

הנחיות לטיפול במשק הזרחן, הסידן והורמון יותרת בלוטת התריס בחולים עם אי ספיקת כליות סופנית המטופלים בדיאליזה (CKD-MBD stage 5)

המלצות האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם נובמבר 2009

1. מבוא:

משק הסידן-זרחן אינו מאוזן בחולים הסובלים מאי ספיקת כליות סופנית ומטופלים בדיאליזה. העדר טיפול מתאים כרוך בפגיעה רב-מערכתית קשה התורמת לתחלואה ותמותה גבוהה של חולים אלו. קיימת שונות רבה בטיפול במשק הזרחן, הסידן והורמון יותרת בלוטת התריס (PTH) בין יחידות הדיאליזה השונות, הנובעת מהגדרה לא אחידה של יעדי הטיפול והיכולת להשיג אותם בנוכחות סוגי טיפול שונים.

ההמלצות המפורטות להלן, מטעם האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם, מתבססות על ההגדרה העולמית החדשה של הפרעות אלו (CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder) שמטרתה להגיע לסטנדרטיזציה אבחנתית וטיפולית ולצמצם את הפערים בין גישות הטיפוליות השונות. CKD-MBD כולל בהגדרה את הפרעות במשק המינרלים (זרחן, סידן), הפרעות הורמונליות (ויטמין D, PTH), שינויים במבנה ומטבוליזם של העצם והסתיידויות וסקולריות ואקסטרוסקולריות (vascular calcification, VC). האיבחון של CKD-MBD דורש מדידות של סידן, זרחן, PTH, פוספטזה בסיסית, ביקרבונט ודימות רדיולוגי של VC (רוב המקרים מסתפקים בצילום בטן ריק צדדי ובו עדות להסתידות העורקים).

CKD-MBD נחשב כהפרעה סיסטמית המוגדרת על-ידי אחד מהשילובים הבאים:

Classification of CKD-MBD

Type ^a	Laboratory abnormalities	Bone disease	Calcification of vascular or other soft tissue
L	+	-	-
LB	+	+	-
LC	+	-	+
LBC	+	+	+

^a **L**: laboratory abnormalities (of calcium, phosphate, PTH, alkaline phosphatases, or vitamin D metabolism); **B**: bone disease (abnormalities in bone turnover, mineralization, volume, linear growth, or strength); **C**: calcification of vascular or other soft tissue.

CKD-MBD, chronic kidney disease-mineral and bone disorder; PTH, parathyroid hormone.

30 Nature Publishing Group של באישור של Kidney International 2006,69:1945-53 (מ)

בספטמבר 2009)

המלצות האיגוד הישראלי לנפרולוגיה ויתר לחץ דם אינן באות להחליף את שיקול הדעת של הנפרולוג המטפל בכל מקרה לגופו.

2. מטרה:

מטרת המלצות אלה הינה הגדרת:

- 2.1. יעדי הטיפול.
- 2.2. אמצעים מומלצים להשגת יעדי הטיפול.
- 2.3. המעקב הנדרש למניעה תופעות לוואי.

3. יעדי הטיפול

3.1. השגת רמות דם מומלצות של זרחן, סידן ו-PTH בחולים עם אי ספיקת כליות סופנית המטופלים בדיאליזה.

3.1.1. זרחן: 3.5-5.5 mg/dL.

3.1.2. סידן: בטווח התקין לאותה מעבדה, מתוקן לפי רמת האלבומין או לרמת הסידן היוני בסרום 8.4-9.5mg/dL (2.1-2.37mmol/L).

3.1.3. יש לשאוף לכך שמכפלת רמת הסידן והזרחן בדם תהייה שווה או נמוכה מ- $55\text{mg}^2/\text{dL}^2$.

3.1.4. הורמון יותרת בלוטת התריס (PTH): מומלץ שימוש בדור שני של PTH assay

המשתמש בשני נוגדנים ספציפים ל PTH 1-84, המוכר כ intact PTH assay. יש לשאוף שהרמה בדם תישמר בין פי 4 עד פי 9 מהערך העליון של הנורמה של המעבדה המבצעת, על מנת למנוע היווצרות של עצם אדינמית.

3.1.5. רמת ויטמין **25(OH)D** בדם תשמר בגדר הנורמה של המעבדה המבצעת.

4. טיפול בהיפרפוספטמיה:

מטרת הטיפול הינה להפחית את ספיגת הזרחן מהכלכלה, כדי לשמור על ערכי זרחן בדם בתחום המומלץ.

4.1. יש להגביל צריכת הזרחן בתזונה עד ל- 1 גר' ביממה. לכל חולה יש להכין תוכנית כלכלה בייעוץ עם תזונאי קליני.

