

聚焦“KDIGO临床实践研讨会” 解读CKD-MBD新版指南

南京总医院 国家肾脏疾病临床医学研究中心 全军肾脏病研究所 侯金花 何群鹏 刘志红

2016年8月26日,由中华医学会肾脏病学分会、南京总医院国家肾脏疾病临床医学研究中心和KDIGO共同举办的“KDIGO临床实践研讨会”在南京隆重召开。会议云集了来自国内外的知名专家学者, KDIGO首席执行官约翰·戴维斯(John Davis)、KDIGO执行委员会主席大卫·惠勒(David Wheeler)、KDIGO常务理事、国家肾脏疾病临床医学研究中心刘志红院士和中华医学会肾脏病学分会主任委员余学清教授出席了本次会议,800余位肾脏病界同仁参加了会议。会议重点围绕慢性肾脏病-矿物质和骨异常(CKD-MBD)临床实践指南及其更新版进行了研讨。

2013年刘志红院士曾主持制定了我国《CKD-MBD诊治指南》,对普及提高CKD-MBD诊治起到积极的推动作用。随着临床实践经验的积累和新的循证依据的出现, KDIGO对其于2009年发表的CKD-MBD指南进行了更新,我国的CKD-MBD指南也需要在学习借鉴的基础上改进提高。因此,本次会议聚焦CKD-MBD临床实践指南具有重要的本土意义。



John Davis教授

余学清教授

Geoffrey Block教授

指南更新沿革

KDIGO执行委员会主席David Wheeler教授首先就为何要对2009版KDIGO指南进行更新作出了解读。新证据显示既往推荐的干预措施的局限和认识缺陷已有所显现;新干预措施在有效性和安全性上明显优于过去推荐的干预措施;已推荐措施可扩展人群使用。自2009年CKD-MBD临床实践指南颁布以来,一些新证据不断发表。2013年在“KDIGO Controversies Conference on CKD-MBD”研讨会上,来自五大洲19个国家的74位相关领域专家(涵盖肾移植、内分泌疾病、心血管疾病、骨组织形态计量学和流行病学等多个领域)共分成4个组,分别就骨质量、钙和磷、维生素D及甲状旁腺激素(PTH)及血管钙化相关问题进行了专题讨论。此后发表了相关文章,并征求各方意见。2016年5月24

日在奥地利维也纳举行的欧洲肾脏学会-欧洲透析和移植学会(ERA-EDTA)联合研讨会上,来自德国科堡医院肾内科专家凯特勒(Ketteler)教授进行了KDIGO CKD-MBD 2016年指南更新的报告,介绍了KDIGO委员会对CKD-MBD指南更新的一些意见。

本次指南更新新意

CKD在中国患病率达10.8%,每百万人口中每年有15.4人须接受维持性血液透析治疗。CKD肾功能不全可导致钙磷代谢异常、继发性甲状腺功能亢进、骨骼成分与结构改变、血管及软组织钙化,即CKD-MBD,不仅严重影响生活质量,还与死亡率升高密切相关。本次会议对新指南草案的解读引发了中外专家的激烈讨论,中方专家就中国CKD-MBD现状发表了自己的看法,与会专家向CKD-MBD指南制定工作组提出疑问和建议,专家组给出了很好的解释和高度肯定,有些未能确定的问题则需进一步临床证据来回答。本次会议主题鲜明,内容丰富,重点突出,代表的参与度高。新版指南的第一次解读将引发中国肾脏病专家

的关注和思考,有助于结合中国实践与循证证据重新审视和修订中国的CKD-MBD诊治指南。

KDIGO首席执行官Davis表示,此次研讨会完全符合KDIGO临床实践研讨会建立初衷,吸引了众多合作者,将共同致力于改善生活质量及寻求世界慢性肾脏病解决办法,并期待更多来自中国的专家建议和循证证据。中华肾脏病学学会前任主任委员、KDIGO常务理事、本次会议的主席刘志红院士强调了在中国举办这类会议的意义,表达了对中国肾脏病学者们要在一些重大科学问题上争取自己话语权和扩大影响力的希望。希望肾脏病学领域的同道们要重视规范临床实践,提高临床科研的水平和专业队伍的建设,以扎实的临床实践、高水平的循证证据,制定出符合中国患者和国情的指南,为患者提供更好服务。

