

<https://helda.helsinki.fi>

Diagnostiikka ja riskinarviointi edistyvät : Lääkkeiden maksatoksisuus

Arkkila, Perttu

2018

Arkkila , P 2018 , ' Diagnostiikka ja riskinarviointi edistyvät : Lääkkeiden maksatoksisuus ' ,
Suomen lääkärilehti , Vuosikerta. 73 , Nro 45 , Sivut 2650-2653 . <
<https://www.laakarilehti.fi/pdf/2018/SLL452018-2650.pdf> >

<http://hdl.handle.net/10138/306632>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

PERTTU ARKKILA

sisätautiopin dosentti,
sisätauti- ja gastroenterologian
erikoislääkäri, osastonylilääkäri
HUS, Vatsakeskus

KIRJALLISUUTTA

- 1 Reuben A, Koch DG, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology* 2010;52:2065–76.
- 2 Björnsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2014;34:115–22.
- 3 Björnsson ES. Drug-induced liver injury due to antibiotics. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:617–23.
- 4 Cohen DE, Anania FA, Chalasani N; National Lipid Association Statin Safety Task Force Liver Expert Panel. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):77C–81C.
- 5 Chalasani N. Statins and hepatotoxicity: focus on patients with fatty liver. *Hepatology* 2005;41:690–5.
- 6 Parry MJ, Isoniemi H, Koivusalo AM, Hoppu K. Increased acetaminophen related calls to Finnish PIC better reflect acetaminophen sales than serious poisonings. *Clin Toxicol (Phila)* 2018;56:209–15.
- 7 Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M ym. Drug-induced liver injury: recent advances in diagnosis and risk assessment. *Gut* 2017;66:1154–64. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313369. Epub 2017 Mar 23.
- 8 Freiesleben SD, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *J Mol Psychiatry* 2015;3:4. <https://livertox.nlm.nih.gov>
- 9 <https://livertox.nlm.nih.gov>
- 10 Stourmaras E, Tziomalos K. Herbal medicine-related hepatotoxicity. *World J Hepatol* 2015;7:2189–93.
- 11 <http://www.terveysportti.fi/terveysportti/herbal.koti>
- 12 Danan G, Teschke R. RUCAM in drug and herb induced liver injury: the update. *Int J Mol Sci* 2015;17:E14.
- 13 Åberg F, Arkkila P. Maksakirroosi – tunnistaa yleistyvä kansantautimme varhain. *Suom Lääkäril* 2017;72:2002–7.

Lääkkeiden maksatoksisuus Diagnostiikka ja riskinarviointi edistyvät

Lääkkeiden aiheuttamat maksavauriot ovat harvinaisia, ja niiden diagnostiikka voi olla klinikoille vaikeaa. Riskinarviointia helpottavat lääketietokannat maksavaurioita aiheuttavista lääkkeistä. Myös riskitekijät tunnetaan aiempaa paremmin. Ennuste on yleensä hyvä, kun lääkkeen käyttö on loppunut, mutta sairaus voi johtaa jopa maksansiirtoon tai potilaan kuolemaan.

Lääkeaineiden aiheuttamat maksasairaudet (LAM) ovat melko harvinaisia verrattuna muihin maksasairauksiin. Siitä huolimatta ne ovat maksan akuutin vajaatoiminnan tärkein syy länsimaissa. LAM selittää 10–15 % maksan akuutista vajaatoiminnasta Yhdysvalloissa (1). Näiden sairauksien ilmaantuvuus on Länsi-Euroopassa noin 14–19 / 100 000 asukasta (2,3).

Niiden yleisimpiä aiheuttajia ovat olleet amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmä, atsetioppiiriini ja infliksimabi. Statiinihoidon aikana maksasentsyymien aktiivisuuden suurenemista esiintyy noin 0,5–2,0 %:lla käyttäjistä, mutta ilmiön kliininen merkitys on epävarma, koska statiinien ei katsota olevan maksatoksisia (4,5).

LAM on myös yksi merkittävimmistä syistä lääkkeiden käytön rajoitukseen, niiden poistamiseen markkinoilta tai lääkekehityksen keskeyttämiseen.

