

Louise Aaltonen, Kaj Metsärinne ja Satu Keronen

Luustotauti ja murtumat munuaisten vajaatoiminnassa

Munuaisten kroonista vajaatoimintaa sairastavien murtumariski on normaaliväestöön verrattuna moninkertainen. Murtumien erityispiirteitä tässä potilasryhmässä ovat niiden normaalia varhaisempi ilmaantuminen ja sukupuolieron puuttuminen. Lähes kaikille vähintään munuaisten keskivaikeaa kroonista vajaatoimintaa sairastaville potilaille kehittyy mineraaliaineenvaihdunnan muutoksia, jotka johtavat sekä luun laadun että lujuuden heikentymiseen (renaalinen osteodystrofia). Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla yleisesti esiintyvät osteoporoosin tavanomaiset riskitekijät, liittännäissairaudet ja monilääkitys lisäävät myös murtumariskiä. Renaalisen osteodystrofian hoito on ensisijaista, mutta murtumariskiä voidaan ehkäistä myös lääkkeettömin keinoin. Osteoporoosilääkkeiden soveltuvuus harkitaan yksilöllisesti luun aineenvaihdunnan häiriön ja murtumariskin perusteella.

Tavanomaiset osteoporoosin riskitekijät, kuten iäkkäys, hypogonadismi, vähäinen fyysinen aktiivisuus, aliravitsemus ja tupakointi ovat yleisiä munuaisten kroonista vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Normaaliväestöstä poiketen munuaisten vajaatoiminta lisää myös alle 65-vuotiaiden murtumariskiä, eikä murtumien esiintyvyydessä ole sukupuolieroja (1). Myös uremiaan liittyvät riskitekijät, lisäsairaudet ja monilääkitys heikentävät luustoa (2). Murtumariski suurenee munuaisten vajaatoiminnan vaikeutuessa: 4–5D-vaiheen krooninen munuaistauti (CKD, chronic kidney disease) (TAULUKKO 1) lisää murtumariskiä 4–6-kertaiseksi ja lonkkamurtumien määrän jopa kahdeksankertaiseksi normaaliväestöön

verrattuna (1,3–6). Murtumat johtavat sairaalahoidon tarpeeseen ja lisäävät kuolleisuutta noin kaksinkertaisesti normaaliväestöön verrattuna (7). Munuaispotilaan murtumarisktiin vaikuttavia tekijöitä esitetään **KUVASSA 1**.

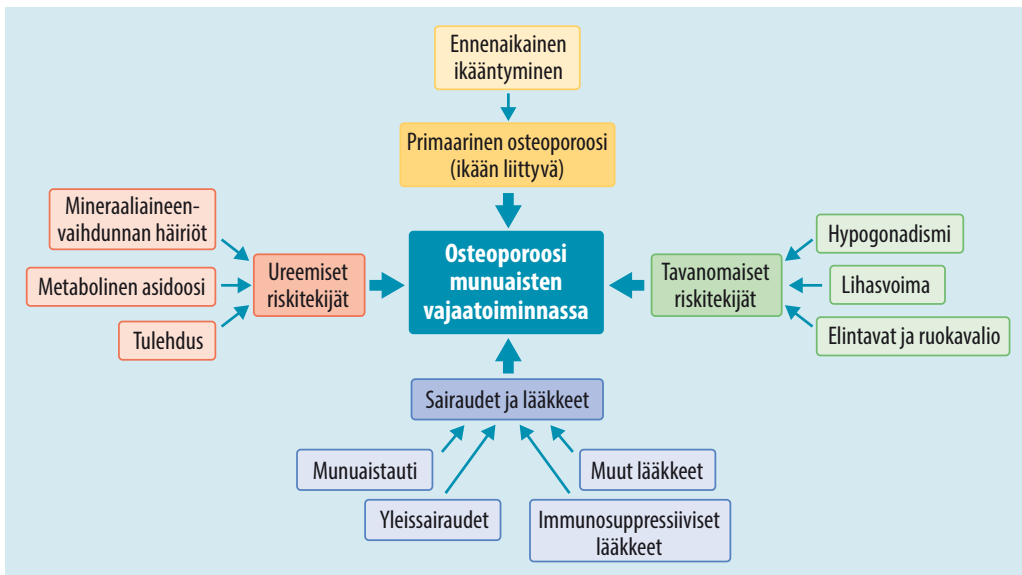
Munuaispotilaan murtumarisktiin vaikuttavat tekijät

Mineraali- ja luuaineenvaihdunnan häiriö ja reaalinen osteodystrofia. Liki kaikille munuaisten etenevää vajaatoimintaa sairastaville alkaa kehittyä CKD 3 -vaiheesta alkaen mineraali- ja luuaineenvaihdunnan muutoksia (chronic kidney disease-mineral and bone disorder, CKD-MBD), jotka ilmenevät veren

TAULUKKO 1. Laboratoriarvotavoitteet munuaisten kroonisessa vajaatoiminnassa.

Munuaisten vajaatoiminnan vaihe	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	P-Ca-Ion (mmol/l)	P-Pi (mmol/l)	P-PTH (ng/l)	S-D ₃ -25-OH (nmol/l)
CKD-3 (keskivaikea)	30–59	Normaali viitealue	Pyritään kohti viitealuetta	Optimaalinen pitoisuus ei tiedossa	> 50
CKD-4 (vaikea)	15–29				
CKD-5 (erittäin vaikea)	< 15				
CKD-5D (dialyysi)	Dialyysi	Normaali viitealue	Pyritään kohti viitealuetta	2–9 x viitearvon yläraja	> 50

CKD = krooninen munuaistauti; eGFR = glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus; P-Ca-Ion = plasman ionisoituneen kalsiumin pitoisuus; P-Pi = plasman fosfaattipitoisuus; P-PTH = plasman lisäkilpirauhashormonipitoisuus; S-D₃-25-OH = seerumin 25-OH-D₃-vitamiinipitoisuus



KUVA 1. Munuaispotilaan murtumariskiiin vaikuttavat tekijät (2).

biokemiallisina poikkeavuuksina, luustomuutoksina sekä verisuonten, sydänlääpien ja pehmytkudosten kalkkiutumisenä. Luun muodostumisen, sen määrän ja mineralisaation häiriöt sekä mikroarkkitehtuurin muutokset lisäävät näiden potilaiden murtumariskiä ja kytkeytyvät normaaliaväestöön verrattuna varhaisemmin ilmaantuviin sydän- ja verisuonitauteihin sekä lisääntyneeseen kuolleisuuteen (1,7,8).

