

Botziekte na niertransplantatie
(Kidney Transplant Bone Disease (KTB))

Richtlijn namens het
Landelijk Overleg Nier Transplantatie

Werkgroep:

Dr. S.A. Nurmohamed, internist-nefroloog Amsterdam UMC
Dr. N.M. Appelman-Dijkstra, internist-endocrinoloog LUMC
Dr. R.T. de Jongh, internist-endocrinoloog Amsterdam UMC
Prof. dr. M.G. Vervloet, internist-nefroloog Amsterdam UMC

mei 2021

NOMENCLATURE AND DESCRIPTION FOR RATING GUIDELINE RECOMMENDATIONS

Within each recommendation, the strength of recommendation is indicated as **Level 1**, **Level 2**, or **Not Graded**, and the quality of the supporting evidence is shown as **A**, **B**, **C**, or **D**.

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.

* The additional category 'Not Graded' was used, typically, to provide guidance based on common sense or where the topic does not allow adequate application of evidence. The most common examples include recommendations regarding monitoring intervals, counseling, and referral to other clinical specialists. The ungraded recommendations are generally written as simple declarative statements, but are not meant to be interpreted as being stronger recommendations than Level 1 or 2 recommendations.

A: High quality of evidence. We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

B: Moderate quality of evidence. 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 quality of evidence. The true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

D: Very low quality of evidence. The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth.

In de tekst van deze richtlijn staan op sommige plaatsen aanbevelingen volgens de GRADE systematiek; deze aanbevelingen zijn overgenomen van de bron (KDIGO) waarnaar wordt gerefereerd. Voor de onderbouwing van die aanbevelingen wordt daarom verwezen naar de bron. Met betrekking tot onderwerpen waar de KDIGO zich niet over uit laat vanwege onvoldoende bewijs, heeft de werkgroep aan de hand van literatuur adviezen/aanbevelingen geformuleerd waarbij *niet* de GRADE systematiek is gehanteerd, omdat doorgaans de bewijskracht onvoldoende bleek.



Botziekte na niertransplantatie (Kidney Transplant Bone Disease (KTB))

	blz
1. Inleiding	3
2. Diagnostiek	7
2.1. Biochemie; controle calcium, fosfaat, 25-hydroxyvitamine D en PTH	7
2.2. Fractuurrisico	7
3. Stroomdiagram behandeling	9
4. Beleid	10
4.1. Biochemie	10
4.1.1. Verhoogd PTH na niertransplantatie zonder hypercalciëmie	10
4.1.2. Verhoogd calcium in combinatie met een verhoogd PTH na niertransplantatie	10
4.1.2.1. Persisterende hyperparathyreoïdie met behandelindicatie: cinacalcet of parathyreoïdectomie	11
4.1.3. Verlaagd fosfaat na niertransplantatie	11
4.1.4. Verhoogd fosfaat na niertransplantatie	11
4.1.5. Normaal PTH, calcium en fosfaat	12
4.1.6. Vitamine D deficiëntie en insufficiëntie	12
4.2. Fractuurrisico	12
5. Discussiepunten	14
6. Referenties	15

1. Inleiding

Patiënten met nierfalen worden geconfronteerd met diverse medische problemen. Ontregeling van de calcium- en fosfaat huishouding, en ontwikkeling van hyperparathyreoïdie zijn daar enkele van. De gestoorde mineraal- en hormoonhuishouding heeft zijn weerslag op de kwaliteit van de botten leidend tot renale osteodystrofie. Dit draagt bij aan een verhoogd fractuurrisico bij patiënten met ernstig nierfalen. Een niertransplantatie leidt tot partieel herstel van nierfunctie en dat kan belangrijke veranderingen teweegbrengen in de mineraal- en hormoonhuishouding. Deze veranderingen, tezamen met de immuunsuppressieve medicatie, heeft ook weer diverse gevolgen op de botkwaliteit en daarmee het fractuurrisico.

In 2017 is er een update verschenen van de KDIGO richtlijn Chronic Kidney Disease- Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD).¹ Een hoofdstuk behandelt kidney transplant bone disease (KTB). Deze KDIGO richtlijn vormt de basis voor de huidige landelijke richtlijn KTB. De aanbevelingen zoals in deze KDIGO-richtlijn geformuleerd zijn grotendeels overgenomen. Voor de periode na 12 maanden na niertransplantatie worden echter nagenoeg geen uitspraken gedaan vanwege het feit dat er onvoldoende data zijn. De werkgroep die de huidige landelijke richtlijn heeft opgesteld geeft echter aan de hand van de beschikbare studies toch enkele suggesties voor de gehele posttransplantatie periode.

De richtlijn KTB heeft vooral als doel praktische adviezen te geven die bruikbaar zijn in de spreekkamer. Omwille van het overzicht en de praktische toepassing zal er een onderscheid worden gemaakt in biochemische veranderingen en fractuurrisico.

Persisterende hyperparathyreoïdie

Na niertransplantatie treden grote veranderingen op in de concentratie en werkzaamheid van PTH. De aanwezige PTH resistentie vermindert drastisch na transplantatie, en draagt onder andere bij aan renaal fosfaatverlies, zeker zolang er nog autonome PTH secretie continueert. Daarnaast daalt de PTH concentratie de eerste maanden na transplantatie en bereikt deze na 12-18 maanden een stabiele waarde. Desondanks blijft bij 30-60% van de patiënten de PTH waarde boven de normaalwaarde en kan er sprake zijn van een persisterende hyperparathyreoïdie.² De vraag is hoe de diagnose hyperparathyreoïdie na transplantatie kan worden gesteld gezien de dynamiek die het PTH vertoont gedurende het eerste jaar na niertransplantatie. Hoewel een verhoogd PTH geassocieerd is met slechtere uitkomsten (zoals transplantaatoverleving en het optreden van fractures), is niet bekend of interventie bijvoorbeeld in de vorm van een parathyreoïdectomie of cinacalcet leidt tot betere klinische uitkomsten.³ Net als bij chronische nierschade (CNS) is ook bij status na niertransplantatie niet bekend wat de optimale PTH waarde is.