Suomessa viime vuosina yleisimmin ilmoitetut LAM-tapaukset ovat liittyneet uusiin MS-taudin, masennuksen, skitsofrenian ja rytmihäiriöiden hoitoon käytettyihin lääkkeisiin. On kuitenkin otettava huomioon, että ilmoitus kehoitetaan tekemään erityisesti kaikista vakavista haittavaikutuksista ja entuudestaan tuntemattomista haittavaikutuksista. Niinpä ilmoitus jää todennäköisesti usein tekemättä pitkään käytössä olleista lääkkeistä, vaikka niiden tiedetään aiheuttavan maksavaurioita. Parasetamolin aiheuttama LAM on edelleen yleinen. Maksansiirtoon johtavia tapauksia on onneksi Suomessa yhä vain vähän (6).

Vaurioiden luokittelu ja maksatoksisuuden riskitekijät

Lääkkeiden aiheuttamat maksavauriot jaetaan ennustettaviin ja ennustamattomiin (7). Ennustettavat maksavauriot ovat annosriippuvaisia ja

yleisiä, jos toksisena pidetty annosraja ylitetään. Ne ilmaantuvat lyhyen altistuksen jälkeen, muutaman päivän, jopa tuntien kuluessa.

Vaurio johtuu joko suorasta lääkkeen tai sen metaboliitin aiheuttamasta vauriosta ja on osoitettavissa myös eläinmalleissa. Klassisena esimerkkinä pidetään parasetamolin aiheuttamaa maksavauriota.

Ennustamaton eli idiosynkraattinen vaurio ilmaantuu hitaammin, viikosta vuoteen vaihtelevan tai jopa pidemmän ajan kuluttua. Tämän tyyppiset vauriot ovat harvinaisia, eivätkä välttämättä riipu annoksesta. Yksi esimerkki tällaisesta vauriosta on agomelatiniin aiheuttama maksavaurio (8). Suurin osa lääkkeiden aiheuttamista maksavaurioista on kuitenkin idiosynkraattisia.

Maksavaurio voidaan jaotella myös vauriotyyppin perusteella (<https://livertox.nlm.nih.gov>) (9). Hepatosellulaarisen vaurion voivat aiheuttaa esimerkiksi metyyliidopa, nitrofurantoiini, tai vihreä tee. Kolestaattisen vaurion voivat aiheuttaa amoksisilliinin ja klavulaanihapon yhdistelmä, siprofloksasiini tai sulfonyyliireat ja sekamuotoisen vaurion sulfa, fenytoiini tai enalapriili. Lääkkeiden aiheuttaman maksavaurion kliininen fenotyyppi voi muistuttaa monen muun maksasairauden aiheuttamaa maksavauriota (taulukko 1).

LAM:lle altistavia erilaisia sisäisiä ja ulkoisia tekijöitä tunnetaan useita (taulukko 2).

Kliininen diagnostiikka Syy-seuraussuhde ja ajallinen yhteys

Potilaan tarkka anamneesi on tärkeä diagnostiikassa ja erotusdiagnostiikassa, kun epäillään, että kyseessä on lääkkeen aiheuttama maksasairaus. On selvitettävä potilaan käyttämien lääkkeiden ja luontaistuotteiden käytön aloitusaika ja annos edeltävän 3 kk:n ajalta. Lisäksi selvite-

- 14 Aithal GP, Watkins PB, Andrade RJ ym. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89:806–15.
- 15 Maybury CM, Samarasekera E, Douiri A, Barker JN, Smith CH. Diagnostic accuracy of noninvasive markers of liver fibrosis in patients with psoriasis taking methotrexate: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2014;170:1237–47.
- 16 Daly A, Donaldson PT, Bhatnagar P ym. DILIGEN Study; International SAE Consortium. HLA-B*5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flucloxacillin. *Nature Genetics* 2009;41:816.
- 17 Nicoletti P, Aithal GP, Björnsson ES ym.; International Drug-Induced Liver Injury Consortium, Drug-Induced Liver Injury Network Investigators, and International Serious Adverse Events Consortium. Association of Liver Injury From Specific Drugs, or Groups of Drugs, With Polymorphisms in HLA and Other Genes in a Genome-Wide Association Study. *Gastroenterology* 2017;152:1078–89.
- 18 Kindmark A, Jawaid A, Harbron CG ym. Genome-wide pharmacogenetic investigation of a hepatic adverse event without clinical signs of immunopathology suggests an underlying immune pathogenesis. *Pharmacogenomics J* 2008;8:186–95.
- 19 Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc* 2014;89:95–106.
- 20 Hu PF, Wang PQ, Chen H ym. Beneficial effect of corticosteroids for patients with severe drug-induced liver injury. *J Dig Dis* 2016;17:618–27.