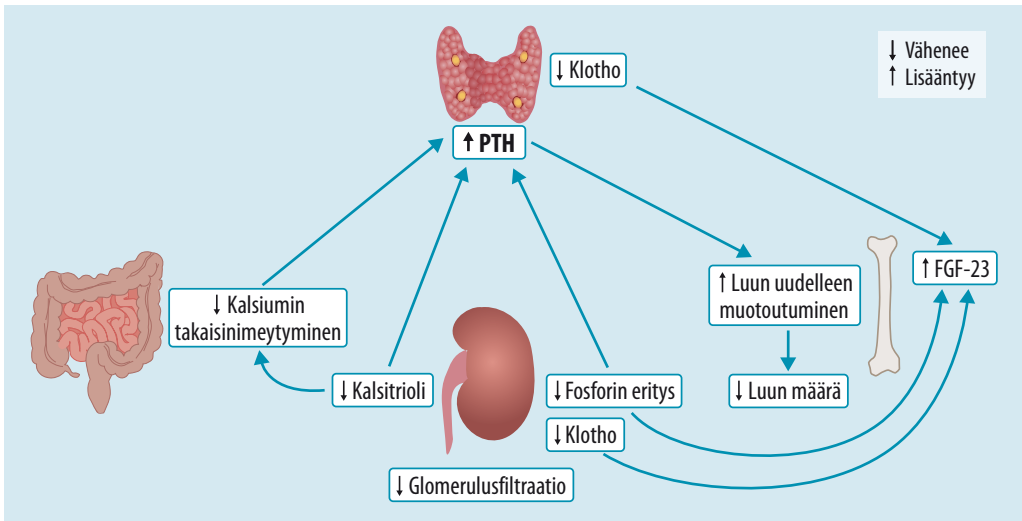
Nykykäsitys CKD-MBD:n tautimekanismista esitetään KUVASSA 2 (9). Erilaisten kompensoitumekanismien vuoksi hyperparatyreoosi, hyperfosfatemia ja hypokalsemia ilmenevät yleensä vasta CKD 4 -vaiheen munuaisten vajaatoiminnassa. Hyperparatyreoosi johtaa hoitamattomana lisäkilpirauhasten liikakasvuun ja myöhemmin palautumattomaan lisäkilpirauhaskyhmyn. Näiden vaikutusten lisäksi fibroblastikasvutekijä 23 (FGF23) -hormonin tiedetään lisäävän sydänlihaksen liikakasvua, joka altistaa sydämen kongestiiviselle vajaatoiminnalle (8,10). FGF23-koreseptori klothon puutos on yhdistetty munuaispotilaiden verisuonten kalkkiutumiseen (10).

Lisäkilpirauhashormoni (PTH) säätelee luun muodostumista ja hajoamista (resorptio), jotka normaalisti ovat tasapainossa. Jatkuvassa hyperparatyreoosissa resorptio on kiihtynyt (high turnover), mikä johtaa eritoten kortikaalisen luuntiheyden pienenemiseen. Useimmi-

ten lääkityksiin kytkeytyvä hidastunut PTH:n erityys puolestaan vähentää luun muodostumista (low turnover) (KUVA 3). PTH:n erityksen ja mineraaliaineenvaihdon muutokset johtavat luun laadun ja lujuuden heikentymiseen, jota kutsutaan renaaliseksi osteodystrofiaksi. Hyperparatyreoosin asteen yhteys murtumariskiiin on munuaisten lievässä ja keskivaikeassa vajaatoiminnassa lineaarinen, eli murtumariski korreloi plasman suurenevaan PTH-pitoisuuteen, kun taas loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnassa se on U:n muotoinen eli murtumariski korreloi sekä pieneen että suureen PTH-pitoisuuteen (11,12).

Uremiaan liittyvät riskitekijät. Uremiaan liittyvä metabolinen asidoosi yhdistyy sarkopeniaan ja luun haurauteen, mutta tutkimusnäyttö sen yhteydestä munuaispotilaiden murtumiiin puuttuu (13). Myös munuaisten vajaatoimintapotilailla yleinen lievä tulehdus lisää luun haurautta (14).

Krooniset sairaudet ja lääkitys. Diabetesta sairastavien riski saada mineraaliaineenvaihdon häiriö ja murtumia on suurempi kuin diabetesta sairastamattomien (15). Lisäksi moniin tulehduksellisiin tauteihin, kuten nivelreumaan, liittyy suurentunut murtumariski. Tutkimusten mukaan tulehduksellisten tautien hyvä hoitotasapaino saattaa ylläpitää myös luun terveyttä (16).



KUVA 2. Munuaisten kroonisessa vajaatoiminnassa munuaisten kyky erittää ravinnon fosfaattia virtsaan heikenee (9). Myös aktiivisen D-vitamiinin (kalsitriolin) tuotanto vähenee, mikä vähentää kalsiumin takaisinimeytymistä suolistosta. Elimistön fosforikuorman lisääntyminen aktivoi luusolujen erittämän fosfatuurisen fibroblastikasvutekijä 23:n (FGF23) eritystä ja vähentää sen koreseptorin klothon määrää. FGF23:n liikaeritys ylläpitää normaalia plasman fosfaattipitoisuutta mutta vähentää kalsitriolin tuotantoa entisestään. Normokalsemian ylläpitämiseksi kaikki edellä mainitut muutokset ja CKD 4 -vaiheessa ilmenevä hyperfosfatemia lisäävät lisäksi kilpirauhashormonin (PTH) eritystä, mikä korjaa hypokalsemiaa vapauttamalla kalsiumia luustosta ja lisäämällä kalsiumin takaisinimeytymistä munuaistiehyissä. Munuaisten vaikean vajaatoiminnan yhteydessä luusolujen vaste PTH:n eritykseen on vähentynyt, mikä osaltaan kiihdyttää PTH:n eritystä. Jatkuva hyperparatyreoosi johtaa kiihtyneeseen osteoklastien toimintaan, joka aiheuttaa luun resorptiota (9).

