

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการการวิจัยแห่งชาติ



E41095



ADHERENCE TO MINERAL AND BONE DISORDER  
CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN  
CHRONIC KIDNEY DISEASE

MISS WARISARA PANAWONG

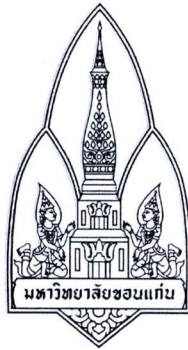
A THESIS FOR THE DEGREE OF MASTER OF PHARMACY  
KHON KAEN UNIVERSITY

2010





E41095



**ADHERENCE TO MINERAL AND BONE DISORDER  
CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN  
CHRONIC KIDNEY DISEASE**



**MISS WARISARA PANAWONG**

**A THESIS FOR THE DEGREE OF MASTER OF PHARMACY  
KHON KAEN UNIVERSITY**

**2010**

**ADHERENCE TO MINERAL AND BONE DISORDER  
CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN  
CHRONIC KIDNEY DISEASE**

**MISS WARISARA PANAWONG**

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE  
REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF MASTER OF PHARMACY  
IN CLINICAL PHARMACY  
GRADUATE SCHOOL KHON KAEN UNIVERSITY**

**2010**



**THESIS APPROVAL**  
**KHON KAEN UNIVERSITY**  
**FOR**  
**MASTER OF PHARMACY**  
**IN CLINICAL PHARMACY**

**Thesis Title:** Adherence to mineral and bone disorder clinical practice guidelines in chronic kidney disease

**Author:** Miss. Warisara Panawong

<b>Thesis Examination Committee</b>	Assoc. Prof. Aporanee Chaiyakum	Chairperson
	Assoc. Prof. Dr. Cholatip Pongskul	Member
	Dr. Denpong Patanasethanond	Member
	Dr. Parimoke Kerdchantuk	Member

**Thesis Advisors:**

..... *A. Chaiyah* ..... Advisor  
(Assoc. Prof. Aporanee Chaiyakum)

..... *Cholatip Pongskul* ..... Co-Advisor  
(Assoc. Prof. Dr. Cholatip Pongskul)

..... *Manmart* .....  
(Assoc.Prof. Dr.Lampang Manmart)  
Dean, Graduate School

..... *Bung-orn* .....  
(Assoc.Prof. Dr.Bung-orn Sripanidkulchai)  
Dean, Faculty of Pharmaceutical Sciences

วาริศา ปาณะวงษ์. 2553. การปฏิบัติตามแนวทางการดูแลรักษาภาวะความผิดปกติของแร่ธาตุและกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง. วิทยานิพนธ์ปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น.

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: รศ. อารณี ไชยคำ, รศ.นพ. ชลธิป พงศ์สกุล

## บทคัดย่อ

**E41095**

ภาวะความผิดปกติของแร่ธาตุและกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ดังนั้นจึงได้มีการกำหนดและเผยแพร่แนวทางการดูแลรักษาภาวะความผิดปกติของแร่ธาตุและกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง เพื่อใช้ในการป้องกันภาวะความผิดปกติของแร่ธาตุและกระดูกและลดการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง

วัตถุประสงค์ของการศึกษาวิจัยเพื่อประเมินการปฏิบัติตามแนวทางการดูแลรักษาภาวะความผิดปกติของแร่ธาตุและกระดูกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ในด้านต่างๆ ดังต่อไปนี้คือ การตรวจพารามิเตอร์ทางคลินิก การใช้ยาจับฟอสเฟต การใช้วิตามินดี การประเมินผลระดับพารามิเตอร์ทางคลินิกตามเป้าหมายของแนวทางการดูแลรักษาเมื่อสิ้นสุดการศึกษาและตลอดการศึกษาในช่วง 12 เดือน (ระดับแคลเซียม ระดับฟอสเฟต ระดับแคลเซียมฟอสเฟต และระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน) ตลอดจนเปรียบเทียบร้อยละของระดับพารามิเตอร์ทางคลินิกที่เป็นไปตามเป้าหมายของแนวทางการดูแลรักษาระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการปฏิบัติตามหรือไม่ได้รับการปฏิบัติตามแนวทางการดูแลรักษา

รูปแบบการศึกษาเป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ผู้ป่วยที่ถูกคัดเลือกเข้าสู่วิจัยการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3, 4 และ 5 จำนวน 206 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่มารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก ณ คลินิกโรคไต ของโรงพยาบาลศรีนครินทร์ ในระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2550 จนถึงเดือนกันยายน พ.ศ. 2550 ที่มีคุณสมบัติเป็นไปตามเกณฑ์การคัดกรองผู้ป่วยเข้าสู่วิจัยการศึกษา

ผลการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยของการปฏิบัติตามแนวทางการดูแลรักษาภาวะความผิดปกติของแร่ธาตุและกระดูกที่ผู้ป่วยแต่ละรายได้รับในการตรวจระดับแคลเซียมคิดเป็นร้อยละ 89.5 การตรวจระดับฟอสเฟตคิดเป็นร้อยละ 88.6 การตรวจระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนคิดเป็นร้อยละ 17.1 การได้รับยาจับฟอสเฟตคิดเป็นร้อยละ 84.6 และการได้รับวิตามินดีคิดเป็นร้อยละ 72.2 ของผู้ป่วยที่ได้รับการติดตามพารามิเตอร์ทั้ง 3 ชนิด



**E41095**

ค่าเฉลี่ยของผู้ป่วยที่มีค่าระดับพารามิเตอร์ทางคลินิกที่เป็นไปตามเป้าหมายของแนวทางการดูแลรักษาที่สิ้นสุดการศึกษา พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับแคลเซียมเป็นไปตามเป้าหมายคิดเป็นร้อยละ 73.7 ระดับฟอสเฟตเป็นไปตามเป้าหมายคิดเป็นร้อยละ 76.1 ระดับแคลเซียมฟอสเฟตเป็นไปตามเป้าหมายคิดเป็นร้อยละ 94.6 และระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนเป็นไปตามเป้าหมายคิดเป็นร้อยละ 23.7 นอกจากนี้ค่าเฉลี่ยของระดับพารามิเตอร์ทางคลินิกที่เป็นไปตามเป้าหมายของแนวทางการดูแลรักษาในผู้ป่วยแต่ละรายตลอดการศึกษา พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับแคลเซียมเป็นไปตามเป้าหมายคิดเป็นร้อยละ 79.3 ระดับฟอสเฟตเป็นไปตามเป้าหมายคิดเป็นร้อยละ 78.1 ระดับแคลเซียมฟอสเฟตเป็นไปตามเป้าหมายคิดเป็นร้อยละ 95.8 และระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมนเป็นไปตามเป้าหมายคิดเป็นร้อยละ 26.3

การใช้ยาจับฟอสเฟตเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญที่ทำให้ระดับพารามิเตอร์ทางคลินิกเป็นไปตามเป้าหมายของแนวทางการดูแลรักษา ซึ่งระดับแคลเซียม ระดับฟอสเฟต และระดับแคลเซียมฟอสเฟตมีค่าเป็นไปตามเป้าหมายของแนวทางการดูแลรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่รับยาจับฟอสเฟตตามแนวทางการดูแลรักษาร้อยละ 100 กับผู้ป่วยที่ได้รับยาจับฟอสเฟตตามแนวทางการดูแลรักษาน้อยกว่าร้อยละ 100 โดยพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาจับฟอสเฟตตามแนวทางการดูแลรักษาร้อยละ 100 จะมีค่าระดับแคลเซียม ระดับฟอสเฟต และระดับแคลเซียมฟอสเฟตเป็นไปตามเป้าหมายของแนวทางการดูแลรักษาคิดเป็นร้อยละ 100 มีค่า Odd ratio เป็น 5.43 เท่า (95% CI 2.43 – 12.11), 11.33 เท่า (95% CI 4.63 – 27.72) และ 11.75 เท่า (95% CI 2.92 – 47.24) ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาจับฟอสเฟตตามแนวทางการดูแลรักษาร้อยละ 75.0-99.9

จากผลการศึกษาทั้งหมด ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังได้รับการตรวจระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน ได้รับยาวิตามินดี และระดับพาราไทรอยด์ฮอร์โมน ยังไม่เป็นไปตามเกณฑ์และเป้าหมายตามที่แนวทางการดูแลรักษาภาวะความผิดปกติของแร่ธาตุและกระดูกกำหนด อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาถึงผลแทรกซ้อนในระยะยาวของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด และความผิดปกติของกระดูกต่อไป

Warisara Panawong. 2010. **Adherence to Mineral and Bone Disorder Clinical Practice Guidelines in Chronic Kidney Disease**. Master of Pharmacy Thesis in Clinical Pharmacy, Graduate School, Khon Kaen University.

