandomiseerde trials naar het effect van actief vitamine D op linkerventrikelhypertrofie, tot meer terughoudendheid in de richtlijn in het gebruik van actief vitamine D, omdat deze studies negatief waren op hun primaire eindpunt (OPERA- en PRIMO-trial)(Wang 2014, Thadhani 2012). Omgekeerd bleek in de EVOLVE-trial dat het gebruik van cinacalcet kan leiden tot een (milde) daling van het calcium. Overigens is de klinische betekenis hiervan waarschijnlijk geringer dan indien een laag calcium ontstaat door andere oorzaken (Floege 2018, gepubliceerd na de KDIGO update). Dit laatste komt ook in het commentaar bij 4.1.3 nog aan de orde.

4.1.2.

In patients with CKD G3a-G5D, we suggest lowering elevated phosphate levels toward the normal range (2C).

Commentaar

KDIGO komt met het advies om te streven naar normale fosfaatconcentraties, ook in de dialysefase. De onderbouwing komt vooral uit observationele cohortstudies waarbij een verhoogd fosfaat sterk geassocieerd was met een verhoogde mortaliteit en deze associatie doorgaans lineair was.

Sinds 2009 is er krachtiger bewijs dat hoge fosfaatconcentraties gelinkt zijn met mortaliteit bij patiënten met CKD G3a-G5 of na niertransplantatie (Chartsrisak 2013, Connolly 2013, Eddington 2010, Fouque 2013, Fukagawa 2014, Lacson 2009, McGovern 2013, Moore 2011, Nakai 2008, Tentori 2008). Nochtans zijn er ook enkele studies die deze associatie niet bevestigen (Fliser 2007, Floege 2011). Nog immer ontbreken op dit vlak RCT's die aantonen dat verlaging van fosfaat gunstig uitpakt op harde uitpunten. Daarom blijft de kracht van deze aanbeveling zwak (2C).

De rationale voor fosfaat-verlagende interventies is derhalve gebaseerd op observationele studies en op mechanistische experimentele studies die fosfaattoxiciteit aantonen (Gross 2014). Deze indirecte bewijzen zijn echter wel sterker geworden. De recente cohort-analyses van DOPPS (Lopes 2012), ArMORR (Nigwekar 2013) en COSMOS (Fernandez-Martin 2015) analyseerden de vraag of fosfaatverandering over de tijd effect heeft op klinisch relevante uitkomsten, inclusief de sterftetekans. Vanwege het observationele design zijn deze studies niet meegenomen in de richtlijn wegens mogelijke residuale confounding. De analyses toonden consistent aan dat een daling van de fosfaatconcentratie, als deze initieel te hoog was, geassocieerd was met een gunstig effect op klinische uitkomsten en dat het feitelijke gebruik van fosfaatbinder ook gunstig leek zelfs na correctie voor voedingsstatus.

In de nieuwe richtlijn is het streefdoel voor fosfaat gelijkgetrokken tussen CKD G3a-G3b-G4 en CKD G5D. Het verband tussen fosfaat en mortaliteit voor zowel predialyse- als dialysepatiënten vertoont een U-vorm; zowel te lage als te hoge waarden zijn geassocieerd met hogere mortaliteit.

Behandeling van hyperfosfatemie kan op drie manieren: dieetmaatregelen, fosfaat-verlagende medicatie, en intensievere dialyse voor patiënten met CKD G5D. Daarnaast kan fosfaatverlaging bij patiënten met secundaire hyperparathyreoïdie worden bewerkstelligd door verlaging van het PTH.

Een belangrijke aanpassing ten opzichte van de vorige richtlijn is dat het streefdoel voor fosfaatwaarden 'richting' de normaalwaarde is en niet langer meer 'in' de normaalwaarden. Deze aanbeveling wordt onderbouwd met het gebrek aan enerzijds doeltreffendheid van fosfaatbinders om fosfaat te verlagen bij patiënten met CKD G3a – G4 en anderzijds de veiligheid van fosfaatbinders in deze populatie. Daarenboven zijn er geen data die aantonen dat een fosfaatbeperkt dieet klinische uitkomsten verbetert.

De behandeling van hyperfosfatemie moet worden gezien in het licht van het algehele behandelingsdoel. Bij patiënten met een hoog en slecht beïnvloedbaar achtergrond risico zal de mogelijke winst van intensieve fosfaat-verlagende interventies gering zijn. Klachten als jeuk en myalgie ontstaan immers pas bij veel hogere fosfaatwaarden.

Gezien de suggestie om een fosfaat in de richting van normaal na te streven, acht de werkgroep het percentage patiënten met een fosfaat < 1.5 mmol/L een acceptabele kwaliteitsparameter. Als richtlijnwerkgroep onderkennen we dat er individuele variatie mogelijk is.

KDIGO geeft geen commentaar of advies ten aanzien van hypofosfatemie. De werkgroep adviseert in het geval van een fosfaatconcentratie onder de normaalwaarde allereerst eventueel nog voorgeschreven fosfaatbinders te staken en indien nodig de voedingstoestand te verbeteren. Bij patiënten met intensieve lange hemodialyseschema's komt hypofosfatemie voor door de hoge klaring. In die situatie zijn de opties om ofwel fosfaat aan het dialysaat toe te voegen, dan wel de intensiteit van de hemodialysebehandeling te verlagen. Er is enig verschil in fosfaatklaring tussen hemodialyse en hemodiafiltratie (iets meer met de laatste modaliteit), maar er is veel meer effect van het verlengen van de hemodialyseseduur.

Observationele studies tonen dat de correlatie die bestaat tussen hypofosfatemie en mortaliteit in de ongecorrigeerde analyses grotendeels verdwijnt na correctie voor het frequent simultaan bestaan van ondervoeding en inflammatie. Dit betekent dat een hypofosfatemie vooral een alarmfunctie heeft in de detectie van ondervoeding. Of een interventie gericht op aldus ontmaskerde ondervoeding en/of inflammatie tot verbeterde patiëntenuitkomsten leidt is onbekend.

4.1.3.

In adult patients with CKD G3a–G5D, we suggest avoiding hypercalcemia (2C). In children with CKD G3a–G5D, we suggest maintaining serum calcium in the age-appropriate normal range (2C).

