

Satu Keronen, Leena Martola ja Eero Honkanen

Munuaispotilaan luustosairauden uudet hoitosuosituksukset

Lähes kaikille keskivaikkea hankalampaa munuaisten kroonista vajaatoimintaa sairastaville potilaille kehittyi mineraaliaineenvaihdunnan muutoksia, jotka johtavat luun muodostumisen ja mineralisaation häiriöihin sekä luun määrän muutoksiin. Munuaispotilaiden mineraaliaineenvaihdunnan häiriöt lisäävät murtumariskiä ja kytkeytyvät pehmytkudosten sekä verisuonten kalkkiutumiseen, mikä johtaa normaaliväestöä varhaisemmin ilmaantuviin sydän- ja verisuonisairauksiin ja suurentuneeseen kuoleman riskiin. Hyperfosfatemian ja lisäkilpirauhasten liikatoiminnan ennaltaehkäisevän hoidon ei ole osoitettu vaikuttavan valtimokovettumistaudin kehittymiseen tai eliniän ennusteeseen. Luustotaudin hoito suositellaan aloitettavaksi vasta todettaessa hyperfosfatemia tai etenevä sekundaarinen hyperparatyreoosi. Hyperparatyreoosin ensisijainen hoito on aktiivinen D-vitamiini.

Munuaisten vajaatoimintaan liittyvä mineraaliaineenvaihdunnan häiriö (chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD) ilmenee veren biokemiallisina poikkeavuuksina, luustomuutoksina sekä verisuonten, sydänläppien ja pehmytkudosten kalkkiutumisenä. Munuaispotilaan luustosairaus (renaalinen osteodystrofia) kehittyi lähes kaikille vähintään keskivaikkea (GFR < 60 ml/min) (KUVA 1) munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Muutoksia tapahtuu luuston hajoamisen ja muodostumisen lisäksi luun mineralisaatiossa ja määrässä. Luustomuutokset lisäävät murtumariskiä, jonka on arvioitu olevan munuaisten vajaatoiminnan vaikeuden mukaan 2–14-kertainen muuhun väestöön verrattuna (1). Murtumat ilmaantuvat normaaliväestöön verrattuna varhaisemmalla iällä, altistavat sairaalahoidolle ja lisäävät kuolleisuutta (1–4). Onnistuneen munuaissiirron jälkeen mineraaliaineenvaihdunnan häiriö ei kaikilla potilailla korjaudu, vaan muuttaa fenotyyppiään. Yli kolmasosalla tuoreista munuaissiirtopotilaista on havaittavissa luun epänormaali aineenvaihdunta. On arvioitu, että ensimmäisten viiden siirron jälkeisten vuosien aikana liki neljännes munuaissiirtopotilaista kokee murtuman (5). Munuais-

siirtopotilaiden lonkka- ja nikamamurtumariski on 4–23-kertainen verrattuna normaaliväestöön (6) ja ensimmäiset kolme vuotta siirrosta kolmanneksen suurempi kuin dialyysipotilailla (7). Murtumien lisäksi munuaissiirtopotilaille voi kehittyä luukipuja aiheuttava osteonekroosi.

Krooniseen munuaistautein liittyvä muuhun väestöön verrattuna moninkertainen kuolemanriski, joka liittyy ennen kaikkea varhain ilmaantuvaan sekä nopeasti etenevään sydän- ja verisuonisairastavuuteen. Munuaispotilaiden luusto- ja mineraaliaineenvaihdunnan poikkeavuuksien onkin todettu kytkeytyvän verisuonten ja pehmytkudosten kalkkiutumiseen.

CKD-3	GFR 30–59 ml/min/1,73 m ²
CKD-4	GFR 15–29 ml/min/1,73 m ²
CKD-5	GFR < 15 ml/min/1,73 m ²
CKD-5D	Dialyysi

CKD = Krooninen munuaistauti

D = Dialyysi

GFR = Glomerulusten suodatusnopeus

KUVA 1. Munuaisten vajaatoiminnan vaiheet.