tään ajallinen yhteys ja latenssiaika lääkkeen ensimmäisestä käyttökerrasta maksavaurion ilmaantumiseen.

Vaurion ilmaantumiseen kuluu yleensä 5 vrk – 3 kk, mutta yliherkkyysoireet voivat ilmaantua 24–72 tunnin kuluessa (sulfa, makrolidi antibiootit). Joidenkin lääkkeiden aiheuttamassa vauriossa oireeton aika voi olla pidempi, esim. 3–12 kuukautta (isoniatsidi, flutamidi). Jopa vuosien latenssi on mahdollinen (minosykliini, amiodaroni, nitrofurantoiini).

Kehonrakennukseen ja painonpudotukseen käytetyt valmisteet ovat yleisimpiä maksavaurioita aiheuttavia luontaistuotteita. Myös tämä on otettava huomioon epäiltäessä toksista maksavauriota (10,11).

Oireet

LAM-oireet ovat usein vähäisiä, jos maksavaurio ei ole johtanut maksan vajaatoimintaan tai potilaalle ei ole kehittynyt kolestaasia. Lievässä maksavauriossa potilas on usein oireeton ja sairaus löytyy, kun etsitään maksa-arvojen nousun syytä.

Lääkkeen aiheuttamaa maksasairautta epäiltäessä diagnostiikkaa helpottavat huolellinen anamneesi ja riskipisteytys, esimerkiksi Rousel-Uclaf Causality Assessment Method (RUCAM) diagnostic score (12). Tässä pisteytyksessä huomioidaan latenssi, maksavaurion eteneminen lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen, lääkkeen aiheuttaman maksavaurion riskitekijät, muu samanaikainen lääkitys, muiden maksasairauksien poissulkeminen, aiempi tieto saman lääkkeen aiheuttamasta maksavauriosta ja lääkkeen käytön mahdollisen uudelleen aloittamisen vaikutus maksaan.

Kliinisen diagnostiikan helpottamiseksi on luotu myös vuokaavioita. Niissä suositellaan käymään diagnostiikkaa systemaattisesti läpi huomioiden seuraavat asiat: tarkka anamneesi, tieto epäillyn lääkkeen tietokannoista tarkistusta maksatoksisuudesta, muiden maksasairauksien poissulkeminen ottaen huomioon erityisesti virushepatiitit ja harkinnanvaraisesti joko lääkkeen käytön aloittaminen uudelleen tai koepalan ottaminen (7).

Potilaan kliinisessä tutkimuksessa tulee kiinnittää huomiota maksan akuutin vajaatoiminnan merkkeihin ja toisaalta – etenkin erotusdiagnoosissa – pitkälle edenneen maksasairauden merkkeihin (13).

Lääkkeen aiheuttamaa maksasairautta epäil-

TAULUKKO 1.

Lääkkeiden aiheuttaman maksavaurion kliiniset fenotyypit.

