

Kuvaamme seitsemän harvinaista hättavaikutussyhtymää. Niiden varhaisella tunnistamisella on merkitystä potilaan ennusteen kannalta.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML)

PML on etenevä keskushermoston valkeaa ainetta tuhoava sairaus, joka johtaa kuolemaan tai vaikeaan toimintakyvyn menetykseen (Vinhas de Souza ym. 2012). Sairauteen ei ole spesifistä hoitoa.

Oireyhtymän aiheuttaa polyoomavirus JCV:n aktivoituminen immuunipuutteisilla, kuten HIV-infektoituneilla, tai immuunivastetta heikentävää lääkehoitoa saavilla potilailla. Aikuisväestöstä jopa 92 % kantaa kyseistä virusta oireettomana.

PML:n oireet voivat muistuttaa MS-taudin pahenemisvaihetta. MS-taudin lääkehoitoon käytettävän natalitsumabin (Tysabri) myyntilupa hyllytettiin Yhdysvalloissa väliaikaisesti PML-tapausten vuoksi 2004, jo ennen kuin lääke oli saanut Suomessa myyntiluvan. PML:n riski suurenee natalitsumabihoidon keston myötä (Bloomgren ym. 2012).

Psoriaasilääke efalitsumabi (Raptiva) menetti myyntilupansa PML-riskin vuoksi 2009. Myös muun muassa rituksimabin (Mabthera), atsatiopriinin, metotreksaatin sekä elinsiirtojen jälkeen käytettävien lääkkeiden, kuten sirolimuusin, takrolimuusin, mykofenolaattimofetiilin sekä belataseptin (Nulojex), käytön yhteydessä on havaittu PML-tapauksia.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiasyndrooma (PRES)

PRES:n tavallisimpia oireita ovat lyhyen ajan kuluessa ilmaantuvat kouristelut, näköhäiriöt, tajunnantason lasku ja päänsärky (Roth ja Ferbert 2011). Vaikka alkuvaiheen neurologiset oireet voivat olla vaikeita, potilaat toipuvat oireenmukaisella hoidolla yleensä hyvin.

Pään magneettikuvauksessa nähdään isoivojen takaosiin painottuvia muutoksia, jotka sopivat verisuoniperäiseen turvotukseen. Häiriön syntymekanismia ei tunneta tarkasti.

Altistavia tekijöitä ovat muun muassa nopea verenpaineen nousu, elinsiirrot, infektiot, autoimmunisairaudet kuten SLE sekä immunosuppressiiviset lääkeaineet, erityisesti siklosporiini ja takrolimuusi.

Immunosuppressiivisten lääkkeiden käytön yhteydessä PRES on ilmaantunut kahden viikon sisällä lääkkeen aloituksesta tai annoksen nostosta.

Myös syövän hoidossa käytettyjen monoklonaalisten vasta-aineiden ja kinaasi-inhibiittoreiden, kuten bevasitsumabin (Avastin), setuksimabin (Erbitux), vandetanibin (Caprelsa) ja aksitinibin (Inlyta), käyttäjillä on tavattu PRES:ää.

Guillain-Barrén oireyhtymä

Guillain-Barrén oireyhtymällä (polyradikuliitti) tarkoitetaan nopeasti etenevää, nousevaa hermojuurten tulehdusta, josta seuraa velttohalvaus (Yuki 2012). Alkuvaiheessa oireena voi olla raajojen puutumista tai heikkoutta, hengityshalvaus voi kehittyä tunneissa. Aktiivisesta hoidosta huolimatta noin 5 % potilaista kuolee ja noin 20 %:lle jää vaikeita neurologisia oireita.

Guillain-Barrén oireyhtymän aiheuttajaa ei tiedetä, mutta usein sairastumista on edeltänyt jokin infektio. Tällöin käynnistyvä vasta-ainetuotanto johtaisi hermojuurten demyelinaatioon.

Rokotuksia on epäilty altistavaksi tekijäksi, esimerkiksi Suomessa vuoden 1985 poliorokotuskampanjassa käytettyä heikennettyä poliovirusta sisältänyttä oraalista rokotetta (OPV). Tässäkään tapauksessa ei voitu osoittaa yksiselitteistä näyttöä syy-seuraussuhteesta (Erälinna 2010).

Myös joidenkin muiden lääkkeiden, kuten adalimumabin (Humira) ja glatirameeriasetaatin (Copaxone), käytön yhteydessä on havaittu polyradikuliittitapauksia.

Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN, aiemmin Lyellin syndrooma) luetaan vaikeisiin iho-oireisiin lääkeainereaktioihin (Lammintausta ja Alanko 2011). Niiden katsotaan olevan saman reaktion eri vaikeusasteita: ihon pinta-alasta alle 10 % kattava reaktio luokitellaan SJS:ksi, 10–30 % kattava reaktio välimuotoiseksi SJS/TEN:ksi ja yli 30 % kattava TEN:ksi.

SJS/TEN:ssä ihoon ja limakalvoille kohdistuva immunologinen reaktio aiheuttaa palovamman kaltaista rakkulointia ja/tai kuoriutumista sekä silmien, suun ja genitaalien limakalvojen eroosiota. Näihin liittyy noin 10–30 %:n kuolleisuus, ja ennusteen kannalta olennaista on nopea diagnoosi ja reaktion aiheuttaneen lääkkeen lopettaminen.

