

Lifrarskaði af völdum lyfja

Einar S. Björnsson
meltingarlæknir

Lykilorð: lifur, lyf, lifrarskaði.

Ágrip

Lifrarskaði af völdum lyfja er aukaverkun sem hefur tengst mörgum mismunandi lyfjum þótt sjaldgæf sé. Bein eitrunaráhrif tengjast of háum skömmtum af parasetamóli en flest önnur lyf sem orsaka lifrarskaða valda ófyrirsjáanlegum skaða. Þó að ófyrirsjáanlegur skaði hafi upphaflega verið talinn gerast óháð skammti hafa rannsóknir nýlega sýnt að lifrarskaði af þessu tagi getur í mörgum tilfellum verið háður skammti. Læknar verða að hafa lifrarskaða vegna lyfja í huga hjá öllum sjúklingum með afbrigðileg lifrarpróf eða einkenni um lifrarsjúkdóm. Skaðinn getur bæði klínískt og meinafræðilega líkst nánast öllum þekktum lifrarsjúkdómum og engin meinafræðileg auðkenni fyrirfinnast. Sjúkdómsgreiningin er útilokunargreining. Hjá sjúklingum sem taldir eru vera með lifrarskaða af völdum lyfja þarf að stöðva inntöku viðkomandi lyfja, og sjúklinga með gulu og/eða merki um lifrabilun verður að leggja inn á spítala og í sumum tilfellum verður að íhuga lifrarígræðslu.

Inngangur

Hægt er að skilgreina aukaverkanir lyfja sem þær verkanir sem eru lyfinu ekki ætlaðar, valda skaða og eiga sér stað við eðlilega skammta af lyfinu. Lifrarskaði af völdum lyfja (DILI, Drug-induced liver injury) og hepatotoxicity eru orð yfir aukaverkanir lyfja sem hafa áhrif á lifrarstarfsemina og þýða það sama en DILI er mest notaða hugtakið yfir þetta fyrirbæri. Flestar eitranir af völdum parasetamóls tengjast of háum skömmtum af lyfinu. Það getur bæði gerst við sjálfsvígstilraunir en einnig fyrir slysi og virðist sjátt í auknum mæli, til dæmis í Bandaríkjunum.¹ Þótt ófyrirsjáanlegur lifrarskaði af völdum lyfja hafi verið talinn óháður skammti lyfsins² hefur nýlega verið sýnt fram á að lyf sem hafa dagskammt sem er minni en 50 mg á dag, valda mjög sjaldan lifrarskaða.³ DILI hefur vakið aukinn áhuga á síðustu árum sökum þess að mörg lyf hafa verið tekin af markaði vegna alvarlegs

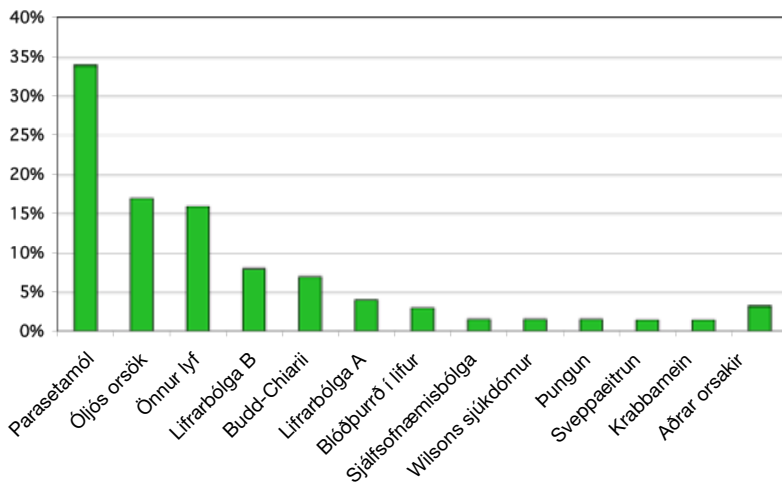
lifrarskaða. DILI er líka ein aðalástæðan fyrir því að þróun lyfja sem annars lofa góðu hefur orðið að stöðva við klínískar prófanir.² Hvað varðar flest lyf er lifrarskaði mjög sjaldgæf aukaverkun og er talin gerast hjá um það bil 1 af 10.000 - 1 af 50-100.00 af þeim sem taka lyfið. Í flestum klínískum lyfjarannsóknum eru færri en 10.000 sjúklingar og DILI hefur því aðallega uppgötvast eftir að lyfið er komið á markað.

Faraldsfræði

Sú staðreynd að DILI er sjaldgæft leiðir til erfiðleika við að gera faraldsfræðilegar rannsóknir á þessu fyrirbæri. Skortur á kerfisbundnu eftirliti gerir það að verkum að erfitt er að meta algengið og enginn vafi er á að þetta er vanskráð og lítið tilkynnt til heilbrigðisyfirvalda.² Þar af leiðandi er hið rétta algengi DILI að mestu leyti óþekkt. Afturvirk rannsókn frá gagnagrunni heimilislækna í Bretlandi⁴ áætla nýgengi 2,4 tilfelli á hverja 100.000 íbúa á ári og mjög svipaðar tölur birtust frá sænsku háskólasjúkrahúsi fyrir 10 ára tímabil.⁵ Mun áreiðanlegri grunnur til að byggja nýgengi á DILI er framvirk og nákvæm rannsókn frá Frakklandi frá skilgreindu þýði í 80.000 manna borg í Norður-Frakklandi.⁶ Öll tilfelli þar sem grunur var um DILI var safnað á ákveðnum tíma og nýgengið var 13,9 tilfelli á 100.000 íbúa sem var að minnsta kosti 16 sinnum algengara en þegar lítið var til þeirra tilfella sem tilkynnt voru til franska yfirvalda.⁶ Algengi DILI er háð hinu klíníska umhverfi. Parasetamol og DILI er algengasta orsök lifrabilunar í Bandaríkjunum⁷ og í mörgum Evrópulöndum, þar á meðal Svíþjóð (mynd 1).⁸ DILI hefur reynst vera orsök hjá 2-10% af sjúklingum sem lagðir eru inn á spítala vegna gulu^{9, 10} og 13 af 147 (8,8%) sjúklingum sem lagðir voru inn á vissu tímabili í Englandi sem voru með hækkuð lifrarpróf höfðu DILI.¹¹ Á háskólasjúkrahúsi í Sviss var nýgengi DILI á meðal sjúklinga sem lágu inni 1,4%.¹² Aftur á móti var lifrarskaðinn ekki nefndur í læknafréfinu

