

JULKAISTU NUMEROSSA 1/2018

TEEMAT

Munuaispotilaan anemian kehittyvä hoito

Mika Kastarinen / Kirjoitettu 25.1.2018 / Julkaistu 9.4.2018

Munuaisten vajaatoimintaan liittyvän anemian hoidon perustana on erytropoiesia stimuloivien aineiden (ESA) käyttö ja riittävä raudan saanti. Hoidon päätavoitteena on potilaiden vähäoireisuus. Kehitteillä on myös uusia, suun kautta otettavia lääkeaineita.


Munuaistoiminnan heikentyessä anemian esiintyvyys lisääntyy jyrkästi. Potilaiden punasolujen elinikä ja erityisesti niiden tuotantonopeus ovat tavanomaista alemmalla tasolla. Päinvastoin kuin muiden anemioiden yhteydessä, munuaisten vajaatoiminnassa munuaisen kuorikerroksessa ja välikudoksessa tapahtuva erythropoietiinin tuotanto ei lisääntynyt riittävästi suhteessa anemian

aiheuttamaan kudosten happivajaukseen.

Merkittävänä syynä munuaisten vajaatoimintaan liittyvälle anemialle on myös funktionaalinen raudanpuute, joka ilmenee luuytimen puutteellisina rautavarastoina. Keskeisenä syynä tähän ajatellaan olevan maksan tuottama proteiini hepsidiini, jonka pitoisuus seerumissa lisääntyy kroonista tulehdusta aiheuttavien sairauksien yhteydessä.

Hepsidiinin tiedetään estävän raudan kuljetusproteiinien toimintaa, mikä heikentää muun muassa raudan imeytymistä suolesta sekä myös sen vapautumista retikuloendoteliaalijärjestelmästä. Lisäksi raudan saanti on munuaispotilailla usein alentunut aliravitsemuksen sekä hemodialyysihoitoon ja veren hyytymistä estävän lääkityksen käyttöön liittyvän raudan menetyksen kautta. Myös vajaatoimintaan liittyvien ureemisten toksiinien on ajateltu estävän punasolutuotantoa toistaiseksi tuntemattomin mekanismein.

Hoitamattomana anemia voi aiheuttaa munuaispotilailla muun muassa sydämen vasemman kammion seinämän liikakasvua ja laajentumista, uni- ja seksuaalihäiriöitä, lisääntynyttä infektioherkkyyttä sekä verihutaleiden toimintahäiriöitä.



Hoitamattomana anemia voi aiheuttaa munuaispotilailla muun muassa sydämen vasemman kammion seinämän liikakasvua ja laajentumista, uni- ja seksuaalihäiriöitä, lisääntynyttä infektioherkkyyttä sekä verihutaleiden toimintahäiriöitä.

Erytropoieesia stimuloivien aineiden käyttöönotto vähensi punasolusirtojen tarvetta

Ennen erytropoieesia stimuloivien aineiden (ESA) käyttöönottoa munuaisten vajaatoimintaan liittyvää anemiam hoidettiin pääosin punasolusirroilla. Tämä altisti potilaat rautaylikuormalle, virushepatiiteille ja immunisaatiolle, mikä saattoi vaikeuttaa sopivan munuaissirteiden löytämistä.

Ensimmäisen sukupolven ESA-valmisteet, rekombinantti-DNA-tekniikalla tuotetut epoetiini alfa ja epoetiini beeta mullistivat munuaispotilaiden anemian hoidon 1990-luvun aikana. Tämän jälkeen tulivat käyttöön niin sanotun toisen polven pitkävaikutteisemmat ESA-valmisteet darbepoetiini alfa ja metoksipolyetyleeniglykoliepoetiini beta. Sittenmin ESA-valmisteiden paletti on täydentynyt myös biosimilaarivalmisteilla, joita ovat epoetiinit alfa, theeta ja zeeta.

Lyhytvaikutteisia epoetiinivalmisteita suositellaan annettavaksi predialyysi- ja dialyysipotilaille anemian korjausvaiheessa kolmesti viikossa ihon alle tai laskimoon. Hoidon ylläpitovaiheessa

valmisteita suositellaan annettavaksi 1–3 kertaa viikossa. Käytännössä näitä valmisteita annostellaan Suomessa pääosin kerran viikossa anemian korjausvaiheessa ja jopa harvemmin hoidon ylläpitovaiheessa. Darbepoetiinia annostellaan käytännössä ylläpitovaiheessa 1–4 viikon ja metokspolyetyleeniglykoliepoetiini betaa jopa yli kuukauden välein.

Sekä predialyysi- että dialyysivaiheen potilaat opetetaan pistämään ESA-valmiste pääsääntöisesti itse ihon alle. Joillekin hemodialyysipotilaille annetaan silti edelleen epoetiinia laskimoon dialyysien yhteydessä etenkin, jos epäillään huonoa hoitomyöntyvyyttä.