Vitamine D, calcium en fosfaat na transplantatie

Na niertransplantatie vertoont het serumcalcium doorgaans een initieel sterke stijging die te verklaren is door een verhoogde 1,25(OH)₂D productie door de transplantaatnier en eventueel persisterende hoge PTH productie o.b.v. autonome hyperplasie van de bijnierschijf.

Het fosfaat volgt na transplantatie een bifasisch verloop met in eerste instantie een daling. Hypofosfatemie na niertransplantatie komt frequent voor.^{2,4} De gedachte is dat deze voornamelijk wordt veroorzaakt door het fosfaturische effect van persisterend verhoogde PTH en ook de persisterend verhoogde FGF-23 concentraties na de transplantatie. Zowel de PTH als de FGF-23 concentratie dalen na transplantatie (FGF-23 sneller dan PTH), maar blijven in een groot deel van de patiënten wel verhoogd vergeleken met de gezonde populatie en vergeleken met patiënten met dezelfde nierfunctie zonder transplantatie.² De hypofosfatemie is doorgaans van voorbijgaande aard, na weken tot enkele maanden. Vitamine D deficiëntie (25-hydroxyvitamine D < 50nmol/L) blijkt ook na niertransplantatie een probleem. Zeker dertig procent van de patiënten is na niertransplantatie deficiënt, ook al is de nierfunctie genormaliseerd.^{4,5,6} Het een en ander wordt in onderstaand figuur geïllustreerd.

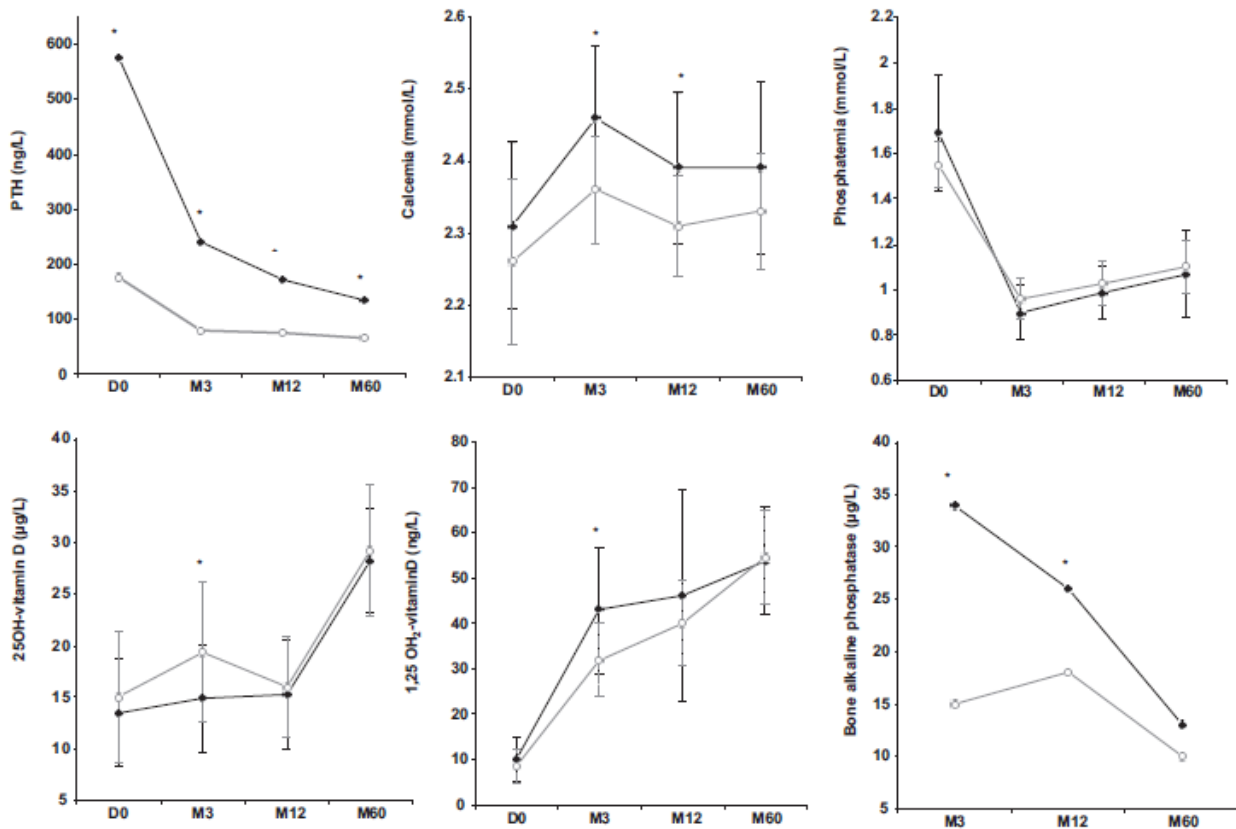


Figure 2: Evolution of mineral disorders during the 5 posttransplant years in patients with (●) and without persistent hyperparathyroidism (○). *p < 0.05. Values are expressed as median or mean ± SD, as appropriate.

(Perrin et al. AJT 2013, 25OHD-vitamin D 10 µg/L = 25 nmol/L)

Voorts hebben de immunosuppressieve middelen zelf ook uiteenlopende effecten op zowel de biochemische kenmerken van CKD-MBD als de botmineraaldichtheid (BMD). Steroïden bijvoorbeeld verlagen de BMD van voornamelijk trabeculair bot. Calcineurineremmers kunnen de PTH concentratie verhogen en de magnesiumconcentratie verlagen.

