

Position paper

Mineraal- en botstoornis

Reikwijdte volwassenen met chronische nierschade stadium G3 en G4
volwassenen met chronisch nierfalen stadium G5 en G5D

Inhoud

1. Inleiding
2. Veranderingen in calcium- en fosfaatmetabolisme bij chronische nierfalen
3. Definities
4. Botziekten
5. Streefwaarden calcium en fosfaat
6. Fosfaat
7. Fosfaatbinders
8. Calcium
9. Vitamine D
10. Tot slot
11. Literatuur

Een verstoorde calcium- en fosfaathuishouding is een belangrijk gevolg van chronisch nierfalen. Dit kan leiden tot ernstige complicaties, met name in de botten en bloedvaten. Naast calcium en fosfaat spelen ook PTH en vitamine D een rol in dit proces.

De behandeling is multidisciplinair. De diëtist heeft een belangrijke rol in de behandeling. Het is van belang om alle fosfaat- en calciumbronnen mee te nemen in het dieetadvies. In het geval van fosfaat is daarnaast ook de herkomst van belang om een oordeel te kunnen vormen over de beschikbaarheid van fosfaat.

1. Inleiding

Bij een verslechterende nierfunctie ontstaat een opeenvolging van veranderingen in de mineraalhuishouding. Met name zijn er veranderingen in de serum- en weefselconcentratie van fosfaat en calcium en veranderingen in de hormoonhuishouding. In deze position paper wordt achtereenvolgens uiteengezet welke veranderingen er plaats vinden in de mineraalhuishouding, welke botziekten daaruit voortvloeien, wat de streefwaarden zijn voor fosfaat en calcium en wordt er als laatste stil gestaan bij fosfaat en calcium en meer specifiek de aandachtspunten voor het voedingspatroon van patiënten met CNS stadium G3 - G5.

2. Veranderingen in vitamine D, PTH, calcium- en fosfaatmetabolisme bij chronische nierschade en chronisch nierfalen

Wanneer de glomerulaire filtratie (GFR) afneemt, gaat dit gepaard met een verminderde activiteit van het vitamine D 1α -hydroxylase-enzym. Dit heeft weer als gevolg dat de omzetting van inactief vitamine D (25-hydroxyvitamine D) naar actief vitamine D ($1,25$ -dihydroxyvitamine D) is verminderd. Hierdoor wordt de calciumabsorptie vanuit de darm minder en daalt het serumcalcium. De uitscheiding van fosfaat daarentegen is verminderd door de verminderde nierfunctie (tubulus). De verminderde fosfaatuitscheiding lijkt ook een verhoogde productie van fibroblast growth factor-23 (FGF-23) te triggeren. Dit hormoon onderdrukt 1α -hydroxylase waardoor het ook de productie van

actief vitamine D vermindert. Daarnaast kan de productie van actief vitamine D ook beperkt zijn omdat er onvoldoende substraat (=inactief vitamine D) wordt aangeboden.

Deficiëntie van inactief vitamine D bij chronische nierziekte komt vaak voor. Mogelijk door verlies van het vitamine D binding protein (DBP) en hieraan gebonden inactief vitamine D door proteïnurie. Verder lijkt de mogelijkheid van de huid om vitamine D te produceren door zonlicht verminderd en kan eiwitondervoeding bij deze populatie een rol spelen.

Ten gevolge van een laag actief vitamine D en een laag calcium, neemt de productie van het parathyroid hormoon toe in een poging om calcium vrij te maken uit de botten. Een bijkomend effect is echter, dat ook fosfaat wordt vrijgemaakt wat het serumfosfaat verder doet stijgen en dit stimuleert weer een verdere productie van parathyroïdhormoon (PTH). De stijgende PTH-waarden ofwel hyperparathyreoïdie geven een verhoogd risico op botziekten (Bhan & Thadhani, 2010, p. 50). ^[2]

Botaandoeningen komen voor bij bijna alle dialysepatiënten en bij de meerderheid van de patiënten met CNS stadium 3-5. Recent is er ook meer aandacht voor extra-skeletale calcificatie welke kan ontstaan door de verstoorde mineraal- en bothuishouding en door de gebruikte behandelingen (KDIGO CKD-MBD, 2009, p. s3). ^[8]

3. Definities vanuit de KDIGO richtlijn

De definities van CKD-MBD en renale osteodystrofie volgens de KDIGO classificatie zijn: ^[8]

Definition of CKD-MBD:

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 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

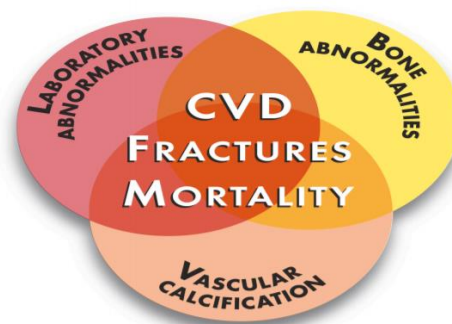
CKD, chronic kidney disease; CKD-MBD, chronic kidney disease-mineral and bone disorder; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; PTH, parathyroid hormone.

