



**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ΟΡΓΑΝΩΣΗΣ
KDIGO ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ, ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ, ΤΗΝ
ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ
ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ
ΜΕΤΑΛΛΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ
ΝΟΣΟ (ΔΟΜ-ΧΝΝ)**



Προειδοποίηση

ΜΕΡΟΣ 1: ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ

Το παρόν κείμενο Κατευθυντήριων Οδηγιών Κλινικής Πράξης βασίζεται στις καλύτερες πληροφορίες που ήταν διαθέσιμες μέχρι το Μάρτιο του 2009, με τελική βιβλιογραφική ενημέρωση το Δεκέμβριο του 2008. Σχεδιάστηκε με τέτοιο τρόπο, ώστε να παρέχει πληροφορίες και βοήθεια στη λήψη αποφάσεων. Δεν έχει σκοπό να καθιερώσει ένα πρότυπο περίθαλψης, ούτε πρέπει να εκληφθεί ως τέτοιο, και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ως συνταγογράφηση μίας αποκλειστικής διαδικασίας αντιμετώπισης.

Διαφοροποιήσεις στην κλινική πράξη είναι αναπόφευκτες και θεμιτές όταν οι κλινικοί γιατροί χρειασθεί να λάβουν υπόψη τους τις ανάγκες του κάθε ασθενή, τους διαθέσιμους πόρους και τους περιορισμούς που τίθενται από το εκάστοτε νοσηλευτικό ίδρυμα ή χώρο άσκησης της Ιατρικής. Κάθε επαγγελματίας υγείας που χρησιμοποιεί τις εν λόγω συστάσεις έχει την ευθύνη να αξιολογήσει την καταλληλότητά τους κατά την εφαρμογή τους στην εκάστοτε κλινική κατάσταση. Οι συστάσεις που αφορούν στην έρευνα είναι γενικές και δεν υποδηλώνουν ένα συγκεκριμένο πρωτόκολλο.

ΜΕΡΟΣ 2: ΓΝΩΣΤΟΠΟΙΗΣΗ

Η οργάνωση Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) καταβάλει κάθε προσπάθεια να αποφύγει κάθε υπαρκτή ή ευλόγως θεωρούμενη σύγκρουση συμφερόντων που μπορεί να προκύψει ως αποτέλεσμα μίας εξωτερικής σχέσης ή προσωπικού, επαγγελματικού ή επιχειρηματικού συμφέροντος κάποιου μέλους της Ομάδας Εργασίας.

Όλα τα μέλη της Ομάδας Εργασίας υποχρεούνται να συμπληρώσουν, να υπογράψουν και να υποβάλλουν ένα έντυπο δήλωσης-γνωστοποίησης όπου παρατίθενται τέτοιου είδους σχέσεις που μπορεί να θεωρούνται ως ή να αποτελούν πραγματική σύγκρουση συμφερόντων. Το εν λόγω έντυπο ενημερώνεται ετησίως και οι πληροφορίες αναπροσαρμόζονται αναλόγως. Όλες οι υποβαλλόμενες πληροφορίες δημοσιεύονται αυτούσιες στο τελευταίο κεφάλαιο αυτού του εντύπου (Βιογραφικά των μελών της Ομάδας Εργασίας και Πληροφορίες Γνωστοποίησης) και φυλάσσονται σε αρχείο στο γραφείο διεύθυνσης της οργάνωσης KDIGO.

Η οργάνωση KDIGO εκφράζει με ευγνωμοσύνη τις ευχαριστίες της στην ακόλουθη κοινοπραξία χορηγών που καθιστά εφικτές τις πρωτοβουλίες μας: Abbott, Amgen, Belo Foundation, Coca-Cola Company, Dole Food Company, Genzyme, JC Penney, NATCO—The Organization for Transplant Professionals, National Kidney Foundation—Board of Directors, Novartis, Robert and Jane Cizik Foundation, Roche, Shire, Transwestern Commercial Services, and Wyeth.

Μέλη Ομάδας εργασίας

ΠΡΟΕΔΡΟΙ ΟΜΑΔΑΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Sharon M Moe, MD, FASN, FAHA, FACP,
Indiana University School of Medicine,
Roudebush VA Medical Center,
Indianapolis, IN, USA

Tilman B Drüeke, MD, FRCP
Hôpital Necker,
Université Paris 5,
Paris, France

ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Geoffrey A Block, MD,
Denver Nephrologists, PC,
Denver, CO, USA

Alison M MacLeod, MBChB, MD, FRCP
University of Aberdeen,
Aberdeen, Scotland, UK

Jorge B Cannata-Andía, MD, PhD,
Hospital Universitario Central de Asturias,
Universidad de Oviedo,
Oviedo, Spain

Linda McCann, RD, CSR, LD,
Satellite Healthcare,
Mountain View, CA, USA

Grahame J Elder, MB, BS, PhD, FRACP,
Westmead Hospital,
Sydney, Australia

Peter A McCullough, MD, MPH, FACC,
FACP, FCCP, FAHA,
William Beaumont Hospital,
Royal Oak, MI, USA

