

Satu Mäkelä

## Munuaisten vajaatoiminta ja anemia

Kroonista munuaistautia sairastavan potilaan anemia on yleinen löydös. Tärkeimmät syyt ovat erytropoietiinin ja raudanpuute. Raudanpuute voi olla joko absoluuttista tai toiminnallista. Absoluuttisessa raudanpuutteessa elimistön rautavarastot ovat vähäiset, toiminnallisessa rautaa taas on varastoituneena, mutta sitä ei riittävästi pystytä hyödyntämään punasolumuodostuksen tarpeisiin. Tärkeänä syynä tähän on munuaisten vajaatoimintaan usein liittyvä krooninen tulehdus. Munuaisanemian hoito aloitetaan yleensä rautavalmisteella. Laskimoon annettava rauta suurentaa tehokkaammin sekä dialyysi- että predialyysivaiheen potilaiden hemoglobiinipitoisuutta kuin suun kautta otettava rauta. Erythropoiesia stimuloiva lääkehoito (erythropoiesis stimulating agent, ESA) aloitetaan yleensä, kun hemoglobiinipitoisuus pienenee alle arvon 100 g/l ja rautavarastot on täytetty. Hoidon tärkein tavoite on anemiasta johtuvien oireiden lievittäminen.

Keski-ikäisistä suomalaisista noin 5 %:lla on krooninen munuaistauti eli heidän glomerulustensa laskennallinen suodatustuopeus (estimated glomerular filtration rate, eGFR) on alle 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (1). Munuaistautia sairastavilla anemia on yleinen löydös. Anemia aiheuttaa väsymystä, päänsärkyä, palelua ja suorituskyvyn heikkenemistä, ja siihen liittyy suurentunut sydän- ja verisuonitautien ja sairaalahoitoon joutumisen riski sekä kuolleisuuden lisääntymistä (2,3). Lisäksi on todettu, että anemia nopeuttaa munuaistaudin etenemistä vaikeaksi (4).

### Anemia on kroonisen munuaistaudin tavallinen komplikaatio

Anemia yleistyy ja syvenee munuaistaudin edetessä (2,3). Ruotsin munuaistautirekisterin perusteella anemian esiintyvyys oli 43 %, kun eGFR oli 30–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ja 84 %, kun eGFR pieneni alle arvon 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (5). Dialyysipotilaista 93 %:lla oli anemiaa (5). Suomen munuaistautirekisteriraportin mukaan vuoden 2020 lopussa suomalaisista dialyysipotilaista 80 %:lla hemoglobiini (Hb) -pitoisuus oli alle 120 g/l ja 19 %:lla alle 100 g/l (6). Dia-

betesta sairastaville anemia ilmaantuu varhaisemmassa vaiheessa, ja se on heillä tavallisempaa kuin muita munuaistauteja sairastavilla (7).