Fyrirspurnir og
bréfaskipti:
Einar S. Björnsson,
meltingardeild
lyflækningasviðs
Landspítala.

einarsb@landspitali.is



Mynd 1. Orsakir bráðrar lifrabilunar á háskóla-spítölum í Svíþjóð á árunum 1994-2003.

hjá meirihluta sjúklinganna. Hjá 77 sjúklingum af 1164 (6,6%) sem komu á móttöku lifrardeildar í Gautaborg var DILI talin vera orsök fyrir lifrarvandamálinu.⁵ Helmingurinn kom í fyrsta skipti á göngudeild og hinn helmingurinn kom í eftirlit eftir að hafa legið inni á spítala vegna DILI.⁵

Klínískt mat og sjúkdómsgreining

Sjúklingar sem fá DILI hafa mjög mismunandi klínísk einkenni og margir eru einkennalausir. Klínískt séð getur DILI líkst nánast öllum tegundum af bráðum og krónískum lifrarskaða við lifrarpróf og vefjafræðilega greiningu. Þannig geta sjúklingar haft merki um bráða lifrabilun, bráða lifrabólgu, króníska lifrabólgu, kólestatíska lifrabólgu, granulóm-líka lifrabólgu og þótt sjaldgæft sé getur langvarandi notkun lyfja sem skaða lifrina einnig valdið skorpulifur.¹³ Áður en sjúklingar fá gulu eru einkenni um lifraráverka mjög ósértæk en almennur slappleiki og ógleði eru algeng einkenni og hjá sumum einkennalausum sjúklingum getur veruleg hækkun á lifrarprófum uppgötvast. Minnihluti sjúklinga með DILI (um það bil 30%) hefur merki um ofnæmisbólgu með útbrot, hita og eósínóflakfjöld í blóðstroki eða í lifur.^{14, 15} Þegar vefjafræðileg greining er tiltæk eru breytingarnar oft ósértækar en sum lyf sýna klassíska vefjafræðilega meingerð, svo sem disúlfíram og isoníazid þar sem drep miðsvæðis í lóbúli lifrarinnar er einkennandi (mynd 2).¹⁶

Klínískt mat á DILI

Oft einkennalaus sjúkdómur

Almennur slappleiki og ógleði algeng í byrjun

Minnihluti með ofnæmisbólgu (um það bil 30%)

Gula af völdum lyfja - hættulegt ástand sem þarfnast oftast innlagningar á sjúkrahús

Flest lyf sem geta valdið lifrarskaða hafa ákveðin séreinkenni (signature) en mörg lyf geta líka leitt til mismunandi meinmyndunar í mismunandi einstaklingum (mynd 3).¹⁶ Kólestatísk lifrabólga er einkennandi fyrir sum lyf, til dæmis amoxicillin/clavulanic sýru, makrólíða og estrógenlyf og geta lifrarprófin líkst því sem gerist við gallsteina í gallgangi.

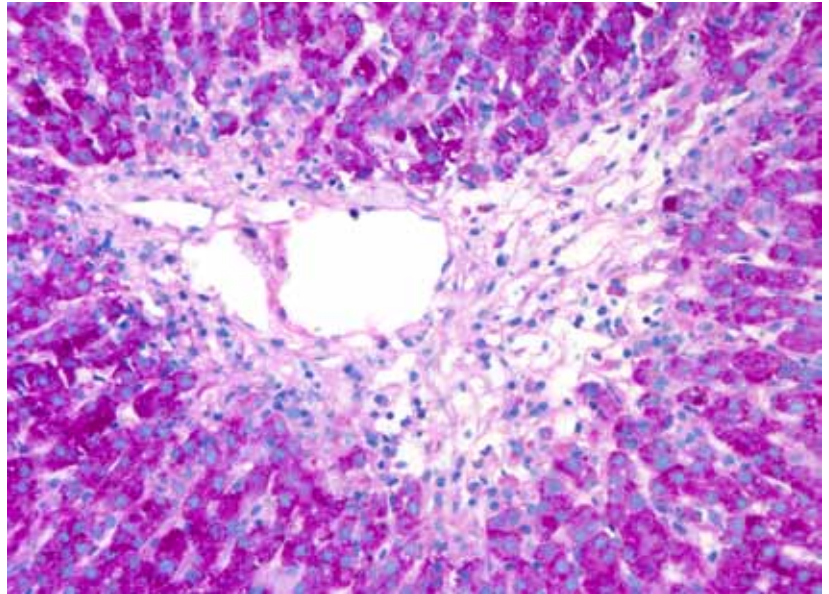
Mikilvægasta upphaflega nálgunin við sjúklinga með afbrigðileg lifrarpróf er að hafa DILI alltaf í huga sem mismunagreiningu. Ef grunur leikur á að sjúklingur sé með DILI verður klínískt mat að byggja á nákvæmri sögu um lyfjanotkun. Taka verður tillit til lengdar lyfjameðferðar, skammta lyfsins og hversu vel er þekkt að lyfið geti valdið lifrarskaða og hversu alvarlegur lifrarskaðinn virðist vera. Sjúklinga með gulu vegna DILI verður að leggja inn á spítala þar sem hætta er á lifrabilun. Í þeim tilfellum sjúklinga sem hafa samtímis kóagúlopátíu sem merki um lifrabilun verður að huga að hugsanlegum lifrarskiptum hjá þeim sem hafa ekki augljósar frábendingar um slíka meðferð.