Masafumi Fukagawa, MD, PhD, FASN
Kobe University School of Medicine,
Kobe, Japan

Susan M Ott, MD,
University of Washington Medical Center,
Seattle, WA, USA

Vanda Jorgetti, MD, PhD,
University of São Paulo School of Medicine,
São Paulo, Brazil

Angela Yee-Moon Wang, MD, PhD, FRCP
Queen Mary Hospital,
University of Hong Kong,
Hong Kong

Markus Ketteler, MD,
Nephrologische Klinik,
Coburg, Germany

David C Wheeler, MD, FRCP,
University College London Medical School,
London, UK

Craig B Langman, MD,
Northwestern University,
Feinberg School of Medicine,
Children's Memorial Hospital,
Chicago, IL, USA

José R Weisinger, MD, FACP,
Universidad Central de Venezuela,
Caracas, Venezuela &
Baptist Health South Florida,
Miami, Florida, USA

Adeera Levin, MD, FRCPC,
St Paul Hospital,
University of British Columbia,
Vancouver, British Columbia, Canada

ΟΜΑΔΑ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ ΤΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ

**Tufts Center for Kidney Disease Guideline Development and Implementation,
Tufts Medical Center, Boston, MA, USA:**

Katrin Uhlig, MD, MS, Project Director; Director, Guideline Development

Ranjani Moorthi, MD, MPH, MS, Assistant Project Director

Amy Earley, BS, Project Coordinator

Rebecca Persson, BA, Research Assistant

Επιπλέον, υποστήριξη και επίβλεψη παρείχαν οι:

Ethan Balk, MD, MPH, Director, Evidence Based Medicine

Joseph Lau, MD, Methods Consultant

ΜΕΛΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ KDIGO

Garabed Eknoyan, MD

Norbert Lameire, MD

Ιδρυτικά στελέχη (Πρόεδροι) KDIGO

Kai-Uwe Eckardt, MD

Πρόεδρος KDIGO

Bertram L Kasiske, MD

Πρόεδρος KDIGO

Omar I Abboud, MD, FRCP

Sharon Adler, MD, FASN

Sharon P Andreoli, MD

Robert Atkins, MD

Mohamed Benghanem Gharbi, MD, PhD

Gavin J Becker, MD, FRACP

Fred Brown, MBA, FACHE

Jerilynn D Burrowes, PhD, RD

Evelyn Butera, MS, RN, CNN

Daniel Cattran, MD, FRCPC

Allan J Collins, MD FACP

Ricardo Correa-Rotter, MD

William G Couser, MD

Olivier Coustere

Adrian Covic, MD, PhD

Jonathan Craig, MD

Angel de Francisco, MD

Paul de Jong, MD

Tilman B Dru'cke, MD

Denis P Fouque, MD, PhD

Gordon Guyatt, MD, MSc, BSc, FRCPC

Philip Halloran, MD, PhD

David Harris, MD

Michel Jadoul, MD

Vivekanand Jha, MD

Martin K Kuhlmann, MD

Suhnggwon Kim, MD, PhD

Adeera Levin, MD, FRCPC

Nathan W Levin, MD, FACP

Philip KT Li, MD, FRCP, FACP

Zhi-Hong Liu, MD

Francesco Locatelli, MD

Alison MacLeod, MD, FRCP

Pablo Massari, MD

Peter A McCullough, MD, MPH, FACC, FACP

Rafique Moosa, MD

Miguel C Riella, MD

Bernardo Rodriguez-Iturbe, MD

Robert Schrier, MD

Trent Tipple, MD

Yusuke Tsukamoto, MD

Raymond Vanholder, MD

Giancarlo Viberti, MD, FRCPC

Theodor Vogels, MSW

David Wheeler, MD, FRCPC

Carmine Zoccali, MD

ΠΡΟΣΩΠΙΚΟ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ KDIGO

Kerry Willis, PhD, Senior Vice-President for Scientific Activities

Donna Fingerhut, Managing Director of Scientific Activities

Michael Cheung, Guideline Development Director

Thomas Manley, KDIGO Project Director

Dekeya Slaughter-Larkem, Guideline Development Project Manager

Sean Slifer, Scientific Activities Manager

Στάδια Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

Στάδιο	Περιγραφή	GFR (ml/min/1,72 m ²)	Θεραπεία
1	Νεφρική βλάβη με φυσιολογικό ή ↑ GFR	≥90	
2	Νεφρική βλάβη με ήπια ↓ του GFR	60 – 89	
3	Μέτρια ↓ του GFR	30 – 59	1-5T για ασθενή με μεταμόσχευση
4	Σοβαρή ↓ του GFR	15 – 29	
5	Νεφρική ανεπάρκεια	<15 (ή κάθαρση)	5D επί κάθαρσης (AK ή ΠΚ)

GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ↑: αυξημένος, ↓: ελαττωμένος

Ταξινόμηση κατά KDIGO της ΔΟΜ-ΧΝΝ και της Νεφρικής Οστεοδυστροφίας

Ορισμός της ΔΟΜ-ΧΝΝ

Μία συστηματική διαταραχή του μεταβολισμού των οστών και των μεταλλικών στοιχείων λόγω ΧΝΝ που εκδηλώνεται με ένα από τα παρακάτω ή συνδυασμό τους

- Διαταραχές του μεταβολισμού του ασβεστίου, του φωσφόρου, της PTH ή της βιταμίνης D
- Διαταραχές του μεταβολισμού, της μεταλλοποίησης, του όγκου, της γραμμικής ανάπτυξης ή της ισχύος των οστών
- Επασβέστωση των αγγείων ή άλλων μαλακών ιστών

Ορισμός της νεφρικής οστεοδυστροφίας

- Είναι μία αλλαγή της μορφολογίας του οστού σε ασθενείς με ΧΝΝ
- Αποτελεί μέτρο του σκελετικού παράγοντα της ΔΟΜ-ΧΝΝ που προσδιορίζεται ποσοτικώς με ιστομορφομετρία στην οστική βιοψία

ΟΡΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΙΣΗΣ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ ΤΩΝ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ

Κάθε κεφάλαιο περιέχει συστάσεις που έχουν ταξινομηθεί ως **επίπεδο 1** ή **επίπεδο 2**, και βάσει της ποιότητας των στοιχείων που τις τεκμηριώνουν ως **A, B, C** και **D** όπως φαίνεται στον πίνακα. Επιπλέον, η Ομάδα Εργασίας είχε τη δυνατότητα να διατυπώσει και μη διαβαθμισμένες δηλώσεις.

Βαθμός	Σημασία		
	Ασθενείς	Κλινικοί γιατροί	Τακτική
Επίπεδο 1 «Συνιστούμε»	Οι περισσότεροι θα ήθελαν την συνιστώμενη πρακτική και μόνο ένα μικρό ποσοστό δεν θα την ήθελαν	Οι περισσότεροι ασθενείς θα έπρεπε να αντιμετωπισθούν σύμφωνα με τις συστάσεις	Οι συστάσεις μπορούν να υιοθετηθούν ως η κλινική πρακτική στις περισσότερες καταστάσεις
Επίπεδο 2 «Προτείνουμε»	Η πλειοψηφία των ανθρώπων θα ήθελαν τη συνιστώμενη πρακτική, αλλά πολλοί δεν θα την ήθελαν	Διαφορετικές επιλογές είναι κατάλληλες για διαφορετικούς ασθενείς. Κάθε ασθενής χρειάζεται βοήθεια για να φθάσει σε μια θεραπευτική απόφαση, συμβατή με τις αξίες και προτιμήσεις του	Οι συστάσεις ενδέχεται να απαιτήσουν αντιπαράθεση και εμπλοκή των ενδιαφερόμενων πριν καθορισθεί η κλινική πρακτική

Βαθμός	Ποιότητα των	
	στοιχείων	Σημασία
A	Υψηλή	Είμαστε πεπεισμένοι ότι τα πραγματικά αποτελέσματα βρίσκονται κοντά στα εκτιμώμενα
B	Μέτρια	Τα πραγματικά αποτελέσματα, πιθανόν, βρίσκονται κοντά στα εκτιμώμενα, αλλά υπάρχει πιθανότητα να διαφέρουν σημαντικά
C	Χαμηλή	Τα πραγματικά αποτελέσματα μπορεί να διαφέρουν σημαντικά από τα εκτιμώμενα
D	Πολύ χαμηλή	Τα εκτιμώμενα αποτελέσματα είναι πολύ αβέβαια, και συχνά απέχουν πολύ από την αλήθεια