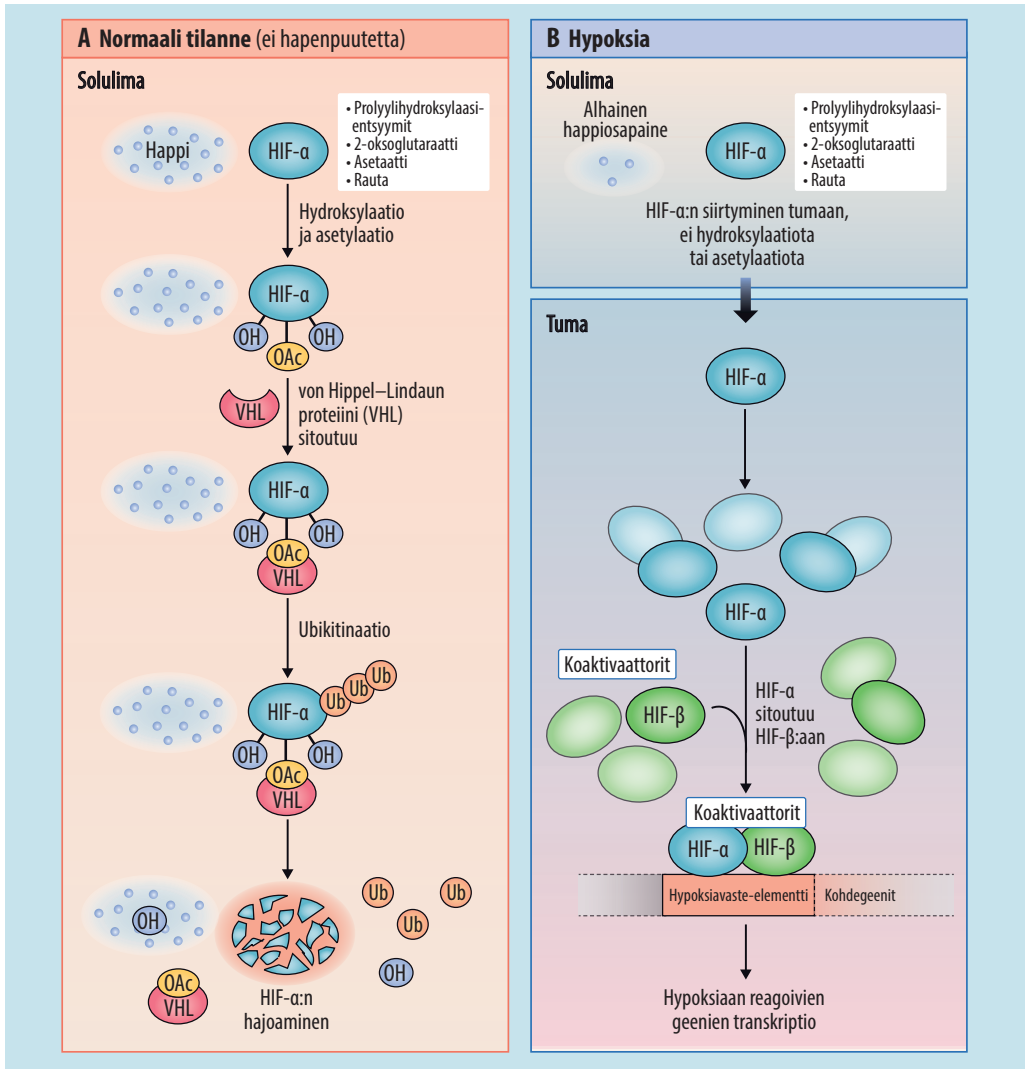
### Munuaisanemian syyt

Krooniseen munuaistautiin liittyvän anemian syyt ovat moninaiset (2,3,8). Tärkeimpiä syitä ovat erytropoietiinin (EPO) heikentynyt tuotanto ja raudanpuute (8). Munuaispotilaan tavallisimmat anemian syyt esitetään **TAULUKOSSA 1**.

**Hypoksiassa indusoituvien tekijöiden mekanismi.** Munuaisten interstitiumin peritubulaariset solut valmistavat punasolujen tuotantoa luuytimessä kiihdyttävää EPO:a. Sitä syntyy pie-

**TAULUKKO 1.** Tavallisimmat anemian syyt kroonisen munuaistaudin yhteydessä.

Erytropoietiinin puute (suhteessa anemiaan)
Raudanpuute
Veren menetykset
Lyhentynyt punasolujen elinikä
Tulehdus
Infektiot
Vaikea hyperparatyreoosi
Ravitsemukselliset syyt
Hematologinen perussairaus (esimerkiksi myelooma)



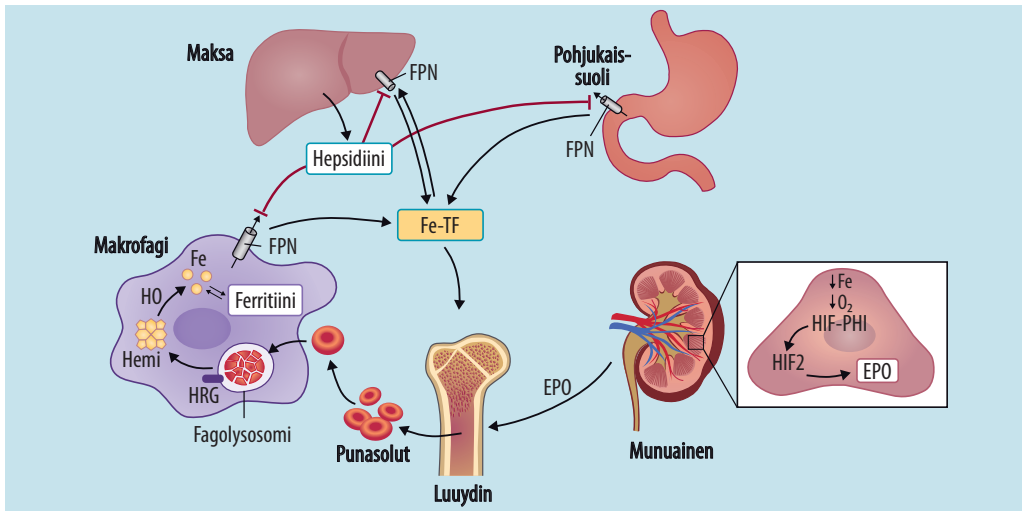
**KUVA 1.** Hypoksiassa induoituva tekijä alfa (HIF- $\alpha$ ) normaaleissa happiolosuhteissa ja hypoksiassa. **A.** Jos hapenpuutetta ei ole, prolyylihydroksylaasi (PH) -entsyymit hydroksyloivat HIF- $\alpha$ :n. Sen jälkeen HIF- $\alpha$ :aan sitoutuu von Hippel–Lindaun (VHL) proteiini ja tapahtuu ubikitinaatio, minkä jälkeen HIF- $\alpha$  hajotetaan. **B.** Hypoksemiassa HIF- $\alpha$  ei hajoa, vaan siirtyy tumaan, jossa se sitoutuu HIF- $\beta$ :aan. Tällöin muodostuu hypoksiassa aktivoitua hapentunnistuskonetti, joka edelleen käynnistää usean happivajeen korjaamiseen tähtäävän geenin luennan (9).