Commentaar

Net zoals bij fosfaat zijn er sinds de vorige KDIGO 2009-richtlijn meer studies die aantonen dat hoge calciumwaarden geassocieerd zijn met mortaliteit (Fouque 2013, Fukagawa 2014, Lacson 2009, Nakai 2008, Floege 2011, Hill 2013, Coen 2010, Fein 2013, Markaki 2012) en ook non-fatale cardiovasculaire events (Gallieni 2012). Het niveau van bewijsvoering is daarom opgewaardeerd van 2D naar 2C.

Omdat hypocalciëmie door vitamine D-deficiëntie bijdraagt tot secundaire hyperparathyroïdie in CKD, werd in voorgaande richtlijn een algemeen geldend advies gegeven om calcium te corrigeren tot normaalwaarden. Er zijn echter twee studies die twijfel zaaien over de zin en soms veiligheid van de correctie van hypocalciëmie (Raggi 2004, Spiegel 2012). Pogingen tot correctie van hypocalciëmie zouden kunnen leiden tot een positieve calciumbalans, hetgeen op zijn buurt is geassocieerd met progressie van vasculaire calcificatie. Daarbij is het van belang zich te realiseren dat de serumconcentratie van calcium geen goede maat is voor de calciumbalans, omdat een overmaat aan calcium eerder tot calciumafzetting in de weefsels (vooral bot en onder pathologische omstandigheden ook weke delen, waaronder de vaatwand) zal leiden dan tot hypercalciëmie. Bovendien is er een hogere incidentie van calcimimetica-geïnduceerde hypocalciëmie bij dialysepatiënten. De klinische implicatie hiervan is nog onduidelijk, maar zou minder schadelijk kunnen zijn.

Dit blijkt uit de EVOLVE-studie, waar geen negatieve associaties waren met de persisterende lage calciumwaarden in de cinacalcet-arm (Floege 2018). De richtlijn adviseert, en dit commentaar ondersteunt, een individuele benadering voor de behandeling van hypocalciëmie, met de nadruk op het behandelen van symptomatische of ernstige hypocalciëmie om de nadelige gevolgen hiervan (botaandoening, hyperparathyroïdie, QTc-verlenging) te voorkomen.

4.1.4.

In patients with CKD G5D, we suggest using a dialysate calcium concentration between 1.25 and 1.50 mmol/l (2.5 and 3.0 mEq/l) (2C).

Commentaar

Het nastreven van een calciumneutraal dialysaat is goed te verdedigen. Een positieve calciumflux kan ongunstig zijn bij sterk verlaagde of verhoogde botomzet door de dan bestaande beperkte buffercapaciteit van bot om een overmaat aan calcium op te slaan. Anderzijds kan een te laag calcium in het dialysaat bijdragen aan hypotensie tijdens hemodialyse. De balans kan ook negatief worden door netto-ultrafiltratie. Bij de in KDIGO gesuggereerde dialysaatconcentratie tussen 1.25 – 1.50 mmol/l calcium zal voor de meeste hemodialysepatiënten een neutrale calciumbalans bestaan.

Het niveau van bewijs is opgetrokken van 2D naar 2C naar aanleiding van twee RCT's (Ok 2016, Spasovski 2007).

Zowel voor HD als voor PD adviseert KDIGO flexibiliteit voor individuele patiënten. In het algemeen hebben patiënten die worden behandeld met PD een grote kans op een verlaagde botomzet. Bij een laag PTH (<2 maal de normaalwaarde) wordt daarom een dialysaatcalcium van 1.25 mmol/l in plaats van 1.75 mmol/l aanbevolen.

4.1.5.

In patients with CKD G3a–G5D, decisions about phosphate-lowering treatment should be based on progressively or persistently elevated serum phosphate (not graded).

Commentaar

Er is gekozen om de term 'fosfaatbinder' hoofdzakelijk te vervangen door 'fosfaat-verlagende therapie'. Dit omdat alle mogelijkheden (medicatie, dieet, dialyse) effectief kunnen zijn en er in de toekomst wellicht een fosfaattransport-inhibitor op de markt zal komen die evenmin als 'fosfaatbinder' benoemd zal kunnen worden.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (dus niet bij eindstadium nierfalen) kan er sprake zijn van een negatieve calciumbalans door vitamine D-deficiëntie en onvoldoende calciuminname, beide van invloed op calciumopname uit de voeding. Vanwege relevant calciumverlies met de urine is de kans op een chronisch positieve calciumbalans bij gebruik van een lage dosis calciumhoudende binders klein. Een korte studie met gedetailleerde calciumbalans echter toonde dat er in ieder geval initieel een positieve calciumbalans kan bestaan bij gebruik van calciumhoudende fosfaatbinders (Hill 2013). In stadium 5D leidt het gebruik van sevelamerhydrochloride en lanthanumcarbonaat tot minder progressie van arteriële calcificaties in de meeste studies, maar dit kon in latere studies niet worden bevestigd. Of het verminderen van calcificaties leidt tot minder cardiovasculaire events is onbekend. Sevelamer-verbindingen verbeteren het lipidenprofiel, urinezuur en CRP, maar het is onbekend of dit gepaard gaat met een verlaging van het cardiovasculaire risico. Sevelamer en lanthanumcarbonaat zijn voorsnog veilig gebleken.

Voor CKD-patiënten die (nog) niet gedialyseerd worden, zijn er twee nieuwe studies die geleid hebben tot een herformulering van deze aanbeveling (Block 2012, Hill 2013). Kernpunten van deze studies zijn dat enerzijds normofosfatemie of milde hyperfosfatemie geen indicatie is om fosfaat-verlagende therapie te starten en anderzijds dat niet alle fosfaatbinders uitwisselbaar zijn. In de studie van Block bleek weliswaar dat er een geringe fosfaatverlaging kan worden bewerkstelligd bij patiënten met slechts gering verhoogd fosfaat op baseline, maar dat dat niet leidde tot afname en mogelijk zelfs tot enige toename van vasculaire calcificatie. Voorsnog is er geen plaats voor het meten van de concentratie van FGF-23 bij de beslissing tot het starten van fosfaat-verlagende therapie. De richtlijn benadrukt daarom dat fosfaat-verlagende therapie enkel geïndiceerd is bij *progressieve of persisterende hyperfosfatemie* en niet om hyperfosfatemie te voorkomen.