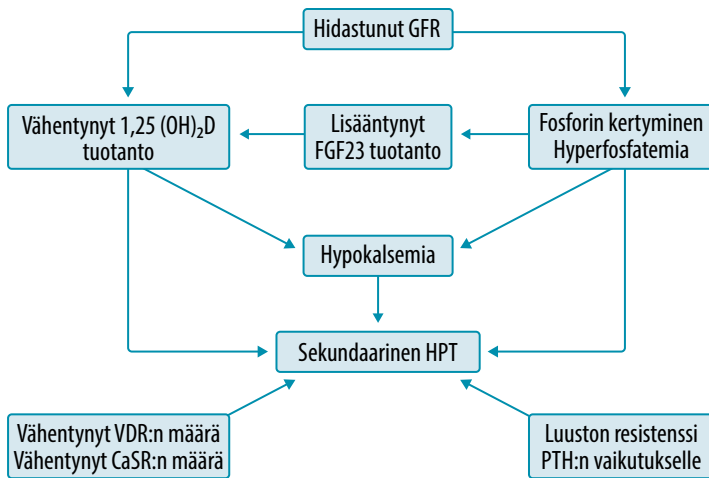
Etiologia ja patofysiologia

CKD-MBD alkaa kehittyä jo glomerulusten suodatusnopeuden (GFR) pienentyessä alle arvon 90 ml/min. Nykykäsitys lisäkilpirauhas-ten liikatoiminnan (sekundaarinen hyperparatyreoosi) kehittymisen patofysiologiasta esitetään **KUVASSA 2**.

Lisäkilpirauhas-ten liikatoiminta korjaa hypokalsemiaa vapauttamalla kalsiumia luustosta ja lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistubuluksissa. Fosforin erityis munuaisten kautta lisääntyy PTH:n vaikutuksesta. Näillä keinoin elimistö pyrkii ylläpitämään veren normaaleja kalsium- ja fosforitasoja. Vaikka kalsitriolin puute ja lisääntynyt FGF23:n (fibroblastikasvutekijä-23) tuotanto ilmenevät varhain, näiden korjaavien mekanismien vuoksi plasman PTH alkaa suurentua vasta GFR:n alittaessa 35 ml/min. Plasman kalsium- ja fosforitason muutokset ilmenevät useimmiten vasta, kun GFR on selvästi alle 30 ml/min (**KUVA 3**). Korjaavien mekanismien hiipuessa pitkäaikainen PTH:n liikaeritys johtaa lopulta lisäkilpirauhaskudoksen ainakin osittain palautuvaan liikakasvuun eli hyperplasiaan ja myöhemmin myös korjautumattomiin kudostoksiin eli adenoomaan (8,9).

FGF23-pitoisuuden suureneminen veressä on ensimmäinen merkki kehittyvästä sekundaarisesta hyperparatyreoosista. FGF23 on osteoblastien ja -syyttien erittämä fosfatoniinihormoni, jonka vapautuminen luustosta kiihtyy hyperfosfatemian lisääntyessä. FGF23 vähentää munuaisissa fosforin takaisinimeytymistä ja D-vitamiinin aktivoitumista. Lisäkilpirauhasvaikutusten lisäksi suurten FGF23-pitoisuuksien on todettu olevan yhteydessä myös sydänlihaksen liikakasvuun ja sen aiheuttamaan kongestiiviseen sydämen vajaatoimintaan. FGF23 on liitetty myös neutrofililamaan sekä hepatosyyttivaikutukseen, jotka johtavat infektioherkkyyteen sekä IL-6- ja CRP-erityksen vähenemiseen (10,11).

Onnistuneen munuaissiirron jälkeen PTH korjautuu yleensä nopeasti luuston PTH-resistenssin väistyessä. Munuaisten vajaatoiminnassa kehittynyt lisäkilpirauhas-ten liikakasvu saattaa kuitenkin ylläpitää hyperparatyreoosia. Tämä ilmenee hyperkalsemiana ja runsaasta fosforin erityksestä johtuvana hypofosfatemiana. Hypofosfatemia selittyy osin munuaisten pitkäaikaisen vajaatoiminnan ylläpitämällä suurilla FGF23-pitoisuuksilla, jotka normaalistuvat noin vuoden kuluessa onnistuneesta munuaissiirrosta (12). Jatkuva hyperkalsemia



KUVA 2. Munuaisten vajaatoimintaan liittyvä lisäkilpirauhas-ten liikatoiminnan patofysiologia.

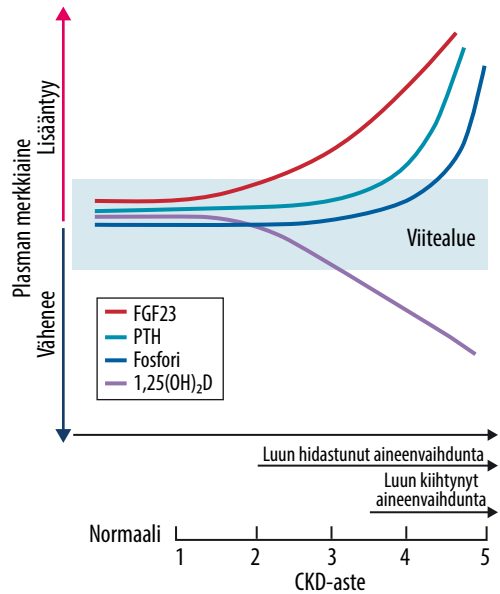
CaSR = kalsiumia aistiva reseptori; FGF23 = fibroblastikasvutekijä-23; GFR = glomerulusten suodatusnopeus; HPT = hyperparatyreoosi; PTH = lisäkilpirauhashormoni; VDR = D-vitamiinia aistiva reseptori; 1,25(OH)2D = 1,25-dihydroksikolekalsiferoli (kalsitrioli)