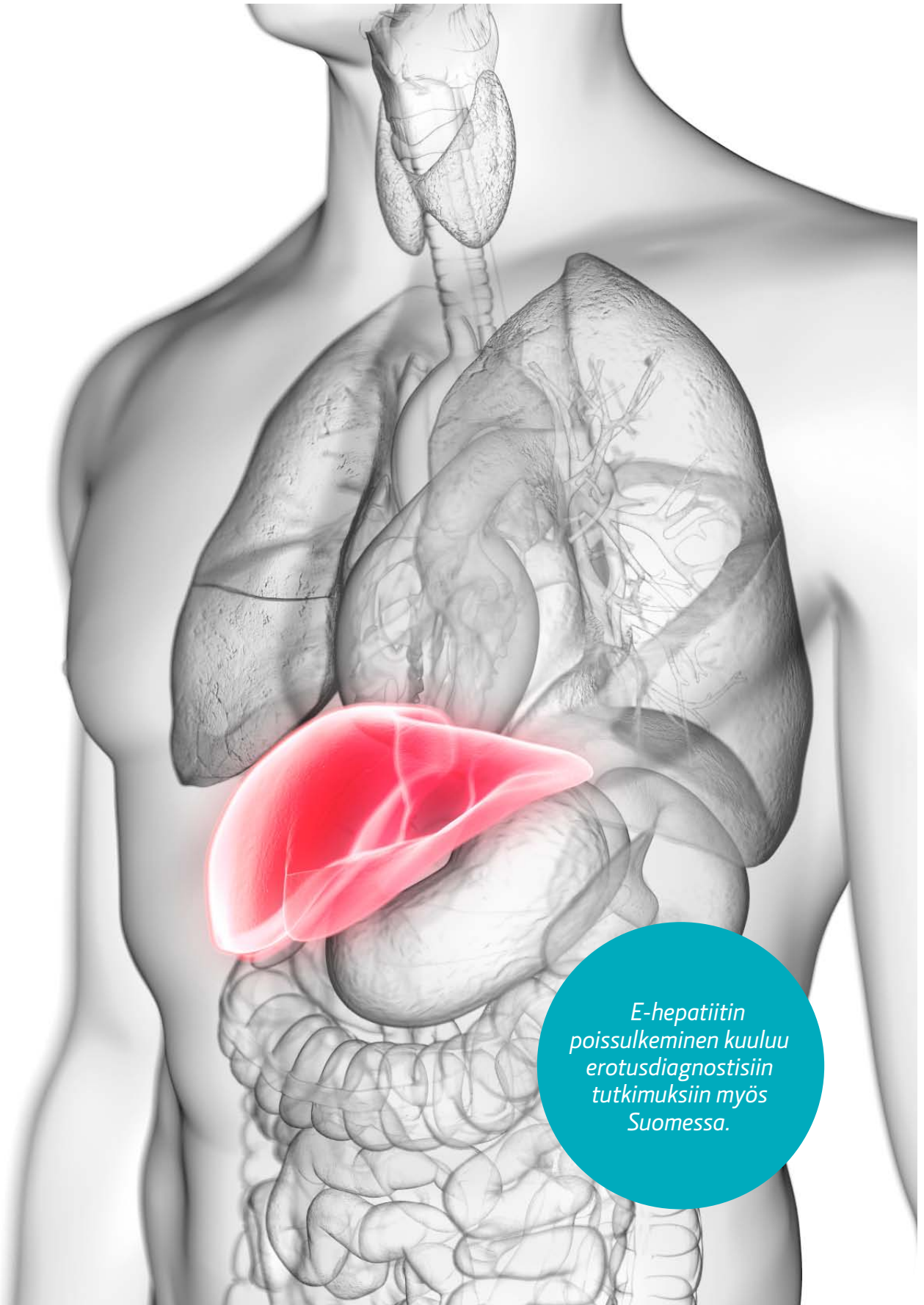
Akuutti maksasolunekroosi
Akuutti hepatiitti
Kolestaattinen hepatiitti
Sekamuotoinen hepatiitti
Entsyyminousu ilman ikterusta
Puhdas kolestaasi
Ei-alkoholinkäyttöön liittyvä rasvamaksa (NAFLD)
Krooninen hepatiitti
Krooninen kirroosi
Sinusoidaalinen obstruktio (veno-okklusiivinen tauti)
Nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia
Maksatuumorit