4.1.6.

In adult patients with CKD G3a–G5D receiving phosphate-lowering treatment, we suggest restricting the dose of calcium-based phosphate binders (2B).

In children with CKD G3a-G5D, it is reasonable to base the choice of phosphate-lowering treatment on serum calcium levels (not graded).

Commentaar

In de nieuwe KDIGO-richtlijn 2017 is deze aanbeveling substantieel veranderd. Te grote hoeveelheden calcium via dieet, medicatie of dialyse zijn potentieel schadelijk voor elke CKD-patiënt, onafhankelijk van serumcalciumwaarden, de aanwezigheid van arteriële calcificatie, adynamische botziekte of lage PTH-waarden. Derhalve wordt niet langer gesproken van een veilige bovengrens voor de totale hoeveelheid calcium die patiënten binnenkrijgen.

De DCOR-trial is de grootste RCT die het verschil tussen sevelamer en calciumhoudende fosfaatbinders onderzocht. De dosis calcium via de calciumhoudende fosfaatbinders was 2.5 gram en het gemiddelde bereikte fosfaat in beide groepen was vergelijkbaar, maar relatief hoog (1.8 mmol/L). Bij de calciumhoudende groep werd een versnelde progressie

van vaatcalcificaties gevonden. Er werd echter geen verschil in overleving tussen beide groepen gevonden (Suki 2007).

De RCT's van Di Iorio tonen wel een survival benefit over een 3-jaars interval voor patiënten, zowel predialyse- als dialyse-, behandeld met sevelamer versus een calciumhoudende fosfaatbinder (Di Iorio 2012, Di Iorio 2013). Daarom is het bewijsniveau opgetrokken naar 2B. Deze studies hadden echter beperkingen, zoals een behoorlijk lage gemiddelde leeftijd en dat bij randomisatie niet werd gestratificeerd voor de aanwezigheid en ernst van calcificatie. Dit bleek scheef verdeeld ten nadele van de groep die de calciumhoudende binder kreeg. Het grootste probleem bij de interpretatie van deze studie is het feit dat de fosfaatcontrole beter was in de sevelamergroep, waardoor het onduidelijk bleef of de ongunstiger uitkomsten in de calciumhoudende groep het gevolg waren van het calcium zelf of van de slechtere controle van het serumfosfaat. Vanwege dit risico op bias is de sterkte van deze aanbeveling niet meer dan 2B.

Voor het beperken van de calciuminname via dieet en calciumhoudende fosfaatbinders bestaan een aantal argumenten. In de eerste plaats kan een patiënt zonder restfunctie calcium alleen klaren via het dialysaat (door netto-ultrafiltratie en in de uitzonderlijke situatie van een relevante calciumconcentratiegradiënt). Vooral bij gevorderde nierinsufficiëntie is bij een lage of hoge bot-turnover de botbuffering verminderd waardoor sneller (transiënte) hypercalciëmie ontstaat bij het gebruik van calciumhoudende fosfaatbinders en actief vitamine D. Ook bestaat een associatie tussen het gebruik van calciumhoudende fosfaatbinders, verlaging van de bot-turnover en progressie van arteriële calcificaties. KDIGO doet geen uitspraak over de maximale dosis calciumhoudende fosfaatbinders en adviseert dit individueel te beslissen. Op basis van bovenstaande argumenten achten wij het redelijk om de totale hoeveelheid elementair calcium via fosfaatbinders per dag te beperken.

Deze adviezen zijn niet te extrapoleren naar kinderen met CKD. Om normale calciumwaarden te waarborgen wordt geadviseerd om eerst te starten met calciumhoudende fosfaat-verlagende therapie, en pas later over te gaan naar de niet-calciumhoudende therapie.

4.1.7.

In patients with CKD stages 3–5D, we recommend avoiding the long-term use of aluminum-containing phosphate binders and, in patients with CKD stage 5D, avoiding dialysate aluminum contamination to prevent aluminum intoxication (1C).

Commentaar

Met het beschikbaar komen van meer fosfaatbindende medicatie is de behoefte aan aluminium-bevattende fosfaatbinders veel minder geworden. Bij langdurig gebruik in het verleden en in combinatie met een te hoge concentratie aluminium in het dialysaat, leidde dit voorheen tot accumulatie van aluminium, wat was geassocieerd met vooral renale osteodystrofie en cognitief functieverlies. Met dit in gedachten is in uitzonderlijke situaties het gebruik van deze fosfaatbinders voor een korte periode te rechtvaardigen, bv in de vorm van aluminiumhydroxide.

4.1.8.

In patients with CKD G3a–G5D, we suggest limiting dietary phosphate intake in the treatment of hyperphosphatemia alone or in combination with other treatments (2D). It is reasonable to consider phosphate source (e.g. animal, vegetable, additives) in making dietary recommendations (not graded).

De nieuwe richtlijn is aangevuld met de opmerking aandacht te besteden aan de bron van fosfaat uit het dieet. De vorige aanbeveling over natuurlijke fosfaatbronnen was eerder vaag. Studies wijzen op de meerwaarde van een intensieve begeleiding door een diëtiste om fosfaatwaarden te verlagen, echter zonder documentatie van harde eindpunten (Karavetian 2015, Lou 2012). Een recente Cochrane review concludeert dat de bewijsvoering voor het positieve effect van dieet-interventies op CKD-MBD-biomarkers van lage kwaliteit is (Liu 2015).

