

Reumalääkkeiden käyttö kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa

Kroonisen munuaisten vajaatoiminnan edetessä joudutaan monien perinteisten reumalääkkeiden annoksia vähentämään tai lääkitys kokonaan lopettamaan. Biologisia valmisteita, kortikosteroideja, leflunomidia ja siklosporiinia voidaan tarpeen mukaan käyttää tavanomaisilla annoksilla. Kihdin hoito vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa tulisi olla entistä tavoitteellisempaa.

Nuoren aikuisen munuaiskerästen suodatusnopeuden (GFR) viitearvo on 120 ± 20 ml/min, joka laskee selvästi iän mukana. Merkittävä krooninen munuaisten vajaatoiminta luokitellaan sen etiologiasta riippumatta yli 3 kuukautta kestäneeksi tilanteeksi, jossa GFR on alle 60 ml/min. Yli 10 %:lla aikuisista suomalaisista on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja sen esiintyvyys 45-74-vuotiailla suomalaisilla on 4,5 % (1).

Munuaisten vajaatoiminta on yleistynyt ja sen suurimmat selittäjät ovat tyypin 2 diabeteksen yleistyminen, ylipaino, hypertensio ja väestön ikääntyminen. Tavallisia vaikeaan munuaisten vajaatoimintaan johtavia tauteja ovat tyypin 2 diabeteksen lisäksi tyypin 1 diabetes, monirakkulatauti, glomerulonefriittit, nefrokleroosi ja muut määritellyt sairaudet (mm. vaskuliittit, virtsateiden obstruktiot, synnynnäiset sairaudet, syöpätaudit). Amyloidoosin ja tubulointerstitiellien nefriittien osuus on selvästi laskenut. Yhä tavallisempi kroonisen munuaisten vajaatoiminnan syy on ikääntymisen ja verisuonisairauksien pohjalta kehittyvä munuaistauti. Nefroskleroosi yhdessä tarkemmin määrittämättömän munuaisten vajaatoiminnan kanssa ohittaa nykyisin tyypin 2 ilmaantuvuuden uremian aktiivihoidossa (2).

Tulehduksellisissa reumasairauksissa munuaisten vajaatoiminta voi selittyä myös itse reumasairauksiin liittyvillä munuaiskomplikaatioilla. Näitä ovat esimerkiksi primaarisen Sjögrenin syndrooman (yleensä lievä) interstitielli nefriitti (3), SLE-nefriitti, vaskuliitteihin liittyvät munuaistaudit ja skleroderman munuaiskriisi. Myös tulehduskipulääkkeet voivat pahentaa munuaisten vajaatoimintaa. Reumatauteihin liittyvä amyloidoosi on lähes hävinnyt.

Nivelreumapotilailla tavattava munuaisten vajaatoiminta liittyy ensisijaisesti kardiovaskulaarisairauksiin ja niiden riskitekijöihin (4).

Munuaisten vajaatoiminnan edetessä joudutaan monien reumalääkkeiden annoksia vähentämään tai niiden käyttö kokonaan lopettamaan (5,6). Toisaalta munuaisten vajaatoiminta on immunosuppressiivinen tila, jolloin raskaita antireumaattisia lääkkeitä ei välttämättä tarvita, ja monet näistä lääkkeistä lisäävät vakavien infektioiden riskiä. Pitkälle edenneessä ja vaikeassa tulehduksellisessa reumataudissa hoitoon käytetystä lääkityksestä voi olla enemmän haittaa kuin hyötyä.

Munuaisten vajaatoiminta voidaan luokitella lieväksi (GFR 90-60 ml/min), keskivaikeaksi (GFR 60-30 ml/min), vaikeaksi (GFR 30-15 ml/min) tai loppuvaiheen vajaatoiminnaksi (< 15 ml/min). Lievässä vajaatoiminnassa kaikkia reumalääkkeitä voidaan käyttää normaaliannoksin. Oheisessa taulukossa on esitetty suositus reumalääkkeiden käytöstä edenneessä kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa.

Perinteiset synteettiset reumalääkkeet munuaisten vajaatoiminnassa

Suomessa nivelreuman hoidossa paljon käytetyn kombinaatiolääkityksen (metotreksaatti, sulfasalatsiini, hydroksiklorokiini ja prednisoni) annokset tulisi prednisonia lukuunottamatta puolittaa GFR arvoilla 60-30 ml/min. Vaikeammassa vajaatoiminnassa metotreksaatti on kontraindisoitu, ja varovaisuutta on noudatettava sulfasalatsiinin ja hydroksiklorokiinin käytössä (6). Aktiivisessa nivelreumassa voi tuolloin harkita muiden antireumaattisten lääkkeiden käyttöä.