יש להוסיף תכשירים סופחי זרחן על מנת להגיע לערכים המומלצים. כל התכשירים יעילים בהורדת רמת הזרחן וניתן לשלבם במהלך הטיפול.

4.2. קושרי זרחן על בסיס סידן: משמשים כטיפול ראשוני.

4.2.1. יש לקחת טבליות עם האוכל בכל הארוחות.

4.2.2. על החולה ללעוס או למצוץ את הטבליות עם האוכל. אין לבלוע את הטבליות בשלמותן.

4.2.3. יש להתאים את מינון הטיפול לגודל הארוחה ולכמות הזרחן בארוחה. בארוחות העיקריות יש ללעוס יותר טבליות מאשר בארוחות הקלות.

4.2.4. מומלץ כי מינון הסידן האלמנטלי לחולה לא יעלה על 1500 מ"ג ליום (2000 מ"ג כולל הסידן שבדיאטה).

4.2.5. Calcium Acetate יעיל יותר בקשירת זרחן, אינו חייב להילקח בלעיסה, אולם אינו בשימוש נפוץ בארץ.

4.2.6. ל- Calcium Carbonate יש יתרון במניעת חמצת.

4.2.7. **במקרים הבאים הטיפול בקושרי זרחן על בסיס סידן בחולי דיאליזה אינו מומלץ כקו טיפולי ראשון:**

4.2.7.1. כאשר רמת הסידן בדם גבוהה – מעל 10.2 mg/dL (כאשר אלבומין בדם מעל 4 g/dL)

4.2.7.2. כאשר רמת PTH נמוכה (רק פי 2 או 3 מהערך העליון של הנורמה של אותה מעבדה), בנוכחות רמת סידן תקינה או גבוהה בדם.

4.2.7.3. כאשר יש עדות ל Vascular Calcification.

4.3. קושרי זרחן שלא על בסיס סידן: כאשר ערך הסידן בדם גבוה (מעל 10.2 mg/dL) ולא ניתן להמשיך או להוסיף טיפול בקושרי זרחן על בסיס סידן, או כאשר טרם הושגו ערכי מטרה של זרחן (3.5-5.5 mg/dL), מומלץ להפסיק או להפחית מינון קושרי הזרחן על בסיס סידן ולהוסיף טיפול בקושרי זרחן שלא על בסיס סידן כמו- Sevelamer HCl או Lanthanum Carbonate לפי שיקול דעת הרופא. במקרים בודדים ניתן להשתמש במלחי אלומיניום.

4.3.1. **Sevelamer Hydrochloride** המינון ההתחלתי הינו 3 X 800 mg ואפשר לעלות ל 1600 mg (2 כדורים) או 2400 mg (3 כדורים) X 3 ביממה.

4.3.1.1. הטיפול עלול לגרום לחמצת מטבולית והיפוקלצמיה, לכן מומלץ לעקוב אחר ערכי ביקרבוט וסידן בדם. שימוש ב Sevelamer Carbonate עשוי לפתור את בעיית החמצת. התרופה בשלבי רישום בארץ.

4.3.2. **Lanthanum Carbonate** המינון ההתחלתי הינו 3 X 500 mg ואפשר לעלות ל-750 mg (כדור 1) עד 1000 mg (כדור 1) X 3 ביממה.

4.3.2.1. לנטנום נספג במערכת העיכול ומצטבר בעיקר בכבד ובעצמות. על פי הספרות העדכנית אין עדות להשלכות קליניות בלתי רצויות בעקבות הצטברות זאת.

4.3.3. מלחי אלומיניום כאשר ערכי זרחן בדם גבוהים מעל 7 mg/dL והמטופל אינו סובל
sevelamer או lanthanum, ניתן להוסיף מלחי אלומיניום לטיפול, אולם בשל רעילות
האלומיניום טיפול זה מוגבל:

4.3.3.1. במתן לתקופות מוגבלות של עד 4 שבועות לערך ניתן לרשום ללא ניטור רמת
אלומיניום.

4.3.3.2. ניתן לרשום את הטיפול לתקופות ארוכות יותר, תוך ניטור רמות אלומיניום במי
הדיאליזט ודם המטופל כדלקמן:

4.3.3.2.1. רמת האלומיניום במי הדיאליזאט נמוכה מ- 10 µg/dL.

4.3.3.2.2. רמת האלומיניום בדם החולה נמוכה מ- 20 µg/dL.

4.3.3.2.3. יש לבדוק רמת האלומיניום בדם המטופל לפני התחלת טיפול ארוך טווח
במלחי אלומיניום, ולאחר כל 3 חודשים של טיפול.

4.3.3.2.4. יש להפסיק טיפול במלחי אלומיניום אם רמת האלומיניום בדם עולה על

20 µg/dL או אם במבחן דספרל הרמה היא מעל 40 µg/dL.