Fractuurrisico

Patiënten na een niertransplantatie hebben vergeleken met de algemene bevolking een sterk verhoogd risico op botfracturen. Precieze data m.b.t. de incidentie van fracturen na transplantatie ontbreken echter. De verschillende studies laten een vrij uiteenlopende incidentie zien variërend van 3.3 tot 99.6 fracturen per 1000 patiëntjaren. Ook de 5-jaars cumulatieve fractuurincidentie varieert van 0.85 tot 27%.⁷ In het eerste jaar na transplantatie is het fractuurrisico zelfs hoger dan dat van hemodialyse-patiënten. De verklaring van deze laatste observatie is mogelijk de cumulatief hoge dosis corticosteroiden in het eerste jaar, naast toegenomen mobiliteit en val-risico. Daarnaast speelt de reeds aanwezige renale osteodystrofie een belangrijke rol. Ook kan er vooral bij matige functie van het transplantaat de novo renale osteodystrofie ontstaan, kan er sprake zijn van persisterende hyperparathyreoïdie, en komt ook osteoporose voor bij vooral de oudere transplantatie-patiënt. Een recente studie toonde dat in het eerste jaar na niertransplantatie de prevalentie van vooral adynamische botziekte toeneemt.⁸

Het is bekend dat er meerdere biochemische en medicamenteuze veranderingen optreden na een niertransplantatie die bijdragen aan het ontstaan van metabole botziekten, hetgeen de behandeling daarvan tot een uitdaging maakt. Het is belangrijk om van iedere patiënt een inschatting te maken van het fractuurrisico, omdat met name patiënten met een hoog fractuurrisico zouden kunnen profiteren van behandeling, al dan niet na aanvullende diagnostiek. Een probleem is echter dat er geen uniforme definitie bestaat over "hoog-fractuurrisico". Voorts bestaat er vooralsnog geen gevalideerd instrument om het fractuurrisico bij getransplanteerde patiënten te kunnen schatten. In ieder geval geldt wel dat patiënten die

al ooit een “fragility-fracture” (pols, heup, schouder en/of wervelfracturen of een botfractuur zonder adequaat trauma) hebben gehad een verhoogd risico hebben op een volgende fractuur.

Persisterende hyperparathyreoïdie stimuleert bot-turnover met als netto effect een verlies aan bot-volume wat het risico op fracturen verhoogt en daarnaast is persisterende hyperparathyreoïdie ook met een slechtere transplantatoeverleving geassocieerd.^{5,9} Ondanks deze associaties, is niet goed bekend wat de streefwaarde van PTH moet zijn na niertransplantatie en ontbreken er interventiestudies die een gunstig effect van verlaging van PTH aantonen op deze klinische uitkomsten.

Hoewel niet getoetst op de transplantatie populatie, is te overwegen de CBO-richtlijn ‘Osteoporose en fractuurpreventie’ te raadplegen om een inschatting te maken van het fractuurrisico.¹⁰ Van belang is daarbij te realiseren dat deze richtlijn alleen van toepassing is bij patiënten ouder dan 50 jaar.

Een DEXA kan bijdragen bij het inschatten van het fractuurrisico, ook bij patiënten na een niertransplantatie, met name als er geen uitgesproken hyperparathyreoïdie bestaat (<2x normaalwaarde). In de update van de KDIGO-richtlijnen wordt gesuggereerd om bij alle patiënten (CNS 1-5T) met aanwijzingen voor CKD-MBD en/of met risicofactoren voor fracturen (zie tabel) een DEXA te laten verrichten als het resultaat de behandeling zal veranderen.^{11,12(2C)}. Er is accumularend bewijs dat de botmineraaldichtheid (BMD) gemeten middels DEXA fracturen voorspelt over het hele spectrum van CNS.^{13,14,15,16} Er is één retrospectieve cohort studie bij patiënten na niertransplantatie die laat zien dat BMD van de heup met classificatie osteopenie (T score van -1 tot -2.5) (HR: 2.7, 95% CI: 1.6–4.6) danwel osteoporose (T score ≤ -2.5) (HR: 3.5, 95% CI: 1.8–6.4) sterk geassocieerd is met een verhoogd fractuurrisico.¹⁷ De resultaten van deze studie zijn in lijn met de bevindingen bij CNS. KDIGO geeft derhalve aan dat bij getransplanteerden het advies niet anders is dan bij patiënten met CNS 3b-5D. Mocht een DEXA aangevraagd worden, dan is de aanbeveling ook een wervelhoogte meting (vertebral fracture assessment (VFA) of instant vertebral assessment (IVA)) te laten vervaardigen aangezien die parameter ook een fractuurrisico inschatting geeft, doordat het asymptomatische wervelfracturen kan vaststellen.

Inschatting van het fractuurrisico kan voorts gedaan worden met behulp van de FRAX-tool van de WHO: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Bij de FRAX-tool zijn botmineraaldichtheidsgegevens niet noodzakelijk. Er is tot nu toe slechts 1 single center studie die suggereerde dat de FRAX-tool fracturen zou kunnen voorspellen bij patiënten na niertransplantatie.¹⁸ Validatie studies moeten echter nog volgen. Toch kan dit instrument enigszins behulpzaam zijn bij de inschatting van het 10-jaars fractuurrisico van de individuele patiënt.



Risicofactoren geassocieerd met post-transplantatie botverlies en fracturen¹²

Risico factoren voor osteoporose

- Algemene factoren
 - Jonge leeftijd ten tijde van transplantatie (cumulatieve expositie aan corticosteroiden en duur van CNS)
 - Slechte voedingsstatus
 - Roken
 - Alcoholabusus
- Endocrien/mineraal gerelateerde factoren
 - Hypogonadale status
 - Hypomagnesiëmie

Risicofactoren voor fracturen

- Skelet gerelateerde factoren
 - Lumbale osteoporose of non-vertebrale fracturen
 - Fracturen in de voorgeschiedenis
 - Renale osteodystrofie
- Valrisico
 - Instabiel bij staan
 - Verminderde visus
 - Perifeer vaatlijden
 - Perifere neuropathie
 - Orthostatische hypotensie
 - Medicatie (sederende medicatie, antihypertensiva)

Risicofactoren voor zowel fracturen als osteoporose

- Algemene factoren
 - Leeftijd ≥ 50 jaar
 - Postmenopausale status
 - Body mass index $< 23\text{kg/m}^2$
 - Diabetes mellitus
 - Dialyseduur
- Transplantatie gerelateerde factoren
 - Cumulatieve corticosteroid dosis
- Biologische afwijkingen
 - Vitamine D deficiëntie (25OH-vitamin D $< 50\text{ nmol/L}$)
 - Parathormoon $> 130\text{ ng/L}$ (14 pmol/L)
 - Verhoogde waarde fibroblast growth factor-23.