ja suurentunut PTH-pitoisuus voivat vaarantaa munuaissirteen toiminnan ja altistaa luusto-ongelmille sekä verisuonten kalkkiutumislle. Munuaisen siirron jälkeen potilaiden luusto-ongelmien riskiä lisäävät paitsi jatkuva (sekundaarinen tai tertiäärinen) hyperparatyreoosi, myös siirron jälkeen käytetyt immunosuppressiiviset lääkkeet (glukokortikoidit ja kalsineuriinin estäjät). Muita transplantaatioon liittymättömiä luuston kuntoa heikentäviä riskitekijöitä ovat iäkkyyys, naissukupuoli, pitkä dialyysin kesto, tupakointi, aliravitsemus, vähäinen fyysinen aktiviteetti sekä hypogonadismi (13,14).

Luuston aineenvaihduksen tutkiminen munuaisten vajaatoiminnassa

Laboratoriokokeet. Munuaisten vajaatoimintapotilaan perustutkimuksiin kuuluvat plasman kalsiumin, fosforin, intaktin PTH:n sekä (luustoperäisen) alkalisen fosfaatin (AFOS) pitoisuuden määrittäminen. Myös D-vitamiini-25-OH-pitoisuuden (kalsidioli) määrittästä suositellaan. Merkkiaineita kannattaa tarkastella kokonaisuutena useammalla mittauskeralla. PTH-diagnostiikan ongelmana on sen kyvyttömyys ennustaa dialyysipotilaan luustotaudin tyyppiä lukuun ottamatta erittäin suuria (> 800 ng/l) tai pieniä (< 150 ng/l) PTH-pitoisuuksia. Pienet pitoisuudet ennustavat luuston hidastunutta aineenvaihduntaa, ja vasta erittäin suuria PTH-pitoisuuksia voidaan pitää ennusteellisenä kiihtyneelle luuaineenvaihdunnalle (15,16). AFOS kuvaa luun aineenvaihduntaa. Suuri luustoperäinen pitoisuus voi viitata kiihtyneeseen luun muodostumiseen ja hajoamiseen (17,18). Myös osteomalasiassa ja osteoporoosissa todetaan suuria AFOS-pitoisuuksia. Pieni AFOS-pitoisuus puolestaan viittaa luun hidastuneeseen aineenvaihduntaan. Uusien tutkimusten mukaan sekä dialyysipotilailla että munuaisten vaikeassa vajaatoiminnassa pieni luustoperäinen AFOS pystyy tunnistamaan kohtalaisella tarkkuudella luun hidasta aineenvaihduntaa (17,19).

Luun muodostumisen muita merkkiaineita ovat osteokalsiini ja prokollageeni I:n aminoterminaalinen propeptidi (P1NP) sekä hajoamisen



KUVA 3. Luun aineenvaihduksen merkkiaineiden muutokset munuaisten vajaatoiminnan etenemisessä. Muokattu viitteestä (34).

FGF23 = fibroblastikasvutekijä-23; PTH = lisäkilpirauhashormoni; 1,25 (OH)₂D = D-1,25-dihydroksikolekalsiferoli (kalsitrioli)

merkkiaineita puolestaan seerumin tartraatti-resistentti hapan fosfaasi 5b (S-TRAP-5b) ja kollageeni I:n beetakarboksiterminaalinen telopeptidi (CTX). TRAP-5b-määrittäystä lukuun ottamatta näiden merkkiaineiden pitoisuuksiin vaikuttaa kuitenkin munuaisten vajaatoiminnan vaikeus. Pienen TRAP-5b-pitoisuuden on osoitettu ennustavan luun hidasta aineenvaihduntaa munuaisten vaikeassa vajaatoiminnassa ja dialyysipotilailla (19). Munuaisten vajaatoimintapotilailla näiden merkkiaineiden tai FGF23-pitoisuuden mittausta ei juuri käytetä kliinisessä työssä. Edellä mainittujen merkkiaineiden yhdistelmien on kuitenkin yhdistettynä PTH-analyysiin osoitettu ennustavan murtumia ja pientä luuntiheyttä sekä munuaisten kroonisessa vajaatoiminnassa että munuaissirron jälkeen (20–22).