Er zijn drie fosfaatbronnen in de voeding waarmee rekening kan worden gehouden: natuurlijk fosfaat in rauwe en onverwerkte producten (eiwitten), toegevoegde fosfaten tijdens verwerking (kant-en-klare maaltijden, frisdranken) en fosfaten in supplementen. Daarnaast is het van belang om de 'biologische beschikbaarheid' van fosfaat uit verschillende bronnen te analyseren. Dierlijk fosfaat wordt beter geabsorbeerd (40-60%) in de gastro-intestinale tractus dan plantaardig fosfaat (20-50%), terwijl de biologische beschikbaarheid van anorganische additieven vrijwel 100% is. Lastig punt daarbij is dat het voor voedingsmiddelen-fabrikanten niet verplicht is de totale hoeveelheid fosfaat in hun producten te vermelden. Een hulpmiddel bij vaststellen van de hoeveelheid fosfaat in drank kan zijn de "Drankenwijzer" (<https://www.alliantievoeding.nl/kennis-en-media/bestanden/219>). De richtlijn raadt aan om de patiënt te wijzen op de aanwezigheid van fosfaat in kant-en-klare maaltijden en het belang van verse voeding en voldoende eiwitname te onderstrepen. Aandacht voor de variatie in biologische beschikbaarheid van fosfaat maakt het mogelijk een goede balans te vinden tussen voldoende eiwitname en beperkte fosfaatabsorptie.

Ook sommige pillen kunnen een onverwachte bron van fosfaat zijn (Nelson 2017). De klinische betekenis hiervan is onzeker (Cupisti 2016).

4.1.9.

In patients with CKD stage 5D, we suggest increasing dialytic phosphate removal in the treatment of persistent hyperphosphatemia (2C).

Commentaar

Bij persisterende hyperfosfatemie kan verlenging van de hemodialysetijd per week worden overwogen. Dit kan worden bereikt door langere en/of extra hemodialysesessies, bijvoorbeeld middels nachtelijke centrum- of thuisdialyse. De effectiviteit van intensievere peritoneale dialyse op het fosfaat is beperkt. Daarbij moet er rekening mee gehouden worden dat doorgaans de fosfaatconcentratie gemeten bij patiënten die behandeld worden met PD een steady state-waarde is. Bij patiënten op hemodialyse is de waarde meestal gemeten voorafgaande aan de dialyse en daardoor hoger. Bij de meeste patiënten is de AUC van fosfaat hoger tijdens PD dan bij behandeling met intermitterende hemodialyse.

Summary of rationale for recommendations

- Hyperphosphatemia is associated with poor outcomes and mortality in CKD G3a-G5D.
- In patients with CKD G3a-G5D, high serum phosphorus level is linked to the development of aspects of CKD-MBD, including secondary hyperparathyroidism (HPT), reduced serum calcitriol levels, abnormal bone remodeling, and soft-tissue calcification.
- Laboratory-based experimental data suggest that hyperphosphatemia may directly cause or exacerbate other aspects of CKD-MBD, specifically secondary HPT, a reduction in calcitriol levels, bone disease, and arterial calcification.
- Serial measurements of phosphate should be interpreted together with calcium and PTH, and the effects of treatment for other aspects of CKD (active vitamin D, phosphate content in medication) should be considered.

- There is no level A evidence that lowering serum phosphorus to a specific target range leads to improved clinical outcomes in patients with CKD. Recommended goals of therapy therefore are still based on observational data.
- The term 'phosphate binder' is replaced by 'phosphate-lowering therapy', to emphasize the wider scope of treatment options.
- In patients with CKD G3a-G5D, progressively or persistently elevated phosphate levels should be treated with phosphate-lowering therapy.
- There is insufficient evidence that any specific phosphate-lowering therapy significantly impacts patient-level outcomes. The choice of phosphate-lowering therapy should be individualized, and the guidance offered in this recommendation is based on the effects of available agents on a range of clinical parameters, rather than on phosphorus lowering alone.

Chapter 4.2: Treatment of abnormal PTH levels in CKD–MBD

In de KDIGO-richtlijnen binnen dit hoofdstuk blijkt dat er onvoldoende evidence is patiënten na een niertransplantatie anders te beschouwen dan in eerdere stadia van CKD.

4.2.1.

In patients with CKD G3a-G5 not on dialysis, the optimal PTH level is not known. However, we suggest that patients with levels of intact PTH progressively rising or persistently above the upper normal limit for the assay be evaluated for modifiable factors, including hyperphosphatemia, hypocalcemia, high phosphate intake, and vitamin D deficiency (2C).

Commentaar

In tegenstelling tot de vorige richtlijn is 'boven de bovengrens van normaal' vervangen door 'een progressieve stijging' of 'persisterend boven de bovengrens van normaal'. Dit omdat een milde stijging van het serum-PTH als gevolg van een dalende nierfunctie een fysiologisch compensatoir effect kan zijn, onder andere door het fosfaturische effect van PTH. Behandeling moet dus niet worden gebaseerd op slechts een enkele PTH-meting. Een doorstijgend PTH is reden voor aanpassing van behandeling. Het optimale serum-PTH voor patiënten met CKD G3a-G5 is echter nog steeds onbekend.

4.2.2.

In adult patients with CKD G3a-G5 not on dialysis, we suggest calcitriol and vitamin D analogs not be routinely used (2C). It is reasonable to reserve the use of calcitriol and vitamin D analogs for patients with CKD G4-G5 with severe and progressive hyperparathyroidism (not graded).

In children, calcitriol and vitamin D analogs may be considered to maintain serum calcium levels in the age-appropriate normal range (not graded).

Commentaar

Dit is een duidelijke wijziging ten opzichte van de vorige richtlijn. Ondanks dat meerdere studies tonen dat vitamine D-suppletie het serum-PTH effectief kan verlagen, laten recente gerandomiseerde klinische studies (PRIMO- en OPERA-studie) met actief vitamine D-analogen (paricalcitol) geen verbetering in klinisch relevante uitkomsten zien

bij patiënten met CKD G3a-G5. Er werd echter wel een verhoogd risico op hypercalciëmie waargenomen. Er is geen plaats voor cinacalcet bij patiënten die nog niet dialyseren.

4.2.3.

In patients with CKD G5D, we suggest maintaining iPTH levels in the range of approximately two to nine times the upper normal limit for the assay (2C).

We suggest that marked changes in PTH levels in either direction within this range prompt an initiation or change in therapy to avoid progression to levels outside of this range (2C).

Commentaar

Dit advies is niet veranderd ten opzichte van de eerdere richtlijn. Een PTH meer dan 9x de bovenwaarde van normaal wordt beschouwd als ernstig verhoogd en is reden tot aanpassing van therapie.

4.2.4.