Adapted with permission from Moe et al.

Tabel 1 Definities.

Deze afbeelding is overgenomen uit de *Richtlijn Mineraal- en botstoornis (2010)* van de Kwaliteitscommissie van de NfN. ^[10]

CHRONIC KIDNEY DISEASE— MINERAL AND BONE DISORDER



CKD-MBD

4. Botziekten

De botziekten die voorkomen bij chronische nierziekten zijn:

Osteitis fibrosa cystica, welke wordt gekenmerkt door een verhoogde botturnover, mineralisatie blijft behouden en het botvolume is variabel. De ziekte gaat vaak gepaard met beenmergfibrose. De btopbouw verandert waardoor patiënten sneller fractures oplopen. Hyperparathyreoïdie wordt verondersteld de sterkste bijdrage te leveren aan het ontwikkelen van osteitis fibrosa cystica, maar ook een tekort aan actief vitamine D lijkt een rol te spelen.

Adynamische botziekte wordt gekenmerkt door een verminderde botturnover, behoud van mineralisatie en laag botvolume. Deze ziekte kan leiden tot een toenemende fragiliteit van het skelet. Het voorkomen van adynamische botziekte lijkt toe te nemen met de tijd, met name bij patiënten met PD. Dit kan gedeeltelijk verklaard worden door het toenemend gebruik van actief vitamine D analogen.

Osteomalacie, gekenmerkt door een verminderde botturnover en een laag tot normaal botvolume. Verondersteld wordt dan de belangrijkste oorzaak van osteomalacie het accumuleren van aluminium en andere zware metalen in het bot is. Doordat het gebruik van aluminiumhoudende fosfaatbinders sterk is afgenomen, komt osteomalacie steeds minder voor (Bhan & Thadhani, 2010, p. 50).^[2]

5. Streefwaarden fosfaat en calcium

In de KDIGO-CKD-MBD richtlijn van 2009 staan onder andere de volgende aanbevelingen:^[8]

- volg het serumfosfaat en -calcium, te starten vanaf CNS stadium G3
- verhoog het aantal metingen bij patiënten die behandeld worden voor CKD-MBD of met abnormale waarden om zo het effect van de behandeling en bijwerkingen te beoordelen
- neem therapeutische beslissingen op basis van trends in de metingen in plaats van op een enkele meting
- beoordeel de individuele waarden van calcium en fosfaat apart maar wel in samenhang met elkaar in plaats van het calcium-fosfaat produkt ($\text{Ca} \times \text{P}$) te gebruiken

Fosfaat:

- bij patiënten met CNS stadium G3 - G5: handhaaf het serumfosfaat in de normale range
- bij patiënten met CNS stadium G5D: verlaag een verhoogd serumfosfaat richting de normale range

Calcium:

- bij patiënten met CNS stadium G3 - G5D: handhaaf het serumcalcium in de normale range

Het commentaar op de KDIGO CKD-MBD richtlijn door de kwaliteitscommissie van de NfN, in de NfN richtlijn Mineraal – en botstoornis uit 2010, luidt als volgt:

“KDIGO komt met het advies om te streven naar normale fosfaatspiegels, ook in de dialysefase. De onderbouwing komt vooral uit observationele cohortstudies waarbij een verhoogd fosfaat sterk is geassocieerd met een verhoogde mortaliteit. Dit geldt ook voor patiënten met een relatief normale nierfunctie. Helaas ontbreken op dit vlak ook de krachtige RCT's die aantonen dat verlaging van fosfaat gunstig uitpakt op harde eindpunten. Hierbij maakt het veel uit op welke manier fosfaatverlaging wordt verwezenlijkt. Het normaliseren van het fosfaat door een adequate fosfaatbeperking en langere dialyse zal waarschijnlijk gunstiger zijn dan door middel van een grote hoeveelheid calcium- of

aluminiumhoudende fosfaatbinders. De belasting en kosten van grote hoeveelheden niet-calciumhoudende fosfaatbinders zijn ook van belang bij de ambitie om de normaalwaarden te bereiken. Een proportionele individuele behandeling heeft de voorkeur.