表 KDIGO CKD-MBD 2016年版指南与2009年版指南的比较

2009 KDIGO CKD-MBD 建议
3.2.2 对有CKD-MBD证据的CKD 3~5D期,不建议常规行骨密度检测。因为与普通人群不同,骨密度检测不能预测CKD患者骨折风险,也不能预测肾性骨营养不良的类型(2B)。
3.2.1 CKD 3~5D期患者,存在如下但不限于以下各种情况时,考虑进行骨活检:不能解释的骨折,持续骨痛,不能解释的高钙血症,不能解释的低磷血症,怀疑铝中毒,以及CKD-MBD患者接受双膦酸盐类药物治疗前(未分级)。
4.1.1 对CKD 3~5D期患者,建议维持血磷在正常水平内(2C)。对CKD 5D期患者,建议降低血磷,接近正常水平(2C)。
4.1.2 对CKD 3~5D期患者,建议维持血钙在正常水平内(2D)。
4.1.3 对CKD 5D期患者,建议使用1.25~1.50 mmol/L(2.5~3.0 mEq/L)钙浓度的透析液(2D)。
4.1.4 对CKD 3~5期患者(2D)及5D患者(2B),建议使用磷结合剂治疗高磷血症。选择磷结合剂时应考虑到CKD分期、是否存在CKD-MBD其他异常情况、伴随用药及药物不良反应(未分级)。
4.1.5 伴高磷血症的CKD 3~5D期患者,如果存在持续、反复的高钙血症(1B)、动脉钙化、动力缺乏性骨病、持续低血清PTH,推荐限制含钙的磷结合剂剂量和(或)骨化三醇或维生素D类似物的剂量(2C)。
4.1.7 CKD 3~5D期患者伴高磷血症时,建议可单纯限制饮食中磷的摄入量或联合其他治疗(2D)。
4.2.1 CKD 3~5期非透析患者的最佳PTH水平目前尚不清楚。我们建议全段PTH水平超过正常上限的患者,先评估是否存在高磷血症、低钙血症和维生素D缺乏(2C)。减少饮食中磷的摄入、使用磷结合剂、补钙和(或)补充维生素D都是纠正上述异常的合理措施(未分级)。
4.2.2 CKD 3~5期非透析患者在纠正了可干预因素后,血清PTH水平仍进行性升高及持续高于正常值上限,建议使用骨化三醇或维生素D类似物(2C)。
4.2.4 对CKD 5D期伴PTH升高的患者,建议使用骨化三醇、或维生素D类似物、或钙敏感受体调节剂,或钙敏感受体调节剂联合骨化三醇或维生素D类似物降低PTH(2B)。高PTH的起始治疗药物选择,取决于血清钙、磷水平,以及CKD-MBD的其他情况(未分级)。应调整含钙或不含钙的磷结合剂的剂量,以保证在控制PTH的同时不引起钙磷水平紊乱(未分级)。对于高钙血症的患者,推荐减量或停用骨化三醇或其他维生素D类似物(1B)。建议高磷血症患者应减量或停止使用骨化三醇或其他维生素D类似物(2D)。建议低钙血症的患者应根据严重程度、伴随治疗、临床症状和体征、减量或停用钙敏感受体调节剂(2D)。建议如果PTH降低至正常上限2倍以下,骨化三醇、维生素D类似物、和(或)钙敏感受体调节剂需要减量或停止使用(2C)。
4.3.3 对CKD 3期伴CKD-MBD生化指标异常和低骨密度和(或)脆性骨折的患者,建议治疗方案的选择要考虑生化指标异常的程度和可逆性以及CKD的进展,并应考虑行骨活检(2D)。
4.3.4 对CKD 4~5D期伴CKD-MBD生化指标异常和低骨密度和(或)脆性骨折的患者,建议在抗骨吸收药物治疗前应考虑骨活检(2C)。
5.5 对于肾移植术后使用糖皮质激素或依据普通人群标准存在骨质疏松风险的患者,若eGFR > 30 ml/(min·1.73m ²),建议在肾移植后前3个月进行骨密度检测(2D)。
5.7 我们不建议对CKD 4~5T期患者常规检测骨密度,因为与普通人群不同,这类患者检测骨密度并不能预测骨折风险,也不能预测肾移植骨病的类型(2B)。
5.6 对在肾移植后12个月内eGFR > 30 ml/(min·1.73m ²)且骨密度减低的患者,建议给予维生素D、骨化三醇/阿法骨化醇,或双膦酸盐类药物(2D)。建议应根据CKD-MBD相关指标[包括血钙、血磷、PTH、碱性磷酸酶和25(OH)D的异常水平]来指导治疗(2C)。应考虑行骨活检指导治疗,尤其在使用双膦酸盐类药物治疗高发生率的低动力型骨病之前(未分级)。没有足够的证据来指导12个月后的治疗。