Glukokortikoidihoito vähentää luun muodostumista estämällä luuta muodostavien solujen aktiivisuutta. Jo prednisoloniannoksen ylittäessä 5 mg vuorokaudessa murtumariski lisääntyy (17). Protonipumpun estäjien käyttöön liittyy osteoporoosi. Niiden sekä hepariinin ja K-vitamiiniantagonistien käyttöön on yhdistetty suurentunut, joskin taustamekanismiltaan epäselvä murtumariski (18).

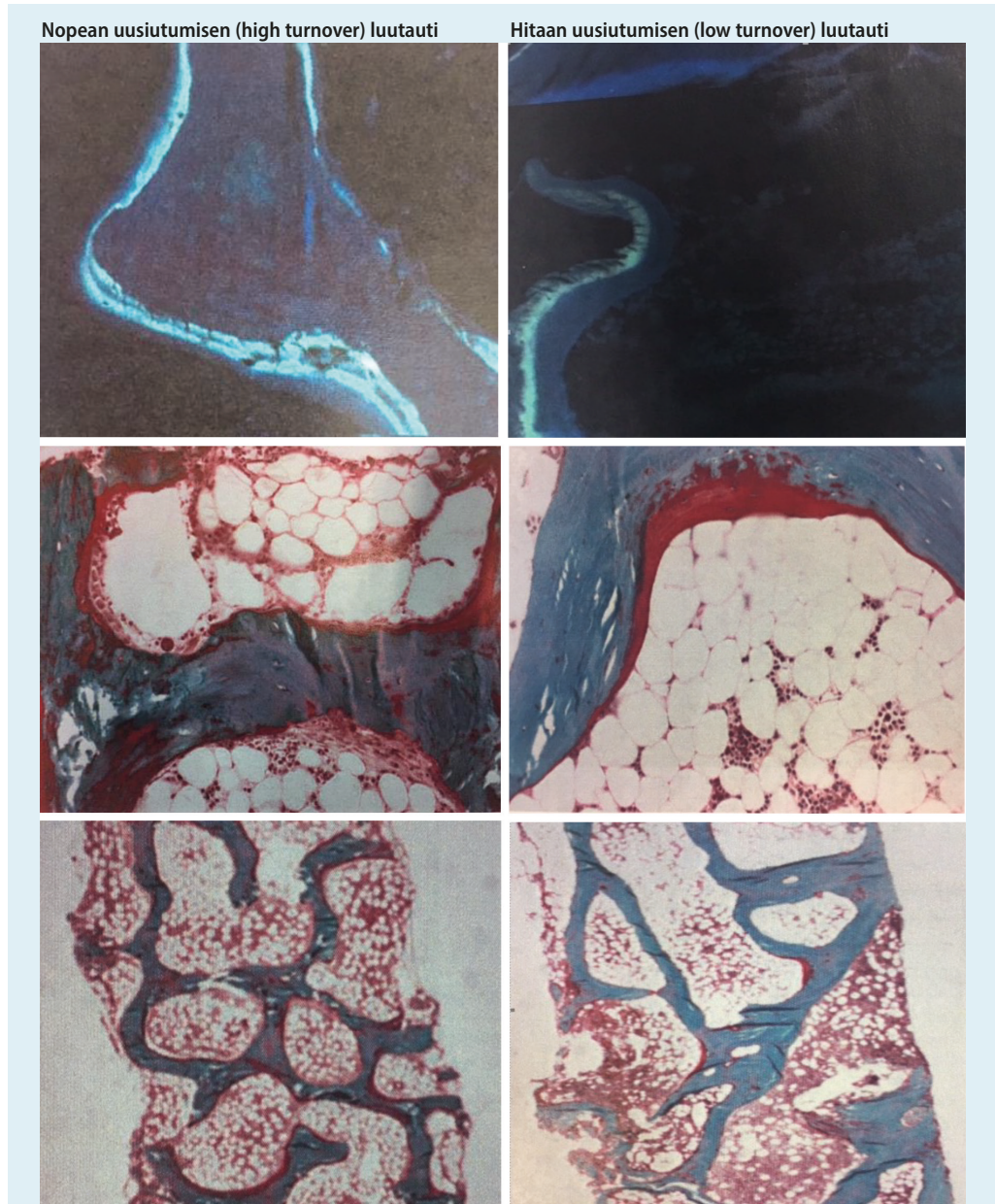
Osteoporoosi. Munuaisten kroonista vajaatoimintaa sairastavilla osteoporoosi esiintyy tavallisimmin yhdessä renaalisen osteodystrofian kanssa. Osteoporoosin sijasta munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä on syytä puhua murtumariskistä, sillä munuaisten vajaatoimintaan liittyvä luukato on etiologialtaan moninainen ja eroaa sekä hoidollisesti että diagnostisesti normaaliväestön osteoporoosista. Muutoksia esiintyy sekä luun lujudessa (luuntiheydessä) että laadussa (luuston mikroarkkitehtuuri on häiriintynyt). Munuaispotilaille tyypillinen ennenikäinen ikääntyminen ja hypogonadismi ovat itsenäisiä osteoporoosin riskitekijöitä. Vähäinen liikunta, pieni painoindeksi ja alira-

vitsemus vaativat myös erityishuomiota tässä potilasryhmässä (19).

Luuston aineenvaihdunnan tutkiminen

Merkkiaineet. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien perustutkimuksiin kuuluvat plasman kalsiumin, fosfaatin, intaktin PTH:n sekä (luustoperäisen) alkalisen fosfataasin (AFOS) pitoisuuden määrittäminen. Myös seerumin 25-OH-D-vitamiinipitoisuuden määrittäminen on tarpeen. Tutkimustuloksia kannattaa tarkastella yhtenä kokonaisuutena ja aloittaa hoito vasta useamman poikkeavan mittaustuloksen jälkeen.