In patients with CKD G5D requiring PTH-lowering therapy, we suggest calcimimetics, calcitriol, or vitamin D analogs, or a combination of calcimimetics and calcitriol, or vitamin D analogs. (2B)

- It is reasonable that the initial drug selection for the treatment of elevated PTH be based on serum calcium and phosphorus levels and other aspects of CKD-MBD (not graded).
- It is reasonable that calcium or non-calcium-based phosphate binder dosage be adjusted so that treatments to control PTH do not compromise levels of phosphorus and calcium (not graded).
- We recommend that, in patients with hypercalcemia, calcitriol or another vitamin D sterol be reduced or stopped (1B).
- We suggest that, in patients with hyperphosphatemia, calcitriol or another vitamin D sterol be reduced or stopped (2D).
- We suggest that, in patients with hypocalcemia, calcimimetics be reduced or stopped depending on severity, concomitant medications, and clinical signs and symptoms (2D).
- We suggest that, if the intact PTH levels fall below two times the upper limit of normal for the assay, calcitriol, vitamin D analogs, and/or calcimimetics be reduced or stopped (2C).

Commentaar

In een serie secundaire en post-hoc analyses van de EVOLVE-trial werden mogelijk gunstige effecten van cinacalcet bij hemodialysepatiënten gevonden, waardoor calcimimetica nu samen met calcitriol en vitamine D-analogen als mogelijke eerstelijnsbehandeling zijn opgenomen. Er wordt geen volgorde van voorkeur tussen deze drie behandelopties aangegeven: alle drie zijn (alleen of in combinatie) acceptabele eerstelijns-opties bij stadium 5D-patiënten. Bij falen van deze therapieën blijft parathyreoïdectomie een goede behandeloptie (zie ook 4.2.5).

4.2.5.

In patients with CKD G3–G5D with severe hyperparathyroidism (HPT) who fail to respond to medical/pharmacological therapy, we suggest parathyroidectomy (2B).

Summary of rationale for recommendations

- CKD may lead to a rise in the circulating PTH level, which is a component of CKD-MBD. Lowering serum PTH has been a primary focus of therapy for over 30 years.
- Severe HPT is associated with morbidity and mortality in patients with CKD G3-G5D. Observational studies consistently report an increased RR of death in CKD stage 5D patients who have PTH values at the extremes (less than two or greater than nine times the upper normal limit of the assay).
- Once developed, severe HPT may be resistant to medical/pharmacological therapy and may persist after transplantation. Thus, progressive increases of PTH should be avoided.
- However, there is difficulty in establishing narrow target ranges for serum iPTH because of the following reasons:
 - Cross-sectional studies in the CKD population show that the median iPTH increases and the range widens with progressive CKD.
 - There are methodological problems with regard to the measurement of PTH, because assays differ in their measurement of accumulating PTH fragments and there is interassay variability (see Chapter 3.1).
 - With a progressive deterioration of kidney function, bone becomes increasingly resistant to the actions of PTH.
 - The predictive value of PTH for underlying bone histology is poor when PTH values are between approximately two and nine times the upper normal laboratory range.
- In RCTs of patients with CKD G3-G4, calcitriol and vitamin D analogs each lower levels of serum PTH compared with placebo.
- In RCTs of patients with CKD G5D, calcitriol, vitamin D analogs, and calcimimetics each lower levels of serum PTH compared with placebo.
- In CKD G3-G5D, calcitriol and vitamin D analogs may increase serum calcium and phosphorus levels compared with placebo.
- Laboratory-based experimental data show differences in the efficacy and adverse effects of calcitriol and vitamin D analogs, but an analysis of the limited comparative studies in humans fails to show consistent differences.
- In studies of patients with CKD G5D, calcimimetics may lower serum calcium and phosphorus levels compared with placebo.
- There are no comparative RCTs that evaluate the use of calcitriol or vitamin D analogs compared with calcimimetics alone.
- There is a lack of RCT data in patients with CKD G3-G5D that directly shows that the change in PTH with vitamin D (cholecalciferol and ergocalciferol), calcitriol, calcitriol, vitamin D analogs, or cinacalcet leads to improved clinical outcomes or adequately describes potential harm.
- Therefore, these recommendations remain weak.

Commentaar

Hoewel de aanbevelingen tav uitvoering van een parathyroïdectomie zwak zijn, is de Nederlandse praktijk wellicht te zeer terughoudend bij het stellen van de indicatie voor parathyroïdectomie. Zeker bij patiënten die worden voorbereid op niertransplantatie zou de mogelijkheid van parathyroïdectomie overwogen moeten worden.

Chapter 4.3: Treatment of bone with bisphosphonates, other osteoporosis medications, and growth hormone

4.3.1.

In patients with CKD G1–G2 with osteoporosis and/or high risk of fracture, as identified by World Health Organization criteria, we recommend management as for the general population (1A).

4.3.2.

In patients with CKD G3 with PTH in the normal range and osteoporosis and/or high risk of fracture, as identified by World Health Organization criteria, we suggest treatment as for the general population (2B).

4.3.3.

In patients with CKD G3–G5D with biochemical abnormalities of CKD–MBD and low BMD and/or fragility fractures, we suggest that treatment choices take into account the magnitude and reversibility of the biochemical abnormalities and the progression of CKD, with consideration of a bone biopsy (2D).

Commentaar

Er is in de laatste jaren meer ervaring opgedaan met osteoporosemedicatie bij patiënten met chronische nierschade, lage botdichtheid en een hoog fractuurrisico. Daarom wordt de noodzaak om een botbiopt te doen voor start van deze medicatie als minder zwaarwegend beschouwd (zie ook de aanpassing bij 3.2.2). Om deze reden is de plaats van het botbiopt hier ook genuanceerd voor patiënten met stadium 3a t/m 5D.

Indien sprake is van osteoporose bij een eGFR < 30ml/min, wordt geadviseerd eerst alle CKD-MBD-gerelateerde factoren optimaal te reguleren, alvorens het gebruik van een bisfosfonaat dan wel denosumab te overwegen. Hoewel gebruik van dit laatste middel ook bij stadium 4 nierfalen is beschreven, bestaat een aanzienlijk risico op het ontstaan van hypocalciëmie (Nitta 2017). Bovendien bestaat het risico dat denosumab verdere achteruitgang van nierfunctie kan veroorzaken (Hsiu 2019). Na het stoppen van denosumab kan een rebound effect ontstaan (snel verlies van BMD).