2. Diagnostiek

2.1. Biochemie; controle calcium, fosfaat, 25-hydroxyvitamine D en PTH^{1,19}

- Direct na de niertransplantatie is hoog frequente controle van calcium en fosfaat aangewezen totdat deze waarden stabiliseren (1B).
 - Na stabilisatie van de calcium en fosfaatwaarden kan de frequentie van controles van calcium, fosfaat en PTH worden bepaald aan de hand van aan- of afwezigheid van afwijkingen en eventueel aan de hand van de snelheid van nierfunctie achteruitgang (not graded). De volgende controle frequentie kan daarbij als leidraad worden gebruikt:
 - o CNS G1T-G3bT: calcium/fosfaat: 1x per 6-12 maanden. Jaarlijks PTH
 - o CNSG4T: calcium/fosfaat 1x per 3-6 maanden. PTH 1x per 6-12 maanden
 - o CNSG5T: calcium/fosfaat 1x per 1-3 maanden. PTH 1x per 3-6 maanden
 - o CNSG3aT-G5T: jaarlijkse controle van alkalische fosfatase; frequentere metingen in geval van een verhoogd PTH.
- Het is redelijk frequenter te controleren in geval behandeling voor CKD-MBD of bij vastgestelde afwijkingen (not graded).
- Wij suggereren bij CNS-G1T - G5T eenmalig 25-hydroxyvitamine D te meten, en herhaalde metingen te doen afhankelijk van de uitgangswaarde en interventies. (2C)

De plaatsbepaling van bot-turnover markers (serum procollageen type 1 propeptide en serum C-terminaal telopeptide type I collageen (β -crosslaps)) bij patiënten na niertransplantatie is onduidelijk. Daarom kan er geen advies worden gegeven of deze bepalingen gedaan zouden moeten worden.

2.2. Fractuurrisico

Bij de inschatting van het fractuurrisico is het belangrijk te weten of patiënten al eerder fracturen hebben gehad. Een wervelhoogtemeting met DEXA (zie boven) en röntgenfoto's van de wervelkolom kunnen prevalentie wervelzakkingen aantonen. Bij transplantatie patiënten kan een DEXA bijdragen bij het inschatten van het fractuurrisico mits er geen sprake is van een uitgesproken hyperparathyreoïdie. Ook de FRAX-tool (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/>) kan behulpzaam zijn bij deze risico-inschatting. Omdat het waarschijnlijk niet kosten-effectief is bij iedere patiënt na een niertransplantatie een DEXA te laten verrichten, kan een klinische predictie tool, zoals de FRAX-score, gebaseerd op variabelen zoals in bovenstaande tabel vermeld, gebruikt worden om patiënten te selecteren voor nadere diagnostiek, zoals een DEXA.

De klinische FRAX-score kan worden uitgebreid met gegevens van een DEXA, en deze gegevens samen kunnen worden gebruikt voor risicocommunicatie met de patiënt.

De FRAX-score hoeft niet te worden bepaald bij

- patiënten met een verhoogd fractuurrisico die al in aanmerking komen voor behandeling (T-score gemeten in totale heup, heuphals of lumbale wervelkolom < -2.5 of een T-score < -1 met een wervelfractuur)
- patiënten bij wie er geen behandelindicatie bestaat vanwege een T-score ≥ -1 zonder een wervelfractuur.

De FRAX-tool kan echter worden ingezet op ieder moment dat het nodig lijkt om het fractuurrisico in te schatten. Gezien het feit dat de FRAX nog niet voldoende is gevalideerd in post-transplantatie patiënten en derhalve onvoldoende basis vormt voor therapeutische beslissingen, is het redelijk de FRAX-score te gebruiken om patiënten te selecteren voor DEXA. De uitkomst van de FRAX kan als hulpmiddel dienen in de risico-communicatie tussen arts en patiënt; gezamenlijk kan dan worden vastgesteld of een bepaald percentage als hoog of laag wordt verondersteld en afhankelijk daarvan of aanvullende diagnostiek zinvol zou kunnen zijn.