OH = hydroksyyliyhymä

niä määriä myös maksassa (8). Hypoksiassa induoituvat tekijät (hypoxia inducible factor, HIF) muodostavat tärkeimmän EPO:n tuotantoa säätelevän mekanismin (**KUVA 1**) (9). Mekanismin löytämisestä myönnettiin vuonna 2019 fysiologian tai lääketieteen Nobelin palkinto (10). Myös suomalaisia tutkijoita oli mukana palkintoon johdaneissa tutkimuksissa.

HIF koostuu kahdesta alayksiköstä, HIF- $\alpha$ :sta ja HIF- $\beta$ :sta (9). Hapenpuutteen eli hypoksian

vallitessa HIF- $\alpha$  siirtyy tumaan ja sitoutuu HIF- $\beta$ :aan, jolloin muodostuu HIF- $\alpha$ - $\beta$ -heterodimeeri, mikä edelleen käynnistää usean happivajeen korjaamiseen tähtäävän geenin luennan (9,11,12). Mekanismin tavoitteena on suojella soluja vaurioilta parantamalla hapen jakelua ja vähentämällä hapen kulutusta. HIF aktivoi EPO- ja EPO-reseptorigeenien toiminnan käynnistäen EPO:n tuotannon. Mekanismin aktivoitumisen seurauksena aktivoituu myös satoja muita gee-



**KUVA 2.** Hepsideinin, raudan ja erythropoietiinin rooli erythropoiesissa. Rautaa (Fe) siirtyy verenkiertoon retikuloendoteliaalijärjestelmästä (RES) ja ohutsuolen enterosyyteistä. Rauta sitoutuu plasmassa transferriniin (TF). Sen jälkeen se joko varastoituu ferritiininä maksaan ja pernaan tai kulkeutuu luuytimeen erythropoiesin hyödynnettäväksi. Maksan syntetisoima hepsidiini estää raudan imeytymistä suolesta ja vapautumista RES:stä verenkiertoon. Vaikutus kohdistuu raudan virtauskanavassa ferroportiiniin (FPN), jonka hajoamista hepsidiini indusoi. FPN:n tehtävänä on raudan kuljettaminen ulos soluista. Hepsideinin tuotantoa estävät raudanpuute ja kiihtynyt punasolumuodostus, ja sen tuotantoa taas lisäävät raudan kertyminen ja tulehdus. Erythropoiesin kiihtyessä erythropoietiini (EPO) indusoi punasolujen esiasteita tuottamaan erytroferonia, joka estää hepsidiinin synteesiä maksassa. Hypoksiassa indusoituvat tekijät (HIF) vaikuttavat säätelemällä EPO:n tuotantoa munuaisissa (13,36). HIF-PHI = hypoksiassa indusoituvan tekijän prolyylihydroksylaasin estäjä; HO = hemioksigenaasi; HRG = heminkuljettajaproteiini

nejä, kuten transferriniä, transferriniinireseptoria ja verisuonten endoteelin kasvutekijää (vascular endothelial growth factor, VEGF) koodaavat geenit (3,11,12).

Jos hapenpuutetta ei ole, HIF- $\alpha$  hajotetaan nopeasti eikä HIF- $\alpha$ - $\beta$ -dimeeriä pääse syntymään (9). Hajottamista varten prolyylihydroksylaasi (PH) -entsyymit ensin hydroksyloivat HIF- $\alpha$ :n. Hypoksiassa PH-entsyymien toiminta estyy, jolloin HIF- $\alpha$  stabiloituu ja siirtyy tumaan, ja HIF- $\alpha$ - $\beta$ -dimeeri syntyy (KUVA 1) (9). Munuaistaudin edetessä hapen jakelu munuaisiin häiriintyy ja munuaiset sopeutuvat kuluttamaan vähemmän happea. Vähentyneen hapentarjonnan ja -kulutuksen seurauksena munuaisissa säilyy ”pseudonormaali” happiosapaine ja PH-entsyymien toiminta jatkuu aktiivisena. Tällöin HIF- $\alpha$  hajoaa eikä EPO-geeni pääse aktivoitumaan (12). HIF-PH:n estäjät ovat uusia anemian hoitoon kehitettyjä lääkkeitä, jotka hyödyntävät kuvattua mekanismia. Ne estävät PH-entsyymin toiminnan käynnistämällä endogeenisen EPO:n tuotannon (11,12).