4.3.4.

In children and adolescents with CKD G2–G5D and related height deficits, we recommend treatment with recombinant human growth hormone when additional growth is desired, after first addressing malnutrition and biochemical abnormalities of CKD–MBD (1A).

Summary of rationale for recommendations

- Patients with late stages of CKD have a high risk of fractures that are painful and disabling.
- In patients with age-related osteoporosis, surrogate measurements such as low BMD relate to clinical outcomes. This does not necessarily apply in patients with CKD G3–G5D, in whom the fracture risk is high, regardless of BMD.
- In postmenopausal osteoporosis, medication-related increases in BMD are not always directly responsible for reductions in fracture incidence. Improved BMD does not necessarily parallel bone quality, which is an important factor contributing to bone fragility fractures.
- Studies evaluating medications for the treatment of postmenopausal osteoporosis (risedronate, alendronate, teriparatide, and raloxifene) specifically excluded patients with an elevated serum creatinine level, HPT, or abnormal ALPs. However, *post hoc* analyses found that these drugs had similar efficacy, improved BMD, and reduced fractures in individuals with a moderately reduced eGFR compared with those with a mildly decreased or normal eGFR.
- No studies meeting evidence-based criteria have evaluated these therapies in patients with CKD G3–G5D who have biochemical evidence of CKD–MBD.

- There are multiple additional factors that contribute to fractures in patients with CKD G3–G5D compared with those in the general population. The bone is frequently of abnormal quality because of metabolic abnormalities specific to CKD G3–G5D and therapies that are used. In addition, patients with CKD may have an increased risk of falling.
- The pathogenesis of bone disease in patients with CKD–MBD is different from that in postmenopausal osteoporosis; therefore, extrapolating results of studies from osteoporosis to patients with CKD G3–G5D may not be valid, especially with concerns of long-term safety. Thus, when evaluating treatment options for low BMD and/or fracture prevention, patients with CKD G1–G3 who have no evidence of CKD–MBD must be differentiated from patients with CKD G3–G5D who do have evidence of CKD–MBD.
- In children, linear growth abnormalities are common and can be corrected with rhGH.

Chapter 5: Evaluation and treatment of kidney transplant bone disease

5.1.

In patients in the immediate post-kidney-transplant period, we recommend measuring serum calcium and phosphorus at least weekly, until stable (1B).

5.2.

In patients after the immediate post-kidney-transplant period, it is reasonable to base the frequency of monitoring serum calcium, phosphorus, and PTH on the presence and magnitude of abnormalities, and the rate of progression of CKD (not graded). Reasonable monitoring intervals would be:

- In CKD stages G1T–G3bT, for serum calcium and phosphate, every 6–12 months; and for PTH, once, with subsequent intervals depending on baseline level and CKD progression.
- In CKD stage G4T, for serum calcium and phosphorus, every 3–6 months; and for PTH, every 6–12 months.
- In CKD stage G5T, for serum calcium and phosphorus, every 1–3 months; and for PTH, every 3–6 months.
- In CKD stages G3a–G5T, measurement of ALP annually, or more frequently in the presence of elevated PTH (see Chapter 3.2).

In CKD patients receiving treatments for CKD–MBD, or in whom biochemical abnormalities are identified, it is reasonable to increase the frequency of measurements to monitor for efficacy and side-effects (not graded). It is reasonable to manage these abnormalities as for patients with CKD G3–G5 (not graded) (see Chapters 4.1 and 4.2).

Commentaar

De KDIGO-richtlijn doet geen uitspraken over een specifiek beleid ten aanzien van PTH-controle bij patiënten met een geplande niertransplantatie. Er zijn aanwijzingen dat de mate van hyperparathyreoïdie voor transplantatie met de mate van hyperparathyreoïdie na transplantatie correleert. Ook laten protocollaire nierbiopsieën na transplantatie zien dat post-transplantatie hyperparathyreoïdie, hypercalciëmie en hypofosfatemie met toegenomen nefrocalcinose gepaard gaan. De functionele consequenties van deze nefrocalcinose zijn op dit moment nog onduidelijk. Gezien deze data lijkt adequate PTH-controle op het moment van een niertransplantatie wel wenselijk.

Inmiddels is ervaring opgedaan met het gebruik van cinacalcet na niertransplantatie. KDIGO gaat hier niet op in. Meerdere case-series laten zien dat cinacalcet ook na transplantatie het PTH effectief verlaagt en een gunstig effect heeft op hypofosfatemie en hypercalciëmie na niertransplantatie. Er was echter geen gunstig effect op botmineraaldichtheid. Er zijn geen aanwijzingen voor een ongunstig effect op het transplantaat. Cinacalcet vermindert de tacrolimusexpositie in geringe mate; op de expositie voor mycofenolzuur of ciclosporine bestaat geen effect (Evenepoel 2014). Stoppen van cinacalcet enige tijd na transplantatie leidt meestal tot een recidief-hyperparathyreoïdie. Een ander nadeel van cinacalcet is het risico van verlaging van de bot-turnover bij chronische nierinsufficiëntie na transplantatie en hyperfosfatemie. Voor predialysepatiënten is cinacalcet niet geregistreerd.

In een kleine gerandomiseerde studie (15 patiënten per studie-arm) met relatief korte follow-up (1 jaar) bleek een subtotale parathyreoïdectomie bij patiënten met

persisterende hyperparathyreoïdie ondanks bereiken van een eGFR >30 ml/min na transplantatie effectiever dan cinacalcet in het bereiken van normocalciëmie. Daarnaast was in de groep patiënten die een subtotale parathyreoïdectomie onderging sprake van een significante toename van botmineraaldichtheid ter plekke van de femurhals (Cruzado 2016). Het uitvoeren van een subtotale parathyreoïdectomie bij een tertiaire hyperparathyreoïdie na transplantatie lijkt derhalve (kosten)effectiever dan langdurige therapie met cinacalcet.

5.3.