Orsakasamband

Það getur verið mjög erfitt að ákvarða hvort samband er á milli inntöku ákveðins lyfs og lifrarskaða. Engin blóðpróf eða aðrar rannsóknir eru nægilega sértæk til að kveða upp úr um hvort lyfið sé skaðvaldurinn. Eins og áður segir hafa viss lyf mun betur þekkt tilhneigingu til að valda lifrarskaða en önnur og valda oft svipuðum skaða. Hins vegar er hin klíníska framvinda svo margbreytileg að greiningin á DILI hvílir á tengslum við þær kringumstæður sem eru til staðar eða því sem kallað hefur verið „guilt by association“. Í flestum tilfellum af DILI hefur viðkomandi sjúklingur fremur stutta sögu um inntöku lyfsins og ef um DILI er að ræða batna lifrarprófin oftast þegar töku lyfsins er hætt. Hins vegar er auðvelt að lenda á villigötum í leitinni að orsakasambandi inntöku lyfsins og lifrarskaðans. Það er mikilvæg spurning hvort viðkomandi hafi byrjað á lyfinu áður en hann/hún fékk einkenni um lifrarsjúkdóm, svo sem slappleika, ógleði og/eða dökkt þvag eða ljósar hægðir. Þannig er hugsanlegt að sjúklingurinn hafi notað lyfið til dæmis við einkennum um „lifrabólgu“, til dæmis prótónupumpuhemil við ónot frá meltingarvegi. Það er því mjög mikilvægt áður en lyfið er talið hafa valdið lifrarskaðanum að orsakir fyrir öðrum lifrarsjúkdómum séu útilokaðar. Mikilvægt er að fá upplýsingar um lengd lyfjameðferðar. Fyrir flestar ófyrirsjáanlegar aukaverkanir af þessu tagi er lengd meðferðar frá um það bil einni viku til nokkurra mánaða. Þegar ofnæmisviðbrögð koma

fram, svo sem hiti, útbrot og eósíníflafjöld, þróast þau yfirleitt innan nokkurra vikna frá inntöku lyfsins. Flestar aðrar tegundir af DILI eiga sér stað innan þriggja mánaða. Hins vegar eru til margar undantekningar frá því, svo sem lifrarskaði af völdum nítrófurantoina, diklófenas, troglitazons og ximelagatrans (þau tvö síðastnefndu voru tekin af markaði vegna DILI) þar sem lifrarskaðinn hefur gert vart við sig eftir marga mánaða eða jafnvel margra ára meðferð (vel þekkt fyrir nítrófurantoin). Mikilvægur hluti hins klíniska mats byggist á því að sjá að lifrarprófin lagist eftir að taka lyfsins er stöðvuð (svokallað positive dechallenge) sem styður að um DILI sé að ræða. Hins vegar geta lifrarprófin í sumum tilfellum versnað í byrjun eftir að hætt var að taka lyfið. Þekkt dæmi er lifrarskaði af völdum amoxicillin/clavulansýru og því miður getur DILI valdið óafturkræfri lifrabilun sem leiðir til dauða eða lifrarígræðslu. Það hefur líka komið í ljós að við inntöku sumra lyfja sem hafa klárlega leitt til alvarlegs lifrarskaða hjá ýmsum sjúklingum, geta hækkanir á lifrarprófum gengið tilbaka þrátt fyrir að meðferðinni sé haldið áfram.² Þessi svokallaða aðlögun getur hins vegar ekki átt sér stað hjá sumum sem geta þróað af þessu sama lyfi ólæknandi lifrabilun sem leitt getur til dauða. Eins og áður segir er þrátt fyrir sterkan grun um DILI, útilokun annarra lifrarsjúkdóma *sine qua non* til að skera úr að um DILI sé að ræða. Þó er vert að gera sér grein fyrir að erfitt er að staðfesta DILI nema ef vera skyldi að þessi aukaverkun birtist seinna við töku sama lyfs (svokallað positive rechallenge). Það byggist á hinu klíniska samhengi hversu viðamikla uppvinnslu á að fara út í. Þættir sem geta haft áhrif á það er tegund DILI, aldur og einkenni. Við dæmigerðan kólestatískan DILI (fyrst og fremst hækkun á ALP) leika myndrannsóknir (ómun og sneiðmyndir) stærra hlutverk til að útiloka sjúkdóma í gallvegum. Við „hepatocellular“ (meiri hækkun á ALAT og ASAT en ALP) tegund af DILI er mikilvægt að útiloka „lifrabólgur“ vegna veirusjúkdóma (lifrabólgu A, B, C, Epstein Barr og cytomegalovirus) þó að engri almennri reglu sé hægt að fylgja. Hlutverk lifrarástungu er umdeilt í þessu samhengi. Mikilvægt er að kanna hversu vel aukaverkunum frá lifur hefur verið lýst fyrir viðkomandi lyf. Fyrir viss lyf hefur DILI ekki verið lýst. Ef einungis hefur verið lýst einstaka sjúkratilfellum af DILI og ef þessi lyf hafa verið lengi á markaðnum má hugsanlega draga í efa hvort nægilega sannanir liggi fyrir um DILI fyrir þessi lyf. Fyrir viss önnur lyf er það mjög vel undirbyggt að þau geta valdið lifrarskaða með umfangsmiklum upplýsingum frá fjölda tilfella.