**Raudanpuute, krooninen tulehdus ja hepsidiini.** Raudanpuute voi olla absoluuttista, kun

verta vuotaa maha-suolikanavaan tai muualle tai kun hemodialyysipotilaat menettävät verta letkustoihin ja dialyysaattoriin tai rauta imeytyy huonosti (13,14). Munuaispotilailla on usein myös krooniseen tulehdukseen liittyvää toiminnallista raudanpuutetta (13). Tällöin rautaa on varastoituneena retikuloendoteliaalijärjestelmään, mutta sitä ei riittävästi pystytä hyödyntämään punasolumuodostuksessa.

Keskeisessä osassa toiminnallisessa raudanpuutteessa on maksan tuottama hepsidiinihormoni (13). Hepsideini estää raudan kuljetusta pohjukaissuolen enterosyyteistä ja makrofageista verenkiertoon (KUVA 2). Vaikutus kohdistuu raudan kuljetuskanavan ferroportiiniin, jonka hajoamista hepsidiini indusoi (15). Tällöin raudan määrä verenkierron vähenee. Infektioiden ja tulehduksen yhteydessä interleukiini 6 ja muut sytokiinit suurentavat hepsidiinipitoisuutta (13). Krooninen tulehdus on yleinen ilmiö munuaispotilailla, joiden hepsidiinipitoisuuksien onkin osoitettu suurentuneen (13). Munuaispotilaiden hepsidiinipitoisuus suurenee myös heikentyneen munuaispuhdistuman vuoksi.

Toiminnallinen raudanpuute voi johtua myös erythropoiesia stimuloivan lääkevalmisteen (ESA) aiheuttamasta kiihtyneestä erythropoiesista. Silloin rautaa ei saada varastoista riittävän nopeasti vilkkaan punasolumuodostuksen käyttöön. ESA-hoidon aikana tarvitaankin käytännössä aina myös rautaa.

## Munuaisanemian diagnoosi perustuu muiden anemian syiden poissulkuun

Munuaispotilaan anemia syntyy yleensä vähitellen, samaa tahtia eGFR:n hidastumisen kanssa (2,3). Nopea anemisoituminen eGFR-arvon pysyessä vakaana viittaa muuhun kuin munuaisperäiseen syyhyn. Anemiatutkimukset käynnistetään, kun miehen Hb-pitoisuus pienenee alle arvon 130 g/l ja naisen alle arvon 120 g/l (16–18). Tutkimuksilla pyritään sulkemaan pois muut kuin munuaisperäiset anemian syyt (TAULUKKO 2). Seerumin EPO-pitoisuuden määrittämisestä ei ole munuaisanemian diagnosoinnissa erityistä hyötyä. Munuaispotilailla on puutetta EPO:sta suhteessa anemian syvyyteen, mutta sen pitoisuudet seerumissa yleensä pienenevät vasta munuaisten vaikean vajaatoiminnan yhteydessä (2).

Jatkotutkimusten tarpeen ja hoidon suunnittelun kannalta on tärkeää pyrkiä arvioimaan, onko potilaalla absoluuttista tai toiminnallista raudanpuutetta. Absoluuttinen raudanpuutos viittaa veren menetykseen, ja sen syy tulee selvittää tavalliseen tapaan (19). Rautahoito yleensä suurentaa tehokkaasti Hb-pitoisuutta tässä tilanteessa. Predialyysivaiheessa (eGFR alle 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) absoluuttista raudanpuutetta voidaan pitää todennäköisenä, jos plasman transferrinin rautakylläisyys (TrFeSat) on alle 20 % ja ferritiinipitoisuus alle 100 µg/l (13). Vastaavasti hemodialyysipotilaan ferritiinipitoisuus alle 200 µg/l kuvastaa absoluuttista raudanpuutetta. Munuaispotilailla, joilla on raudanpuute, on siten suurempi plasman ferritiinipitoisuus kuin henkilöillä, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Ilmiö liittyy munuaispotilailla yleiseen tulehdukseen.