Parhaiten luun aineenvaihdunnan nopeudesta kertovat plasman PTH- ja AFOS-pitoisuudet. Vaikka näiden tutkimusten etuja ovat hyvä saatavuus ja toistettavuus, niiden kyky kuvastaa luun aineenvaihdunnan nopeutta on parhaimmillaankin vain kohtalainen. Vaikka tutkimuksissa on osoitettu, että dialyysipotilaalle pienehköt (alle 150 ng/l) PTH-pitoisuudet ovat



KUVA 3. Luubiopsian histomorfometrisessa analyysissä näkyy vasemmalla nopean uusiutumisen (high turnover) ja oikealla hitaan uusiutumisen (low turnover) luutauti. Nopean uusiutumisen taudissa näkyy vahvat kaksoisleimat (ylin kuva) ja runsaasti osteoblasteja sekä osteoklasteja. Myös osteoidin tilavuus ja pinta-ala ovat suurentuneet. Hitaan uusiutumisen taudissa leimautuminen on niukkaa eikä kaksoisleimoja näy (ylin kuva). Näytteessä osteoblasteja ja osteoklasteja on niukasti.

viitteellisiä hitaalle, ja suuret PTH-pitoisuudet (yli 800 ng/l) kiihtyneelle luun aineenvaihdunnalle, ongelmana on näiden arvojen väliin jäävä harmaa alue, jossa luun aineenvaihdunnan nopeutta ei voida PTH-arvoon nojautuen ennustaa (20,21). AFOS-pitoisuuden perusteella

pystytään tunnistamaan luun aineenvaihduntaa eriasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa samaan tapaan kuin PTH-pitoisuuden. Tulkintaa tosin vaikeuttaa se, että myös mineraalistasapainon ongelmat ja osteoporoosi suurentavat AFOS-pitoisuuksia (22–24).

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta luun muodostumista mittaavan intaktin prokolageeni I:n aminoterminaalisen propeptidin (PINP) ja luun hajoamista heijastavan tartraattiresistentin happaman fosfataasin 5b (TRAP5b eli S-HFOSTr) pitoisuuksiin seerumissa. Pienissä tutkimuksissa TRAP-5b ja intakti PINP yhdistettyinä AFOS- ja PTH-pitoisuuksiin ennustivat kohtalaisen luotettavasti luun aineenvaihduntaa eriateisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ja munuaissiirtopotilailla (23–25).

Luubiopsia on tarkin luun aineenvaihdunnan tutkimusmenetelmä. Munuaisten vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilta potilailta luubiopsia otetaan tavanomaisimmin paratyreoidektomiaa harkittaessa, toistuvien murtumien syytä selvitettyä tai osteoporoosilääkitystä suunniteltaessa. Näyte otetaan paikallispuudutuksessa suoliluun etuharjasta. Ennen näytteenottoa tietyn ohjelman mukaan otettava luustoon kertyvä tetrasyklini toimii fluorosomileimana, jonka avulla voidaan mitata luun muodostumista ja mineralisaatiota. Luunäytteen histomorfometrisessä analyysissä (Itä-Suomen yliopisto, tuki- ja liikuntaelinsairauksien tutkimusyksikkö) tarkastellaan luun muodostumista ja hajoamista, mineraaliumista sekä luun määrää. Kliinisesti tärkein parametri on luun muodostuminen ja hajoaminen, joka voidaan tulkita kiihtyneeksi, normaalkiksi tai hidastuneeksi. Mineraaliuminen voi olla normaalia tai hidastunutta, lisäksi arvioidaan trabekulaarisen luun määrää. Edellä mainitut tautitilat voivat esiintyä myös samanaikaisesti (mixed bone disease) (26).

¹⁸F-NaF-PET-kuvantaminen. Positroniemissiotomografia (PET) on lupaava mutta toistaiseksi vielä tutkimuskäytössä oleva, isotooppilääketieteeseen kuuluva kajoamaton leikekuvausmenetelmä, joka mahdollistaa kudosten ja elinten molekyyllitasoisen toiminnan mittaamisen. Luukuvantamisessa merkkiaineena käytetään fluoridia, joka on erittäin herkkä hakeutumaan luun uudelleenmuodostumis- ja hajoamisalueille. ¹⁸F-NaF-PET:n tarkkuus (ei vääriä positiivisia) dialyysipotilaiden nopean uusiutumisen taudin ja herkkyys (ei vääriä negatiivisia) hitaan uusiutumisen taudin yhteydessä on hyvä (27).

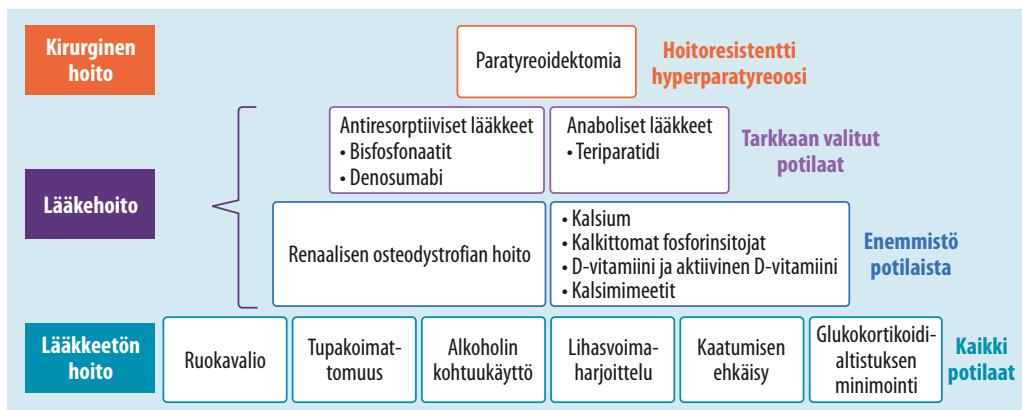
Ydinasiat

- ▶ Munuaisten krooninen vajaatoiminta moninkertaistaa murtumariskin.
- ▶ Murtumien ehkäisyssä ensisijaista on renaalisen osteodystrofian lääkehoidon optimointi.
- ▶ CKD 1–3 vaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden murtumia voidaan hoitaa samaan tapaan kuin muunkin väestön, mikäli heillä ei ole viitettä sekundaarisesta hyperparatyreoosista.
- ▶ CKD 4–5 -potilaan murtumien hoidosta on hyvä konsultoida nefrologia.