KDIGO geeft geen commentaar of advies ten aanzien van hypofosfatemie. De subcommissie adviseert in het geval van een fosfaatconcentratie onder de normaalwaarde allereerst eventueel nog voorgeschreven fosfaatbinders te staken, indien nodig de voedingstoestand te verbeteren en vervolgens eventueel, indien daarvoor geen contra-indicaties bestaan, een actief vitamine D analogon te starten. Ook het gebruik van calcimimetica, vooral bij patiënten zonder residuale nierfunctie, kan de oorzaak zijn van hypofosfatemie. Een andere situatie bestaat wellicht bij hypofosfatemie door frequente of nachtelijke hemodialyse. In die situatie is de hoge klaring van fosfaat een waarschijnlijke oorzaak. Naast de bovengenoemde adviezen, is het soms nodig fosfaat te suppleren door toevoeging aan het dialysaat.

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]

De normaalwaarden van Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratorium-geneeskunde zijn: [11]

Fosfaat: 0.90-1.50 mmol/L

Calcium: 2.10-2.55 mmol/L (gecorrigeerd voor albumine)

Zie DNN Achtergrond richtlijn [Normaal- en streefwaarden, formules](#).

6. Fosfaat

Fosfaatname via de voeding moet beperkt worden om hyperfosfatemie, wat leidt tot secundaire hyperparathyreoïdie, te voorkomen. Voeding met een hoog eiwitgehalte kan 12-16 mg fosfaat per gram eiwit bevatten, zuivelproducten hebben de hoogste ratio. Een voeding van ongeveer 80 gram eiwit levert ongeveer 1100 mg fosfaat. De absorptie van fosfaat is ongeveer 40-80% (afhankelijk van vitamine D) dus zal de netto fosfaatopname in 2 dagen ongeveer 800-1700 mg zijn. Tijdens een standaard dialysesessie kan er ongeveer 500-700 mg fosfaat worden verwijderd, dit resulteert dus in een positieve fosfaatbalans, toename van PTH en een groter risico op hart- en vaatziekten. Een fosfaatbeperkt dieet mag echter niet ten koste gaan van de eiwitname. Voeding hoog in eiwit maar met de minste hoeveelheid fosfaat heeft de voorkeur. Hyperfosfatemie moet behandeld worden door intensieve dieetbehandeling, fosfaat-bindes en afstemming van het dialyseregime. Meer frequente dialysebehandelingen (bijvoorbeeld thuisdialyse of nachtdialyses) hebben in pilot-studies een verbeterde controle van hyperfosfatemie laten zien ondanks een toegenomen eiwit- en fosfaat intake. Langer dialyseren (de 't' van Kt/V) en een toename van dialysemembraan-oppervlakte helpen ook om serumfosfaat te verbeteren (Fouque, 2007, p. ii22) [4]

Een andere insteek is, om in plaats van te focussen op een algemene fosfaatbeperking, te beoordelen wat de bronnen zijn van fosfaat en deze te optimaliseren (Gutiérrez & Wolf, 2010, p. 402). [5]

Fosfaat wordt geleverd door natuurlijke bronnen zoals vlees en zuivel en door fosfaatrijke additieven. Deze additieven kunnen tot 1000 mg fosfaat per dag leveren boven de gebruikelijke intake van 800-1500 mg per dag. In het meest ongunstige geval kan de hoeveelheid fosfaat zelfs met een factor 3 hoger zijn. [6] Fosfaatrijke additieven hebben een veel hogere beschikbaarheid wat resulteert in een hogere opname vanuit de darmen in vergelijking met de natuurlijke bronnen. Fosfaat afkomstig uit plantaardige bronnen wordt juist slechter opgenomen. Deze verschillen kunnen gebruikt worden in de

dieetbehandeling. Fosfaat uit plantaardige producten wordt voor 40-50% opgenomen, uit dierlijke producten 60% en uit additieven voor 90-100%.^[6,9]

Allereerst kunnen patiënten ontmoedigd worden om bewerkte voedingsmiddelen te gebruiken welke veel fosfaat bevatten door fosfaatbevattende additieven. Temeer omdat deze vaak gebruikt worden in producten die niet per se een hoog eiwitgehalte hebben. Daarnaast kunnen patiënten eiwitrijke bronnen met een hoge fosfaatbeschikbaarheid, zoals bewerkte vleessoorten, eieren en yoghurt vervangen door eiwitrijke bronnen met een lagere fosfaatbeschikbaarheid zoals granen.