Það er útbreiddur misskilningur að lifrarsýni



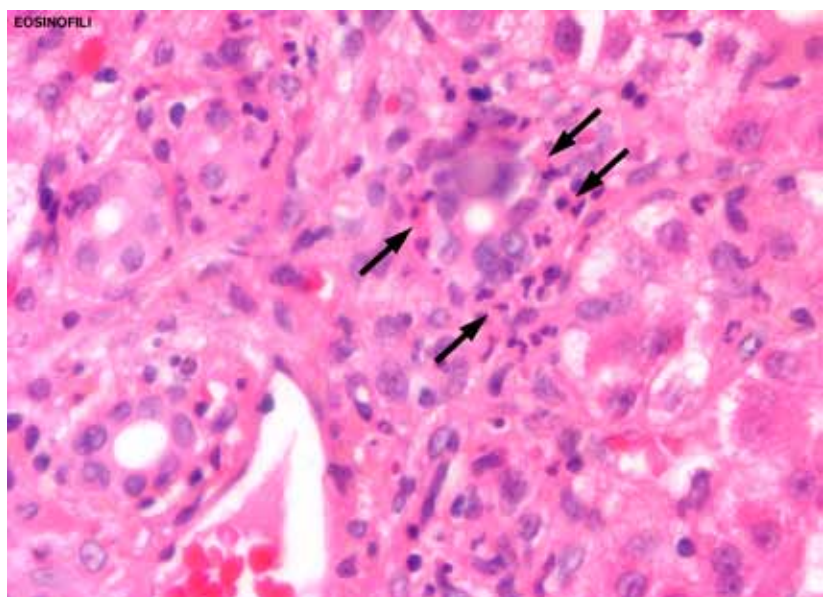
Mynd 2. Drep við miðlæga bláæð í lifrarlobus hjá sjúklingi með disulfiram orsakaðan lifrarskaða.

sé nauðsynlegt til að ákvarða greiningu DILI. Sökum þess að engin vefjafræðileg kennileiti eru til sem staðfesta DILI er óklárt hversu miklu lifrarsýnið bætir við. Ef skaðinn gengur hins vegar ekki til baka og/eða ef sjúklingurinn hefur annan krónískan lifrarsjúkdóm getur það verið þýðingarmikið að fá vefjafræðilega greiningu. Hjálpartæki til að ákvarða orsakasamband eru mest notuð við rannsóknir á DILI og sjaldan notað klínískt. Mest notuð er svokölluð RUCAM aðferð¹⁷ sem hefur verið meira þróuð af DILIN (Drug-induced liver injury network) samtökunum í Bandaríkjunum.¹⁸

Hvaða lyf valda lifrarskaða?

Mikill fjöldi mismunandi lyfja hefur verið tengdur við DILI.¹⁹ Fyrir sum þessara lyfja

Mynd 3. Eósínóflafjöld hjá öðrum sjúklingi með disulfiram orsakaðan lifrarskaða.



hefur verið lýst fjölda tilfella, svo sem isoniazid, phenytoin, erythromycin, disulfiram, amoxicillin/clavulansýru. Helstu lyfjaflokkar sem hafa tengst DILI eru sýklalyf og NSAID-lyf.^{5, 6, 18, 20-22} DILI hefur oftast verið lýst hjá amoxicillin/clavulansýru, erythromycin, nitrofurantoin, cloxacillin (flukloxacillin og dicloxacillin) og trimetoprim-sulfa, ásamt berklalyfjunum isoniazid og rifampicin. Hjá sjúklingum sem fóru í göngudeildareftirlit hjá meltingardeild Sahlgrenska sjúkrahússins í Gautaborg voru sýklalyf 30% orsaka fyrir DILI en díklófenac var samt það lyf sem var valdur að flestum tilfellum.⁵ Meðal sjúklinga með bráða lifrabilun vegna lyfja (fyrir utan paracetamol) og lentu á lista fyrir lifrarskipti í Bandaríkjunum voru sýklalyf, NSAID-lyf, flogaveikilyf og náttúruæfni algengustu orsakir.²³ Í framvirkri spænski rannsókn voru náttúruæfni einungis talin valda 2% af DILI tilfellum¹⁴ og 5% af DILI tilfellum í áður nefndri rannsókn.⁵ Aftur á móti voru um það bil 11% af tilfellum með alvarlegan lifrarskaða í Katalóníu á Spáni á tilteknu árabili talið vera orsakað af náttúruæfnum (og fæðubótarefnum),²⁴ 12% af þeim sem lentu á lifrarskiptalistanum í Bandaríkjunum²³ og 9% í nýlegri framvirkri rannsókn á DILI í sama landi.¹⁹ Lifrarskaði af völdum lyfja hefur lítið verið tilkynntur til heilbrigðisyfirvalda á Íslandi.²⁵ Af tilkynningum til Lyfjastofnunar árin 2005-2008 hafa verið 14 tilfelli þar sem lyf hafa verið talin valda lifrarskaða (tafla I). Af þessum 14 tilfellum voru fimm (36%) náttúruæfni. Það er hugsanlegt að læknar hafi frekar tilkynnt aukaverkanir náttúruæfna en venjulegra lyfja þótt það sé með öllu ósannað. Í grein í *Læknablaðinu* um aukaverkanir og milliverkanir náttúruæfna var

getið um 18 tilfelli af aukaverkunum Herbalife® sem leiddu til innlagnar og þar af voru 11 tilfelli af „lifrabólgu“.²⁶ Rannsókn þessi byggðist á spurningalistum sem sendur var út til lækna og þess getið af höfundum að ekki væri hægt að útiloka að fleiri en einn læknir hefði nefnt sama tilfellið.²⁶