Murtumariskin arviointi

Kaksienergiainen röntgenabsorptiometria (DXA) mittaa luun mineraalitiheyttä, joka on yhdistelmä luun kortikaalista ja trabekulaarista komponenttia. DXA on käyttökelpoinen murtumariskin arviointiin kaikissa munuaisten vajaatoiminnan vaiheissa (28). DXA ei kuitenkaan ota huomioon luun aineenvaihdunnan nopeutta tai mineraaliumista, joten se ei sovellu lääkehoitopäätösten perustaksi vaikeassa (CKD 4–5D) munuaisten vajaatoiminnassa. Trabecular bone score (TBS) kuvaa lannerangan luuston mikrorakennetta ja saattaa auttaa tunnistamaan potilaat, joiden murtumariski on suuri (29).

FRAX on laajasti validoitu murtumien riskitekijäanalyysi, jolla lasketaan todennäköisyys saada lonkkamurtuma tai muu osteoporoottinen murtuma kymmenen vuoden kuluessa. FRAX ei huomioi muutoksia mineraaliaineenvaihdunnassa. FRAX-laskuria ei ole validoitu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, mutta tutkimusten mukaan se ennustaa hyvin murtumia CKD 1–3 -vaiheen munuaisten vajaatoiminnassa (30). Tutkimuksia laskurin käyttökelpoisuudesta CKD 4–5D -vaiheen vajaatoiminnassa on niukasti. FRAX kuitenkin pikemminkin aliarvioi murtumariskiä tässä potilasryhmässä, joten mikäli FRAX-laskurin perusteella murtumariski on suuri, on interventiota tarpeen harkita.



KUVA 4. Munuaispotilaan luustotaudin ja osteoporoosin hoito CKD 4–5D -vaiheessa. Lääkkeettömät hoidot ja glukokortikoidilääkityksen minimointi ovat suuren murtumariskin potilaiden hoidon kulmakivi. Valtaosalle munuaisten vaikeaa vajaatoimintaa sairastavista kehittyä sekundaarinen hyperparatyreoosi ja siihen liittyviä lääkettä vaativia luustomuutoksia (renaalinen osteodystrofia). Murtuman yhteydessä on tarpeen yksilöllisesti harkita osteoporoosilääkitystä, mieluiten moniammatillisesti. Paratyreoidektomiaa tarvitaan, mikäli sekundaarisen hyperparatyreoosin lääkkehoidolla ei saada riittävää vastetta luustotaudin hoitoon.

Munuaispotilaan luustotaudin ja murtumariskin hoito

Yleiset periaatteet munuaispotilaan luustotaudin ja murtumariskin hoitovaihtoehdoista esitetään **KUVASSA 4**.

Lääkkeettömän hoidon ensisijainen tavoite on ehkäistä kaatumista, jonka riskiä voidaan vähentää puuttamalla ulkoisiin tekijöihin kuten valaistukseen ja kävelyypintoihin, mahdollisuuksien mukaan yhteistyössä fysioterapeuttien kanssa. Tupakoinnin ja alkoholin käytön välttäminen sekä monipuolinen ruokavalio vähentävät murtumariskiä. Lihasvoimaharjoittelu vähentää kaatumisriskiä ja saattaa myös vaikuttaa positiivisesti luuntiheyteen. Kaatumis- ja murtumariskiä lisääviä lääkityksiä (esimerkiksi keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä) olisi hyvä välttää, kun potilaan murtumariski on suuri. Pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon aloittaminen edellyttää murtumariskin arviointia ja luustoa suojaavan lääkityksen aloitusta kuurin ajaksi (2,31).

Renaalisen osteodystrofian lääkehoidon tavoitteena on hyperparatyreoosin hillintä. Hyperfosfatemiaa hoidetaan ruokavalion fosforirajoituksella sekä fosforia sitovilla lääkaineilla. Oireeton lieväästeinen hypokalsemia (plasman ionisoituneen kalsiumin pitoisuus yli 1,10 mmol/l) ei vaadi hoitoa, oireista hy-

pokalsemiaa hoidetaan D-vitamiinianalogeilla (alfakalsidoli, parikalsitoli) tai kalsiumtableteilla (32). Verisuonten kalkkiutumisen riskin vuoksi kalsiumpohjaisten fosfaattisitojen käytön rajoittamista annokseen 1 000 mg/vrk suositellaan eritoten valtimotautia sairastaville potilaille (33). Tutkimukset ravitsemuksellisen D-vitamiinilisän vaikutuksesta murtumariskiin tässä potilasryhmässä ovat jääneet negatiiviksi, mutta D-vitamiinivaje kiihdyttää hyperparatyreoosin kehittymistä, joten sen korjaaminen on perusteltua samaan tapaan kuin normaali-väestössä (34).

Suurin kliininen haaste munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hyperparatyreoosin hoidossa on se, ettei luuston ja murtumariskin kannalta optimaalista PTH-pitoisuutta tiedetä. Lääkehoidon aloittamista kuitenkin suositellaan, jos PTH-pitoisuus suurenee jatkuvasti seurannassa (33). Lääkityksenä voidaan käyttää kalsimimeettejä (sinakalseetti ja dialyysipotilaille etelkalsetidi), D-vitamiinianalogeja tai niiden yhdistelmää. Lääkekorvattavuussyistä D-vitamiinianalogit ovat yleensä ensisijainen valinta.