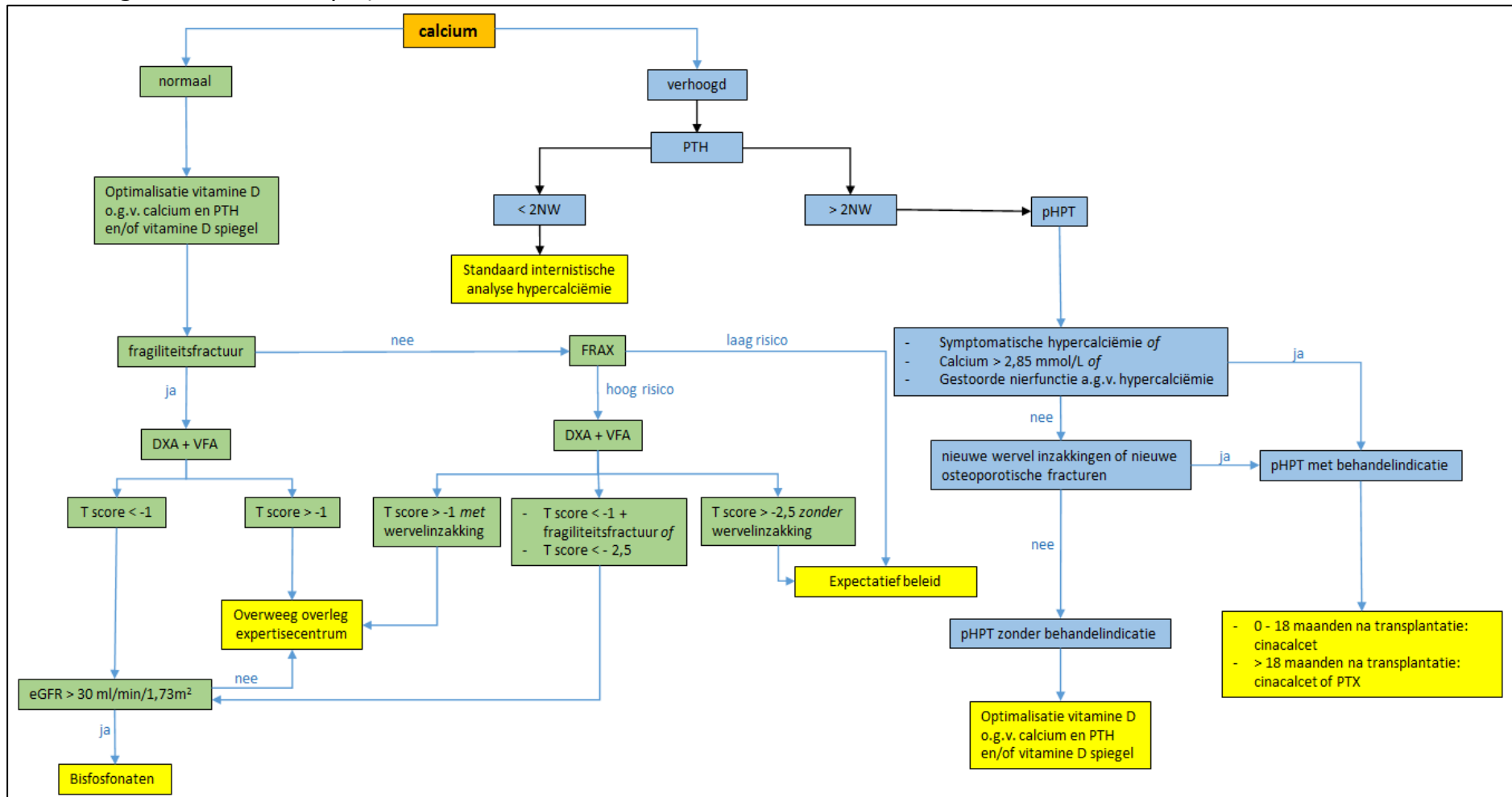
Bij patiënten bijvoorbeeld met een, op FRAX gebaseerd, hoog 10 jaars risico op heupfractuur en osteoporotische fractuur van respectievelijk $\geq 3\%$ en $\geq 20\%$ kan een DEXA met VFA worden vervaardigd. Bij patiënten met een lage FRAX score kan worden afgezien van een DEXA.

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). Bovenstaande tabel geeft een opsomming van risicofactoren voor vallen.



3. Stroomdiagram behandeling (NOT GRADED) (zie hoofdstuk 4 voor de nuances en overwegingen van voorgestelde diagnostiek en therapie)



NW: bovenlimiet normaalwaarde

pHPT: persisterende hyperparathyreoïdie

Fragiliteitsfractuur: nieuwe wervel inzakkingen, nieuwe osteoporotische fracturen

Optimalisatie Vit. D: er kan voor worden gekozen om standaard coledcalciferol voor te schrijven of pas voor te schrijven bij een verlaagd 25-OH-vitamine D spiegel in het bloed (<50 nmol/L). Als ondanks adequate coledcalciferol inname danwel normale 25-OH vitamine D spiegel er sprake is van een ernstig verhoogd of stijgend PTH kan actief vitamine D worden voorgeschreven totdat het PTH stabiliseert of zelfs normaliseert, mits de calcium- en fosfaatconcentraties normaal blijven. Het zij benadrukt dat er belangrijke terughoudendheid is geboden bij het voorschrijven van actief vitamine D naar analogie van de KDIGO richtlijnen CKD-MBD bij CKD 3-5.

FRAX hoog risico: 10 jaars risico op heupfractuur of osteoporotische fractuur van respectievelijk $\geq 3\%$ en $\geq 20\%$

4. Beleid

4.1. Biochemie

4.1.1. Verhoogd PTH na niertransplantatie zonder hypercalciëmie

Net als bij chronische nierschade is ook bij status na niertransplantatie niet bekend wat de optimale PTH-waarde is. Het is wel het advies om bij persistent verhoogde of stijgende PTH-waardes te beoordelen of er modificeerbare factoren zijn zoals hyperfosfatemie, hypocalciëmie, hoge fosfaatname en vitamine D deficiëntie. Bij een verhoogd PTH (hoger dan 2x de normaalwaarde) of stijgend PTH kan overwogen worden het 25-OH-vitamine D te meten in het bloed; indien deze te laag is (lager dan 50 nmol/L), kan coledcalciferol (b.v. 1dd800IU of wekelijks 5600IU of een maandelijks dose) worden voorgeschreven. Te overwegen is coledcalciferol voor te schrijven zonder meting vooraf. Als desondanks het PTH ernstig verhoogd blijft of doorstijgt bij adequate suppletie van coledcalciferol (25-OH-vitamine D spiegel hoger dan 50 nmol/L) dan kan eventueel actief vitamine D worden voorgeschreven totdat het PTH stabiliseert of in enige mate daalt, mits de calcium- en fosfaatconcentraties normaal blijven. Belangrijke terughoudendheid is geboden bij het voorschrijven van actief vitamine D naar analogie van de KDIGO-richtlijnen CKD-MBD bij CKD G3a-G5.¹ Het is in het laatste geval te overwegen om voor de start van de behandeling te evalueren of er aanwijzingen zijn voor (de gevolgen van) KTB door middel van bijvoorbeeld een botbiopt (not graded). De KDIGO richtlijnen suggereren om KTB afwijkingen, inclusief PTH, te benaderen als CNS-G3a-G5 (not graded).