täessä potilailta suositellaan otettavaksi seuraavat laboratoriokokeet: TVK, Afos, Alat, Asat, Bil, tromboplastiiniaika (TT), albumiini ja kreatiniini. Harkinnanvaraisia tutkimuksia lähinnä erotusdiagnoosin takia ovat lisäksi laktaattidehydrogenaasi (LD), sileälihasvasta-aineet (Sili-ab), tumavasta-aineanalyysi ANA-ab, mitokondriovasta-aineet (Mito-ab), IgG, IgM, IgA, hepatiitti A-virus kokonaisvasta-ainepitoisuus (HAV-tot), HCV-Ab, HBs-Ag, HBc-IgM, hepatiitti E -virus vasta-aineet (HEV-Ab) ja nukleiinihapon määritys (HEV-Nh), sytomegalovirus, nukleiinihapon osoitustesti (CMV-Nh) ja Epstein-Barrin virus, vasta-aineet (EBV-ab).

Tulosten perusteella LAM voidaan jakaa joko heptosellulaariseen vaurioon (ALAT $\geq 5 \times$ yli normaalin ylärajan; YNY), kolestaattiseen vaurioon (AFOS $\geq 2 \times$ YNY) ja sekamuotoiseen vaurioon ALAT $\geq 3 \times$ YNY ja Bil $\geq 2 \times$ YNY) (14).

Ylävatsan kaikututkimus tulee tehdä erityisesti erotusdiagnoosin vuoksi. Näille potilaille suositellaan tehtäväksi samalla myös maksasuonten dopplerkaikukuvaus. Maksan elastografiaa käytetään enenevässä määrin arvioitaessa lääkehoidon LAM-riskiä esimerkiksi metotreksaattihoidossa (15).

Maksabiopsia kannattaa ottaa, jos potilaalle on ilmaantunut maksan vajaatoiminta eikä tilanne ala korjaantua päivissä tai jos tarvitaan lisätietoa erotusdiagnoosin vuoksi. Jos maksan toiminta on merkittävästi huonontunut (enkefalopatia, hypoglykemia, P-INR spontaanisti yli 2 tai Bil yli 300 $\mu\text{mol/l}$) on syytä konsultoida maksansiirtotyksikköä.



*E-hepatiitin
poissulkeminen kuuluu
erotusdiagnostisiin
tutkimuksiin myös
Suomessa.*

TAULUKKO 2.

Lääkkeen aiheuttaman maksavaurion riskitekijöitä eri lääkkeiden käyttäjillä.

Lääke	Riskitekijä
Agomelatiini	Suuri lääkeannos, naissukupuoli, korkeampi ikä, monilääkitys, CYP-entsyymitoimintaa kiihdyttävien ja muiden maksavaurioita aiheuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö
Parasetamoli	Krooninen alkoholin käyttö, laihduttaminen, CYP-entsyymitoimintaa kiihdyttävien lääkeaineiden samanaikainen käyttö
Diklofenaakki	Naissukupuoli, osteoartriitti, sytokiini polymorfismi (interleukiinit 4 ja 10)
Erytromysiini	Nuori ikä, muiden maksavaurioita aiheuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö, greippimehän käyttö
Halotaani	Lihavuus
Isoniatsidi	HBV, HCV, HIV, alkoholin käyttö, korkea ikä, naissukupuoli, rifampisiin käyttö, N-asetyyli transferaasi 2 ja CYP2E1-polymorfismi
Metotreksaatti	Krooninen alkoholin käyttö, lihavuus, diabetes, krooninen hepatiitti, psoriaasi
Natriumvalproaatti	Nuori ikä, samanaikainen antiepileptisen lääkkeen käyttö
Troglitatsoni	Glutationi-S-transferaasi polymorfismi
Flukloksasilliini	HLA-B*5701

Maksavaurion riskin arviointiin on jo käytössä myös muita keinoja, joista hyvä esimerkki on HLA-B*57:01-alleelin määritys flukloksasilliinihoitoa suunniteltaessa (16). Hiljattain julkaistu koko genomien kattavaan kartoitukseen perustuva tutkimus osoittaa, että HLA-A*33:01 altistaa LAM:lle erityisesti terbinafiinin, fenofibraatin ja tiklopidiinin käyttäjät ja on riskitekijä potilaille, joilla on kolestaattinen tai sekamuotoinen vaurio (17).