Deze benadering kan de fosfaatopname in de darmen beperken zonder de totale eiwitinname te beperken (Gutiérrez & Wolf, 2010, pp. 402-403).^[5]

Momenteel is een gedetailleerde advisering met betrekking tot fosfaat door de diëtist onmogelijk door het ontbreken van betrouwbare analyses.

Daarom benadrukken wij dat het belangrijk is dat er betrouwbare analysecijfers beschikbaar komen in de NEVO-tabel met betrekking tot het fosfaatgehalte.

Ook het vermelden door fabrikanten van een volledige voedingswaardedeclaratie en fosfaatbevattende additieven in de ingrediëntendeclaraties zou verplicht moeten zijn zodat patiënten weloverwogen keuzes kunnen maken.

6.1 Fosfaatbevattende E-nummers

Tabel 2 geeft een overzicht van de fosfaatbevattende additieven. Deze is samengesteld met informatie van Food-net en het Voedingencentrum.^[3,12]

Nummer	Naam	Functie	Voorkomen
E 101(ii)	Riboflavine-5'-fosfaat	Gele/oranjegele kleurstof, vitamine B2	Sladressings, soep, toetjes, vermicelli
E 338 E 339 E 340 E 341 E 343	Fosforzuur Natriumorthofosfaten Kaliumorthofosfaten Calciumorthofosfaten Magnesiumorthofosfaten	Buffer, stabilisator, voedingszuur, antiklontermiddel, bakverbeteraar of aroma	Bakproducten, frisdranken, jam, sportdranken, vlees, kaasproducten
E 442	Ammoniumfosfatiden	Synthetische emulgator Verdikkingsmiddel	Chocoladeproducten
E 450 E 451 E 452	Di- en polyfosfaten Trifosfaten Polyfosfaten	Rijsmiddel Voedingszuur	Bakproducten, kaas, sauzen, toetjes, vlees
E 541	Natriumaluminiumfosfaat	Rijsmiddel	Bakproducten, smeerkas
E626 E627 E628 E629 E630 E631 E632 E633 E634 E635	Guanosinemonofosfaat (guanylzuur) Natriumguanylaat Kaliumguanylaat Calciumguanylaat Inosinezuur Dinatriuminosinaat Dikaliuminosinaat Calciuminosinaat Calcium-5-ribonucleotide Di-natriumribonucleotides	Smaakversterkers	Sauzen Soep Vlees(waren) Bouillon(blokjes, poeder) Strooi- en soeparoma Chips en borrelnootjes Natriumbepaalde producten
E1410 E1412 E1413 E1414 E1442	Monozetmeelfosfaat Dizetmeelfosfaten Gefosfateerd dizetmeelfosfaat Geacetyleerd dizetmeelfosfaat Hydroxypropyl-dizetmeelfosfaat	Verdikkingsmiddel	Dressings, instantpudding, margarine, sauzen, toetjes

Tabel 2 Fosfaatbevattende additieven.

7. Fosfaatbinders

Een fosfaatbinder bindt in het maag-darmkanaal fosfaat waardoor de resorptie van fosfaat in het maag-darmkanaal vermindert. De meest gebruikte fosfaatbinders zijn op basis van metaalionen, waaronder calcium. Zie DNN [Factsheet Medicatie](#). Fosfaatbindende medicatie moet worden afgestemd op de [fosfaatinname](#).

8. Calcium

Calciuminname kan beperkt zijn door een fosfaatbeperking. Bij een beperkt gebruik van zuivelproducten is de calciuminname gemiddeld 500-800 mg per dag.

Echter andere bronnen van calcium, zoals fosfaatbinders gebaseerd op calcium, kunnen de dagelijkse inname van calcium flink verhogen. Dit kan leiden tot een positieve calciumbalans, vasculaire verkalking en episoden van hypercalciëmie. Daarom is het advies dat de totale calciumintake niet boven de 2000 mg uit komt, dit is inclusief het calcium verkregen uit fosfaatbinders op basis van calcium (Fouque, 2007, p. ii22). ^[4]

Een patiënt zonder restfunctie kan calcium alleen klaren via de dialysevloeistof. Vooral bij gevorderde nierinsufficiëntie is bij een lage of hoge botomzet de botbuffering verminderd waardoor sneller 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 botomzet en progressie van arteriële calcificaties.