Liian tavoitteelliseen ESA-hoitoon liittyy riskejä

Monet laajat hoitotutkimukset ovat osoittaneet, että ESA-hoitoon liittyy lisääntynyt kuolleisuuden, sydän- ja verisuonitapahtumien sekä hemodialyysihoitoon käytettävien veriteiden tukoksien riski silloin, kun anemian hoidossa pyritään 120 g/l ylittävään hemoglobiinitasoon. Tähän liittyen ESA-valmisteiden eurooppalaisissa valmisteyhteenvedoissa hemoglobiinin tavoitetasoksi on asetettu väljempi 100–120 g/l. Yhdysvaltain lääkeviranomaisen FDA asetti vastaavat, omat tavoitetasonsa jo vuonna 2011. Tämä viranomaisohjaus on ollut keskeinen syy viime vuosien yleismaailmalliseen ESA-hoitoannosten pienenemiseen.

Ei ole selvää, johtuivatko ESA-valmisteisiin liittyneet riskit liian korkeaan hemoglobiinitavoitteeseen, liian korkeisiin hoitoannoksiin vai molempiin. Hoidossa on silti pyrittävä käyttämään pienintä ESA-valmisteen annosta, jolla anemian oireet pysyvät vähäisinä ja hemoglobiinipitoisuus on samanaikaisesti korkeintaan 120 g/l.

Jos ESA-hoidolle ei saada vastetta tavanomaisia hoitoannoksia käyttäen, mahdolliset syyt pitää kartoittaa ja hoitaa. Syytä voivat olla esimerkiksi krooninen tulehdus, raudan, foolihapon tai B12-vitamiinin puute, munuaisten vajaatoimintaan liittyvä lisäkilpirauhasen vaikea liikatoiminta, tulehdukset, verenvuoto tai hematologinen perussairaus. Myös harvinainen, mutta vakava kaikkiin ESA-valmisteisiin liittyvä erytropoietiinin vasta-aineiden aiheuttama punasoluaplasia pitää poissulkea, etenkin jos hemoglobiinitaso alkaa laskea aikaisemmasta. Huonon ESA-hoitovasteen on osoitettu yleisesti liittyvän lisääntyneeseen kuoleman riskiin.

Rautavalmisteet muodostavat hoidon toisen peruspilarin

Munuaisten vajaatoimintaan liittyvän anemian toisena hoidon peruspilarina ESA-valmisteiden ohella on riittävä raudan saanti. Munuaispotilaiden raudan puutteen korjaamiseen voidaan kokeilla predialyysivaiheessa ja vatsakalvodialyysihoidossa 1–3 kuukauden ajan peroraalisia rautavalmisteita. Useimmiten tälle ei saada riittävää vastetta ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten ja

huonon imeytymisen vuoksi.

Tehokkaimmin raudan puute saadaan korvattua laskimoon annettavilla rautavalmisteilla, jotka ovat ensisijaisia hoitovaihtoehtoja erityisesti hemodialyysihoidossa oleville potilaille. Samanaikaista peroraalista ja laskimoon annettavaa rautahoitoa on syytä välttää, koska niiden yhteiskäyttö saattaa aiheuttaa voimakasta hypotensiota raudan nopeasta vapautumisesta johtuen.

Laskimoon annettavista rautavalmisteista ovat Suomessa kaupan rautasakkarooosi, ferrikarboksimaltoosi ja rauta(III)isomaltosidikompleksi. Näistä rautasakkarooosia annetaan erityisesti säännöllisessä hemodialyysihoidossa oleville potilaille dialyysihoitojen yhteydessä. Valmisteen tavallinen kerta-annos on 50–100 mg ja annosteluväli 1–2 viikkoa. Kahta viimeksi mainittua rautavalmistetta annetaan puolestaan erityisesti predialyysivaiheessa ja myös peritoneaaldialyysipotilaille. Molempia valmisteita annetaan tavallisesti 500–1 000 mg:n kerta-annoksina, mikä mahdollistaa pidemmän annosteluvälin.

Parenteraalisen rautavalmisteiden käytössä on varottava raudan liiallista kertymistä elimistöön, yliherkkyysoireita ja samanaikaisia infektioita. Euroopan lääkeviraston vuonna 2013 tekemän selvityksen mukaan vakavia yliherkkyysoireita esiintyy nykyisillä valmisteilla oleellisesti vähemmän kuin aikaisemmin käytössä olleilla, nopeammin rautaa luovuttaneilla valmisteilla. Siitä huolimatta vakaviin yliherkkyysoireisiin tulee aina varautua valmisteiden annostelun yhteydessä.

Parenteraalisen rautavalmisteiden käytössä on varottava raudan liiallista kertymistä elimistöön, yliherkkyysoireita ja samanaikaisia infektioita.

Näyttö rautavalmisteiden annon ja infektioriskin lisääntymisestä on osittain ristiriitaista ja perustuu lähinnä havainnoiviin tutkimuksiin. Tästä huolimatta on yleistä, että rautavalmisteiden anto tauotetaan systeemisten infektioiden aikana.