Áhættuþættir

Að spá fyrir um áhættuna á DILI hjá ákveðnum sjúklingi er nánast ógjörningur. Áhættan er augljóslega mikil ef sjúklingur hefur þegar orðið fyrir DILI af einstöku lyfi og tekur sama lyf aftur. Fyrri saga um DILI eykur líkurnar á DILI af öðrum lyfjum í framtíðinni.^{13, 19} Erfðafræðilegur mismunur fólks hvað varðar umbrot lyfja í lifrinni er talinn vera mikilvægasti áhættuþátturinn fyrir DILI, en erfðafræðileg próf hafa til þessa verið lítið notuð í klínískum tilgangi. Lyf sem eru að mestu leyti brotin niður í lifrinni (extensive hepatic metabolism) valda miklu frekar lifrarskaða en þau sem hafa engin eða lítil eða frekar lítil umbrot í lifrinni.²⁷ Hækkandi aldur virðist auka áhættuna almennt á DILI.^{2, 19} Það er þó ekki ljóst hvort þetta endurspeglar meiri notkun lyfja meðal eldra fólks. Hækkandi aldur virðist vera áhættuþáttur fyrir lifrarskaða af völdum halothan, isoniazid, nitrofurantoin og flucloxacillin.² Sýnt hefur verið fram á það með sannfærandi hætti að hækkandi aldur er áhættuþáttur fyrir kólestatískum aukaverkunum og „hepatocellular“ tegund af DILI virðist aukast í öfugu hlutfalli við aldur.²⁸ DILI var algengari meðal kvenna í sumum rannsóknum^{5, 6, 13, 18} en svipaður hjá konum og körlum í öðrum rannsóknum.^{12, 14, 28} Í framvirkri rannsókn í Frakklandi var fjöldi af DILI svipaður á milli kynja fyrir 50 ára aldur en tvöfalt hærri meðal fólks 50 ára og eldri.⁶ Fyrir sum lyf hefur verið sýnt fram á að kvenkyn eykur líkur á DILI fyrir sum lyf, til dæmis halothan, isoniazid, nitrofurantoin, chlorpromazin og erythromycin.^{2, 4, 19} en karlar eru í meiri hættu að fá lifrarskaða af azathiopriini.² Nýleg framvirk rannsókn frá Spáni með meira en 600 tilfellum af DILI gat ekki staðfest að konur væru í meiri hættu fyrir DILI.²⁸ Hins vegar virðast konur vera í aukinni hættu á að fá bráða lifrabilun af völdum lyfja.^{7, 23} Vannæring og langvarandi ofneysla alkóhóls virðist auka líkur á lifrarskaða af völdum parasetamóls.^{1, 19} Mikilvægi þessara þátta við tilurð ófyrirsjáanlegs DILI er hins vegar óljós. Langvarandi ofneysla alkóhóls virðist ekki auka líkur á lifrarskaða af völdum isoniazids eða annarra berklalyfja.²⁹ Í nýlegri bandarískri rannsókn var neysla áfengis

Tafla 1. Lyf með lifrarskaða sem aukaverkun sem hafa verið tilkynnt til Lyfjastofnunar Íslands á árabili 2005-2008.

	2005	2006	2007	2008
Lyf	Atorvastatin, ximelagatran, oxýkódon, interferon-beta, Hydroxycut®(2)	Isoniazid, amoxicillin/clavulansýra, Herbalife®, íbandrónat, venofer, Green tea extract	Atorvastatin	Green tea extract (Greenpharma®), capcitabine/lapatinib

Orsakasamband

- Oftast fremur stutt saga um töku lyfsins
- Oftast lagast prófin við stöðvun lyfjatöku
- Mikilvægt að útiloka aðrar orsakir fyrir hækkuðum lifrarpófunum
- Í völdum tilfellum æskileg vefjagreining

í neikvæðu hlutfalli við hversu alvarlegur DILI reyndist!¹⁹ Það er umdeilt hvort undirliggjandi krónískur lifrarsjúkdómur eykur líkurnar á DILI. Sjúklingar með hækkuð lifrarpróf (flestar með non-alcoholic fitulifur) voru ekki í aukinni hættu að fá lifrarskaða samfara notkun á blóðfitulækkandi lyfjum en þeir sem voru með eðlileg lifrarpróf.³⁰ Krónískur lifrarsjúkdómur er líklega mikilvægari fyrir horfur og hversu góða möguleika lifrin á að jafna sig eftir alvarlega DILI heldur en áhættuna á að fá DILI.^{19,31}

Meinmyndun

Meinmyndun (pathogenesis) sem liggur að baki ófyrirsjálegum aukaverkunum lyfja sem valda lifrarskaða er í flestum tilfellum óþekkt. Margt bendir til þess að auðhvörf (reactive) umbrotsefni sem skapast í lifrinni við niðurbrot lyfja leiki þar stórt hlutverk.^{1,31,27} Umbrotsefni sem skapast við niðurbrot lyfja geta virkjað bæði skaðandi og verndandi ferli (pathways) í lifrinni. Í sumum tilfellum hefur verið sýnt fram á trega verkun hvata sem brjóta niður til dæmis flogaveikilyf, svo sem phenytoin og carbamazepin sem veldur hjá þeim einstaklingum uppsöfnun á þessum skaðlegu umbrotsefnum í lifrinni.³³ Fyrir sum lyf bendir líka margt til þess að polímorfismar í genum sem kóða fyrir bólgufremjandi og bólgueyðandi þætti geti spáð fyrir um áhættuna á að fá DILI. Þannig leikur ónæmiskerfið í lifrinni stórt hlutverk í þessu samhengi. Tilgátan um hjálparvaka (haptén) kom fram fyrir allöngu og byggist á því að lítil efnasambönd eins og lyf valdi sjaldan ónæmisviðbrögðum en umbrotsefni þeirra geti verið framandi fyrir ónæmiskerfið þegar þau tengjast próteinum og vakið viðbrögð. Þessi tilgáta um hjálparvaka hefur einkum verið tengd svokölluðum ofnæmisviðbrögðum³² sem eru þó aðeins um það bil 30% af DILI.¹⁵ Að auki tengjast umbrotsefni marga lyfja eins og parasetamól við prótein án þess að vekja viðbrögð ónæmiskerfisins. Þannig hafa líklega aðrir þættir meiri þýðingu en myndun á nýjum mótefnisvaka. Virkjun innri ónæmiskerfis lifrarinnar og sú bólgusvörun sem slíkt hefur í för með sér virðist skipta miklu máli fyrir þann frumuskaða sem lifrin verður fyrir við DILI.³² Í dýratilraunum hefur verið hægt að fyrirbyggja lifrarskaða af völdum parasetamóls með því að lama eða eyða svokölluðum NK/NKT (natural killer cells) frumum.³⁴ Lykilhlutverk þessara frumna ónæmiskerfisins er að laða að sér neftrófíla með gamma-interferón.³⁴ Eins og áður er getið hefur á síðari árum komið í ljós að lifrin hefur gífurlega aðlögunarhæfni. Aðlögun eða þol getur komið fram sem miklar hækkanir á lifrarprófum