Indien het PTH verhoogd blijft en er onder suppletie van coledcalciferol en actief vitamine D (indien van toepassing) een hypercalciëmie ontstaat, dan is het gerechtvaardigd, gezien de onduidelijkheid die er bestaat met betrekking tot het effect van een interventie op het PTH, een expectatief beleid te voeren en actief vitamine D suppletie te reduceren of zelfs te stoppen. Er lijkt vooralsnog in een dergelijke situatie geen plaats te zijn voor cinacalcet of parathyreoïdectomie. De overweging om cinacalcet off-label voor te schrijven of over te gaan tot parathyreoïdectomie wordt in 4.1.2.1 behandeld.

4.1.2. Verhoogd calcium in combinatie met een verhoogd PTH na niertransplantatie

Bij een hypercalciëmie in combinatie met een verhoogd PTH (meer dan 2x de bovengrens van de normaal waarde) is het belangrijk in eerste instantie onderscheid te maken tussen een persistente hyperparathyreoïdie met en zonder behandelindicatie. Bij persistente hyperparathyreoïdie zonder behandelindicatie m.b.t. verlaging van het calcium en PTH kan een expectatief beleid worden gevoerd. De grens van 2x de bovengrens van de normaalwaarde is gebaseerd op een studie van Perrin et al., waarbij deze grens ook het best voorspellend bleek voor klinische uitkomsten en dan met name fracturen.⁵

Er is sprake van persistente hyperparathyreoïdie *zonder* behandelindicatie indien:

- Er geen symptomen zijn van hypercalciëmie (te beoordelen door de behandelaar) en/of
- Er geen osteoporotische fracturen of wervelinzakkingen zijn en/of
- Het serum calciumgehalte lager is dan 2.85 mmol/l en/of
- De nierfunctie onveranderd is

Er is sprake van persistente hyperparathyreoïdie *met* behandelindicatie indien:

- Er klachten zijn passend bij symptomen van een hoog calcium en/of
- Er sprake is van nieuwe osteoporotische fracturen en/of wervelinzakkingen en/of
- Het serum calciumgehalte hoger is dan 2.85 mmol/l en/of
- Er sprake is van nierfunctieverslechtering als gevolg van hypercalciëmie

4.1.2.1. Persistierende hyperparathyreoïdie met behandelindicatie: cinacalcet of parathyreoïdectomie

Persistierende hyperparathyreoïdie zonder nieuwe fracturen

Bij symptomatische persistierende hyperparathyreoïdie zonder gerelateerde bot pathologie kan overwogen worden cinacalcet voor te schrijven (het gebruik is off-label in deze setting). Als deze onwerkzaam blijkt of niet goed verdragen wordt, dan kan een subtotale parathyreoïdectomie overwogen worden. Gezien echter de spontane daling van PTH in het eerste jaar na transplantatie is terughoudendheid aangewezen m.b.t. het verrichten van een parathyreoïdectomie. Na circa 18 maanden kan cinacalcet worden uitgesloten. Als daarna de hyperparathyreoïdie weer toeneemt met bijkomende problemen zoals eerder beschreven, kan cinacalcet worden hervat en zal ook een subtotale parathyreoïdectomie kunnen worden overwogen. Er is één studie die laat zien dat een parathyreoïdectomie superieur is ten opzichte van cinacalcet wat betreft het onder controle krijgen van hypercalciëmie en hyperparathyreoïdie. Daarnaast laat een parathyreoïdectomie ook een toename van BMD zien ten opzichte van cinacalcet, en is het een definitieve oplossing; cinacalcet moet immers mogelijk levenslang gebruikt worden.^{20,21,22} Bij een persistierende hyperparathyreoïdie met behandelindicatie is er derhalve een voorkeur voor parathyreoïdectomie minimaal 18 maanden na transplantatie. Van belang is wel om bij de afweging te opereren de levensverwachting, het operatie-risico, en het risico op postoperatieve hypocalciëmie van de patiënt in acht te nemen.

Persistierende hyperparathyreoïdie met nieuwe fracturen

Indien er een fragiliteitsfractuur optreedt in de eerste 18 maanden na transplantatie kan bij een eGFR van hoger dan 30 ml/min/1.73m² gestart worden met een bisfosfonaat, naast de behandeling gericht op het hoge PTH. Bij een klaring lager dan 30 ml/min/1.73m² zijn de mogelijkheden beperkt; het off-label voorschrijven van een bisfosfonaat kan overwogen worden.

Als een fragiliteitsfractuur optreedt langer dan 18 maanden na transplantatie, dan is er een indicatie voor parathyreoïdectomie en kan het effect van deze operatie op de botkwaliteit meestal worden afgewacht. Bij een eGFR van lager dan 30 ml/min/1.73m², en/of onverklaarde/onbegrepen biochemische veranderingen en/of het vermoeden op adynamisch bot (laag alkalische fosfatase danwel persistierende fracturen onder botresorptieremmers) is te overwegen te overleggen met een expertisecentrum alvorens te besluiten tot het al dan niet verrichten van een parathyreoïdectomie.

4.1.3. Verlaagd fosfaat na niertransplantatie

Enige terughoudendheid met betrekking tot fosfaatsuppletie bij hypofosfatemie is aangewezen. Fosfaatsuppletie kan namelijk leiden tot een hypocalciëmie, nefrocalcinose en een stijging van het PTH. Een hypofosfatemie kan worden geaccepteerd mits de patiënt asymptomatisch is. Veelal kan worden volstaan met het starten danwel ophogen van de dosering van vitamine D. Bij symptomen dient suppletie te worden gestart. Ook is te overwegen om bij een zeer lage fosfaat-gehalte (arbitraire grens van 0.30 mmol/L) suppletie te starten om klachten te voorkomen. Zeer waarschijnlijk kan de suppletie na enkele weken tot maanden weer worden gestaakt. Bij een symptomatische hypofosfatemie in combinatie met een persistierende hyperparathyreoïdie kan overwogen worden cinacalcet te starten (off-label).

4.1.4. Verhoogd fosfaat na niertransplantatie

Het is rationeel een verhoogde fosfaat concentratie na niertransplantatie op dezelfde manier te behandelen als bij CNS stadium 1-5D. Belangrijk is wel om er aan te denken dat de immunosuppressieve medicatie niet gelijktijdig met de fosfaatbinders dienen te worden gegeven aangezien de resorptie van de medicatie kan worden verstoord.