Punasolusiirot on rajattava vain erityistilanteisiin

Verivalmisteiden saatavuus on rajallista ja niiden käyttöön liittyy riskejä. Siksi punasolusiirot on munuaispotilaiden anemian hoitona varattava niille potilaille, joille muut hoidot eivät sovellu. Tällaisia syitä ovat muun muassa vaikea anemia (veren Hb-pitoisuus < 70–80 g/l), joka pitää korjata nopeasti siihen liittyvien hankalien oireiden vuoksi. Muita punasolusiiroja puoltavia tekijöitä ovat puutteellinen hoitovaste ESA-valmisteille, vaikeahoitoinen verenvainehaigus (ESA-hoidon vasta-aihe) sekä tietyt syöpätaudit, joiden etenemistä ESA-hoito saattaa tutkimusnäytön perusteella nopeuttaa.

Uudet lääkehoidot tekevät tuloaan

Munuaispotilaiden anemian uusia, kliinisessä tutkimusvaiheessa olevia hoitoja ovat hypoksiassa indusoituvien tekijöiden (hypoxia-inducible factors, HIF) hajoamista estävät lääkeaineet, kasvutekijä betan (TGF- β) antagonistit (sotatersepti ja luspatersepti), epoetiini-immunoglobuliini-fuusioproteiini (GX-E2) sekä erytropoietiinin lisääntyneeseen tuotantoon tähtäävä geeniterapia. HIF:n hajoamista estävien lääkeaineiden kehitystyö on näistä pisimmällä.

HIF aktivoituu kudosten happivajeessa. Tällöin käynnistyy usean, happivajeen korjaamiseen tähtäävän, geenin luenta. HIF:n aktivaation on osoitettu lisäävän raudan imeytymistä ohutsuolesta, raudan kuljetusta luumytimeen, erytropoietiinin tuottoa munuaistiehyiden fibroblasteista sekä punasolujen kypsymistä luumytimessä. HIF:n toimintaa säätelevät propyyli-hydroksylaasientsyymit (PH), jotka hajottavat HIF:n silloin, jos merkittävää happivajetta ei ole.

PH:n toimintaa estävistä lääkeaineista kolme (roksadustaatti, vadadustaatti ja daprodustaatti) ovat faasin 3 tutkimusvaiheessa ja yksi (molidustaatti) on faasin 2 tutkimusvaiheessa. Faasin 2 tutkimuksissa kyseiset valmisteet ovat nostaneet hemoglobiinitasoa lumelääkettä tehokkaammin sekä predialyysi- että dialyysipotilailla, jotka eivät olleet saaneet aikaisemmin ESA-hoitoa. Lisäksi roksadustaattihoito säilytti jo saavutetun hemoglobiinitason ESA-hoidon tasoisesti, kun hoito aloitettiin ESA-hoidon tilalle hemodialyysipotilaille. Etuna ESA-valmisteisiin verrattuna on suun kautta annostelu ja tasaisempi vaikutus erytropoieetinipitoisuuteen.

Valmisteet ovat olleet keskimäärin hyvin siedettyjä. Tavallisin haittavaikutus on ollut pahoinvointi. Lääkeaineiden pitkäaikaiskäyttöön liittyen yleisenä huolena on ollut niiden mahdollinen vaikutus syöpäsolujen kasvuun VEGF-vaikutuksen kautta. Meneillään olevat faasin 3 -tutkimukset tuovat lisätietoa myös tähän asiaan.



Mika Kastarinen

LT, dosentti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

LISÄÄ AIHEESTA**Munuaispotilaan sydämen vajaatoiminnan lääkehoito kannattaa**

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2018/1_2018/munuaiset-ja-laake/munuaispotilaan-sydamen-vajaatoiminnan-laakehoito-kannattaa)

Diabeteslääkkeet ja munuaisten vajaatoiminta

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2018/1_2018/munuaiset-ja-laake/diabeteslaakkeet-ja-munuaisten-vajaatoiminta)

Suodatusta, sekreetiota ja takaisinimeytymistä

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2018/1_2018/munuaiset-ja-laake/suodatusta-sekreetiota-ja-takaisinimeytymista)

Biosimilaarien käyttöönottoa voidaan edistää erilaisin keinoin

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/3-4_2017/vain-verkossa/biosimilaarien-kayttoonottoa-voidaan-edistaa-erilaisin-keinoin)

KIRJALLISUUTTA

Bonomini M, ym. **New treatment approaches for the anemia of CKD.** Am J Kidney Dis 2016; 67(1): 133–42.

European Medicines Agency. **Liite II. Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle.**

(www.ema.europa.eu)

Locatelli F, ym. **Kidney disease: Improving global outcomes guidelines on anemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement.** Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 1346–59.

McClellan W, ym. **The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease.** Curr Med Res Opin 2004; 20(9): 1501–10.