Περίληψη

Οι κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO 2009 για την θεραπευτική αντιμετώπιση των διαταραχών του μεταβολισμού των οστών και των μεταλλικών στοιχείων στη χρόνια νεφρική νόσο (ΔΟΜ-ΧΝΝ) έχουν σκοπό να βοηθήσουν τον ιατρό που περιθάλπει ενήλικες και παιδιά με ΧΝΝ σταδίου 3-5, ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια εξωνεφρική κάθαρση και ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Οι οδηγίες περιέχουν συστάσεις για τη διερεύνηση και αντιμετώπιση των ανωμαλιών της ΔΟΜ-ΧΝΝ. Το εννοιολογικό περιεχόμενο του όρου ΔΟΜ-ΧΝΝ έχει καθοριστεί σε προηγούμενο συνέδριο αποφάσεων (consensus conference) της KDIGO. Μελετήθηκαν οι εξετάσεις που σχετίζονται με την ανίχνευση και τη παρακολούθηση των εργαστηριακών, οστικών και καρδιαγγειακών διαταραχών καθώς και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις για την υπερφωσφαταιμία, τον υπερπαραθυρεοειδισμό και την οστική νόσο στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5D και 1-5T. Κατά τη διαδικασία ανάπτυξης των οδηγιών υιοθετήθηκε μία προσέγγιση βασισμένη σε στοιχεία. Οι θεραπευτικές συστάσεις βασίστηκαν σε συστηματική ανασκόπηση σχετικών θεραπευτικών κλινικών δοκιμών. Τα στοιχεία που χρησιμοποιήθηκαν στις συστάσεις που αφορούν στις εργαστηριακές εξετάσεις βασίστηκαν στη διαγνωστική ακρίβεια και τον προβλεπόμενο κίνδυνο, συνδέοντας τις έμμεσα με τη προσδοκία επίτευξης καλύτερης έκβασης για τον ασθενή, μέσω καλύτερης ανίχνευσης, καλύτερης εκτίμησης και καλύτερης θεραπείας της νόσου. Για την κριτική αξιολόγηση της ποιότητας των στοιχείων και της ισχύος των συστάσεων υιοθετήθηκε η προσέγγιση GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system). Στις περιπτώσεις που ένα ερώτημα δεν μπορούσε να ελεγχθεί μέσω συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, δόθηκε μία δήλωση χωρίς διαβάθμιση. Γίνεται σχολιασμός των περιορισμών στους οποίους υπόκεινται τα εν λόγω στοιχεία (ιδιαίτερος σχολιάζεται η έλλειψη οριστικών αποτελεσμάτων από τις κλινικές δοκιμές) και παρέχονται προτάσεις για μελλοντική έρευνα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΣΕΩΝ

Κεφάλαιο 3.1: Διάγνωση της ΔΟΜ-ΧΝΝ: βιοχημικές ανωμαλίες

3.1.1. Συνιστούμε την παρακολούθηση των επιπέδων του ασβεστίου, της ΡΤΗ και της δραστηριότητας της αλκαλικής φωσφατάσης αρχίζοντας από το στάδιο 3 της ΧΝΝ (1C). Στα παιδιά προτείνουμε έναρξη της ως άνω παρακολούθησης από το στάδιο 2 της ΧΝΝ (2D).

3.1.2. Στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5D, η συχνότητα της παρακολούθησης των επιπέδων του ασβεστίου, του φωσφόρου και της ΡΤΗ είναι λογικό να βασίζεται στην παρουσία και το μέγεθος των διαταραχών και στο ρυθμό εξέλιξης την ΧΝΝ (χωρίς διαβάθμιση).

Εύλογα μεσοδιαστήματα παρακολούθησης είναι:

- Στη ΧΝΝ σταδίου 3: για το ασβέστιο και το φώσφορο ορού κάθε 6-12 μήνες ενώ για την ΡΤΗ αναλόγως της αρχικής τιμής και της εξέλιξης της ΧΝΝ.
- Στη ΧΝΝ σταδίου 4: για το ασβέστιο και το φώσφορο ορού κάθε 3-6 μήνες ενώ για την ΡΤΗ κάθε 6-12 μήνες.
- Στην ΧΝΝ σταδίου 5 (συμπεριλαμβανομένου 5D): για το ασβέστιο και το φώσφορο ορού κάθε 1-3 μήνες, ενώ για την ΡΤΗ κάθε 3-6 μήνες.
- Στην ΧΝΝ σταδίου 4-5D: για την δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης κάθε 12 μήνες ή συχνότερα επί αυξημένων επιπέδων ΡΤΗ (βλ. κεφάλαιο 3.2).

Στους ασθενείς με ΧΝΝ που παίρνουν θεραπεία για ΔΟΜ-ΧΝΝ, ή στους οποίους έχουν ανευρεθεί βιοχημικές διαταραχές, είναι λογικό να αυξήσουμε την συχνότητα των μετρήσεων προκειμένου να παρακολουθήσουμε τις τάσεις αύξησης ή ελάττωσης των επιπέδων και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας καθώς και τις ενδεχόμενες παρενέργειες (χωρίς διαβάθμιση).

3.1.3. Στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5D προτείνουμε τη μέτρηση των επιπέδων της 25(OH) βιταμίνης D (καλσιδιόλης) και την επανάληψη των μετρήσεων βάσει των αρχικών τιμών και των θεραπευτικών παρεμβάσεων (2C). Προτείνουμε τη διόρθωση της ανεπάρκειας ή της έλλειψης της βιταμίνης D χρησιμοποιώντας τις θεραπευτικές στρατηγικές που συνιστώνται για το γενικό πληθυσμό (2C).

3.1.4. Στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-5D συνιστούμε όπως οι θεραπευτικές αποφάσεις να βασίζονται κατά κύριο λόγο στις τάσεις αύξησης ή ελάττωσης των επιπέδων παρά σε μία μοναδική εργαστηριακή τιμή, λαμβάνοντας υπόψη όλες τις διαθέσιμες εκτιμήσεις για την ΔΟΜ-ΧΝΝ (1C).