Lääkehoidon aikana suositellaan seurattavaksi plasman kalsium-, fosfaatti- ja PTH-pitoisuuksia 3–4 kertaa vuodessa. D-vitamiinianalogit voivat aiheuttaa hyperkalsemiaa ja -fosfatemiaa, joiden ilmaantuessa annosta on tarpeen vähentää tai lääkitys tauottaa. Kalsimimeetit

TAULUKKO 2. Munuaisten vajaatoimintaan liittyvien mineraali- ja luuainevaihdunnan muutosten (CKD-MBD) lääkehoito.

Munuaisten vajaatoiminnan vaihe	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Sekundaarinen hyperparatyreoosi	Fosfaatinsitoja (jos hyperfosfatemia)	D-vitamiini (jos S-D-25-OH alle viitealueen)
CKD-3 CKD-4 CKD-5	30–59 15–29 < 15	Aktiivinen D-vitamiini ¹ Kalsimimeetti ² (suunkautta)	Kalsiumkarbonaatti ¹ Kalsiumia sisältämätön fosfaatinsitoja (sevelameerikarbonaatti ¹ , lantaanikarbonaatti ¹ , sukroferrinen oksihydroksidi ²)	D3 (kalsidioli)
CKD-5D (dialyysi)	Dialyysi	Aktiivinen D-vitamiini ¹ Kalsimimeetti ¹ (suunkautta tai suonensisäisesti)	Kalsiumkarbonaatti ¹ Kalsiumia sisältämätön fosfaatinsitoja ¹ (sevelameerikarbonaatti, lantaanikarbonaatti, sukroferrinen oksihydroksidi)	D3 (kalsidioli)

CKD = krooninen munuaistauti; eGFR = glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus; S-D-25-OH = seerumin 25-OH-D-vitamiinipitoisuus

¹Erityiskorvaus

²Peruskorvaus

puolestaan pienentävät plasman kalsiumpitoisuutta. Sekä kalsimimeetit että D-vitamiinanalogit hidastavat luun aineenvaihduntaa hillitsemällä hyperparatyreoosia. Sinakalseetin käyttö saattaa vähentää dialyysipotilaiden murtumariskiä (31).

Lisäkilpirauhasten operatiivinen (osa) poisto on tarpeen, mikäli hyperparatyreoosi hankaloituu ja siihen liittyy hyperkalsemia ja -fosfatemia sekä viitealueen ylärajan ylittävä AFOS-pitoisuus lääkehoidosta huolimatta. Myös murtumat ovat leikkaushoidon aiheita. Leikkausta edellyttävää tarkkaa PTH-arvoa ei voida määritellä, mutta hyvin suuret PTH-pitoisuudet (800–1 000 ng/l) sekä kaulan kaikukuvauksessa todettu yli 1 cm:n kokoinen lisäkilpirauhasadenooma tai sinakalseetin tarve yli 60 mg/vrk viittaavat luun kiihtyneeseen hajoamiseen. Epäselvissä tilanteissa suositellaan luubiopsian tutkimista diagnoosin varmistamiseksi (26,35). Paratyreoidektomian on osoitettu lisäävän luuntiheyttä sekundaarisen hyperparatyreoosin yhteydessä ja vähentävän munuaisten vaikeaa vajaatoimintaa sairastavien murtumariskiä (36).

CKD-MBD:n keskeiset hoitotavoitteet ja lääkevaihtoehdot esitetään **TAULUKOISSA 1 ja 2**.

Osteoporoosin farmakologinen hoito. Renaalisen osteodystrofian hoito on ensisijaista, mutta murtumapotilaat saattavat tarvita myös osteoporoosilääkitystä. Mikäli potilaan vajaatoiminta on vaiheessa CKD 1–3 eikä ole

todettavissa biokemiallista hyperparatyreoosia, tavanomainen osteoporoosin lääkehoito on tässä potilasryhmässä yhtä tehokasta ja turvallista kuin normaaliväestössä. CKD 4–5D -vaiheen vajaatoiminnan yhteydessä murtumien taustalla on lähes aina osteoporoosin lisäksi muitakin hoidettavia tekijöitä. Näiden potilaiden luun aineenvaihdunnan nopeus on arvioitava optimaalisen lääkehoidon suunnittelemiseksi, mikä edellyttää nefrologin konsultaatiota (37,38).

Antiresorptiiviset lääkkeaineet. Bisfosfonaatit parantavat luuntiheyttä estämällä luuta hajottavien solujen toimintaa ja hidastamalla luun hajoamista. Bisfosfonaateista 27–62 % sitoutuu luumatriksiin, ja loppu erittyy munuaisten kautta. CKD 3b -vaiheesta alkaen suositellaan arvioimaan mahdollinen mineraaliainevaihdunnan häiriö ennen hoidon aloitusta. CKD 4–5D -vaiheessa lääkkeen kumuloitumisen riski suurenee, mikä voi vaikuttaa luuhun ja verenkiertoon epäedullisesti. Bisfosfonaattien käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten akuuttia vajaatoimintaa, ja ne voivat vaikuttaa epäedullisesti dialyysipotilaiden jäännösvirtsan määrään. Pienissä tutkimuksissa bisfosfonaattien on osoitettu parantavan dialyysipotilaiden luuntiheyttä (39), mutta näyttöä murtumien estosta CKD 4–5 -vaiheen vajaatoiminnan yhteydessä ei ole. Bisfosfonaattihoidon jatkoa tulee arvioida 2–3 vuoden kuluttua lääkkeen aloituksesta, ja jos vaste on suotuisa, lääke on tautottava.