4.4. היפרפוספטמיה עמידה:

4.4.1. יש לבדוק היענות החולה לטיפול, והתאמת תוכנית כלכלה קפדנית בייעוץ תזונאי קליני.

4.4.2. יש לשלול היפרפאראתיירואידיזם שלישוני, בו ערכי הזרחן מוגברים בדם כתוצאה
מספיגת עצם ולא בשל עודף זרחן במזון.

4.4.3. יש לשקול הוספת טיפולי דיאליזה. הוספת טיפולי דיאליזה יעילה מהארכת טיפול
דיאליזה מאחר שלוקח זמן לזרחן בנוזל החוץ תאי להגיע לשיווי משקל עם הזרחן התוך
תאי, והארכת הטיפול בדיאליזה לא תוביל ליעילות בסילוק הזרחן.

5. טיפול בהיפרפראתירואיזם שניוני:

מטרת הטיפול הינה להוריד את רמת ה-PTH לערך המומלץ

5.1. טיפול באגוניסט הקולטן של ויטמין D (**Vitamin D receptor agonist-VDRA**) מומלץ

להתחיל כאשר הושגו הרמות המומלצות של סידן וזרחן בדם.

5.1.1. **Calcitriol** (non-selective) מומלץ לתת לחולים המטופלים בדיאליזה, כאשר רמת

ה-PTH בדם הינה פי 2-3 ומעלה מהערך העליון של הנורמה של המעבדה המבצעת.

מומלץ לטפל ב- $1\alpha\text{-(OH)vitamin D}_3$ הנהפך בכבד ל- calcitriol.

5.1.1.1. מינון התחלתי: 0.25-0.5 mcg ליום דרך הפה.

5.1.1.2. כעבור שבועיים של טיפול מומלץ לבדוק ערכי הזרחן והסידן בדם, וכעבור חודש את

רמת ה-PTH.

5.1.1.3. אם ערכי זרחן וסידן בדם מוגברים, סידן מעל 10.2 mg/dL וזרחן מעל 5.5 mg/dL,

יש להפחית את המינון של ויטמין D על-ידי מתן לסירוגין (3 פעמים בשבוע), ולעבור

לקושרי זרחן שלא על בסיס סידן. יש לחזור על רמת הסידן והזרחן כעבור שבוע במשך

שבועיים נוספים. אם רמות הסידן והזרחן בתחום המומלץ, אולם רמת PTH גבוהה,

מומלץ להעלות במינון ה- $1\alpha\text{-(OH)vitamin D}_3$ תוך מעקב אחר רמות הזרחן והסידן

כל שבוע עד שבועיים ו-PTH בדם כל 4 שבועות במשך 3 חודשים. אם רמת הזרחן

והסידן עדיין גבוהה יש להפסיק זמנית את מתן הקלציטריוול.

5.1.2. **Paricalcitol** (selective VDRA) אם ערכי הזרחן והסידן מוגברים בעקבות מתן

קלציטריוול והדבר מחייב הפסקת טיפול זה, מומלץ להשתמש ב- Paricalcitol (תוך ורידי

או במתן פומי כאשר שני התכשירים יעילים באותה המידה). Paricalcitol משפיע פחות

על ספיגת הסידן והזרחן במעיים, ולכן שכיחות ההיפרקלצמיה וההיפרפוספטמיה נמוכה

יותר מאשר בטיפול בקלציטריוול.

5.1.2.1. המינון ההתחלתי תלוי ברמת ה-PTH, וניתן לחשב אותו על-ידי חלוקת ערך ה-PTH

(ב pg/mL) ב- 120 בטיפול תוך-ורידי או ב- 105 בטיפול פומי. הטיפול התוך ורידי ניתן

שלוש פעמים בשבוע ופומי בכל יום. יש לבדוק רמת הסידן והזרחן כל שבוע, ורמת ה-

PTH פעם בחודש ולנטר המינון על פי ערכי המעבדה.

5.2. טיפול באגוניסט הקולטן לסיידן - Cinacalcet

Cinacalcet הינו תכשיר קלציממטי לטיפול בהיפרפאראתירואידיזם משני.

5.2.1. מומלץ לשימוש כאשר רמת ה-PTH בדם שווה או גבוהה יותר מפי 8-10 מהערך

העליון של הנורמה למרות טיפול בקושרי זרחן וויטמין D פעיל.

5.2.2. רמת הסיידן עם תחילת הטיפול ב Cinacalcet חייבת להיות שווה או גבוהה מ- 8.4

mg/dL

5.2.3. יש להמשיך או להוסיף ויטמין D פעיל עם תחילת הטיפול ב Cinacalcet.