3.1.5. Στους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5D, προτείνουμε η κλινική πράξη να βασίζεται κατά κύριο λόγο στην σύγχρονη αξιολόγηση των απόλυτων τιμών του ασβεστίου και του φωσφόρου του ορού, παρά στο μαθηματικό μοντέλο του γινομένου ασβεστίου – φωσφόρου (Ca x P) (2D).

3.1.6. Συνιστούμε το εργαστήριο να ενημερώνει τους κλινικούς ιατρούς για την ακριβή μέθοδο ανάλυσης που χρησιμοποιείται στις εργαστηριακές εξετάσεις των ασθενών με XNN σταδίου 3-5D και να αναφέρει οποιαδήποτε αλλαγή στη μέθοδο, στη πηγή του δείγματος (πλάσμα ή ορός) και στις τεχνικές προδιαγραφές προκειμένου να διευκολύνει την κατάλληλη ερμηνεία των βιοχημικών δεδομένων (1B).

Κεφάλαιο 3.2: Διάγνωση της ΔΟΜ-XNN: οστά

3.2.1. Στους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5D δικαιολογείται η εκτέλεση βιοψίας οστού σε διάφορες περιπτώσεις, που περιλαμβάνουν (χωρίς να περιορίζονται μόνο σε αυτές): ανεξήγητα κατάγματα, επίμονα οστικά άλγη, ανεξήγητη υπερασβεστιαμία, ανεξήγητη υποφωσφαταιμία, ενδεχόμενη τοξικότητα από αλουμίνιο και πριν από τη θεραπεία με διφωσφονικά στους ασθενείς με ΔΟΜ-XNN (χωρίς διαβάθμιση).

3.2.2. Προτείνουμε η μέτρηση της οστικής πυκνότητας να μην αποτελεί εξέταση ρουτίνας στους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5D και ενδείξεις ΔΟΜ-XNN διότι η οστική πυκνότητα δεν αποτελεί προγνωστικό δείκτη του κινδύνου κατάγματος όπως στο γενικό πληθυσμό και επίσης δεν αντανακλά τον τύπο της νεφρικής οστεοδυστροφίας (2B).

3.2.3. Προτείνουμε οι μετρήσεις της PTH ορού και του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης να χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της οστικής νόσου στους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5D διότι οι σημαντικά αυξημένες ή οι χαμηλές τιμές αντανακλούν υποκείμενο οστικό μεταβολισμό (2B).

3.2.4. Προτείνουμε οι μετρήσεις δεικτών σύνθεσης (όπως το: procollagen type I C-terminal propeptide) ή καταστροφής (όπως τα: type I collagen cross-linked telopeptide, cross-laps, pyridinoline, ή deoxypyridinoline) κολλαγόνου λόγω οστικού μεταβολισμού να μην αποτελούν εξετάσεις ρουτίνας στους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5D (2C).

3.2.5. Συνιστούμε μέτρηση του μήκους των βρεφών με XNN σταδίου 2-5D τουλάχιστον ανά τρίμηνο, ενώ το ύψος των παιδιών με XNN σταδίου 2-5D πρέπει να εκτιμάται τουλάχιστον ανά έτος (1B).

Κεφάλαιο 3.3: Διάγνωση της ΔΟΜ-XNN: αγγειακή επασβέστωση

3.3.1. Προτείνουμε τη χρήση πλάγιας ακτινογραφίας κοιλίας για την διαπίστωση της παρουσίας ή της απουσίας αγγειακής επασβέστωσης, καθώς και τη χρήση υπερηχογραφήματος καρδιάς για τη διαπίστωση της παρουσίας ή της απουσίας επασβέστωσης των καρδιακών βαλβίδων στους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5D, ως εύλογες εναλλακτικές εξετάσεις της απεικόνισης με αξονικό τομογράφο (2C).

3.3.2. Οι ασθενείς με XNN σταδίου 3-5D και γνωστή επασβέστωση αγγείων/βαλβίδων προτείνουμε να θεωρούνται ασθενείς μέγιστου καρδιαγγειακού κινδύνου (2A). Οι εν λόγω πληροφορίες είναι λογικό να χρησιμοποιούνται για να κατευθύνουν την αντιμετώπιση της ΔΟΜ-XNN (χωρίς διαβάθμιση).

Κεφάλαιο 4.1: Θεραπευτική αντιμετώπιση της ΔΟΜ-XNN εστιασμένη στην ελάττωση του υψηλού φωσφόρου ορού και στη διατήρηση φυσιολογικού ασβεστίου ορού

4.1.1. Προτείνουμε τη διατήρηση των επιπέδων του φωσφόρου του ορού εντός φυσιολογικών ορίων στους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5 (2C). Στους ασθενείς με XNN σταδίου 5D, προτείνουμε την ελάττωση των αυξημένων επιπέδων του φωσφόρου προς τα φυσιολογικά όρια (2C).