On myös näyttöä siitä, että lääkkeiden yhteisvaikutuksissa syntyvät metaboliitit voivat suoraan sitoutua HLA-molekyylisiin (esimerkkinä ximelagatran ja HLA-DRB1*0701) tai T-solun reseptorit johtavat T-solun aktivoitumiseen aiheuttaen immunovälitteisen maksavaurion (18).

Erotusdiagnostiikka

Erotusdiagnostiikka on usein vaikeaa. Potilaalla voi olla käytössä useita eri lääkkeitä, ja hän saattaa lisäksi käyttää samanaikaisesti alkoholia, luontaistuotteita tai laihdutusvalmisteita (10). Hänellä voi olla myös jokin muu maksasairaus, esimerkiksi autoimmuunihepatiitti tai ei-alkoholiperäinen rasvamaksa.

E-hepatiitin poissulkeminen kuuluu LAM:n erotusdiagnostisiin tutkimuksiin myös Suo-

messä, koska taudinkuva voi olla hyvin samanlainen kuin lääkkeiden aiheuttamassa maksavauriossa (19).

Hoito

Hoidossa on tärkeää lopettaa maksavauriota aiheuttava lääkehoito. Lääkkeen käytön aloittamisessa uudelleen tulee olla hyvin pidättyväinen, koska LAM todennäköisesti ilmaantuu silloinkin.

Joskus potilaalla on käytössä useita lääkkeitä, jotka saattavat aiheuttaa maksavaurion. Kun lääkitys aloitetaan uudelleen, kannattaa siksi valita ensimmäiseksi valmiste, jonka todennäköisyys aiheuttaa LAM on pienin. Lääkitys aloitetaan uudelleen vasta, kun maksaentsyymiarvot ovat kääntyneet selvään laskuun.

Maksaentsyymien lievä nousu (enintään 3 x viitealueen yläraja) ei toisaalta yleensä ole lääkeshoidon jatkamisen este, mutta silloinkin kannattaa harkita muiden valmisteiden käyttöä.

Myös monilääkittyjen potilaiden lääkityksiä voidaan jatkaa, vaikka maksaentsyymien arvot nousisivat lievästi. Jos arvot kuitenkin nousevat yli 3 x viitealueen ylärajan tai maksasynteesi huononee (trombosyyttiarvot, tromboplastiini-aika TT tai albumiiniarvo laskevat), lääkitystä pitää purkaa tauottamalla ensiksi lääke, joka kuormittaa maksaa todennäköisimmin.

Lääkeaineiden aiheuttamaa oireista maksasairautta hoidetaan hoitamalla elintoimintoja ja oireita. Parantavaa hoitoa ei ole. Parasetamoli- myrkytyksen hoidossa käytetään edelleen asetyylikysteiniä, ja lääkitys aloitetaan mahdollisimman nopeasti jo ennen pitoisuusmääritysten valmistumista. Sillä pystytään yleensä estämään vaikea maksavaurio.

Kortisonin hyödyistä LAM:n hoidossa ei ole käytettävissä satunnaistettuja kaksoissokkotutkimuksia. Kortisoni saattaa kuitenkin lievittää immunologisen idiosynkrasian mekanismilla aiheutuvia lääkehaittoja (esimerkiksi allopurinolin ja diklofenaakin aiheuttamassa LAM:ssa) ja parantaa joidenkin potilaiden ennustetta (20).

Lopuksi

Lääkkeiden aiheuttama maksavaurio voi olla vaikea tunnistaa erotusdiagnostisten syiden takia. Sitä aiheuttavat lääkkeet löytyvät aiempaa helpommin tietokannoista. Lähitulevaisuudessa saamme todennäköisesti myös uusia geenitestejä ja biomarkkereita LAM-riskin arviointiin. ●

SIDONNAISUUDET

Perttu Arkkila: Julkaistavan artikkelin ulkopuolinen, aiheen kannalta olennainen taloudellinen toiminta) Luentopalkkiot (Abbvie, Gilead, MSD, OrionPharma, Ratiopharma, Tillots Pharma).