Ravitsemuksellisen D-vitamiinin puutoksen merkitys munuaisspotilaan luustotaudissa on kiistanalaista. Tutkimuksissa isojen D-vitamiiniantosten on havaittu pienentävän PTH-pitoisuuksia, mutta ei ole havaittu, että ne estäisivät luumuutoksia tai vaikuttaisivat sydän- ja

Ydinasiat

- ▶ Munuaisten vajaatoimintaan liittyvä luustosairaus lisää luunmurtumien riskiä sekä yhdistyy pehmytkudosten ja verisuonten kalkkiutumiseen.
- ▶ Luun tavanomaiset aineenvaihdunnan tutkimukset ja biokemialliset merkkiaineet ovat munuaisten vajaatoimintapotilailla ainoastaan suuntaa-antavia.
- ▶ Biokemiallisia merkkiaineita tarkastellaan samanaikaisesti kokonaisuutena ja useammalla mittauskerralla.
- ▶ Mahdollinen luun muodostumisen tai hajoamisen häiriön hoito on ensisijainen hoidon kohde.

verisuonitautien ilmaantuvuuteen (23). Toisaalta lievästi suurentunut PTH-pitoisuus voi johtua D-vitamiinivajeesta, joten näkemyksemme on, että suurentunutta PTH-pitoisuutta selviteltäessä on tarpeen määrittää D-vitamiini-25-OH-pitoisuus ja hoitaa mahdollisesti havaittu puute muun väestön tapaan.

Luuston radiologiset tutkimukset. Munuaisten vajaatoimintapotilailla murtumariskin arviointi tavanomaisin menetelmin on ongelmallista. Munuaispotilailla usein todetut verisuonikalkkiumat eritoten vatsa-aortassa vääristävät tuloksia lannerangan luuntiheysmittauksen osalta, eikä luuntiheysmittauksella voi myöskään arvioida luun aineenvaihdunnan nopeutta tai luun mikroarkkitehtuuria. Näitten syitten takia luuntiheysmittauksia ei pitkään aikaan käytetty kliinisessä työssä kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Viimeaikaisissa etenevissä tutkimuksissa (24–27) on kuitenkin osoitettu, että luuntiheysmittausta voidaan käyttää myös munuaisten kroonista vajaatoimintaa sairastavan potilaan murtumariskin arviointiin. Kansainvälisen hoitosuosituksen mukaan luuntiheysmittaus kannattaa tehdä, mikäli sen arvioidaan vaikuttavan hoitoon (28).

Myös toistaiseksi Suomessa vähän käytetyillä kvantitatiivisella ja suuren resoluution tieto-

konetomografialla voidaan tutkia luun massaa ja mikroarkkitehtuuria (1,29).

Luubiopsia. Biopsian ottoa luustosta tarvitaan, jos laboratoriotutkimukset ja kliininen tilanne edellyttävät hoidon arviointia uudelleen. Luubiopsian aiheita ovat muun muassa toistuvat tai epäselvät murtumat, osteomalasian epäily, luustokivut ja epäselvä hyperkalsemia. Paratyreoidektomiaa harkittaessa kannattaa luubiopsialla varmistua luun kiihtyneestä aineenvaihdunnasta.

Luubiopsianäyte otetaan paikallispuudutuksessa suoliluun etuharjanteesta. Ennen näytteenottoa potilas käyttää fluorokromileimauksena luuston kertyvää tetrasykliiniä tietyn ohjelman mukaisesti (30).

Luukoepalan histomorfometrisessä analyysissä tarkastellaan luun muodostumis- ja hajoamisnopeutta, mineraalistumista sekä luun määrää. Mineraalistuminen voi olla normaalia tai epänormaalia, luun määrä puolestaan voi olla suuri, normaali tai pieni. Luun muodostuminen ja hajoaminen voi olla kiihtynyttä, normaalia tai hidastunutta. Näytteessä voi esiintyä myös sekamuotoja edellä kuvatuista tiloista, esimerkiksi luun hidastunut aineenvaihdunta ja epänormaali mineralisaatio (osteomalasia).

Hoito

Hyperfosfatemialla on keskeinen rooli sekundaarisen hyperparatyreoosin kehitymisessä, ja sen tiedetään epidemiologisesti korreloivan munuaisten vajaatoimintapotilaiden sairastavuuteen ja kuolleisuuteen (28). Hyperfosfatemian hallintaa onkin vuosikymmeniä pidetty munuaispotilaan luustotaudin hoidon kulmakivenä, ja fosforin vähentämiseen tähtäävä hoito on aloitettu usein ehkäisevästi. Viime aikoina tehdyt tutkimukset eivät kuitenkaan ole pystyneet osoittamaan fosforia sitovien hoitojen hyötyä luusto- tai valtimokovettumistaudin ehkäisyssä etenkin munuaistaudin varhaisemmissa, dialyysihoitoa edeltävissä vaiheissa. Tästä syystä viimeisin hoitosuositus suosittelee aloittamaan ruokavalion fosforirajoituksen sekä fosforia sitovien lääkkeiden käytön vasta hyperfosfatemian ilmaantuessa (28). Tavoitteena on pyrkiä kohti normaaleja viitearvoja.