TAULUKKO 3. Osteoporoosilääkkeiden käyttöön liittyviä erityispiirteitä munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Lääke	Suosittelut GFR-rajaa	Hyödyt	Ongelmat (CKD 4-5D)
Bisfosfonaatit	> 30–35 ml/min/1,73 m ²	Luuntiheys paranee kaikissa CKD-vaiheissa Pitkävaikutteinen Ei näyttöä sydän- ja verisuoniriskin lisääntymisestä	Kumuloituu elimistöön Voi aiheuttaa CKD:n etenemistä tai vähentää dialyysipotilaan munuaisten residuaalitoimintaa Satunnaisia AKI-tapauksia raportoitu Vaatii arvion luun aineenvaihdunnasta ennen aloitusta
Denosumabi	Ei GFR-rajaa	Luuntiheys paranee kaikissa CKD-vaiheissa Voidaan käyttää myös munuaisten vaikean vajaatoiminnan yhteydessä ja dialyysipotilaiden hoidossa Ei näyttöä sydän- ja verisuoniriskin lisääntymisestä	Hypokalsemian riski! Luuntiheys heikkenee ja murtumariski suurenee lopetuksen jälkeen Vaatii arvion luun aineenvaihdunnasta ennen aloitusta
Teriparatidi	> 30 ml/min/1,73 m ²	Luuntiheys voi parantua kaikissa CKD-vaiheissa Saattaa parantaa luun muodostumista, kun potilaalla on hitaan uusiutumisen luustotauti	Turvallisuusprofiili epäselvä Annostus epäselvä Vaatii arvion luun aineenvaihdunnasta ennen aloitusta
Romosotsumabi	Ei GFR-rajaa	Luuntiheys voi parantua kaikissa CKD-vaiheissa Vaikuttaa sekä luun muodostumiseen että hajoamiseen	Voi aiheuttaa hypokalsemiaa Sydän- ja verisuoniriskin osalta ei varmaa tietoa turvallisuudesta Ei toistaiseksi suositella

AKI = akuutti munuaisvaurio; CKD = krooninen munuaistauti; GFR = glomerulusten suodatusnopeus

Denosumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu RANK-ligandin reseptoriin ja estää osteoklastien muodostumista ja toimintaa. Denosumabi ei kumuloidu, joten sitä voidaan käyttää kaikissa munuaistaudin vaiheissa. Denosumabin on tutkimuksissa osoitettu estävän murtumia CKD 1–3 -vaiheissa ja lisäävän luuntiheyttä myös sitä vaikeamman munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä. Lääkkeen lopetuksen myötä luun aineenvaihdunta kiihtyy nopeasti ja murtumariski suurenee, joten hoitoa on jatkettava joko bisfosfonaatilla tai osteoanabolisella lääkkeellä. Iäkkäiden CKD 4–5 -vaiheen potilaiden osalta hoito on käytännössä elinikäinen. Denosumabin vakavin haittavaikutus on vaikea hypokalsemia, jonka riski on lisääntynyt erityisesti CKD 4–5D -vaiheen potilailla. Hypokalsemiaa voidaan ehkäistä säättämällä dialyysiulkonesteen kalsiumpitoisuutta, kalsiumlisällä ja aktiivisella D-vitamiinilla, mutta ajoittain tarvitaan suonensisäistä kalsiumkorjausta (40).

Antiresorptiivisten lääkkeiden harvinaisia haittavaikutuksia ovat atyyppinen murtuma ja leuan osteonekroosi. Hammaslääkärin tarkis-

tusta suositellaan lääkkeiden aloituksen yhteydessä.

Osteoanaboliset lääkkeaineet. Teriparatidi on lisäkilpirauhashormonin biologisesti aktiivinen aminoterminaalinen osa. Teriparatidi lisää osteoblastien määrää ja aktiivisuutta, mikä lisää luun määrää ja korjaa luun mikroarkkitehtuuria. CKD 1–3 -vaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden on osoitettu hyötyvän teriparatidista, mutta CKD 4–5 -vaiheen osalta tutkimusnäyttö on vähäistä. Teriparatidin on osoitettu lisäävän hitaan uusiutumisen tautia sairastavien dialyysipotilaiden luuntiheyttä, mutta lääkkeen käyttö ei ole toistaiseksi vakiintunutta. Pitkäaikaiskäytössä osteosarkooman riski on suurentunut, joten hoitoaika on rajoitettu kahteen vuoteen (30).

Romosotsumabi on sklerostiinin monoklonaalinen vasta-aine, joka lisää uuden luukudoksen muodostumista ja vähentää luun hajoamista. Romosotsumabitutkimuksissa munuaispotilailla on esiintynyt enemmän sydän- ja verisuonitautitapahtumia kuin verrokiryhmässä, joten lääkkeen käyttöä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidossa ei toistaiseksi suositella (41).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien osteoporoosilääkitykseen liittyviä erityispiirteitä esitetään **TAULUKOSSA 3**.

Lopuksi

Murtumariskin arviointi ja murtumien hoito munuaisten vaikean vajaatoiminnan yhteydessä on vaativaa ja edellyttää usein moniammatillista lähestymistapaa. Lääkkeettömät interventiot ja renaalisen osteodystrofian hoidon optimointi ovat ensisijaisia, mutta osteoporoosilääkityksen tarvetta on arvioitava

viimeistään murtuman yhteydessä. Kliinikolle on ollut niukasti työkaluja luun aineenvaihdunnan arvioimiseksi, mutta diagnostiikka voi tulevaisuudessa tarkentua luun aineenvaihduntaa mittaavien merkkiaineiden ja PET-kuvantamisen avulla. Vaikka murtumat kytkeytyvät munuaisten vaikeaa vajaatoimintaa sairastavien lisääntyneeseen sairastavuuteen ja kuolleisuuteen, tämä potilasryhmä on jätetty pitkälti tutkimusten ulkopuolelle. Näiden potilaiden osalta kaivataankin kipeästi lisää tutkimusnäyttöä eri hoitojen vaikutuksesta murtumien ehkäisyyn. ■

LOUISE AALTONEN, LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri

Tyks Munuaiskeskus ja Turun yliopisto

KAJ METSÄRINNE, LKT, dosentti, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri

Turun yliopisto

SATU KERONEN, LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri

HUS Vatsakeskus, nefrologian klinikka ja Helsingin yliopisto

VASTUUTOIMITTAJA

Niina Matikainen

SIDONNAISUUDET

Louise Aaltonen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Boehringer Ingelheim, AstraZeneca), korvaukset kongressi- ja seminaarikuluista (Bayer)