Hydroksiklorokiinilla on immuunivastetta muuntavan tehon lisäksi monia edullisia vaikutuksia etenkin SLE-potilailla. Lääke vähentää tromboottisia tapahtumia ja infektioita sekä ehkäisee pysyviä elinvaurioita ja parantaa elinajan odotetta (7). SLE-nefriitin hoidossa hydroksiklorokiinin on todettu hidastavan munuaisvaurion etenemistä ja myöhentävän dialyysihoidon tarvetta. Sitä voi harkiten käyttää lisälääkkeenä SLE-nefriittiä sairastavan potilaan hoidossa myös vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Annosta voi tuolloin titrata pitoisuusmääritysten avulla.

Leflunomidia voidaan käyttää normaalisti vaikeassakin munuaisten vajaatoiminnassa. Sen sijaan atsatiopriinin annoksia on syytä jonkinverran alentaa jo keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa (8) ja mykofenolaattiannos puolittaa vaikeassa vajaatoiminnassa.

Siklosporiinia voidaan käyttää normaalisti vaikeassakin munuaisten vajaatoiminnassa. Toistuva munuaisten toiminnan seuranta on kuitenkin tarpeen erityisesti iäkkäämmillä potilailla. Lääkkeen annosta tulee pienentää 25-50 %, jos GFR on useammassa kuin yhdessä perättäisessä määrittäyksessä yli 25 % lähtöarvon alapuolella. Jos annoksen pienentämisen jälkeen GFR ei parane kuukauden kuluessa, siklosporiinihoito on syytä lopettaa.

Syklofosfamidia voidaan käyttää tulehduksellisten reumatautien systeemimanifestaatioiden hoidossa. Keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa annosta ei tarvitse pienentää. Lääkkeen ja sen metaboliittien eliminaatio hidastuu ja toksisuus lisääntyy vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa, jolloin annosta suositellaan pienennettäväksi n. 30 % (9)

Biologisia lääkkeitä voidaan käyttää normaaliannoksin

Nivelreumassa, selkärankareumassa ja muissa seronegatiivisissa spondylartropatioissa voidaan TNF-salpaajia käyttää normaaliannoksina vaikeassakin munuaisten vajaatoiminnassa (6).

Rauhallisessa taudin vaiheessa voi kerta-annoksia kuitenkin vähentää tai annosväliä pidentää, jolloin lääkekustannukset ja infektioriski vähenevät. Myös muita taulukossa esitettyjä biologisia lääkkeitä voi käyttää normaaliannoksin edenneessä munuaisten vajaatoiminnassa. Ainoa selvempi poikkeus on anakinra, jonka annosväli on syytä kaksinkertaistaa kun GFR on alle 30 ml/min.(10)

JAK estäjien annoksia vähennetään

JAK estäjien käyttö tulehduksellisten reumatautien hoidossa on lisääntynyt viimeisten vuosien aikana. Valmisteita on markkinoilla neljä, joiden käyttösuositukset vaihtelevat munuaisten vajaatoiminnan asteen mukaan. Baristinibin annos tulisi puolittaa jo lievässä vajaatoiminnassa eikä sen käyttöä suositella enää GFR arvoilla alle 30 ml/min. Filgotinibin annos suositellaan puolitettavaksi jo lievässä vajaatoiminnassa. Tofatisinibiä voi sen sijaan käyttää normaaliannoksin myös lievässä vajaatoiminnassa (11). Upadatisinibin käytöstä vaikeassa vajaatoiminnassa on vähemmän kokemusta.

Kihti-lääkkeet, hyperurikemia ja munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnassa virtsahapon eritysvähyminen, seerumin uraattipitoisuus nousee ja riski sairastua akuuttiin intermittoivaan kihtiin ja myöhemmin myös krooniseen kihtiin on kohonnut. Allopurinoli suositellaan aloitettavaksi kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa jo ensimmäisen kihtikohtauksen jälkeen annoksella 100-150 mg/vrk, jota tulisi nostaa viikkojen

aikana uraattitavoitteen mukaan (12). Taulukon suosituksia suurempiakin annoksia tulee käyttää mikäli intermittoivat oireet ovat hankalia tai potilaalla on krooninen kihti eikä pienemmällä annoksella saavuteta hoidon tavoitteita (s-uraatti < 300-360 µmol/l). Mikäli allopurinoli ei sovi tai tehoa riittävästi voidaan käyttää febuksostaattia, jota voidaan käyttää normaaliannoksin myös vaikeassa vajaatoiminnassa. Akuutin kihtikohtauksen hoidossa suositaan peroraalista ja/tai intra-artikulaarista kortikosteroidia.