**Thesis Advisors:** Assoc. Prof. Aporanee Chaiyakum,  
Assoc. Prof. Dr. Cholatip Pongskul

## ABSTRACT

**E41095**

Mineral and bone disorder (MBD) in patient with chronic kidney disease (CKD) is one of the cardiovascular risk factor. Clinical practice guidelines were developed to prevent MBD and to decrease cardiovascular events in CKD patient.

The purpose of this study is to determine adherence to mineral and bone disorder clinical practice guidelines (MBD - CPG) in chronic kidney disease patient. Clinical parameter monitoring, using of phosphate binder, using of vitaminD<sub>3</sub> are determined for adherence. Achievements of clinical parameters (calcium, phosphate, calcium-phosphate product (CaxP product) and parathyroid hormone (PTH) level) are investigated at the end of study and during 12 months of study period. Then the percentage of target recommendation achievement between adherent and non-adherent patients is compared.

The retrospective, observational study was performed, 206 patients with CKD stage 3, 4 and 5 who followed up at pre-dialysis and dialysis clinic, nephrology unit, Srinagarind hospital during July, 2007 to September, 2007 and met inclusion criteria were included into the study.

The mean percentages of adherence in each patient are 89.5% for calcium monitoring, 88.6% for phosphate monitoring and 17.1% for PTH monitoring. The mean percentage of adherence to using of phosphate binder in each patient is 84.6%. The mean percentage of adherence to using of vitaminD<sub>3</sub> in each patient is 72.2% in patients who had all three clinical parameters monitoring.

The K/DOQI 2003 target recommendation achievements at the end of study are 73.7% for serum calcium, 76.1% for serum phosphate, 94.6% for calculated CaxP product and 23.7% for serum PTH. Moreover the mean percentage of K/DOQI 2003 target recommendation achievement in each patient during 12 months of postindex

**E 41095**

period are 79.3% for calcium achievement, 78.1% for phosphate achievement, 95.8% for serum CaxP product achievement and 26.3% for PTH achievement.

Using of phosphate binder is an important factor to achieve target recommendation. The achievement of serum calcium, phosphate and CaxP product target recommendations are statistical significant difference when compare between 100% and less than 100% of adherent patients, odd ratio 5.43 for 100% serum calcium achievement (95% CI 2.43 – 12.11), 11.33 for 100% serum phosphate achievement (95% CI 4.63 – 27.72) and 11.75 for 100% serum CaxP product achievement (95% CI 2.92 – 47.24) in comparison between 100% and 75.0-99.9% adherence group.

Using of vitaminD<sub>3</sub>, PTH monitoring and achieving of PTH target level is still far from recommendations. Therapeutic end point for cardiovascular and bone diseases should be investigated in long term study.



**Goodness Portion to the Present Thesis is Dedicated  
for my Parents, Entire Teaching Staff and  
Chronic Kidney Disease Patients**

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

I am deeply indebted to my supervisor, Associate Professor Aporanee Chaiyakam, whose stimulating suggestions, supervisions and encouraging help in all the time of research.

I would like to appreciate and sincerely thank to my co-adviser, Associate Professor Dr. Cholatip Pongskul for his valuable advices, kindness useful comments and suggestions.

I would like to give special thanks to Mr. Peerawat Jinatongthai for help and suggestion in database management.

Finally, I would like to give my sincere gratitude and appreciation to my dear parents who gave me a chance to study and have supported me.

Warisara Panawong

## TABLE OF CONTENTS

	<b>page</b>
ABSTRACT (IN THAI)	i
ABSTRACT (IN ENGLISH)	iii
DEDICATION	v
ACKNOWLEDGEMENTS	vi
LIST OF TABLES	ix
LIST OF FIGURES	xi
LIST OF ABBREVIATION	xii
CHAPTER I INTRODUCTION	1
1.1    Rational and background	1
1.2    Objectives of this study	3
1.3    Potential benefits of the study	4
CHAPTER II LITERATURE REVIEW	5
2.1    Significance of mineral and bone disorder in patient with CKD	5
2.2    Adherence to K/DOQI clinical practice guideline for bone metabolism and disease 2003	6
2.3    The study of mineral and bone disorder in Thailand	10
CHAPTER III RESEARCH METHODOLOGY	13
3.1    Study design	13
3.2    Definition of terms used in this study	13
3.3    Instruments	15
3.4    Methods	19
3.5    Statistical analysis	21
3.6    Ethical approval	21