sem merki um frumudauða við lyfjameðferð sem gengur til baka þrátt fyrir að lyfjagjöf sé haldið áfram.³⁵ Margt er óskýrt hvað varðar þessa aðlögun lifrarinnar. Það er umhugsunarvert að þrátt fyrir að umtals-verður fjöldi af bakteríum og þeirra afurðir ásamt mótefnavökum úr fæðuefnum berist með portablóðflæðinu til lifrarinnar á degi hverjum eru bólguviðbrögð óvanaleg í lifrinni. Þannig eru til ferli í starfsemi lifrarinnar sem fyrirbyggja „borgarastyrjöld“ þar. Jafnvægið á milli skaðandi og verndandi þátta gæti hugsanlega haft áhrif á áhættuna á DILI. Eitt dæmi er lifrarskaði af völdum díklófenacs. Sjúklingar sem höfðu orðið fyrir alvarlegum lifrarskaða við notkun díklófenacs höfðu hærri tíðni af pólímorfismum fyrir IL-10 og IL-4 í samanburði við fríska og sjúklinga sem höfðu fengið díklófenac án þess að fá lifrarskaða.³⁶ Þessir pólímorfismar sem leiða til lágrar þéttni af IL-10 og hárrar þéttni af IL-4 valda líklega aukningu á T-hjálparfrumusvari gegn nýjum mótefnisvaka sem eykur líkurnar á lifrarfrumuskaða.³⁶

Augljóslega er til staðar mjög flókið samspil milli lyfsins sem um er að ræða, einstaklingsins sem tekur inn lyfið og umhverfisþátta. Sem dæmi má nefna að stöðug ofnotkun áfengis getur valdið örvun á hvatamyndum sem getur leitt til aukningar á framleiðslu af umbrotsefnum af sumum lyfjum eins og parasetamóli.³⁷ Þessi aukning á skaðlegum umbrotsefnum getur leitt til lifrarskaða af lyfinu við venjulega skammta.³⁷ Glútathíon bindur og afeittrar þessi skaðlegu umbrotsefni og meðferð með acetylcystein við parasetamóleitrunum byggist á að auka glútathíon. Virkir alkóhólistar og aðrir vannærðir einstaklingar geta haft lága þéttni af glútathíon í lifrinni sem geta líka gert þá viðkvæmari en ella fyrir áhrifum parasetamóls í venjulegum skömmtum, fyrst og fremst við langvarandi meðferð. Þó er þessu öðruvísi varið við bráða alkóhóleitrun (hjá þeim sem ekki ofnota alkóhól stöðugt). Bráð alkóhóleitrun getur verndað gegn parasetamóleitrunum sökum þess að alkóhól hefur meiri sækni í þann hvata í lifrinni sem framleiðir þessi hættulegu umbrotsefni sem skapast af parasetamóli.³⁸ Að auki geta sumir innbyrt risastóra skammta af parasetamóli án þess að verða fyrir lifrarskaða. Læknir í Bandaríkjunum sem var háður kódeini gat tekið 180-200 töflur af parasetamól-kódeinlyfi (samsvarandi parkódín forte) daglega í langan tíma án þess að fá lifrarskaða.³⁹ Þetta tilfelli skapaði tilgátu sem var prófuð á rottum. Parasetamól gefið í hækandi skömmtum á vissu tímabili (hjá einum hópi af rottum) gat komið í veg fyrir lifrabilun sem hár skammtur af parasetamóli olli hjá þeim dýrum sem ekki fengu að venjast parasetamólinu.³⁹ Við

reglulega notkun parasetamóls var sýnt fram á ofurtjáningu (upregulation) á glútathíon þéttni í lifrinni og jafnframt minni virkni hvata sem skapa hin hættulegu umbrotsefni.³⁹

Horfur

Í stórum aftur- og framvirkum rannsóknum hefur verið sýnt fram á að horfur sjúklinga sem verða fyrir DILI eru yfirleitt góðar.^{14, 20} Horfurnar eru háðar því hversu alvarlegur lifrarskaðinn er. Sjúklingar með gulu hafa verri horfur en þeir sem ekki fá gulu og sjúklingar með bráða lifrabílu af völdum lyfja hafa slæmar horfur án lifrarigræðslu.⁴⁰ Hyman (Hy) Zimmerman sem var mikill frumkvöðull í rannsóknum á DILI hélt því fram að sjúklingar með gulu af völdum DILI hefðu slæmar horfur með dánartíðni 10-50% eftir því hvaða lyf á í hlut.¹⁹ Þessari svokölluðu Hy's reglu hefur FDA (Food and Drug Administration) beitt lengi við að stöðva lyf í bæði forrannsóknum og í klínískum rannsóknum þegar sjúklingar hafa haft hækkun á ALAT (meira en 3 x efri mörk) og samtímis bílirúbín-hækkun (að minnsta kosti tvöföld hækkun á efri mörkum).⁴¹ Þegar þessi svokölluðu Hy's tilfelli (með hækkun á ALAT og bílirúbíni samanber ofan) koma fyrir í klínískum rannsóknum er það talið spá fyrir um alvarleg vandamál með DILI þegar lyfið kemur á markaðinn og er notað í stórum stíl.⁴¹ Rannsóknir frá Svíþjóð og Spáni^{14, 20} hafa staðfest þessar upphaflegu kenningar Hyman Zimmerman og nýleg rannsókn frá USA einnig.¹⁸ Allar þessar rannsóknir sýna um það bil 10% dánartíðni (eða þörf á lifrarskiptum) hjá sjúklingum sem hafa gulu.^{14, 18, 20} Ef niðurstöður hinna ýmsu rannsókna á þessu sviði eru sameinaðar kemur í ljós að hár aldur, kvenkyn, bílirúbín-hækkun og hækkun á ASAT (fremur en á ALAT) voru óháðar breytur sem spá fyrir um slæmar horfur. Að auki virðist líka skipta máli um hvaða lyf er að ræða. Í einni rannsókn var dánartíðni meðal þeirra sem voru með gulu af völdum lyfja allt frá 40% við halóthan á meðan allir sjúklingar með lifrarskaða af völdum erythromycins lifðu þessa aukaverkun

af.²⁰ Sjúklingar með erythromycin sem orsök voru yngri og höfðu vægari lifrarskaða.²⁰ Nýlega hefur verið sýnt fram á að sjúklingar með DILI af ofnæmistoga (*immunoallergic*) hafa betri horfur en aðrir sjúklingar með DILI.¹⁵