2016 KDIGO CKD-MBD 修订建议
3.2.1 对有CKD-MBD证据或骨质疏松风险因素的CKD 3a~5D期患者,若骨密度检测结果影响治疗决定,建议行骨密度检测评估骨折风险(2B)。
3.2.2 对CKD 3a~5D期患者,若为了判断肾性骨营养不良类型来调整治疗则有必要行骨活检(未分级)。
4.1.1 对于CKD 3a~5D期患者,CKD-MBD的治疗应基于一系列评估,包括钙、磷及PTH水平(未分级)。
4.1.2 对CKD 3a~5D期患者,建议降低高血磷,使其接近正常水平(2C)。
4.1.3 对成人CKD 3a~5D期患者,建议避免高钙血症(2C)。对儿童CKD 3a~5D期患者,建议维持血钙在年龄相符的正常水平内(2C)。
4.1.4 对CKD 5D期患者,建议使用1.25~1.50 mmol/L(2.5~3.0 mEq/L)钙浓度的透析液(2C)。
4.1.5 在CKD 3a~5D期患者中,降磷治疗应针对血磷进行性升高或持续升高的患者(未分级)。
4.1.6 对于接受降磷治疗的CKD 3a~5D期成人患者,建议限制含钙的磷结合剂剂量(2B)。对于CKD 3a~5D期儿童患者,应依据血钙水平合理选择降磷治疗方法(未分级)。
4.1.8 CKD 3~5D期患者伴高磷血症时,建议可单纯限制饮食中磷的摄入量或联合其他治疗(2D)。在制定饮食推荐时应考虑磷的来源(如动物、蔬菜、添加剂等)(未分级)。
4.2.1 CKD 3~5期非透析患者的最佳PTH水平目前尚不清楚。我们建议对全段PTH水平进行性升高或持续高于正常上限的患者,需评估是否存在以下可干预因素:高磷血症、低钙血症、高磷饮食、维生素D缺乏(2C)。
4.2.2 对成人CKD 3a~5D期非透析患者,不应常规使用骨化三醇及维生素D类似物(2C)。对于合并严重的和进行性甲状旁腺功能亢进的CKD 4~5期患者,可使用骨化三醇和维生素D类似物(未分级)。在儿童中,可考虑使用骨化三醇和维生素D类似物维持患儿血清钙水平在年龄相符的正常范围内(未分级)。
4.2.4 对需要降PTH治疗的CKD 5D期患者,建议采用钙敏感受体调节剂、骨化三醇、或维生素D类似物,或联合钙敏感受体调节剂和骨化三醇或维生素D类似物治疗(2B)。
4.3.3 对CKD 3a~5D期伴CKD-MBD生化指标异常和低骨密度和(或)脆性骨折的患者,建议治疗方案的选择要考虑生化指标异常的程度和可逆性以及CKD的进展,并应考虑行骨活检(2D)。
5.5 对CKD 1~5T期存在骨质疏松风险的患者,建议若检测结果影响到治疗方案调整,应行骨密度检测以评估骨折风险(2C)。
5.6 对于在肾移植后12个月内eGFR > 30 ml/(min·1.73m ²)且骨密度减低的患者,建议给予维生素D、骨化三醇/阿法骨化醇,或双膦酸盐类药物(2D)。建议应根据CKD-MBD相关指标[包括血钙、血磷、PTH、碱性磷酸酶和25(OH)D的异常水平]来指导治疗(2C)。应考虑行骨活检指导治疗(未分级)。没有足够的证据来指导12个月后的治疗。