4.1.5. Normaal PTH, calcium en fosfaat

Beleid conform het beleid zoals dat geldt voor de algemene bevolking, op geleide van risicoprofiel voor osteoporose (zie tabel).⁹

4.1.6. Vitamine D deficiëntie en insufficiëntie

Het is rationeel om bij CNS G1-G5T 25-hydroxyvitamine D te meten. Bij deficiëntie/insufficiëntie kan het tekort worden behandeld met colecalciferol (minimaal 1dd800IE of een wekelijkse/maandelijkse dosisequivalent) zoals ook geldt voor de algemene populatie. Het is te overwegen herhaalde metingen te doen afhankelijk van de uitgangswaarde en interventies. Gezien de hoge prevalentie van vitamine D deficiëntie in combinatie met het advies aan getransplanteerden om zonexpositie te mijden is het rationeel en wellicht zelfs kosteneffectief om alle getransplanteerden colecalciferol voor te schrijven zonder metingen vooraf.

4.2. Fractuurrisico

Zie algoritme (hoofdstuk 3)

Laag fractuurrisico

Bij patiënten met een laag risico op fracturen (normaal PTH en calcium, geen eerdere fragiliteitsfractuur en laag risico volgens FRAX-score) kan overwogen worden om onafhankelijk van eGFR colecalciferol en calcium te suppleren afhankelijk van calciuminname met de voeding en eventueel 25-hydroxyvitamine D spiegel.

Verhoogd fractuurrisico

Er is sprake van een verhoogd fractuurrisico met behandelindicatie in geval van een wervel- of fragiliteitsfractuur **met** een T-score gemeten in totale heup, heuphals of lumbale wervelkolom < -1 , of een T-score < -2.5 ongeacht de aanwezigheid van een voorgaande fracturen. Het is rationeel bij getransplanteerden met een CNS1-3bT dezelfde strategie te volgen als bij CNS1-3b zonder transplantatie. Bij iedereen wordt geadviseerd de vitamine D te optimaliseren op geleide van calcium, PTH en/of vitamine D spiegel. Bij patiënten met een eGFR hoger dan $30\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$ kan bij een verhoogd fractuurrisico gestart worden met een bisfosfonaat conform de vigerende osteoporose richtlijnen. (1A voor CNS1-2; 2B voor CNS 3a-3b).¹

Bij patiënten met een verhoogd fractuurrisico en een eGFR $< 30\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$, en bij patiënten met een fragiliteitsfractuur en een normale BMD is te overwegen om te overleggen met een expertisecentrum.

Bisfosfonaten kunnen bij getransplanteerden leiden tot een verbetering van de BMD. Het is niet zeker of deze behandeling ook leidt tot een verlaging van het fractuurrisico.^{23,24} Overigens hebben de vigerende osteoporose richtlijnen betrekking op patiënten van 50 jaar en ouder. Bij patiënten jonger dan 50 jaar zal het beleid meer dan anders moeten worden geïndividualiseerd. In de algemene populatie is leeftijd een belangrijke onafhankelijke risicofactor voor een fractuur, met verdubbeling van het fractuurrisico per decade vanaf het 50^e levensjaar.^{25,26} In de huidige richtlijnen is er weinig tot geen bewijs om patiënten jonger dan 50 jaar te behandelen met bisfosfonaten. Desondanks is dit op rationele gronden te overwegen bij hoge doseringen corticosteroïden voor langere periode.⁹

Calcium en vitamine D bij (preventie van) osteoporose.

De adviezen zoals geformuleerd in de 'CBO richtlijn osteoporose en fractuurpreventie' kunnen hierbij worden gevolgd.⁹

- Bij patiënten jonger dan 50 jaar die prednisolon gebruiken, is het aan te raden standaard colecalciferol voor te schrijven. Afhankelijk van de intake, kan overwogen worden hier calcium aan toe te voegen.
- Bij patiënten jonger dan 50 jaar die geen prednisolon hebben kan bij een normaal PTH, 25-OH-vitamine D worden gemeten; indien de 25-OH-vitamine D spiegel lager is dan 50nmol/L is, kan alsnog colecalciferol worden voorgeschreven.
- Bij patiënten ouder dan 50 jaar kan standaard colecalciferol worden voorgeschreven (1dd800IE of een wekelijkse/maandelijkse dosisequivalent) onafhankelijk van het gebruik van prednisolon



- Eventuele calciumsuppletie. Het is wenselijk de eetgewoonte van patiënten met (risico op) osteoporose uit te vragen. Als vuistregel geldt dat 4 zuivelproducten per dag voldoende moet zijn, dat wil zeggen 1000-1200 mg calcium bevatten, anders is calciumsuppletie nodig. In het laatste geval is een calciumsupplement van 500 of 1000 mg per dag te overwegen. De suppletiedosis van 1000 mg geldt vooral wanneer de patiënt helemaal geen zuivelproducten gebruikt.

5. Discussiepunten

Aanvullende vragen/onderwerpen en punten van discussie:

Nieuwe medicatie:

- Denosumab: Bonani et al. heeft recent laten zien dat Denosumab toegediend in het eerste jaar na niertransplantatie, leidt tot verbetering van BMD en botkwaliteit bij patiënt met risico op osteoporose.²⁷ Er is echter vooralsnog te weinig data om dit middel een plek te geven in de richtlijnen.
- Teriparatide: Er zijn vooralsnog geen data met betrekking tot dit middel bij niertransplantatie
- Romosozumab: Er zijn vooralsnog geen data met betrekking tot dit middel bij niertransplantatie

Steroïdvrij immuunsuppressief regime bij patiënten met een hoog risico op osteoporose