Ef sjúklingur með DILI lifir af lifrarskaðann má í langflestum tilfellum búast við að lifrarprófin verði eðlileg, sjúklingurinn einkennalaus og meinafræðilegar breytingar gangi tilbaka. Hins vegar hefur krónískum lifrarsjúkdómi sem fylgir í kjölfarið á DILI verið lýst og jafnvel skorpulífur í sjaldgæfum tilfellum.⁴² Rannsókn frá Newcastle þar sem sjúklingar með DILI voru leitaðir uppi í gagnagrunni meinafræðideildar, sýndi að um það bil 1/3 af sjúklingum hafði krónískar breytingar vefjafræðilega og/eða í lifrarprófum ásamt því að vera í mörgum tilfellum með breytingar á myndgreiningarrannsóknum fleiri ár eftir að lifrarskaðinn átti sér stað.⁴³ Það að leit að sjúklingunum var gerð á meinafræðideild gæti hafa valdið valslagsíðu (selection bias) og gildir líklega ekki almennt um sjúklinga sem verða fyrir DILI. Rannsóknir frá Spáni og Svíþjóð leiddu í ljós að 5-6% sjúklinga hafa króníska hækkun á lifrarprófum nokkrum árum eftir skaðann.^{14, 42} Sjúklingar með kólestátiska tegund af DILI virðast vera í meiri hættu að lenda í þessari krónísku þróun. Hvort þessi hækkun á lifrarprófum leiðir líka til samsvarandi klínískra einkenna hefur ekki verið eins ljóst. Sjúklingum sem greindust með DILI og höfðu jafnframt gulu í Svíþjóð var fylgt eftir mörg ár eftir greiningu með því að tengja kennitölu þeirra við sjúkrahúsinnlagnir.¹³ Það sýndi sig að innlagnir vegna alvarlegra lifrarvandamála síðar í lífinu voru sjaldgæfar og aðeins 23/685 (3,4%) DILI sjúklinga voru lagðir inn vegna lifrarsjúkdóma að meðaltali 10 ár eftir greiningu og fimm dóu úr lifrarsjúkdómi.¹³ Af sjúklingum með skorpulífur höfðu 5 af 8 ekki aðra þekktu orsök fyrir skorpulífur og DILI gæti verið að minnsta kosti að hluta til orsök hennar. Það kom einnig í ljós að sjúklingar sem höfðu verið lagðir inn vegna lifrarsjúkdóms eftir greiningu á DILI voru meðhöndlaðir marktækt lengur með lyfinu sem var talið valda lifrarskaðanum en þeir sem ekki fengu lifrarvandamál seinna.¹³

Horfur

Horfur eru yfirleitt góðar

Meðal sjúklinga með gulu leiðir lifrarskaðinn í 10% tilfella til dauða úr lifrabílu eða lifrarigræðsla er nauðsynleg.

Í sjaldgæfum tilfellum getur lifrarskaði af völdum lyfja valdið krónískum breytingum á lifrarstarfsemi þrátt fyrir að notkun lyfsins hafi verið stöðvuð.

Meðferð

Um leið og sterkur grunur leikur á að um DILI sé að ræða er mikilvægt að stöðva áframhaldandi notkun viðkomandi lyfs. Þetta er sérstaklega mikilvægt ef um er að ræða mikla hækkun á lifrarprófum og/eða gulu eða merki um lifrabílu. Á sama tíma hefst nákvæm uppvinnsla þar sem aðrir lifrarsjúkdómar eru

útilokaðir. Sjúklinga með gulu og/eða merki um bráða lifrabilun (með INR >1, 5) verður í flestum tilfellum að leggja inn á spítala. Í sumum tilfellum verður að íhuga hvort lifrarskipti koma til greina og lifrar- eða meltingarsérfræðing á að setja inn í málið sem fyrst. Það er ekki eingöngu lifrabilun af völdum paracetamóls sem hægt er að meðhöndla með acetylcystein heldur hefur nýlega verið sýnt fram á að sjúklingum með aðrar orsakir fyrir bráðri lifrabilun (þar á meðal DILI) getur gagnast þetta lyf, sérstaklega ef það er notað snemma í sjúkdómsferlinum.⁴⁴ Aðrir sértækir meðferðarmöguleikar eru af skornum skammti. Það hefur verið mælt með Carnitine við valproate tengdri lifrabilun.³³ Þó að sterar séu oft notaðir við þessar kringumstæður er notkun þess ekki byggð á vísindalegum grunni. Mismunagreiningin er oft sjálfsofnæmisbólga í lifrinni (autoimmune hepatitis) og hjá sjúklingum með einkenni um sjálfsofnæmi er réttlætlanlegt að prófa stera. Einnig er vert að meðhöndla með sterum ef um er að ræða Steven-Johnsson heilkenni á sama tíma og DILI gerir vart við sig og við phenytoin orsakaðan lifrarskaða.

Lokaorð

Lifrarskaði af völdum lyfja er algengasta orsök bráðrar lifrabilunar á Vesturlöndum. Hafa ber þessa mismunagreiningu í huga hjá öllum sjúklingum með afbrigðileg lifrarpróf. Þar sem þessi tilfelli eru í mjög litlum mæli tilkynnt til yfirvalda er bæði hér á landi og annars staðar mikil vanskraning þessa fyrirbæris. Framvirk rannsókn á tíðni, orsökum og horfum þessara sjúklinga er í bígrið á Íslandi og stefnt að því að hún hefjist í byrjun árs 2010.