更新简要理由
多项新的前瞻性研究显示,DXA骨密度较低的CKD 3a~5D期患者骨折发生风险较高。因此对这两项推荐顺序进行了对调,因为DXA骨密度测定结果可能会影响是否行骨活检的判断。此项修订的主要原因是骨质疏松治疗药物用于CKD伴低骨密度及骨折高风险者的经验越来越多。在骨折高风险患者中,缺乏骨活检证据不能确定是否应使用抗骨吸收药物。这一新的推荐是为了强调CKD-MBD实验室检测指标的复杂性及关联性。CKD 3a~4期患者维持血磷在正常水平内是否获益或有害,目前尚缺乏数据支持。治疗应针对明显高磷血症患者。为避免成人钙负荷过高,轻度、无症状的低钙血症(如在钙剂治疗时)是可以接受的。更多更高质量的证据支持1.25~1.50 mmol/L(2.5~3.0 mEq/L)钙浓度的透析液最合适,措辞并未改变,但证据等级从2D提升至2C。高磷血症的早期“预防”治疗观念尚没有数据支持(见推荐4.1.2)。来自3项RCT的最新证据显示,在合并高磷血症的CKD所有分期患者中应限制含钙的磷结合剂的使用。
新的磷的来源的数据需加入到原先的推荐中。
工作组专家认为,适度的PTH增高可能是肾功能下降的合理适应性反应。因此,修订原指南中的陈述,将全段PTH水平“超过正常上限”修改为“持续高于正常上限”,以及“进行性升高”,即治疗不应仅依据全段PTH单次升高。近期关于维生素D类似物的RCT在改善临床相关结局方面未得出阳性结果,并显示可增加高钙风险。
该建议最初并未被2013年KDIGO会议所推荐。尽管如此,基于一系列EVOLVE研究二次和事后分析发表的结果,工作组决定重新评价4.2.4。尽管EVOLVE研究并未达到主要观察终点,但基于随后的预先指定的分析结果,工作组中的多数成员并不否定钙敏感受体调节剂对CKD 5D期患者的潜在获益。尽管如此,对于CKD 5D期患者,降PTH的治疗药物无优先顺序,钙敏感受体调节剂、骨化三醇或维生素D类似物均可作为一线用药选择。目前指南中的3.2.2提出了在抗骨吸收和其他骨质疏松治疗前的骨活检适应证。因此,删除了原指南中的4.3.4,将4.3.3中的CKD 3期扩展到CKD 3a~5D期。
2009版指南的5.5和5.7合并成2016版指南的5.5。
为了与新指南中骨活检推荐保持一致(即2016指南中的3.2.2),修订了本条中第2点建议。

注:BMD 骨密度;CKD 慢性肾脏病;CKD-MBD 慢性肾脏病-矿物质与骨异常;DXA 双能X线吸收测量法;RCT 随机对照试验;eGFR 肾小球滤过率;由于上述修订导致对部分相邻的指南条目进行了重新编号,如2009指南中4.1.6变更为2016指南中4.1.7;2009指南中4.1.8变更为2016指南中4.1.9;2009指南中4.3.5变更为2016指南中4.3.4;以及2009指南中5.8变更为2016指南中5.7。