In patients with CKD stages G1–G5T, we suggest that 25(OH)D (calcidiol) levels might be measured, and repeated testing determined by baseline values and interventions (2C).

5.4.

In patients with CKD stages G1–G5T, we suggest that vitamin D deficiency and insufficiency be corrected using treatment strategies recommended for the general population (2C).

Commentaar

Voor de behandeling van vitamine D-deficiëntie en -insufficiëntie na transplantatie verwijzen wij naar paragraaf 3.1.3.

5.5.

In patients with CKD G1T-G5T with risk factors for osteoporosis, we suggest that BMD testing be used to assess fracture risk if results will alter therapy (2C).

Commentaar

Bij de inschatting van het fractuurrisico is het belangrijk te weten of patiënten al eerder fracturen hebben gehad. Een DEXA, mits er geen uitgesproken persisterende hyperparathyreoïdie bestaat, en röntgenfoto's van de wervelkolom kunnen hierbij behulpzaam zijn. Het advies is om deze diagnostiek te verrichten mits het resultaat de behandeling zal veranderen. Ook de FRAX-tool (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) kan behulpzaam zijn bij het inschatten van het fractuurrisico.

De FRAX-score kan worden berekend in geval van osteopenie en afwezigheid van een wervelinzakking en de uitkomst kan worden gebruikt voor risicocommunicatie met de patiënt.

De FRAX-tool wordt niet standaard aanbevolen bij

- patiënten die al in aanmerking komen voor behandeling (wervelfractuur en/of een T-score gemeten in totale heup, heuphals of lumbale wervelkolom < -2.5)
- patiënten bij wie geen behandelindicatie bestaat vanwege een T-score \geq -1 zonder een wervelfractuur.

Echter, bij de FRAX-tool zijn botmineraaldichtheidsgegevens niet noodzakelijk.

Vallen:

Het verdient aanbeveling om bij patiënten > 50 jaar met een fractuur, die zich melden met een val of een valletsel, een nadere evaluatie van het valrisico te verrichten (nagaan van het aantal valincidenten in het afgelopen jaar (\geq 1x) en beperkingen in de mobiliteit).

5.6.

In patients in the first 12 months after kidney transplant with an estimated glomerular filtration rate greater than approximately

30 ml/min per 1.73 m² and low BMD, we suggest that treatment with vitamin D, calcitriol/alfacalcidol, or bisphosphonates be considered (2D).

- We suggest that treatment choices be influenced by the presence of CKD-MBD, as indicated by abnormal levels of calcium, phosphorus, PTH, alkaline phosphatases, and 25(OH)D (2C).
- It is reasonable to consider a bone biopsy to guide treatment (not graded). There are insufficient data to guide treatment after the first 12 months.

5.7.

In patients with CKD stages G4–G5T with known low BMD, we suggest management as for patients with CKD stages G4–G5 not on dialysis, as detailed in Chapters 4.1 and 4.2 (2C).

Commentaar

Het nut van een standaard BMD-meting wordt betwijfeld, gegeven het advies om een adequate calcium- en vitamine D-inname te adviseren. Een BMD-meting kan overwogen worden bij een eGFR > 30 ml/min en risicofactoren voor osteoporose (mager, moeder met heupfractuur, eerdere fractuur, langdurig prednisonegebruik) met als therapeutische consequentie om bij osteoporose en normaal PTH te starten met een bisfosfonaat. Vroege verlaging of onttrekking van prednison kan ook van waarde zijn om botverlies te verminderen. KDIGO doet hier geen uitspraken over.

Summary of rationale for recommendations

- The risk of fractures after kidney transplant is high.
- The etiology of transplant bone disease is multifactorial and most patients have pre-existing CKD-MBD.
- In non-kidney-transplant recipients, a low BMD or loss of BMD predicts fracture, but data are lacking for kidney transplant recipients.
- There are no randomized controlled trial (RCT) data examining bone-specific therapies on patient-level outcomes, including mortality or fractures, in patients receiving kidney transplantation.
- Treatment with calcium, calcitriol, or vitamin D analogs, and/or bisphosphonates, has been suggested to improve BMD in kidney transplant recipients. However, bone biopsy studies are limited.
 - A small study of calcitriol showed worsened bone turnover, but improved mineralization.
 - A small study of treatment with bisphosphonates showed worsened bone turnover and mineralization.
- It is unclear how to identify those kidney transplant patients who would benefit more or less from specific treatments, making it difficult to assess the risk-benefit ratio of those treatments.
- The absence of RCTs that show fracture prevention and heterogeneity within post-kidney-transplantation bone disease prevents the generalization of therapeutic strategies across patients and extrapolation from non-kidney-transplant studies. Therefore, this remains a weak recommendation.

Referenties

- Block GA, Kilpatrick RD, Lowe KA, et al. CKD-mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8:2132-2140.
- Block GA, Wheeler DC, Persky MS, et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1407-1415.
- Chartsrisak K, Vipattawat K, Assanatham M, et al. Mineral metabolism and outcomes in chronic kidney disease stage 2-4 patients. *BMC Nephrol* 2013; 14:14.
- Coen G, Pierantozzi A, Spizzichino D, et al. Risk factors of one year increment of coronary calcifications and survival in hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2010; 11:10.
- Connolly GM, Cunningham R, McNamee PT, et al. Elevated serum phosphate predicts mortality in renal transplant recipients. *Transplantation*. 2009; 87(7):1040-1044.
- Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, et al. A Randomized Study Comparing Parathyroidectomy with Cinacalcet for Treating Hypercalcemia in Kidney Allograft Recipients with Hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:2487-2494.
- Cupisti A, Moriconi D, D'Alessandro C, et al. The extra-phosphate intestinal load from medications: is it a real concern? *J Nephrol* 2016; 29:857-862.
- Di Iorio B, Bellasi A, Russo D. Mortality in kidney disease patients treated with phosphate binders: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7:487-493.
- Di Iorio B, Molony D, Bell C, et al. Sevelamer versus calcium carbonate in incident hemodialysis patients: results of an open-label 24-month randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2013; 62:771-778.
- Eddington H, Hoefield R, Sinha S, et al. Serum phosphate and mortality in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5:2251-2257.
- Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, et al. A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Transplant* 2014; 14:2545-2555.
- EVOLVE Trial Investigators; Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012; 367:2482-2494.
- Fein PA, Asadi S, Singh P, et al. Relationship between alkaline phosphatase and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 2013; 29:61-63.
- Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, COSMOS group, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30:1542-1551.
- Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2600-2608.
- Floege J, Kim J, Ireland E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:1948-1955.
- Floege J, Tsirtsonis K, Iles J, et al. Incidence, predictors and therapeutic consequences of hypocalcemia in patients treated with cinacalcet in the EVOLVE trial. *Kidney Int* 2018; 93:1475-1482.