Ruokavaliorajoitukset kohdistuvat pääasias-
sa maitotalous- ja täysjyväviljatuotteisiin sekä
elintarvikkeiden lisäaineisiin. Kasvipäriset
fosforinlähteet ovat nykytiedon mukaan haitat-
tomampia kuin eläin- tai lisäaineperäiset fosfo-
rinlähteet. Ravinnon fosforirajoitus johtaa väis-
tämättä myös proteiinirajoitukseen, joten ruo-
kavaliomuutosten tulisi tapahtua ravitsemuste-
rapeutin ohjaamina riittävän proteiinin-
saannin turvaamiseksi. Kun otetaan myös huomioon
luusto- ja verisuonimuutosten kehittymiseen
vievä aika, kannattaa etenkin vanhimpien mu-
nuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden
fosforirajoituksen toteuttamisessa käyttää yksi-
öllistä harkintaa, sillä aliravitseminen lisää myös
osteoporoosiriskiä.

Fosforia sitovat lääkeaineet vähentävät fos-
forin imeytymistä suolistosta, joten ne otetaan
fosforipitoisten aterioiden yhteydessä. Suomes-
sa käytävissä on kalsiumkarbonaattipohjaisia
fosforinsitojia, kalsiumia sisältämättömät seve-
lameeri- ja lantaanikarbonaatti sekä uusi rauta-
pohjainen fosforinsitoja sukroferrinen oksihy-
drossidi. Lääkekorvaussyistä hoito aloitetaan
useimmiten kalsiumpohjaisilla fosforinsitojilla,
jotka ovat erityiskorvattavia munuaistautiin
liittyvässä sekundaarisessa hyperparatyreoosis-
sa. Viimeisimmässä hoitosuosituksessa (28)
suositellaan kalsiumpohjaisen fosforinsitojan
päivittäisannoksen rajoittamista. Näkemyk-
semme on, että kalsiumpohjaisten fosforinsito-
jien enimmäisvuorokausiannos on 1,5 g. Niitä
tulisi käyttää varoen tai välttää jopa kokonaan
potilailla, joilla on jo runsaasti kalkkiutumia ve-
risuonissa tai sydänlöpissä.

Sevelameeri- tai lantaanikarbonaattia on
mahdollista käyttää joko monoterapiana tai
kalsiumkarbonaattiin yhdistettynä. Monote-
rapiaa kannattaa harkita potilaille, joilla on
hyperkalsemia ja pieni PTH-pitoisuus, sillä
nämä saattavat viitata luun hidastuneeseen
aineenvaihduntaan, jota kalsiumkarbonaatin
käyttö voi lisätä. Sevelameeri ja lantaanikar-
bonaatti ovat erityiskorvattavia dialyysipotil-
ailla rajoituksetta ja kroonista munuaistautia
sairastavilla potilailla, mikäli hyperfosfatemian
(P-Pi > 1,78 mmol/l) hoito ei onnistu tyydyt-
tävästi kalsiumsuoloilla aiheuttamatta saman-
aikaista hyperkalsemiaa.

Fosforikuormaa voidaan vähentää myös dia-
lyysihoidolla, mutta tavanomainen, 4–5 tuntia
kerrallaan kestävä dialyysi kolmasti viikossa ei
yleensä yksinään riitä hyperfosfatemian hoi-
doksi.

Hypokalsemia. Oireettoman lieväasteisen
hypokalsemian hoito ei ole yleensä tarpeellista,
sillä munuaisten vajaatoimintapotilailla plas-
man kalsium ei välttämättä korreloi elimistön
kokonaiskalsiumkuormaan (31). Hypokalse-
mia kuitenkin stimuloi PTH:n eritystä, joten
plasman ionisoituneen kalsiumin pitoisuus
kannattaa kokemuksemme mukaan pitää ta-
sossa yli 1,0 mmol/l. Vakavaa tai oireista hy-
pokalsemiaa voidaan hoitaa kalsiumpohjaisilla
fosforinsitojilla antamalla ne aterioiden välil-
lä tai yöksi. Dialyysipotilailla on mahdollista
lisätä hemodialyysin ulkonesteen tai perito-
neaalidialyysiliuoksen kalsiumpitoisuutta.
Myös D-vitamiinianalogit suurentavat plasman
kalsiumpitoisuuksia.