Kaj Metsärinne: Apuraha (AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim), luontopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, Bayer, Baxter, Boehringer Ingelheim, CSL Vifor, Pharmacosmos), luottamustoimet (Diabeteksen neuvottelukunta), hankkeet (Käypä hoito -työryhmät: Diabeteksen munuaistauti (puheenjohtaja), Kohonnut verenpaine (jäsen))

Satu Keronen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (AstraZeneca, GSK, Fresenius Medical Care, Vifor Pharma, Luustoliitto), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Vifor Pharma)

KIRJALLISUUTTA

1. Vilaca T, Salam S, Schini M, ym. Risks of hip and nonvertebral fractures in patients with CKD G3a-G5D: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2020;76:521–32.
2. Jørgensen HS, David K, Salam S, ym. Traditional and non-traditional risk factors for osteoporosis in CKD. *Calcif Tissue Int* 2021;108:496–511.
3. Kim SM, Long J, Montez-Rath M, ym. Hip fracture in patients with non-dialysis-requiring chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2016;31:1803–9.
4. Elliott MJ, James MT, Quinn RR, ym. Estimated GFR and fracture risk: a population-based study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1367–76.
5. Goto NA, Weststrate ACG, Oosterlaan FM, ym. The association between chronic kidney disease, falls, and fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2020;31:13–29.
6. Jadoul M, Albert JM, Akiba T ym. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006;70:1358–66.
7. 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.
8. Cannata-Andia JB, Martín-Carro B, Martín-Virgala J, ym. Chronic kidney disease-mineral and bone disorders: pathogenesis and management. *Calcif Tissue Int* 2021;108:410–22.
9. Elias RM, Dalboni MA, Coelho ACE, ym. CKD-MBD: from the pathogenesis to the identification and development of potential novel therapeutic targets. *Curr Osteoporos Rep* 2018;16:693–702.
10. Kuro-O M. Klotho and endocrine fibroblast growth factors: markers of chronic kidney disease progression and cardiovascular complications? *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:15–21.
11. Geng S, Kuang Z, Peissig PL, ym. Parathyroid hormone independently predicts fracture, vascular events, and death in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Osteoporos Int* 2019;30:2019–2025.
12. Iimori S, Mori Y, Akita W, ym. 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.
13. Chen W, Melamed ML, Abramowitz MK. Serum bicarbonate and bone mineral density in US adults. *Am J Kidney Dis* 2015;65:240–8.
14. Stenvinkel P, Alvestrand A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequences, and therapy. *Semin Dial* 2002;15:329–37.
15. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and 2 diabetes. *Calcif Tissue Int* 2009;84:45–55.
16. Peterkin-McCalman R, Waller JL, Le B, ym. Fractures in patients with rheumatoid arthritis and end-stage renal disease. *Arch Osteoporos* 2020;15:146.
17. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777–87.
18. Fusaro M, Tripepi G, Noale M, ym. Prevalence of vertebral fractures, vascular calcifications, and mortality in warfarin treated hemodialysis patients. *Curr Vasc Pharmacol* 2015;13:248–58.
19. Abdalbari M, Sobh N, Elngar S, ym. Management of osteoporosis in patients with chronic kidney disease. *Osteoporos Int* 2022;33:2259–74.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
 24. Jørgensen HS, Behets G, Bammens B, ym. Patterns of renal osteodystrophy 1 year after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:2130–9.
 25. Jørgensen HS, Behets G, Viaene L, ym. Diagnostic accuracy of noninvasive bone turnover markers in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 2022;79:667–76.
 26. Tamminen I, Kantola H, Kröger H. Luubiopsian histomorfometrinen tutkimus metabolisten luusairauksien diagnostiikkassa. *Duodecim* 2007;123:2561–9.
 27. Aaltonen L, Koivuviita N, Seppänen M, ym. Correlation between 18F-Sodium Fluoride positron emission tomography and bone histomorphometry in dialysis patients. *Bone* 2020;134:115267.
 28. Gómez-Islas VE, García-Fong KR, Aguilar-Fuentes RE, ym. Evaluation of bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry as a fracture prediction tool in women with chronic kidney disease. *Bone Rep* 2020;13:100298.
 29. Bioletto F, Barale M, Maiorino F, ym. Trabecular bone score as a marker of skeletal fragility across the spectrum of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2024;17:e1534–43.
 30. Rashid A, Chaudhary Hauge S, Suetta C, ym. Sarcopenia and risk of osteoporosis, falls and bone fractures in patients with chronic kidney disease: a systematic review. *PLoS One* 2022;17:e0262572.
 31. Haarhaus M, Aaltonen L, Cejka D, ym. Management of fracture risk in CKD-traditional and novel approaches. *Clin Kidney J* 2022;16:456–72.
 32. Evenepoel P, Jørgensen HS, Bover J, ym. Recommended calcium intake in adults and children with chronic kidney disease—a European consensus statement. *Nephrol Dial Transplant* 2024;39:341–66.
 33. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease: mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. Kidney Int Suppl* 2017;7:1–59.
 34. Vervloet MG, Hsu S, de Boer IH. Vitamin D supplementation in people with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2023;104:698–706.
 35. Jørgensen HS, Evenepoel P. Persistent hyperparathyroidism: a reality calling for additional evidence. *Am J Kidney Dis* 2023;81:256–8.
 36. Apetrii M, Goldsmith D, Nistor I, ym. Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) – a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0187025.
 37. Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S, ym. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4–G5D. *Nephrol Dial Transplant* 2021;36:42–59.
 38. Pimentel A, Ureña-Torres P, Zillikens MC, ym. Fractures in patients with CKD—diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney Int* 2017;92:1343–55.
 39. Haarhaus M, Evenepoel P, ym. Differentiating the causes of adynamic bone in advanced chronic kidney disease informs osteoporosis treatment. *Kidney Int* 2021;100:546–58.
 40. Bird ST, Smith ER, Gelperin K, ym. Severe hypocalcemia with denosumab among older female dialysis-dependent patients. *JAMA* 2024;331:491–9.
 41. Maria Fusaro, Giovanni Tripepi. Romosozumab use and cardiovascular events. *J Bone Miner Res* 2023;38:452–3.