Heimildir

- Lee WM. Acetaminophen-related acute liver failure in the United States. *Hepato Res* 2008; 38: S3-S8.
- Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002; 22: 145-55.
- Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Björnsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology* 2008; 47: 2003-9.
- de Abajo FJ, Montero D, Madurga M, García Rodríguez LA. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58: 71-80.
- De Valle MB, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R, Björnsson E. Drug-induced liver injury in a Swedish University hospital out-patient hepatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1187-95.
- Sgro C, Clinard F, Ouazir K, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451-5.
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947-54.
- Wei G, Bergquist A, Broome U, et al. Acute liver failure in Sweden: etiology and prognosis. *J Internal Med* 2007; 262: 393-401.
- Whitehead MW, Hainsworth I, Kingham JGC. The causes of obvious jaundice in South West Wales: 2000. *Gut* 2001; 48: 409-13.
- Björnsson E, Ismael S, Nejdet S, Kilander A. Severe jaundice in Sweden in the new millennium: causes, investigations, treatment and prognosis. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 86-94.
- Bagheri H, Michel F, Lapeyre-Mestre M, et al. Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital: a prospective analysis from laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 479-84.
- Meier Y, Cavallaro M, Roos M, et al. Incidence of drug-induced liver injury in medical inpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 135-43.
- Björnsson E, Davíðsdóttir L. The long-term follow-up after idiosyncratic drug-induced liver injury with jaundice. *J Hepatol* 2008; 50: 511-7.
- Andrade RJ, Lucena MJ, Fernandez MC, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology* 2005; 129: 512-21.
- Björnsson E, Kalaitzakis E, Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1411-21.
- Björnsson E, Nordlinder H, Olsson R. Clinical characteristics and prognostic markers in disulfiram-induced liver injury. *J Hepatol* 2006; 44: 791-7.
- Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1323-30.
- Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology* 2008; 135: 1924-34, 34 e1-4.
- Zimmerman H. *Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 1999.
- Björnsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatology* 2005; 42: 481-9.
- Björnsson E, Jerlstad P, Bergqvist A, Olsson R. Fulminant drug-induced hepatic failure leading to death or liver transplantation in Sweden. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1095-101.
- Björnsson E, Olsson R. Suspected drug-induced fatalities reported to the Who database. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 33-8.
- Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the United States. *Liver Transpl* 2004; 10: 1018-23.
- Ibanez L, Perez E, Vidal X, Grup d'Estudi Multicèntric d'Hepatotoxicitat Aguda de Barcelona (GEMHAB). Prospective surveillance of acute serious liver disease unrelated to infectious, obstructive, or metabolic diseases: epidemiological and clinical features, and exposure to drugs. *J Hepatol* 2002; 37: 592-600.
- Jóhannsson M, Ágústsdóttir E. Tilkynningar um aukaverkanir lyfja á Íslandi á árunum 1999 til 2004. *Læknablaðið* 2006; 92: 283-7.
- Þórhallsdóttir Ó, Ingólfssdóttir K, Jóhannsson M. Aukaverkanir og milliverkanir náttúruyfja, náttúruvara og fæðubótarefna. *Læknablaðið* 2002; 88: 289-97.
- Lammert C, Björnsson E, Niklasson A, Chalasani N. Oral medications with significant hepatic metabolism at higher risk for hepatic adverse events. *Hepatology* 2009. Epub ahead of print.
- Lucena MJ, Andrade RJ, Kaplowitz N, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009; 49: 2001-9.
- Fountain FF, Tolley E, Chrisman CR, Self TH. Isoniazid hepatotoxicity associated with treatment of latent tuberculosis infection: a 7-year evaluation from a public health tuberculosis clinic. *Chest* 2005; 128: 116-23.
- Chalasani N, Aljadhey H, Kesterson J, et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 126: 1287-92.
- Björnsson E. Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 521-8.

32. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 489-99.
33. Björnsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2008; 118: 281-90.
34. Liu ZX, Govindarajen S, Kaplowitz N. Innate immune system plays a critical role in determining the progression and severity of acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity. *Gastroenterology* 2004; 127: 1760-4.
35. Watkins PB, Seef LB. Drug-induced liver injury: summary of a single topic research conference. *Hepatology* 2006; 43: 618-31.
36. Aithal GP, Ramsey L, Daly AK, et al. Hepatic adducts, circulating antibodies, and cytokine polymorphism in patients with diclofenac associated hepatotoxicity. *Hepatology* 2004; 39: 1430-40.
37. Zimmerman JH, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995; 22: 767-73.
38. Schmidt LE, Dalhoff K, Poulsen HE. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002; 35: 876-82.
39. Shayiq RM, Roberts DW, Rothstein K, et al. Repeat exposure to incremental doses of acetaminophen provides protection against acetaminophen-induced lethality in mice: an explanation for high acetaminophen dosage in humans without hepatic injury. *Hepatology* 1999; 29: 451-63.
40. Björnsson E. The natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis* 2009; 29: 357-63.
41. Senior JR. Regulatory perspectives. In *Drug-induced liver disease*. Kaplowitz N and DeLeve LD, eds. Marcel Dekker, New York 2003: 739-54.
42. Björnsson E, Kalaitzakis E, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R. Long-term follow-up of patients with mild to moderate drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 79-85.
43. Aithal PG, Day CP. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut* 1999; 44: 731-5.
44. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137: 856-64.

Drug-induced liver injury

Drug-induced liver injury (DILI) is a well known adverse reaction of many drugs. Direct toxic liver damage is associated with paracetamol toxicity whereas most other drugs causing liver damage have an unpredictable or *idiosyncratic* pattern of injury. Although *idiosyncratic* liver injury was initially thought to be dose independent, it has been shown that many drugs leading to idiosyncratic injury have a dose dependent component. Physicians need to bear in mind DILI in all patients who present with

symptoms or signs of liver dysfunction. Clinically and histologically DILI can mimick any known liver disease and there are no pathognomonic histological features of DILI. The diagnosis is one of exclusion. In patients with a high clinical suspicion of DILI the causative drug need to be discontinued and patients with jaundice and/or coagulopathy have to be hospitalized and some cases considered for a liver transplantation.

Björnsson ES.

Drug-induced liver injury. *Icel J Med* 2010; 96: 167-74

Key words: *Drug-induced liver injury*

Correspondence: Einar S. Björnsson, einarsb@landspitali.is