## TABLE OF CONTENTS (Cont.)

	page
CHAPTER IV RESULTS	22
4.1 Inclusion of patients with CKD into the study	22
4.2 Demographic data	22
4.3 Adherence to mineral and bone disorder clinical practice guideline	25
4.4 Achievement of K/DOQI target recommendations	29
4.5 Percentage comparison of target recommendation achievement between adherent and non-adherent patients	34
CHAPTER V DISCUSSION AND CONCLUSION	36
5.1 K/DOQI 2003 VS KDIGO 2009	36
5.2 Major finding	38
5.3 Limitations and Suggestions	40
5.4 Conclusions	41
REFERENCES	42
APPENDICES	46
APPENDIX A K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease 2003 (Statement)	47
APPENDIX B KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD) 2009 (Chapter 1)	72
VITAE	89

## LIST OF TABLES

	<b>Page</b>
Table 1      The summarization of the studies of K/DOQI target recommendations achievement in patient with CKD	11
Table 2      Frequency of measurement of clinical parameters in patient with CKD	15
Table 3      K/DOQI target recommendation of clinical parameters in patient with CKD	18
Table 4      Demographic data of the patients with CKD in the study	24
Table 5      Adherence to mineral and bone disorder clinical practice guideline for clinical parameters monitoring	26
Table 6      Percentage of adherence to clinical parameter monitoring in the patient with CKD	27
Table 7      Adherence to mineral and bone disorder clinical practice guideline for using of phosphate binder	28
Table 8      Percentage of adherence to using of phosphate binder in the patient with CKD	28
Table 9      Adherence to mineral and bone disorder clinical practice guideline for using of VitaminD <sub>3</sub>	30
Table 10     Percentage of adherence to using of VitaminD <sub>3</sub> in the patient with CKD	30
Table 11     Percentage of patients with K/DOQI target recommendation achievement at the end of study	31
Table 12     Achievement of K/DOQI target recommendations in patient with CKD during 12 months of post index period	32
Table 13     Percentage of the patients had achieving K/DOQI target recommendations during 12 months of post index period	33

## LIST OF TABLES (Cont.)

	<b>Page</b>
Table 14    Odd ratio of 100% achievement of target recommendations during 12 months of the study period between 100% and less than 100% adherence to mineral and bone disorder clinical practice guideline	35
Table 15    Frequency of clinical parameters measurement	36
Table 16    Clinical parameters target recommendations in guidelines	37
Table 17    Frequency of Measurement of PTH and Calcium/Phosphorus by Stage of CKD.	48
Table 18    Target Range of Intact Plasma PTH by Stage of CKD.	48
Table 19    Recommended Supplementation for vitamin D Deficiency/Insufficiency in Patients with CKD Stages 3 and 4.	55
Table 20    Serum Levels of PTH Calcium and Phosphate for Initiation of Oral Vitamin D Sterol Therapy, and Recommended Initial Doses in Patients with stages 3 and 4	56
Table 21    Recommended Initial Dosing for Vitamin D Sterols by Serum Levels of Intact PHT, Calcium, Phosphorus, and Ca-P Product.	57
Table 22    Frequency for Measurement of Serum Levels of Total CO <sub>2</sub> .	69
Table 23    Frequency of Measurement of Calcium, Phosphorus, PTH and total CO <sub>2</sub> after Kidney Transplantation.	71
Table 24    KDIGO classification of CKD-MBD and renal osteodystrophy	76



**LIST OF FIGURES**

	<b>Page</b>
Figure 1    Inclusion of CKD patients into the study	23
Figure 2    Interpreting a surrogate outcome trial.	79

**LIST OF ABBREVIATIONS**

Al(OH) <sub>3</sub>	Aluminum hydroxide
CaCO <sub>3</sub>	Calcium carbonate
CaxP product	Calcium x Phosphate product
CKD	Chronic kidney disease
CKD-MBD	Chronic kidney disease-mineral and bone disorder
GFR	Glomerular infiltration rate
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
IQR	Interquartile range
MBD – CPG	Mineral and bone disorder clinical practice guideline
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
OD	Once daily
PTH	Parathyroid hormone
SD	Standard deviation

## LIST OF ABBREVIATIONS

Al(OH) <sub>3</sub>	Aluminum hydroxide
CaCO <sub>3</sub>	Calcium carbonate
CaxP product	Calcium x Phosphate product
CKD	Chronic kidney disease
CKD-MBD	Chronic kidney disease-mineral and bone disorder
GFR	Glomerular infiltration rate
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
IQR	Interquartile range
MBD – CPG	Mineral and bone disorder clinical practice guideline
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
OD	Once daily
PTH	Parathyroid hormone
SD	Standard deviation