Toiminnallisessa raudanpuutteessa TrFeSat-arvo on alle 20 % mutta ferritiinipitoisuus yli

**TAULUKKO 2.** Tavallisimmat tutkimukset kroonista munuaistautia sairastavan potilaan anemian syiden selvittämiseksi.

Anamneesi ja status
Täydellinen verenkuv
Veren retikulosyyttimäärä
Plasman ferritiinipitoisuus
Plasman transferrinin rautakylläisyys
Seerumin B <sub>12</sub> -vitamiinin tai transkobalamiiniin sitoutuneen B <sub>12</sub> -vitamiinin pitoisuus
Seerumin folaattipitoisuus

100 µg/l. Myös tässä tilanteessa rautalääkitys saattaa suurentaa Hb-pitoisuutta. Koska hepsidiinillä on keskeinen osa munuaisanemian synnyssä, on pyritty selvittämään, voisiko seerumin hepsidiinipitoisuuden määrittäminen auttaa munuaispotilaan rautavarastojen arvioinnissa tai toiminnallisen raudanpuutteen diagnosoinnissa. Tutkimustiedon perusteella hepsidiinipitoisuuden määrittämisestä ei kuitenkaan näytä olevan erityistä hyötyä (13). Mikään laboratoriotutkimus tai niiden yhdistelmä ei siten varmuudella vahvista raudanpuutetta, joten käytännössä yleensä päädytään rautahoitokeiluun (19).

Kansainvälisistä munuaispotilaille ohjeita antavista suosituksista brittiläinen NICE suosittelee hypokromisten punasolujen osuuden selvittämistä tai retikulosyyttien Hb-pitoisuuden (RetHe) määrittämistä (17). Rautahoito suurentanee Hb-arvoa, jos hypokromisten punasolujen osuus ylittää 6 % tai RetHe-arvo on alle 29 pg (17). Retikulosyyttien Hb:n määrää voidaan käyttää myös hoitovasteen varhaiseen arviointiin: onnistuneen hoidon seurauksena RetHe-arvo suurenee nopeasti normaaliksi. Nämä testit eivät ole yleisessä käytössä Suomessa.

Anemian diagnosointivaiheen jälkeen Hb-, ferritiini- ja TrFeSat-arvoja seurataan säännöllisesti. Seurannan tiheys riippuu anemian syvyydestä, annetuista hoidoista ja munuaistaudin vaikeudesta (TAULUKKO 3) (16).

## Munuaisanemian hoito

Hoidon tärkein tavoite on anemiasta aiheutuvien oireiden vähentäminen (2,3). Hoidon kul-

**TAULUKKO 3.** Hemoglobiini- ja rauta-arvojen seuranta, kun anemia on todettu.

	Hemoglobiiniarvon seurantatiheys <sup>1</sup>		Plasman ferritiini- ja TrFeSat-arvojen seurantatiheys	
	Ei ESA-valmistetta	ESA-valmiste käytössä <sup>2</sup>	Ei ESA-valmistetta	ESA-valmiste käytössä <sup>2</sup>
Krooninen munuais-tauti, ei dialyysihoidossa	3 kk:n välein	3 kk:n välein	3–6 kk:n välein	3 kk:n välein
Hemodialyysihoidossa	1 kk:n välein	1 kk:n välein	1–3 kk:n välein	1–3 kk:n välein

ESA = erythropoiesis stimuloiva lääkehoito (erythropoiesis stimulating agent)

<sup>1</sup>Hemoglobiinipitoisuus tarkistetaan aina myös kliinisen tarpeen mukaan.

<sup>2</sup>ESA-hoidon aloituksen tai annosmuutoksen jälkeen hemoglobiinipitoisuus tarkistetaan 2–4 viikon kuluttua.

makiviä ovat rauta- ja ESA-hoito (3). Hoidon valinta riippuu anemian vaikeudesta ja siitä, onko raudanpuutetta vai ei. Munuaispotilaiden anemian hoitoon on hiljattain tullut myös täysin uudella mekanismilla vaikuttava lääkeaineryhmä, HIF-PH:n estäjät (11,12). Esitellen tässä katsauksessa vain aikuispotilaiden hoitolinjauksia.

**Rautahoito.** Anemian hoito aloitetaan yleensä rautavalmisteella (13). Tutkimuksissa on osoitettu, että laskimoon annettava rauta suurentaa sekä hemodialyysi- että predialyysivaiheen potilaiden Hb- ja ferritiiniarvoa tehokkaammin kuin suun kautta otettava rauta (20). Jos potilas ei ole dialyysihoidossa ja anemia on lievä, voidaan suun kautta annettavaa rautavalmistetta kokeilla (16–18). Jos Hb-arvo ei suurene 1–3 kuukauden hoitokokeilun aikana, kannattaa siirtyä laskimoon annettavaan valmisteeseen. ESA-valmistetta saaville rauta kannattaa aina antaa laskimoon (17). Hemodialyysipotilaille rauta annetaan yleensä hoidon yhteydessä dialyysikoneeseen esimerkiksi rautasakkarattina 50 mg kerran viikossa. Predialyysivaiheessa rauta kannattaa antaa laskimoon isompina kerta-annoksina, esimerkiksi 1 000 mg:n annoksena ferrikarbonsidikompleksia tai rauta(III)isomaltosidikompleksia. Munuaispotilaan anemiaa hoidettaessa raudan laskimoon antamiseen ei tutkimuksissa ole liittynyt suurentunutta infektioiden tai vakavien haittatapahtumien riskiä verrattuna suun kautta otettavaan rautahoitoon (21,22).

