

Daniel Gordin

Vihdoin uusia lääkkeitä kroonisen munuaistaudin hoitoon

Kroonista munuaistautia sairastaa noin 700 miljoonaa ihmistä (1). Taudin kriteereinä ovat glomerulusten suodatusnopeus (GFR) alle 60 ml/min/1,73 m² tai albuminuria. Tauti lisää voimakkaasti sydän- ja verisuonisairastavuutta ja -kuolleisuutta.

Lähes kaksikymmentä vuotta sitten julkaisussa rekisteritutkimuksessa vaikeaa kroonista munuaistautia sairastavan (luokka 4, laskennallinen GFR eli eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²) henkilön ennen aikaisen kuoleman riski oli peräti yksitoistakertainen ja sairaalahoitoon joutumisen riski 87-kertainen verrattuna sellaiseen henkilöön, jonka munuaiset toimivat normaalisti (2). Kroonisen munuaistaudin yleisin syy on tyypin 2 diabetes. Vaikka reniini-angiotensiinijärjestelmän (RAA-järjestelmä) estäjät (ACE:n estäjät tai ATR:n salpaajat) paransivatkin tämän potilasryhmän ennustetta käänteentekeviissä tutkimuksissa kaksi vuosikymmentä sitten, se oli edelleen erittäin huono, ja jäännösriskin on kipeästi kaivattu uusia hoitomahdollisuuksia (3,4).

Elintapa- ja lääkehoidon yhdistelmä on kroonisen munuaistaudin kokonaisvaltaisen hoidon perusta. Vaikka liiallisen suolan välttäminen, ravinnon laadun parantaminen, painon maltillinen vähentäminen, liikunnan lisääminen ja tupakoinnin lopettaminen ovat kokonaisterveyden kannalta oleellisia, on munuaissairauksien ehkäisystä elintapahoidon avulla varsin niukasti tutkittua tietoa (5,6). Suolan käytön vähentäminen tavoitteeseen (alle 5 g/vrk) laskee verenpainetta, vähentää albuminuriaa ja tehostaa verenpainelääkkeiden, etenkin RAA-järjestel-

män estäjien tehoa (7). Fosforinsaantia vähentävästä proteiinin rajoittamisesta on keskusteltu pitkään. Näyttö sen rajaamisen hyödyistä on heikkoa, mutta munuaissairauden yhteydessä suositellaan maltillista proteiininsaantia (0,8 g proteiinia/kg/vrk).

Ylipaino on yleistä diabeteksen kroonista munuaistautia sairastavilla. Yhdysvaltalainen Look AHEAD -tutkimus osoitti, että diabetespotilaiden monitekijäinen elintapahoito hidastaa taudin etenemistä, vaikka näyttöä

kuolleisuuden vähentymisestä ei tullutkaan esiin (8). Painon vähentämisen suotuisaa vaikutusta tukee tutkimusnäyttö lihavuusleikkauksen krooniselta munuaistaudilta suojaavasta vaikutuksesta niin diabetesta sairastavien kuin terveidenkin henkilöiden osalta (9).

Diabetespotilaiden kroonisen munuaistaudin lääkehoito on mullistunut viime vuosien aikana. Mainittujen RAA-järjestelmän estäjien jälkeen valikoimaan ei vuosiin tullut ainuttakaan uutta lääkettä, mutta nyt niitä on useita. Verenpaineen hoidon tavoitteena on saavuttaa taso alle 130/80 mmHg (kotimittauksien taso alle 125/80 mmHg). Tämän saavuttamiseksi RAA-järjestelmän estäjiin, kalسيومkanavan salpaajiin ja diureetteihin perustuvaa yhdistelmähoitoa tulee lisätä (10).

Moni yllättyi tutkimuksista, jotka osoittivat glukosuriaa aiheuttavien natriumin- ja glukosinkuljettajaproteiinin 2 (SGLT2) estäjien olevan tehokkaita suojaamaan diabeteksen munuaistaudilta, kun potilaille oli jo kehittynyt sydän- ja verisuonitauteja (11). Löydös toistettiin useilla saman lääkeryhmän molekyyleillä, kyseessä oli siis luokkavaikutus.

Elintapa- ja lääkehoidon yhdistelmä on kroonisen munuaistaudin kokonaisvaltaisen hoidon perusta

Seuraava yllätys koettiin, kun diabeteslääke hidasti diabetesta sairastamattomien potilaiden, joille oli kehittynyt albuminuria, munuais-ten vajaatoiminnan etenemistä tai myöhästytti heidän kuolemaansa yli 40 %:lla tai seitsemälä vuodella (12,13). Viimeisimmässä EMPA-KIDNEY-tutkimuksessa tästä hyötyivät myös munuaisten kroonista vajaatoimintaa sairastavat potilaat, joilla ei ollut albuminuriaa (14). Lääkkeiden mekanismeja tutkitaan vilkkaasti, mutta on ilmeistä, että niillä on edullisia hemodynaamisia ja metabolisia vaikutuksia.