Hyperparatyreoosi. PTH:n suurentuminen
on useimmiten ensimmäinen merkki munuais-
ten vajaatoimintapotilaan luustotaudista. Dia-
lyysia edeltävässä munuaisten vajaatoiminnassa
optimaalinen PTH-pitoisuus ei ole tiedossa,
mutta hoitoa suositellaan aloitettavaksi, jos
PTH-pitoisuus ylittää toistuvasti viitealueen
ylärajan tai arvo suurenee toistuvasti (28). Dia-
lyysipotilaiden PTH:n tavoitetaso on selkeästi
suurempi (2–9 x viitealueen yläraja) luuston
hidastuneen aineenvaihdunnan välttämiseksi.
PTH:n lisäksi tarkistetaan kalsium- ja fosfori-
pitoisuudet sekä D-vitamiini-25-OH-pitoisuus.
Mikäli näissä ei ole poikkeavaa, viimeisimmän
hoitosuosituksen (28) mukaan ensisijainen
aloituslääke on aktiivinen D-vitamiini, joista
Suomessa ovat käytävissä alfa-kalsidoli ja pa-
rikalsitoli. Molemmat D-vitamiinianalogit ovat
erityiskorvattavia munuaisten vajaatoimintaan
liittyvässä sekundaarisessa hyperparatyreoosis-
sa. D-vitamiinianalogi otetaan joko päivittäin
tai isompina annoksina 2–3 kertaa viikossa.
D-vitamiinianalogihoidon aikana suositellaan
seurattavaksi plasman kalsium-, fosfori- sekä
PTH-pitoisuuksia 3–4 kertaa vuodessa. Hoi-
don merkittävimmät haittavaikutukset ovat hy-
perkalsemia ja -fosfatemia, joiden ilmaantuessa
annosta on syytä vähentää tai lääkitys tauottaa.

TAULUKKO 1. Sekundaarisen hyperparatyreoosin hoito munuaisten kroonisessa vajaatoiminnassa.

Munuaisten vajaatoiminnan vaihe	GFR ml/min/1,73 m ²	Sekundaarinen hyperparatyreoosi (1. valinta)	Fosforinsitoja (jos Pi suurentunut)	D-vitamiini
CKD-3 – CKD-5	< 60 ml/min	Alfakalsidoli Parikalsitoli	Kalsiumkarbonaatti Jos Pi > 1,78 mmol/ tai vaikeat verisuonikalkkiumat: sevelameerikarbonaatti, lantaanikarbonaatti	D3 tai D2 jos P-D-25 alle viitealueen
CKD-5D	Dialyysi	Alfakalsidoli Parikalsitoli Sinakalseetti Etelkalsetidi (iv.)	Kalsiumkarbonaatti Sevelameerikarbonaatti Lantaanikarbonaatti Sukroferrinen oksihydroksidi	D3 tai D2 jos P-D-25 alle viitealueen

CKD = krooninen munuaistauti, CKD-5D = dialyysihoito, GFR = glomerulusten suodatusnopeus, Pi = fosfori, P-D-25 = D-vitamiini-25-OH (kalsidioli)

TAULUKKO 2. Laboratorioarvojen tavoitteet munuaisten kroonisessa vajaatoiminnassa.

Munuaisten vajaatoiminnan vaihe	GFR ml/min/1,73 m ²	Ion-Ca mmol/l	Fosfori mmol/l	PTH ng/l	P-D-25 nmol/l
CKD-3 – CKD-5	< 60 ml/min	Normaali viitealue	Pyritään kohti normaalia viitealuetta	Optimaalinen pitoisuus ei tiedossa	Normaali viitealue
CKD-5D	Dialyysi	Normaalin viitealueen alaraja (> 1,0 mmol/l)	Pyritään kohti normaalia viitealuetta	2–9 x yli viitealueen ylärajan	Normaali viitealue

CKD = krooninen munuaistauti, CKD-5D = dialyysihoito, GFR = glomerulusten suodatusnopeus, Ion-Ca = ionisoitu kalsium, PTH = lisäkilpirauhashormoni, P-D-25 = D-vitamiini -25-OH (kalsidioli)

Mikäli D-vitamiinianalogien ja fosforinsitojen käytöstä huolimatta hyperparatyreoosi ei ole hallittavissa tai hyperparatyreoosiin liittyy hyperkalsemiaa, on mahdollista käyttää kalsimimeettia, joka on dialyysipotilailla erityiskorvattavaa. Kalsimimeetit herkistävät lisäkilpirauhasten kalsiumia aistivia reseptoreja kalsiumille. Ne vähentävät plasman PTH-pitoisuutta nopeasti aiheuttamatta hyperkalsemiaa tai -fosfatemiaa. Useimmiten kalsimimeetit aiheuttavat kalsiumpitoisuuden pienentymistä, mikä mahdollistaa niiden käytön yhdessä D-vitamiinianalogien kanssa. Sinakalseetin on dialyysipotilailla osoitettu hidastavan luun aineenvaihduntaa (32). Etelkalsetidi on kalsimimeettien uusien, laskimoon annosteltavaa tuokas. Kalsimimeettejä voi harkita käytettäväksi paratyreoidektomian sijasta iäkkäille ja suuren leikkausriskin potilaille sekä paratyreoidektomian jälkeisissä relapseissa. CKD-MBD:n keskeiset hoitotavoitteet ja lääkevaihtoehdot on esitetty **TAULUKOISSA 1 ja 2.**