Rautahoidon on osoitettu suurentavan munuaispotilaan Hb-arvoa myös silloin, kun laboratoriotutkimusten perusteella ei todeta merkkejä raudanpuutteesta (13,23,24). KDIGO-suosituksen mukaisesti rautaa voidaan antaa,

jos plasman TrFeSat-arvo on alle 30 % ja ferritiinipitoisuus alle 500 µg/l (16). Tämän ”iron first” -lähestymistavan ilmeisenä hyötynä on, että sen avulla voidaan viivästyttää ESA-valmisteen aloitusta.

Tutkimusnäyttö rautahoidon hyödyistä niin sanottujen kovien päätetapahtumien osalta on vähäistä. Sellaista kuitenkin saatiin PIVOTAL-tutkimuksesta (21). Tutkimukseen osallistui yli 2 000 hemodialyysipotilasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko proaktiivisesti 400 mg rautasakkarattia kerran kuukaudessa (jos ferritiinipitoisuus oli alle 700 µg/l ja TrFeSat-arvo enintään 40 %) tai reaktiivisesti pienempää annosta rautasakkarattia, kun ferritiinipitoisuus pieneni alle arvon 200 µg/l tai TrFeSat-arvo alle 20 %:iin. Proaktiivisesti annettu suurempiannoksinen rauta vähensi ESA:n tarvetta ja pienensi ensisijaisen yhdistelmäpätetapahtuman (kuolema, kuolemaan johtamaton sydäninfarkti tai aivohalvaus ja sairaalahoitoon joutuminen sydämen vajaatoiminnan vuoksi) riskiä verrattuna pieniannoksinen, vain tarpeen mukaan annettuun rautahoitoon (21).

**ESA-hoito.** ESA-valmiste aloitetaan erikoissairaanhoidossa munuaispotilaalle yleensä, kun Hb-pitoisuus pienenee alle arvon 100 g/l ja rautavarastot on ensin täytetty (TrFeSat-arvo yli 20 % ja ferritiinipitoisuus yli 200 µg/l) (16,18). Jos potilaan toimintakyky on muiden sairauksien vuoksi vaatimaton, ei ESA-hoidolla välttämättä ole saavutettavissa elämänlaatuun merkittävää parannusta, vaikka Hb-arvo olisi 90–100 g/l. Hoitoa voidaan kuitenkin harkita, jos sen avulla voidaan välttää toistuvia sairaalahoitojaksoja ja verensiirtoja eikä suoneen annettava rautahoito yksinään riitä. Lyhytvaikutteiset ESA-valmisteet, epoetiinit alfa, beeta

ja zeeta, annetaan hoidon ylläpitovaiheessa noin viikon välein, kun taas pitkävaikutteisempi darbepoetiini annetaan 1–4 viikon välein ja metoksipolyetyleeniglykoliepoetiini beeta noin neljän viikon välein.

Vuosina 1998–2009 tehtiin laajoja kliinisiä lääketutkimuksia, joissa pyrittiin selvittämään, voidaanko kroonista munuaistautia sairastavien potilaiden sydän- ja verisuonitapahtumien tai kuolemanriskiä pienentää, kun Hb-pitoisuus suurennetaan ESA-valmisteita käyttämällä normaaliksi (yli 130 g/l) (25–28). Tutkimuksissa kuitenkin havaittiin, että vakavien haittatapahtumien riski lisääntyi normaaleja Hb-arvoja tavoiteltaessa. Ei ole kuitenkaan osoitettu, että suurentunut vaaratapahtumien riski liittyy nimenomaan suureen Hb-arvoon, vaan on mahdollista, että riskin suureneminen johtui suurista ESA-annoksista, joita jouduttiin käyttämään tavoitteeseen pääsemiseksi.

Eurooppalaisten suositusten mukainen Hb-tavoite ESA-hoidon aikana on 100–120 g/l (17,18). Tavoitealue on kapea, joten Hb-pitoisuutta joudutaan seuraamaan melko tiheästi (TAULUKKO 3). ESA-hoidon aikana seurataan myös rauta-arvoja säännöllisesti, ja annetaan rautaa, kun TrFeSat-arvo pienenee alle 20 %:iin tai ferritiinipitoisuus pienenee alle arvon 200 µg/l. ESA-hoidon aikana rauta annetaan yleensä aina suoneen (17).