Op basis van deze argumenten is het redelijk om de totale hoeveelheid calcium in fosfaatbinders per dag te beperken tot 1500 mg per dag. ^[10]

In de meta-analyse van Jamal (2013) wordt aangetoond dat gebruik van niet-calciumhoudende fosfaatbinders geassocieerd is met een verlaagd mortaliteitsrisico ten opzichte van calciumhoudende fosfaatbinders. ^[7] Het risico op sterfte was 22% lager, onafhankelijk van de serum fosfaatwaarde en geldt voor alle patiënten met chronische nierschade. Er was eveneens een niet significante reductie in coronaire calcificaties en cardiovasculaire events. In een Nederlands commentaar wordt aanbevolen gebruik te gaan maken van niet-calciumhoudende fosfaatbinders. ^[1] Deze meta-analyse is zo recent dat deze nog niet is opgenomen in de NfN richtlijn Mineraal-en botstoornis.

9. Vitamine D

Zie voor advies t.a.v. vitamine D suppletie DNN Position paper [Vitaminesuppletie](#).

10. Tot slot

Een eiwitrijke voeding, welke de basis is bij patiënten met CNS behandeld met nierfunctievervangende therapie, zal in het algemeen meer fosfaat en calcium bevatten dan de hierboven genoemde respectievelijk 1100 mg en 500-800 mg. Zeker wanneer we ons Nederlands voedingspatroon in ogenschouw nemen, waarin zuivel een belangrijk aandeel heeft. Daarom is het van belang dat de diëtist alle fosfaat- en calciumbronnen meeneemt in het dieetadvies. In het geval van fosfaat is daarnaast ook de herkomst van belang om een oordeel te kunnen vormen over de beschikbaarheid van fosfaat. Een volledige voedingswaardedeclaratie waarin ook fosfaat wordt vermeld is noodzakelijk, zodat patiënten, gesteund door de diëtist, weloverwogen keuzes kunnen maken. Wanneer drinkvoeding geïndiceerd is zijn de mineraalarme drinkvoedingen een goed alternatief.

11. Literatuur

1. Bech, A. & Kaasjager, K. (2013). Lagere sterfte bij niet-calciumhoudende fosfaatbinders. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2013;157:A6794.
2. Bhan, I. & Thadhani, R. (2010). Calcium, phosphorus and vitamin D in kidney disease. In W. Mitch & T. Alp Ikizler (Red.). *Handbook of Nutrition and the Kidney*, (6e druk, p. 50-51). Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Health
3. Food-info, Departement Levensmiddelentechnologie van Wageningen Universiteit.

- E-nummers*. Geraadpleegd op 7 februari 2011, van <http://www.food-info.net/nl/index.htm>
4. Fouque, D. et al. (2007). European Best Practice Guidelines (EBPG). Guideline on Nutrition. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 22(Suppl 2), ii45–ii87. doi: 10.1093/ndt/gfm020
 5. Gutiérrez, O.M. & Wolf, M. (2010). Dietary phosphorus restriction in advanced chronic kidney disease: merits, challenges, and emerging strategies. *Seminars in Dialysis*, 23(4), 401-406. doi: 10.1111/j.1525-139X.2010.00750.x
 6. Havinga-Kosters, M. (2014). *Fosfaat uit additieven. Wat doen we er mee?* Geraadpleegd op 19 juli 2014 van, <http://www.dietistennierziekten.nl/documenten-database/category/32-dnn-jubileum-symposium-2014>
 7. Jamal, S.A. et al. (2013). Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an update systemic review and meta-analysis. *The Lancet*, 382(9900), 1268-1277. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60897-1
 8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. (2009). KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, Prevention and Treatment of Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International*, 76(Suppl 113), S1-S130. doi: 10.1038/ki.2009.188 t/m 10.1038/ki.2009.197
 9. Leijtens, I. & Havinga-Kosters, M. (2013). Hoeveel fosfaat krijgen we binnen via E-nummers? *Nederlands Tijdschrift voor Voeding en Diëtetiek*, 68(5), 34-35.
 10. Nederlandse federatie voor Nefrologie (NfN), Kwaliteitscommissie. (2010). *Richtlijn Mineraal- en botstoornis*. Geraadpleegd op 7 februari 2011, van <http://www.nefro.nl/uploads/Fh/gH/FhgHojt2KTXEGcUaaCbHIQ/Richtlijn-Mineraal--en-botstoornis-2010.pdf>
 11. Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. *Algemeen overzicht referentiewaarden*. Geraadpleegd op 29 november 2015, van <http://www.nvkc.nl/algemeen-overzicht-referentiewaarden>
 12. Voedingscentrum. (z.d.). *Eten en gezondheid, wat zegt een etiket?, E-nummers*. Geraadpleegd op 5 januari 2014, van <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/e-nummers.aspx>