4.1.2. Προτείνουμε τη διατήρηση των επιπέδων του ασβεστίου του ορού εντός φυσιολογικών ορίων στους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5D (2D).

4.1.3. Προτείνουμε τη χρήση διαλύματος αιμοκάθαρσης με συγκέντρωση ασβεστίου μεταξύ 1,25 και 1,50 mmol/l (2,5 και 3,0 mEq/l) στους ασθενείς με XNN σταδίου 5D (2D).

4.1.4. Προτείνουμε τη χρήση δεσμευτικών του φωσφόρου για τη θεραπεία της υπερφωσφαταιμίας στους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5 (2D) και 5D (2B). Η επιλογή του φαρμακευτικής ουσίας είναι λογικό να βασίζεται στο στάδιο της XNN, στη παρουσία άλλων διαταραχών της ΔΟΜ-XNN, στα φάρμακα που συγχωρηγούνται και στις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου (χωρίς διαβάθμιση).

4.1.5. Στους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5D και υπερφωσφαταιμία, συνιστούμε περιορισμό της δόσης των ασβεστούχων δεσμευτικών του φωσφόρου και/ή της δόσης της καλσιτριόλης ή των αναλόγων της βιταμίνης D σε περίπτωση επίμονης ή υποτροπιάζουσας υπερασβεστιαϊμίας (1B).

Στους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5D και υπερφωσφαταιμία, προτείνουμε περιορισμό της δόσης των ασβεστούχων δεσμευτικών του φωσφόρου επί παρουσίας αρτηριακής επασβέστωσης (2C) και/ή αδυναμικής νόσου των οστών (2C) και/ή διαρκώς χαμηλών επιπέδων PTH ορού (2C).

4.1.6. Συνιστούμε να αποφεύγεται η μακρόχρονη χρήση δεσμευτικών του φωσφόρου που περιέχουν αλουμίνιο στους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5D. Στους ασθενείς XNN σταδίου 5D, συνιστούμε να αποφεύγεται η ύπαρξη υπολειμάτων αλουμινίου στο διάλυμα της αιμοκάθαρσης, προκειμένου να προληφθεί η τοξικότητα από αλουμίνιο (1C).

4.1.7. Προτείνουμε τον περιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης φωσφόρου στο πλαίσιο της θεραπείας της υπερφωσφαταιμίας στους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5D (2D).

4.1.8. Προτείνουμε την αύξηση της απομάκρυνσης του φωσφόρου κατά την αιμοκάθαρση σε περίπτωση επίμονης υπερφωσφαταιμίας στους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5D (2C).

Κεφάλαιο 4.2: Θεραπεία των μη φυσιολογικών επιπέδων PTH στη ΔΟΜ-XNN

4.2.1. Στους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5 που δεν υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση δεν είναι γνωστή η βέλτιστη τιμή PTH. Εντούτοις, προτείνουμε οι ασθενείς με επίπεδα ακέραιας PTH (iPTH) πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο να εκτιμώνται για υπερφωσφαταιμία, υπασβεστιαϊμία και ανεπάρκεια βιταμίνης D (2C). Η διόρθωση των ανωτέρω διαταραχών έχει λογική βάση και μπορεί να γίνει με τις εξής ενέργειες: ελάττωση της διαιτητικής πρόσληψης φωσφόρου, χορήγηση δεσμευτικών του φωσφόρου, συμπληρωμάτων ασβεστίου και/ή βιταμίνης D (χωρίς διαβάθμιση).

4.2.2. Προτείνουμε τη θεραπεία με καλσιτριόλη ή ανάλογα της βιταμίνης D στους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5 που δεν υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, στους οποίους η PTH ορού αυξάνεται προοδευτικά και παραμένει διαρκώς πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο παρά τη διόρθωση των παραγόντων που επιδέχονται τροποποίηση (2C).

4.2.3. Στους ασθενείς με XNN σταδίου 5D προτείνουμε τη διατήρηση των επιπέδων της iPTH μεταξύ του διπλάσιου έως και 9πλάσιου περίπου του ανώτερου φυσιολογικού ορίου (2C). Σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα της PTH, προς οποιαδήποτε κατεύθυνση των εν λόγω ορίων, υπαγορεύουν άμεση έναρξη ή αλλαγή θεραπείας προκειμένου να αποφευχθεί διολίσθηση των επιπέδων εκτός ορίων (2C).

4.2.4. Στους ασθενείς με XNN σταδίου 5D και αυξημένη ή αυξανόμενη PTH, προτείνουμε τη χρήση καλσιτριόλης ή αναλόγων της βιταμίνης D ή ασβεστομιμητικών ή συνδυασμού ασβεστομιμητικών και καλσιτριόλης ή βιταμίνης D προκειμένου να μειωθεί η PTH (2B).