Het is uiteraard bekend dat corticosteroïden het fractuurrisico verhogen, zelfs bij lage dosis.²⁸ In de huidige era wordt in de meeste transplantatiecentra een steroïdarm regime gehanteerd en de meeste patiënten krijgen een vorm van vitamine D voorgeschreven. Er zijn aanwijzingen dat bij de novo transplantatie patiënten met een steroïdarm regime de veranderingen in BMD vooral door de bot remodelerende activiteit worden bewerkstelligd en niet zo zeer de blootstelling aan corticosteroïden.²⁹ Hoewel op theoretische gronden aannemelijk, is het echter niet bekend of een steroïdvrij immuunsuppressief regime tot een beter botmineraaldichtheid en lager fractuur risico leidt vergeleken met een steroïdarm immuunsuppressief regime. Met voorgaande overwegingen kan een steroïdvrij immuunsuppressief regime overwogen worden bij een patiënt met een hoog a priori fractuurrisico mits immunologisch verantwoord. Geadviseerd wordt ook hiervoor de module 'therapie en behandeling bij glucocorticoïden' te raadplegen in de richtlijn 'osteoporose en fractuurpreventie'.¹⁰



6. Referenties

- ¹ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD 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
- ² Taweessedt PT, Disthabanchong S. Mineral and bone disorder after kidney transplantation. *World J Transplant*. 2015 Dec 24;5(4):231-42 .
- ³ Araujo MJCLN, Ramalho JAM, Elias RM, Jorgetti V, Nahas W, Custodio M, Moysés RMA, David-Neto E. Persistent hyperparathyroidism as a risk factor for long-term graft failure: the need to discuss indication for parathyroidectomy. *Surgery*. 2018 Jan 10. pii: S0039-6060(17)30880-2.
- ⁴ Keyzer CA, Riphagen IJ, Joosten MM, Navis G, Muller Kobold AC, Kema IP, Bakker SJ, de Borst MH. Associations of 25(OH) and 1,25(OH)₂ vitamin D with long-term outcomes in stable renal transplant recipients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:81–89
- ⁵ Perrin P, Caillard S, Javier RM, Braun L, Heibel F, Borni-Duval C, Muller C, Olagne J, Moulin B. Persistent hyperparathyroidism is a major risk factor for fractures in the five years after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Oct; 13(10):2653-63
- ⁶ Wolf M et al. A Prospective Cohort Study of Mineral Metabolism After Kidney Transplantation. *Transplantation* 2016;100: 184–193
- ⁷ Kyla L, Naylor, Alvin H Li, Ngan N Lam, Anthony B Hodsman, Sophie A Jamal, Amit X Garg. Fracture risk in kidney transplant recipients: a systematic review. *Transplantation*. 2013 Jun 27;95(12):1461-70
- ⁸ Evenepoel P, Behets GJ, Viaene L, D'Haese PC. Bone histomorphometry in de novo renal transplant recipients indicates a further decline in bone resorption 1 year posttransplantation. *Kidney Int*. 2017;91(2):469-476
- ⁹ Bleskestad IH, Bergrem H, Leivestad T, Hartmann A, Gøransson LG. Parathyroid hormone and clinical outcome in kidney transplant patients with optimal transplant function. *Clin Transplant*. 2014 Apr; 28(4):479-86
- ¹⁰ CBO Richtlijn Osteoporose en Fractuurpreventie. Derde herziening 2011
- ¹¹ KDIGO 2016 Clinical practice guideline update on diagnosis, evaluation, prevention and treatment of CKD-MBD
- ¹² Bouquegneau A et al. Bone Disease after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11:1282-1296
- ¹³ Limori S. 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 Trans* 2012; 27: 345-352.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ 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
- ¹⁶ Yencheck 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.
- ¹⁷ Akaberi S, Simonson O, Lindergard B and Nyberg G. Can DXA predict Fractures in Renal Transplant Patient? *Am J Trans* 2008; 8: 2647-2651
- ¹⁸ Naylor KL, Leslie WD, Hodsman AB et al. FRAX Predicts Fracture Risk in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation* 2014;97: 940-945
- ¹⁹ Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work, Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*: 2009, 9 Suppl 3: S1-155
- ²⁰ Evenepoel P, Cooper K, Holdaas H, Messa P, Mourad G, Olgaard K, Rutkowski B, Schaefer H, Deng H, Torregrosa JV, Wuthrich RP, Yue S. A randomized study evaluating cinacalcet to treat hypercalcemia in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Am J Transplant*. 2014 Nov; 14(11):2545-55.
- ²¹ Cruzado JM 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
- ²² Torregrosa JV, Morales E, Díaz JM, Crespo J, Bravo J, Gómez G, Gentil MÁ, Rodríguez Benot A, García MR, Jiménez VL, Gutiérrez Dalmau A, Jimeno L, Sáez MJ, Romero R, Gómez Alamillo C, CINAREN Study Group. Cinacalcet for hypercalcaemic secondary hyperparathyroidism after renal transplantation: a multicentre, retrospective, 3-year study. *Nephrology (Carlton)*. 2014 Feb; 19(2):84-93.
- ²³ Toth-Manikowski SM et al. Outcomes of bisphosphonate therapy in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplantation* 2016; 30: 1090–1096
- ²⁴ Palmer SC, Chung EY, McGregor DO, Bachmann F, Strippoli GF. Interventions for preventing bone disease in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10:CD005015.
- ²⁵ Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*. 1996 May 18;312(7041):1254-9.
- ²⁶ Pluijm SM, Koes B, de Laet C, Van Schoor NM, Kuchuk NO, Rivadeneira F, Mackenbach JP, Lips P, Pols HA, Steyerberg EW. A simple risk score for the assessment of absolute fracture risk in general practice based on two longitudinal studies. *J Bone Miner Res*. 2009 May;24(5):768-74



- ²⁷ Bonani M et al. Effect of Denosumab on Peripheral Compartmental Bone Density, Microarchitecture and Estimated Bone Strength in De Novo Kidney Transplant Recipients. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(5):614-622
- ²⁸ Staa Van TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2002; 13:777-787.
- ²⁹ Evenepoel P, Claes K, Meijers B et al. Natural history of mineral metabolism, bone turnover and bone mineral density in de novo renal transplant recipients treated with a steroid minimization immunosuppressive protocol. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(4): 697-705