Urikosuurisista lääkkeistä probenesidi ei sovellu käytettäväksi edenneessä munuaisten vajaatoiminnassa, mutta toinen erityislupavalmiste bentsbromaroni annoksella 150-200 mg/vrk laskee merkittävästi uraattiarvoja ja vähensi kihtikohtauksia vaikeahoitoisilla potilailla, joiden GFR oli 20-40 ml/min (13).

Voidaanko munuaisten vajaatoiminnan etenemistä hidastaa hoitamalla siihen liittyvää hyperurikemiaa lääkkeillä? Epidemiologisissa tutkimuksissa on tästä saatu viitteitä, mutta riittävän laajat etenevät kontrolloidut tutkimukset puuttuvat. Toistaiseksi ei ole voitu osoittaa, että ksantiinioksidaasiestäjillä voitaisiin hidastaa munuaisten vajaatoiminnan pahenemista. (12,14). Oireettoman potilaan hyperurikemian lääkehoitoa vastaan puhuvat myös ksantiinioksidaasiestäjien potentiellisesti vaaralliset haittavaikutukset (hypersensiviteettireaktiot).

Muut lääkkeet

Tulehduskipulääkkeet voivat nostaa verenpainetta, lisätä verenvuotoriskiä, aiheuttaa sydän- ja verisuonitapahtumia ja pahentaa sydämen ja munuaisten vajaatoimintaa erityisesti iäkkäämmillä potilailla. Jo keskivaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa tulehduskipulääkkeiden käyttöön tulisi suhtautua pidättyväisesti ja parasetamolin annos saisi olla korkeintaan 2000 mg vuorokaudessa. Vaikeassa vajaatoiminnassa tulehduskipulääkkeiden käyttöä on vältettävä.

Apremilasti on suun kautta otettava nivelpsoriasisksen hoidossa käytettävä fosfodiesteriinin estäjä. Sen annos tulisi puolittaa vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Kortikosteroideja voidaan käyttää normaalisti myös loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminnassa.

Lopuksi

Krooninen munuaisten vajaatoiminta on yleistynyt, joten yhä useammin joutuu tulehduksellisia reumatauteja hoitava lääkäri ottamaan kantaa reumalääkkeiden käyttöön tällaisessa tilanteessa. Lääkkeiden annostelu tulisi olla yksilöllistä ottaen huomioon potilaan taudin aktiivisuus ja vaikeus, munuaisten vajaatoiminnan aste ja arvioidut hoidon riskit.

Heikki Julkunen

Sisätautien ja reumatautien erikoislääkäri

1. Brück K, Stel VS, Gambaro G, ym. CKD prevalence varies across the European general population. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 2135-47.
2. Suomen munuaistautirekisteri. Vuosiraportti 2020.
3. Francois H, Xavier M. Renal involvement in primary Sjögrens syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 82-93.
4. Kapoor T, Bathon J. Renal manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2018; 44: 571-584.
5. Weiner SM, Bergner R. Dosierung und toxizität von antirheumatika bei niereninsuffizienz. *Z Rheumatol* 2015; 74: 300-9.
6. Weiner SM. Therapie rheumatischer erkrankungen mit niereninsuffizienz. *Orthopäde* 2019; 48: 927-35.
7. Julkunen H. Hydroksiklorokiini - vanhalla lääkkeellä on monitahoisia vaikutuksia. *Duodecim* 2021; 137: 239-44.
8. Bach JF, Dardenne M. The metabolism of azathioprine in renal failure. *Transplantation* 1971; 12: 253-9.
9. Juma FD, Rogers HJ, Trounce JR. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and some of its metabolites. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;19: 443-51.
10. Yang BB, Baughman S, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects with different levels of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 85-94
11. Krishnaswami S, Chow V, Boy M, Wang C, Chan G. Pharmacokinetics of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in patients with impaired renal function and end-stage renal disease. *J Clin Pharmacol* 2014; 54: 46-52
12. Vargas-Santos AB. Management of gout and hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis* 2017; 70: 422-39
13. Kumar S, Ng J, Gow P. Benzbromarone therapy in management of refractory gout. *N Z Med J* 2005; 118: 1528.

14. KDIGO. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KNIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.