Inkretiinimeeteillä on erittäin suotuisa vaikutus verengluukoosiin ja painoon. Näiden tiedetään vähentävän diabeteksen munuaistaudin pahenemista. Varsinaista munuaistutkimusta lääkeryhmän osalta ei ole, mutta tutkimusten ennalta määritetyissä analyyseissa munuais-hyöty on näytetty (15). Inkretiinimeettien tarkkaa vaikutusmekanismia munuaisissa ei tiedetä, mutta todennäköisesti painon vähentäminen sekä tulehduksen ja insuliiniresistenssin väheneminen parantavat taudin ennustetta. Uusimpana markkinoille on tulossa kahteen inkretiiniin (GIP/GLP1-analogi tai ”twincretin”) vaikuttava lääke, jonka on alustavissa tutkimuksissa todettu vähentävän kroonisen munuaistaudin etenemistä (16).

Kolmatta käytössä olevaa RAA-järjestelmän estäjää, spironolaktonia, käytetään sydämen vajaatoiminnan ja hoitoresistentin kohonneen verenpaineen hoidossa. Sen käyttöä ovat rajoittaneet lähinnä hormonaaliset haittavaikutukset, erityisesti miesten osalta. Pitkällisen tutkimuksen tuloksena markkinoille ovat tulleet ei-steroidaaliset mineralokortikoidireseptorin antagonistit (MRA). Lähes 6 000 tyypin 2 diabeetikkoa käsittävässä tutkimuksessa todettiin

tähän lääkeryhmään kuuluvan finerenonin merkittävä munuaishyöty ilman mainittuja haittoja, kun potilailla oli diabeteksen munuaistaudin lisäksi albuminuria (17).

Statiinit kuuluvat diabeteksen munuaistaudin hoitoon, vaikka yksiselitteinen näyttö hyödyistä puuttuu (18). Tyypin 9 prooteiinikonvertaasi-subtilisiini-keksiinin (PCSK9) estäjät pienentävät statiinia käyttävien valtimotautipotilaiden sydän- ja verisuonitautiriskiä. Ne ovat lupaavia myös munaispotilaiden hoidossa, sillä ne vähentävät vaikeaa vajaatoimintaa sairastavien sydän- ja verisuonitapahtumia (19).

Mitä tulevaisuus tuo tullessaan? Suuret ai-neistot, kuten kotimaiset tutkimukset FinnDiane (www.finndiane.fi) ja FinnGen (www.finnngen.fi), voivat mahdollistaa diabeteksen munuaistautiin liittyvien harvinaisten tekijöiden löytämisen. Toiset ovat kääntäneet katseensa riskitekijöistä suojaaviin tekijöihin löytääkseen mahdollisia molekyylejä lääkekehitykseen (20). Maailmalla on perustettu kudospankkeja, joiden avulla munuaiskudosta tutkitaan jatkuvasti kehittyvin nykyaikaisin menetelmin. Menetelmät ovat hyvin todennäköisesti avainasemassa uusien lääkemolekyylien etsinnässä. Toisaalta SGLT2:n estäjät löydettiin alkujaan omenapuun kaarnasta. Nykyaikaisten menetelmien avulla ymmärrys munuaistautien patofysiologiasta paranee ja on omiaan edistämään uusien lääkkeiden kehittämistä.

Mikäli edellä mainittu rekisteritutkimus toistettaisiin, olisivat riskikertoimet kovin erilaisia. Vielä on kuitenkin parantamisen varaa hoitojen toteuttamisessa. Munuaispotilaiden elinajan odote pitenee uusien hoitojen myötä todennäköisesti entisestään. Vihdoin käsissämme on uusia munuaislääkkeitä. ■



DANIEL GORDIN, dosentti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS, Vatsakeskus, nefrologia
Lääketieteellinen tutkimuslaitos
Minerva, Biomedicum 2, Helsinki

SIDONNAISUUDET

Daniel Gordin: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Fresenius, GE Healthcare, Novo Nordisk), luottamustoimet (Suomen verenpaineyhdistyksen hallituksen jäsen), hankkeet (Käypä hoito -työryhmän jäsen)

KIRJALLISUUTTA

1. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, ym. Chronic kidney disease. *Lancet* 2017; 389:1238–52.
2. Go AS, Chertow GM, Fan DD, ym. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–305.
3. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, ym. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456–62.
4. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, ym. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–9.
5. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional management of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2017;377:1765–76.
6. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, ym. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022;102:1–127.
7. Suckling RJ, Feng HJ, MacGregor A. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010. DOI:10.1002/14651858.CD006763.
8. Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:801–9.
9. Shulman A, Peltonen M, Sjöström CD, ym. Incidence of end-stage renal disease following bariatric surgery in the Swedish Obese Subjects Study. *Int J Obes* 2018;42:964–73.
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, ym. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. *J Hypertens* 2018;36:2284–309.
11. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, ym. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–306.
12. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, ym. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–46.
13. Vart P, Vaduganathan M, Jongs N, ym. Estimated lifetime benefit of combined RAAS and SGLT2 inhibitor therapy in patients with albuminuric CKD without diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022; 17:1754–62.
14. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, ym. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*, julkaistu verkossa 4.11.2022. DOI:10.1056/NEJ-Moa2204233.
15. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, ym. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:839–48.
16. Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, ym. Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:774–85.
17. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, ym. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–29.
18. Gordin D, Bjornstad P, van Raalte D. Lipids in CKD – what do we actually know? *Atherosclerosis* 2022;350:97–9.
19. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, ym. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:2961–70.
20. Gordin D, Shah H, Shinjo T, ym. Characterization of glycolytic enzymes and pyruvate kinase M2 in type 1 and 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2019; 42:1263–73.