**HIF-PH:n estäjät** ovat uusia anemian hoitoon kehitettyjä valmisteita. Valmisteet estävät PH-entsyymien toimintaa, mikä johtaa endogeenisen EPO-tuotannon käynnistymiseen (11,12). Roksadustaatin, daprodustaatin, vadadustaatin, molidustaatin, enarodustaatin ja desidustaatin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu useissa kliinisissä lääketutkimuksissa (11,29). Suomessakin jo myynnissä olevan roksadustaatin on osoitettu suurentavan ja pitävän yllä sekä dialyysi- että predialyysivaiheen potilaiden Hb-pitoisuutta samantarvoisesti ESA-valmisteiden kanssa (30,31). Myös muiden HIF-PH:n estäjien teho on osoitettu vastaavaksi (29,32,33).

Roksadustaatin ja daprodustaatin turvallisuutta on arvioitu sydän- ja verisuonitautitapahtumien yhdistelmämuuttuja MACE:n (major adverse cardiovascular event; mistä tahansa syystä johtuva kuolema, sydäninfarkti

## Ydinasiat

- ▶ Krooniseen munuaistautiin liittyvä anemia yleistyy ja syvenee glomerulusten suodatusnopeuden hidastuessa.
- ▶ Tärkeimmät munuaisanemian syyt ovat erytropoietiinin ja raudanpuute.
- ▶ Munuaisanemiaa hoidetaan raudalla ja luuytimen punasolumuodostusta lisäävillä valmisteilla.
- ▶ Laskimonsisäinen rauta suurentaa munuaispotilaan hemoglobiini- ja ferritiinipitoisuuksia tehokkaammin kuin suun kautta annettava rautavalmiste.
- ▶ Hoidon tavoitteina ovat anemiasta aiheutuvien oireiden vähentäminen ja punasolusiirtojen välttäminen.

tai aivohaveri) ilmaantumisella, jolloin odotusarvona on ollut HIF-PH:n estäjien vertailukelpoisuus ESA-valmisteiden kanssa (”non-inferiority”) (30,32–34). Roksadustaatin ja daprodustaatin sydän- ja verisuoniturvallisuus osoittautui ESA-valmisteiden kaltaiseksi.

Valmisteet annetaan suun kautta, mitä voidaan pitää etuna ihon alle annettaviin ESA-valmisteisiin verrattuna. HIF-PH:n estäjät aktivoivat useita raudankuljetukseen liittyviä geenejä, ja valmisteiden onkin todettu suurentavan transferrinipitoisuutta (35). Lisäksi ne pienentävät hepsidiinipitoisuutta. On saatu viitteitä siitä, että laskimoon annettavan raudan tarve saattaa vähentyä HIF-PH:n estäjiä käytettäessä (29,31). Mielenkiintoista on, että valmisteet saattavat suurentaa Hb-pitoisuutta myös, kun potilaan ESA-hoitoaste on tulehduksen takia huono (11).

HIF-PH:n estäjät aktivoivat EPO-geenin lisäksi satoja muita geenejä. Onkin esitetty huolta, liittyykö lääkkeiden pitkäaikaiskäyttöön suurentunutta riskiä esimerkiksi diabeettisen retinopatian vaikeutumiseen, angiogeneesin lisääntymiseen (vaikutus VEGF-geenin aktivaation kautta) ja infektioiden tai syöpätautien ilmaantumiseen (29,36).

## Lopuksi

Väestön ikääntyessä kroonisen munuaistaudin ja samalla munuaisanemian esiintyvyys Suomessa lisääntyy. Munuaisanemian diagnosointi on ”poissulkudiagnostiikkaa” ja tapahtuu yleensä perusterveydenhuollossa. Hoito kannattaa aloittaa, jos anemia aiheuttaa potilaalle oireita.