5.2.4. מומלץ להתחיל Cinacalcet במינון של 30 mg ליום, ולבצע מעקב שבועי של רמות

הסיידן וחודשי של PTH בדם עד השגת הערכים המומלצים, ואז להמשיך מעקב של סיידן

פעם בחודש ושל PTH פעם בשלושה חודשים. בהתאם לרמות הסיידן וה-PTH בדם,

ניתן לעלות את מינון ה-Cinacalcet עד 120 mg ביום.

5.2.5. אם מתפתחת היפוקלצמיה, יש להעלות את המינון של ויטמין D פעיל, להוריד את

מינון ה- Cinacalcet או לשקול הפסקת הטיפול במידה ולא ניתן לשמור על רמה

מומלצת של סיידן.

5.3. Parathyroidectomy

אם ערכי PTH בדם גבוהים פי 12 – 15 או יותר, למרות מלוא הטיפול השמרני המפורט לעיל,

יש לשקול כריתה חלקית או מלאה של בלוטת יותרת התריס.

6. טיפול בהיפרקלצמיה:

6.1.1. אם המטופל מקבל טיפול בקושרי זרחן על בסיס סיידן בשילוב עם טיפול בויטמין

D פעיל וערכי הסיידן עולים מעל 10.2 mg/dL, מומלץ לעבור לתכשירים קושרי

זרחן שלא על בסיס סיידן ולהקטין מינון הויטמין D הפעיל. במידה ורמת הסיידן אינה

יורדת לערך המומלץ (8.4-9.5mg/dL) יש להפסיק זמנית מתן ויטמין D פעיל.

6.1.2. אם רמת ה-PTH שווה או נמוכה מפי 5-6 של הגבול העליון של הנורמה, ניתן

להחליף מי הדיאליזט לתמיסה בעלת רמת סיידן נמוכה (2.5 mEq/L).

6.1.3. אם רמת PTH בדם גבוהה מהערך המומלץ (פי 8-9 מהערך העליון של הנורמה)

מומלץ לשקול טיפול ב- Cinacalcet.

7. גישה טיפולית בהפרעות מטבוליות של העצם

מטרת הטיפול הינה לשמור על תחלופת העצם, קצב הסתיידותה ונפחה. השגת מטרה זאת עולה בקנה אחד עם השגת הערכים המומלצים של סידן, זרחן והורמון הפראתירואיד, בדרך כלל ללא צורך בביופסית עצם.

עם זאת ישנם מצבים קליניים המצבעים על הפרעות שונות מהצפוי במטבוליזם העצם, ובהם ביצוע ביופסית עצם הינה מומלצת לצורך הערכה מחודשת של הטיפול, והם כוללים:

7.1. כאבי עצמות ושברים בלתי-מוסברים.

7.2. היפרקלצמיה עמידה.

7.3. חשד להרעלת אלומיניום.

7.4. החמרה דוהרת ב VC.

7.5. לפני פראתירואידקטומיה אם המטופל קיבל אלומיניום.

7.6. לפני מתן ביספוספונטים.

8. טיפול בכולקלציפרול (cholecalciferol):

8.1. מומלץ לבדוק רמות של vitamin D $25(OH)$ בדם לכל חולה הסובל מאי ספיקת כליות כרונית.

8.2. כאשר רמת vitamin D $25(OH)$ בדם נמוכה מהגבול התחתון של המעבדה המבצעת, יש לתת טיפול תחליפי ב cholecalciferol (ולא בנגזרת פעילה calcitriol) כדלקמן: 1000-2000 יחידות ביממה, בטבליות של 400 יחידות ויטמין D או בטיפות 200 יחידות לטיפה.

8.3. על הטיפול להילקח עד להשגת רמת ויטמין D תקינה.

8.4. כאשר רמת הזרחן בדם עולה מעל 6.0 mg/dL או כאשר רמת הסידן עולה מעל 10.2 mg/dL בחולה המטופל בויטמין D, יש להפסיק טיפול בויטמין D על אף אי-השגת רמה תקינה.

9. המעקב בנדרש

9.1. עם השגת הערכים המומלצים של סידן, זרחן, PTH ו 25(OH) vitamin D מומלץ לבדוק רמת הסידן והזרחן פעם בחודש, של PTH פעם בשלושה חודשים ושל 25(OH) vitamin D פעם בשנה.

9.2. המעקב לאחר שינויים הכוללים הפסקת או הוספת תרופות המשפיעות על מאזן המינרלים ושינויים בתמיסות הדיאליזה, יבוצע לעתים קרובות יותר כמו פעם בשבוע רמת הסידן והזרחן ופעם בחודש רמת ה-PTH, עד השגתם והתיצבותם של הערכים המומלצים.