- Είναι λογικό η αρχική επιλογή φαρμάκου για τη θεραπεία της αυξημένης PTH να βασίζεται στα επίπεδα του ασβεστίου και του φωσφόρου του ορού και σε άλλα χαρακτηριστικά της ΔΟΜ-XNN (χωρίς διαβάθμιση).
- Είναι λογικό η δοσολογία των ασβεστούχων ή μη ασβεστούχων δεσμευτικών του φωσφόρου να προσαρμόζεται κατά τρόπο ώστε η θεραπεία για τη ρύθμιση της PTH να μην διαταράσσει τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου (χωρίς διαβάθμιση).
- Συνιστούμε την ελάττωση ή τη διακοπή της καλσιτριόλης ή άλλων αναλόγων της βιταμίνης D στους ασθενείς με υπερασβεστιαϊμία (1B).
- Προτείνουμε τη διακοπή ή την ελάττωση της καλσιτριόλης ή άλλων αναλόγων της βιταμίνης D στους ασθενείς με υπερφωσφαταιμία (2D).
- Προτείνουμε, στους ασθενείς με υπασβεστιαϊμία, τη διακοπή ή την ελάττωση των ασβεστομιμητικών αναλόγων της σοβαρότητας, των συγχωρηγούμενων φαρμάκων και των κλινικών σημείων ή συμπτωμάτων (2D).

- Εάν τα επίπεδα της iPTH πέσουν κάτω από το διπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού ορίου, προτείνουμε την ελάττωση ή τη διακοπή της καλσιτριόλης, των ανάλογων της βιταμίνης D και/ή των ασβεστιομημητικών (2C).

4.2.5. Προτείνουμε παραθυροειδεκτομή για τους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5D και σοβαρό υπερπαραθυροειδισμό (ΥΠΘ) που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική θεραπεία (2B).

Κεφάλαιο 4.3: Θεραπεία με διφωσφονικά – άλλα φάρμακα για την οστεοπόρωση – αυξητική ορμόνη

4.3.1. Στους ασθενείς με XNN σταδίου 1-2 με οστεοπόρωση και/ή μεγάλο κίνδυνο για κάταγμα, όπως ορίζεται από τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, συνιστούμε την αντιμετώπιση που ισχύει και για τον γενικό πληθυσμό (1A).

4.3.2. Στους ασθενείς με XNN σταδίου 3 με PTH εντός φυσιολογικών ορίων και οστεοπόρωση και/ή μεγάλο κίνδυνο για κάταγμα, όπως ορίζεται από τα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, προτείνουμε τη θεραπεία που ισχύει και για τον γενικό πληθυσμό (2B).

4.3.3. Στους ασθενείς με XNN σταδίου 3 με βιοχημικές ανωμαλίες ΔΟΜ-XNN και χαμηλή τιμή οστικής πυκνότητας και/ή παθολογικά κατάγματα, προτείνουμε κατά τη λήψη των θεραπευτικών αποφάσεων να συνυπολογίζεται το μέγεθος και η δυνατότητα αντιστροφής των βιοχημικών ανωμαλιών και η εξέλιξη της XNN καθώς και το ενδεχόμενο οστικής βιοψίας (2D).

4.3.4. Στους ασθενείς με XNN σταδίου 4-5D με βιοχημικές ανωμαλίες ΔΟΜ-XNN και χαμηλή τιμή οστικής πυκνότητας και/ή παθολογικά κατάγματα, προτείνουμε περαιτέρω διερεύνηση με οστική βιοψία πριν από τη θεραπεία με παράγοντες που αναστέλλουν την επαναπορρόφηση του οστού (2C).

4.3.5. Στα παιδιά και τους εφήβους με XNN σταδίου 2-5D και συναφή προβλήματα ύψους, συνιστούμε θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη αυξητική ορμόνη, όταν είναι επιθυμητή επιπλέον σωματική ανάπτυξη, αφού πρώτα αντιμετωπιστούν οι διαταραχές θρέψης και οι βιοχημικές ανωμαλίες της ΔΟΜ-XNN (1A).

Κεφάλαιο 5: Εκτίμηση και θεραπεία της οστικής νόσου στην μεταμόσχευση νεφρού

5.1. Συνιστούμε την μέτρηση των επιπέδων ασβεστίου και φωσφόρου ορού, τουλάχιστον ανά εβδομάδα, για τους ασθενείς που βρίσκονται στην άμεση μετεγχειρητική (της μεταμόσχευσης) περίοδο μέχρις ότου σταθεροποιηθούν (1B).

5.2. Η συχνότητα παρακολούθησης του ασβεστίου, του φωσφόρου και της PTH των ως άνω ασθενών είναι λογικό να βασίζεται στη παρουσία και το μέγεθος των διαταραχών καθώς και στο ρυθμό εξέλιξης της XNN (χωρίς διαβάθμιση).