Paratyreoidektomia tulee kyseeseen, jos potilaalla on lääkähoidosta huolimatta hankaloitua hyperparatyreoosi etenkin yhdistettynä hyperkalsemiaan ja -fosfatemiaan. Myös potilaan vaikea kutina, luustokipu, murtuma tai pehmytkudosten kalsiumkertymät puoltavat leikkausta. Tarkkaa leikkausta edellyttävää raja-arvoa PTH-pitoisuudelle ei voida määrittellä, mutta hyvin suuret PTH-pitoisuudet (> 1 000 ng/l) sekä kaulan kaikukuvauksessa todettu yli 1 cm:n kokoinen lisäkilpirauhasadenooma ovat viitteellisiä lääkähoidon reagoimattomaan hyperparatyreoosiin. Munuaisensiirtolistalla olevalle potilaalle leikkaushoitoa suositellaan siirtoa edeltävästi, mikäli sinakalseetin tarve on yli 60 mg/vrk. Sinakalseettia on mahdollista jatkaa myös munuaissiirron jälkeen, mutta erityiskorvattavuuden puuttuminen tässä potilasryhmässä puoltaa operatiivista hoitoa. Luun kiihtyneen aineenvaihdunnan varmistamiseksi luubiopsiaa suositellaan etenkin munuaissiirtopotilaille ennen leikkauspä-

töstä, sillä hyperkalseemistenkaan munuaissiirtopotilaiden luun aineenvaihdunta ei aina ole merkittävästi lisääntynyt (33).

Yleensä leikkauksen jälkeisen vaikean hypokalsemian ja -paratyreoosin välttämiseksi suositetaan subtotaalinen paratyreoidektomia, jossa yhdestä neljästä lisäkilpirauhasesta pieni osa jätetään paikoilleen. Kokeneen kirurgin tekemänä leikkauksen jälkeiset komplikaatiot (esimerkiksi n. recurransin vaurio) ovat harvinaisia.

Osteoporoosi. Munuaispotilaan luustosairaus on yksi osteoporoosin ilmenemismuoto, mutta munuaispotilaan murtumien taustalla on lähes aina osteoporoosin lisäksi muitakin tekijöitä. Osteoporoosilääkkeiden (esimerkiksi bisfosfonaatit ja denosumabi) käyttö lienee turvallista munuaisten vajaatoimintapotilailla munuaisten vajaatoiminnan vaikeus huomioiden. Mahdollinen luun muodostumisen tai hajoamisen häiriön hoito on kuitenkin ensisijaisista, joten ainakin munuaisten vaikeassa (CKD 4–5) vajaatoiminnassa, jossa on jo todettavissa

biokemiallinen hyperparatyreoosi, kannattaa harkita luubiopsian ottoa ennen osteoporoosin lääkehoidon aloitusta.

Lopuksi

Menneellä vuosikymmenellä oivallettiin munuaispotilaan luustotaudin ja verisuoniston kalkkiutumisen välinen yhteys. Uusia tarkkoja diagnostisia menetelmiä ja luun merkkiaineita on kehitteillä luun aineenvaihdunnan arvioimiseksi luubiopsian sijasta. Viime vuosina on ymmärretty, että verisuonten kalkkiutumisen taustalla on monimutkaisempia mekanismeja, sillä nykyisin käytettävissä olevilla munuaisten mineraaliaineenvaihdunnan häiriöön suunnatuilla lääkityksillä ei ole saatu näyttöä verisuonisairastavuuden vähenemisestä. Tutkimusvoimavaroja onkin lisääntyvästi suunnattu verisuoniston kalkkiutumista estävien mekanismien tunnistamiseen ja uusien lääkeaineiden löytämiseen. ■

SATU KERONEN, LL, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri, osastonlääkäri

LEENA MARTOLA, LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri, erikoislääkäri

EERO HONKANEN, LKT, professori, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri

HUS, Meilahden sairaala, Vatsakeskus, nefrologia

VASTUUTOIMITTAJA
Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET

Satu Keronen: Apuraha (Shire Pharmaceuticals, Munuaissäätiö), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Astra Zeneca), luento-/asiantuntijapalkkio (B. Braun Medical)

Leena Martola: Apuraha (Shire, Alexion), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Vifor Pharma, Alexion), luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen, MSD, Alexion)

Eero Honkanen: Apuraha (Otsuka Pharma), luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen Ab, Baxter Finland, Fresenius Medical Care Suomi Oy, Otsuka Pharma)

SUMMARY

New recommendations for treatment of bone disease in chronic kidney disease

Nearly all patients with chronic renal failure present with disturbances of bone formation, resorption and mineralization as well as changes in bone volume. Mineral and bone disorder in patients with kidney failure markedly increases the risk of fracture. Bone disorder is also associated with soft-tissue and blood vessel calcification contributing to early cardiovascular morbidity and mortality. In contrast with previous perception neither early preventive phosphate-lowering treatment nor medical treatment of stable, mildly raised PTH level is supported by current data. Instead, the current guidelines suggest that treatment should be focused on patients with hyperphosphatemia or severe, progressive hyperparathyroidism.