- Fouque D, Roth H, Pelletier S, et al. Control of mineral metabolism and bone disease in haemodialysis patients: which optimal targets? *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:360-367.
- Fukagawa M, Kido R, Komaba H, et al. Abnormal mineral metabolism and mortality in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism: evidence from marginal structural models used to adjust for time-dependent confounding. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63:979-987.
- Gallieni M, Caputo F, Filippini A, et al.; ROCK-PD Study Investigators. Prevalence and progression of cardiovascular calcifications in peritoneal dialysis patients: A prospective study. *Bone* 2012; 51:332-337.
- Gross P, Six I, Kamel S, Massy ZA. Vascular toxicity of phosphate in chronic kidney disease: beyond vascular calcification. *Circ J* 2014; 78:2339-2346.
- Hill KM, Martin BR, Wastney ME, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 83:959-966.
- Hsu TW, Hsu CN, Wang SW, et al. Comparison of the Effects of Denosumab and Alendronate on Cardiovascular and Renal Outcomes in Osteoporotic Patients. *J Clin Med* 2019 Jun 28; 8(7). Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients--a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:345-351.
- Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al. Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Mineral Res* 2011; 26:1829-1835.
- Karavetian M, de Vries N, Elzein H, et al. Effect of behavioral stage-based nutrition education on management of osteodystrophy among hemodialysis patients, Lebanon. *Patient Educ Couns* 2015; 98:1116-1122.
- Kauppila LI, Polak JF, Cupples LA, et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis* 1997; 132:245-250.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017; 7:1-59. www.kdigo.org.
- Kok MB, Tegelaers FP, van Dam, et al. Carbamylation of albumin is a cause for discrepancies between albumin assays. *Clin Chim Acta* 2014; 434:6-10.
- Lacson E Jr, Wang W, Hakim RM, et al. Associates of mortality and hospitalization in hemodialysis: potentially actionable laboratory variables and vascular access. *Am J Kidney Dis* 2009; 53:79-90.
- Lopes AA, Tong L, Thumma J, et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis* 2012; 60:90-101.
- Lou LM, Caverni A, Gimeno JA, et al.; Aragon CKD Research Group. Dietary intervention focused on phosphate intake in hemodialysis patients with hyperphosphatemia. *Clin Nephrol* 2012; 77:476-483.

- Liu Z, Su G, Guo X, et al. Dietary interventions for mineral and bone disorder in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (9):CD010350.
- Markaki A, Kyriazis J, Stylianou K, et al. The role of serum magnesium and calcium on the association between adiponectin levels and all-cause mortality in end-stage renal disease patients. *PLoS One* 2012; 7:e52350.
- McGovern AP, de Lusignan S, van Vlymen J, et al. Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: a large community based cohort study. *PLoS One* 2013; 8: e74996.
- Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA, et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6:257-264.
- Moore J, Tomson CR, Tessa Savage M, et al. Serum phosphate and calcium concentrations are associated with reduced patient survival following kidney transplantation. *Clin Transplant* 2011; 25:406-416.
- Muntner P, Ferramosca E, Bellasi A, et al. Development of a cardiovascular calcification index using simple imaging tools in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:508-514.
- Nakai S, Akiba T, Kazama J, et al. Patient Registration Committee of the Japanese Society for Dialysis Therapy, Tokyo, Japan. Effects of serum calcium, phosphorous, and intact parathyroid hormone levels on survival in chronic hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial* 2008; 12:49-54.
- Naylor KL, Garg AX, Zou G, et al. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:646-653.
- Nelson SM, Sarabia SR, Christilaw E, et al. Phosphate-Containing Prescription Medications Contribute to the Daily Phosphate Intake in a Third of Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr* 2017; 27:91-96.
- Nigwekar SU, Wenger J, Thadhani R, et al. Hyponatremia, mineral metabolism, and mortality in incident maintenance hemodialysis patients: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:755-762.
- Nitta K, Yajima A, Tsuchiya K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. *Intern Med* 2017; 56:3271-3276.
- Ok E, Asci G, Bayraktaroglu S, et al. Reduction of Dialysate Calcium Level Reduces Progression of Coronary Artery Calcification and Improves Low Bone Turnover in Patients on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27:2475-2486.
- Raggi P, James G, Burke SK, et al. Decrease in thoracic vertebral bone attenuation with calcium-based phosphate binders in hemodialysis. *J Bone Miner Res* 2005; 20:764-772.
- Soliman M, Hassan W, et al. PTH assays in dialysis patients: practical considerations. *Semin Dial* 2019; 1: 9-14.
- Spasovski G, Gelev S, Masin-Spasovska J, et al. Improvement of bone and mineral parameters related to adynamic bone disease by diminishing dialysate calcium. *Bone* 2007; 41:698-703.
- Spiegel DM, McPhatter L, Allison A, et al. A computerized treatment algorithm trial to optimize mineral metabolism in ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:632-639.

- Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, et al. Effects of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; 72:1130-1137.
- Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, 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* 2008; 52:519-530.
- Thadhani R, Appelbaum E, Pritchett Y, et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: the_PRIMO_randomized_controlled_trial. *JAMA* 2012; 307:674-684.
- Viaene L, Meijers B, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. Daytime rhythm and treatment-related fluctuations of serum phosphorus concentration in dialysis patients. *Am J Nephrol* 2012; 35:242-248.
- Wang AY, Fang F, Chan J, et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD-the OPERA trial. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25:175-186.
- West SL, Lok CE, Langsetmo L et al. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner. Res.* 2015; 30:913-919.
- Yencheek RH, Ix JH, Shlipak MG, et al. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1130-1136.