Εύλογα μεσοδιαστήματα παρακολούθησης είναι:

- Στη XNN σταδίου 1-3T: για το ασβέστιο και το φώσφορο κάθε 6-12 μήνες, ενώ για τη PTH μία φορά και κατόπιν αναλόγως της αρχικής τιμής και της εξέλιξης της XNN.
- Στη XNN σταδίου 4T: για το ασβέστιο και το φώσφορο κάθε 3-6 μήνες, ενώ για τη PTH κάθε 6-12 μήνες.
- Στη XNN σταδίου 5T: για το ασβέστιο και το φώσφορο κάθε 1-3 μήνες, ενώ για τη PTH κάθε 3-6 μήνες.
- Στη XNN σταδίου 3-5T: μέτρηση των κλασμάτων της αλκαλικής φωσφατάσης ανά έτος ή συχνότερα επί παρουσίας αυξημένης PTH (βλ. κεφάλαιο 3.2).

Στους ασθενείς με XNN που λαμβάνουν θεραπεία για ΔΟΜ-XNN ή στους οποίους έχουν ανευρεθεί βιοχημικές ανωμαλίες, είναι δικαιολογημένο να αυξήσουμε τη συχνότητα των μετρήσεων προκειμένου να παρακολουθούμε την αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες (χωρίς διαβάθμιση).

Είναι λογικό να αντιμετωπίζουμε αυτές τις διαταραχές όπως και στους ασθενείς με XNN σταδίου 3-5 (χωρίς διαβάθμιση) (βλ. κεφάλαιο 4.1 και 4.2).

5.3. Στους ασθενείς με XNN σταδίου 1-5T, προτείνουμε τη μέτρηση των επιπέδων της 25(OH) βιταμίνης D (καλσιδιόλης) και επανάληψη των μετρήσεων αναλόγως των αρχικών τιμών και των θεραπευτικών παρεμβάσεων (2C).

5.4. Στους ασθενείς με XNN σταδίου 1-5T, προτείνουμε τη διόρθωση της ανεπάρκειας και έλλειψης της βιταμίνης D με θεραπευτικές στρατηγικές που συνιστώνται και για το γενικό πληθυσμό (2C).

5.5. Στους ασθενείς με υπολογιζόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης μεγαλύτερο από περίπου 30 ml/min/1,73 m², προτείνουμε μέτρηση της οστικής πυκνότητας εντός 3 μηνών μετά τη μεταμόσχευση νεφρού εάν λαμβάνουν κορτικοστεροειδή ή εάν έχουν παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση (2D).

5.6. Στους μεταμοσχευμένους ασθενείς, εντός του πρώτου 12μήνου από την μεταμόσχευση νεφρού που έχουν υπολογιζόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης μεγαλύτερο από περίπου 30 ml/min/1,73 m² και χαμηλή τιμή οστικής πυκνότητας, προτείνουμε να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπευτικής αγωγής με βιταμίνη D, καλσιτριόλη/αλφακαλσιδόλη ή διφωσφονικά (2D).

- Προτείνουμε οι θεραπευτικές επιλογές να βασίζονται στη παρουσία ΔΟΜ-XNN, όπως αυτή υποδεικνύεται από τα ανώμαλα επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου, PTH, αλκαλικής φωσφατάσης και 25(OH) βιταμίνης D (2C).

- Είναι λογικό να εξετάζεται το ενδεχόμενο διενέργειας οστικής βιοψίας προκειμένου να κατευθύνουμε τη θεραπεία, ιδιαιτέρως πριν από τη χορήγηση διφωσφονικών, λόγω της υψηλής επίπτωσης της αδυναμικής νόσου των οστών (χωρίς διαβάθμιση).

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να κατευθύνουν τη θεραπεία μετά τους πρώτους 12 μήνες.

5.7. Η μέτρηση της οστικής πυκνότητας προτείνουμε να μην αποτελεί εξέταση ρουτίνας στους ασθενείς με XNN σταδίου 4-5T, διότι η οστική πυκνότητα δεν αποτελεί προγνωστικό δείκτη του κινδύνου κατάγματος όπως στο γενικό πληθυσμό και επίσης δεν αντανακλά τον τύπο της οστικής νόσου στη μεταμόσχευση νεφρού (2B).

5.8. Στους ασθενείς με XNN σταδίου 4-5T με γνωστή χαμηλή τιμή οστικής πυκνότητας, προτείνουμε την θεραπευτική αντιμετώπιση που ισχύει και για τους ασθενείς με XNN σταδίου 4-5 που δεν υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, όπως αναφέρεται στα κεφάλαια 4.1 και 4.2 (2C).

Greek Translation

Primary Translator: Emmanuel E. Politis, MD, Renal Physician, 417 Military Hospital, Athens, Greece

Secondary Translator: Valsamakis Hadjiconstantinou, MD, PhD, Associate Professor in Medicine, Athens University School of Medicine, Director, Nephrology Department, “Evangelismos” General Hospital, Athens, Greece