KIRJALLISUUTTA

1. Babayev R, Nickolas TL. Can one evaluate bone disease in CKD without a biopsy? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014;23:431–37.
2. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, ym. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2014;85:166–73.
3. Abbott KC, Oglesby RJ, Hypolite IO, ym. Hospitalizations for fractures after renal transplantation in the United States. *Ann Epidemiol* 2001;11:450–7.
4. Mittalhenkle A, Gillen DL, Stehman-Breen CO. Increased risk of mortality associated with hip fracture in the dialysis population. *Am J Kidney Dis* 2004;44:672–9.
5. Nikkel LE, Hollenbeak CS, Fox EJ, ym. Risk of fractures after renal transplantation in the United States. *Transplantation* 2009;87:1846–51.
6. Vautour LM, Melton LJ 3rd, Clarke BL, ym. Long-term fracture risk following renal transplantation: a population-based study. *Osteoporos Int* 2004;15:160–7.
7. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, ym. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 2002;288:3014–8.
8. Kazama JJ, Matsuo K, Iwasaki Y, ym. Chronic kidney disease and bone metabolism. *J Bone Miner Metab* 2015;33:245–52.
9. Drüeke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;89:289–302.
10. Scilla JJ, Wolf M. Roles of phosphate and fibroblast growth factor 23 in cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:268–78.
11. Singh S, Grabner A, Yanucil C, ym. Fibroblast growth factor 23 directly targets hepatocytes to promote inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;90:985–96.
12. Evenepoel P, Meijers BK, de Jonge H, ym. Recovery of hyperphosphatonaemia and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1829–36.
13. Zhang R, Chouhan KK. Metabolic bone diseases in kidney transplant recipients. *World J Nephrol* 2012;1:127–33.
14. Bouquegneau A, Salam S, Delanaye P, ym. Bone disease after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1282–96.
15. Lehmann G, Stein G, Hüller M, ym. Specific measurement of PTH (1-84) in various forms of renal osteodystrophy (ROD) as assessed by bone histomorphometry. *Kidney Int* 2005;68:1206–14.
16. Herberth J, Branscum AJ, Mawad H, ym. Intact PTH combined with the PTH ratio for diagnosis of bone turnover in dialysis patients: a diagnostic test study. *Am J Kidney Dis* 2010;5:897–906.
17. Sprague SM, Bellorin-Font E, Jorgetti V. Diagnostic accuracy of bone turnover markers and bone histology in patients with CKD treated by dialysis. *Am J Kidney Dis* 2016;67:559–66.
18. Ureña P, Hruby M, Ferreira A, ym. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:506–12.
19. Salam S, Gallagher O, Gossiel F, ym. Diagnostic accuracy of biomarkers and imaging for bone turnover in renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:1557–65.
20. Nickolas TL, Cremers S, Zhang A, ym. Discriminators of prevalent fractures in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1560–72.
21. Babayev R, Nickolas TL. Bone disorders in chronic kidney disease: an update in diagnosis and management. *Semin Dial* 2015;28:645–53.
22. Malluche HH, Davenport DL, Cantor T, ym. Bone mineral density and serum biochemical predictors of bone loss in patients with CKD on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1254–62.
23. Westerberg PA, Sterner G, Ljunggren Ö, ym. High doses of cholecalciferol alleviate the progression of hyperparathyroidism in patients with CKD Stages 3-4: results of a 12-week double-blind, randomized, controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:466–71.
24. Imori S, Mori Y, Akita W. 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 Transplant* 2012;27:345–51.
25. Naylor KL, Garg AX, Zou G, ym. Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:646–53.
26. Yencheck RH, Ix JH, Shlipak MG, ym. Health, aging, and body composition study. Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1130–6.
27. West SL, Lok CE, Langsetmo L, ym. Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2015;30:913–9.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update 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. DOI: 10.1016/j.kisu.2017.10.001.
29. Moorthi RN, Moe SM. Recent advances in the noninvasive diagnosis of renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2013;84:886–94.
30. Tamminen I, Kantola H, Kröger H. Luubiopsian histomorfometrien tutkimus metabolisten luusairauksien diagnostiikka. *Duodecim* 2007;123:2561–9.
31. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. *Kidney Int* 2012;81:1116–22.
32. Behets GJ, Spasovski G, Sterling LR. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2015;87:846–56.
33. Borchhardt K, Sulzbacher I, Benesch T, ym. Low-turnover bone disease in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2515–21.
34. Drüeke TB, Massy ZA. Changing bone patterns with progression of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2016;89:289–302.