### SATU MÄKELÄ, dosentti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri, nefrologian ylilääkäri

Tampereen yliopistollinen sairaala, sisätautien vastuualue, Munuaiskeskus

### VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

### KIRJALLISUUTTA

- Brück K, Stel VS, Gambaro G, ym. CKD prevalence varies across the European general population. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2135–47.
- Fishbane S, Spinowitz B. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: core curriculum 2018. *Am J Kidney Dis* 2018;71:423–35.
- Portolés J, Martín L, Broseta JJ, ym. Anemia in chronic kidney disease: from pathophysiology and current treatments, to future agents. *Front Med* 2021;8:642296.
- Portolés J, Gorritz JL, Rubio E, ym. The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2013;14:2.
- Evans M, Bower H, Cockburn E, ym. Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. *Clin Kidney J* 2020;13:821–7.
- Suomen munuaistautirekisteri vuosiraportti 2020. Helsinki: Suomen munuaistautirekisteri 2022. [www.muma.fi/files/5604/Suomen\\_munuaistautirekisteri\\_vuosiraportti\\_2020.pdf](http://www.muma.fi/files/5604/Suomen_munuaistautirekisteri_vuosiraportti_2020.pdf).
- El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, ym. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int* 2005;67:1483–8.
- Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1631–4.
- West JB. Physiological effects of chronic hypoxia. *N Engl J Med* 2017;376:1965–71.
- Jaakkola P, Myllyharju J, Karppinen P, ym. Nobelin palkinto 2019 solujen hapen-tunnistusmekanismien löytäjille. *Duodecim* 2019;135:2195–7.
- Haase VH. Hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitors in the treatment of anemia of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2021;11:8–25.
- Locatelli F, Fishbane S, Block GA, ym. Targeting hypoxia-inducible factors for the treatment of anemia in chronic kidney disease patients. *Am J Nephrol* 2017;45:187–99.
- Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, ym. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, di-

- agnosis, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:456–68.
- Mäkelä S, Saha H. Raudanpuute kroonissa munuaistaudissa. *Suom Lääkäril* 2016;71:2265–8.
  - Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, ym. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090–3.
  - Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:279–335.
  - Chronic kidney disease: assessment and management. NICE Guideline 2021 [päivitetty 24.11.2021]. [www.nice.org.uk/guidance/ng203](http://www.nice.org.uk/guidance/ng203).
  - Locatelli F, Bárányi P, Covic A, ym. Kidney disease: improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1346–59.
  - Sinisalo M, Collin P. Raudanpuuteanemian syyt ja diagnostiikka. *Suom Lääkäril* 2016;71:2251–4.
  - Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, ym. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;68:677–90.
  - Macdougall IC, White SD, Anker ym. Intravenous iron in patients undergoing maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2019;380:447–58.
  - Avni T, Bieber A, Grossman A, ym. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2015;90:12–23.
  - Bazeley JW, Wish JB. Recent and emerging therapies for iron deficiency in anemia of CKD: a review. *Am J Kidney Dis* 2022;79:868–76.
  - Gutiérrez OM. Treatment of iron deficiency anemia in CKD and end-stage kidney disease. *Kidney Int Rep* 2021;6:2261–9.
  - Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, ym. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006;355:2071–84.
  - Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, ym. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes

and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019–32.

Ensisijainen lääke on rauta. ESA-valmisteiden aloitus harkitaan erikoissairaanhoidossa, kun Hb-pitoisuus pienenee alle arvon 100 g/l ja rautavarastot on ensin täytetty. Uusien HIF-PH:n estäjien asema munuaisanemian hoidossa on vielä vakiintumaton, ja tutkimusnäyttöä valmisteiden pitkäaikaiskäytön hyödyistä ja turvallisuudesta odotetaan lisää. ■

### SIDONNAISUUDET

Satu Mäkelä: Koulutustoiminta (Astellas Pharma, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer, Fresenius Medical Care, Sandoz, Sanofi, Vifor Pharma), muut sidonnaisuudet (Calliditas Therapeutics AB)

- Singh AK, Szczec L, Tang KL, ym. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006;355:2085–98.
- Besarab A, Bolton WK, Browne JK, ym. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584–90.
- Macdougall IC. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase enzyme inhibitors: ready for primetime? *Curr Opin Nephrol Hypertension* 2022;31:399–405.
- Barratt J, Sulowicz W, Schömig M, ym. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat in dialysis-dependent chronic kidney disease: pooled analysis of four phase 3 studies. *Adv Ther* 2021;38:5345–60.
- Barratt J, Andric B, Tataradze A, ym. Roxadustat for the treatment of anaemia in chronic kidney disease patients not on dialysis: a phase 3, randomized, open-label, active-controlled study (DOLOMITES). *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:1616–28.
- Singh AK, Carroll K, Perkovic V, ym. Daprodustat for the treatment of anemia in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2021;385:2325–35.
- Singh AK, Carroll K, McMurray JVV, ym. Daprodustat for the treatment of anemia in patients not undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2021;385:2313–24.
- Provenzano R, Szczec L, Leong R, ym. Efficacy and cardiovascular safety of roxadustat for treatment of anemia in patients with non-dialysis-dependent CKD: pooled results of three randomized clinical trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16:1190–200.
- Li J, Xie QH, You L, ym. Effects of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors on iron regulation in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anemia: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res* 2021;163:105256.
- Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, ym. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int* 2021;99:1280–95.