Euroopan lääkevirasto EMA julkaisi syksyllä 2011 listan lääkeaineista, joiden tuotetiedot on sittemmin päivitetty suurentuneen SJS/TEN-riskin suhteen (EMA/CHMP/PhVWP/776580/2011; Issue number 1109). Nämä lääkkeet ovat

- allopurinoli (kihtilääke)
- karbamatsepiini, lamotrigiini, fenobarbitaali ja fenytoiini (epilepsialääkkeitä)
- meloksikaami, piroksikaami ja tenoksikaami (kipulääkkeitä)
- nevirapiini (viruslääke)
- sulfansukiset antibiootit (sulfonamidit)
- sulfasalatsiini (anti-inflammatorinen sulfonamidi).

DRESS (drug reaction/rash with eosinophilia and systemic symptoms)

DRESS (toiselta nimeltään DIHS, drug-induced hypersensitivity syndrome) kuuluu myös vaikeisiin iho-oireisiin lääkeainereaktioihin. Se on harvinainen systeeminen lääkeainereaktio, johon liittyy iho-oireiden, kuumeen ja imusolmuketurvotuksen lisäksi sisäelinoireita (lähinnä maksa- ja munuaismoireita) sekä eosinofiliaa.

Yleisimpiä reaktion laukaisevia lääkkeitä ovat karbamatsepiini, allopurinoli, sulfasalatsiini, fenobarbitaali, lamotrigiini ja nevirapiini (Cacoub ym. 2011).

Immunologinen ja farmakogeneettinen tutkimus on viimeisen vuosikymmenen aikana paljastanut vaikeiden lääkeainereaktioiden taustalla olevia mekanismeja. Alttius SJS/TEN:ään ja DRESS:ään liittyy tiettyihin HLA (human leucocyte) -kudosantigeeneihin (Wei ym. 2012). Esimerkiksi Haniinalaisilla HLA-B*1502-alleelilla on vahva yhteys karbamatsepiinin aiheuttaman SJS:n riskiin, ja eurooppalaisessa väestössä puolestaan HLA-A*3101-alleeli liittyy yleisemmin karbamatsepiinin aiheuttamiin ihon vaikeisiin lääkeainereaktioihin. Tunnetuin DRESS:ään liittyvä HLA-assosiaatio on HLA-B*5701-alleeli, joka altistaa kantajansa HIV-lääke akabaviirin aiheuttamalle reaktiolle. Geneettisten riskien tunnistaminen ja tarvittaessa altistavien geenialleelien kantajuuden poissulkeminen onkin jo osa tämän päivän hoitokäytäntöä.

Nefrogeeninen systeeminen fibroosi (NSF)

NSF on harvinainen sairaus, jota esiintyy munuaisten vajaatoimintaa potevilla potilailla, jotka ovat saaneet gadoliniumia sisältävää varjoainetta magneettikuvauksen yhteydessä. Munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä näiden tehosteaineiden poistuminen elimistöstä on hidastunut.

Fibroosi alkaa raajojen ääreisosien ihosta ja leviää kohti olkavarsia, reisiä ja pakaroita (Hartman ym. 2008). Kovettunut iho voi estää nivelten normaalin liikkeen. Myös muihin elimiin, kuten keuhkoihin, sydämeen, lihaksiin ja palleaan, saattaa muodostua fibroosia. NSF-tautiin ei ole parantavaa hoitoa.

Aluksi tapauksia liittyi erityisesti gadodiamidiin (Omniscan). Kyseinen valmiste on molekyyliarakenteeltaan lineaarinen, jolloin gadoliniumia voi vapautua ja kertyä elimistöön. Valmisteet, joissa gadolinium on lujemmin kiinnittyneenä, näyttävät aiheuttavan harvemmin NSF-

tautia.

Euroopan lääkevirasto EMA on luokitellut gadoliniumia sisältävät varjoaineet NSF-riskin mukaisesti suuren, kohtalaisen ja pienen riskin ryhmiin. Tämän perusteella valmisteyhteenvedon ohjeita on muutettu siten, että NSF:n riski on mahdollisimman pieni. Munuaisten vajaatoimintaa poteville on käytettävä harkiten kaikkia gadoliniumyhdisteitä.

Tanskassa Omniscanin käyttö vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville oli aluksi ollut vasta-aiheista, mutta rajoitus poistettiin 1998 (Bennett ym. 2012). Gadodiamidin käyttö tälle potilasryhmälle kiellettiin uudelleen 2007, minkä jälkeen uusia valmisteeseen liittyviä NSF-tapauksia ei enää ole havaittu.



Kristiina Airola

LT, Ihotautien ja allergologian erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea



Annikka Kalliokoski

LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea

LISÄÄ AIHEESTA

Potilas kuoli turvallisen lääkkeen haittaan

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/1_2017/vain-verkossa/potilas-kuoli-turvallisen-laakkeen-haittaan)

Rokotteiden hättavaikutukset ilmoitetaan Fimealle

(http://sic.fimea.fi/verkkolehdet/2017/1_2017/vain-verkossa/rokotteiden-haittavaikutukset-ilmoitetaan-fimealle)

Lääteturvatoiminta kehittyy

(http://sic.fimea.fi/3_2012/laaketurvatoiminta_kehittyy)

1/2012

(http://sic.fimea.fi/etusivu/1_2012)

Lääkitysturvallisuus ja lääkehoidon palvelut avohoidon toimintayksiköissä

(http://sic.fimea.fi/2_2013/laakitysturvallisuus_ja_laakehoidon_palvelut_avohoidon_toimintayksikoissa)

KIRJALLISUUTTA

Bennett CL, ym. Gadolinium-induced nephrogenic systemic fibrosis: the rise and fall of an iatrogenic disease. Clin Kidney J 2012; 5(1): 82–8.

Bloomgren G, ym. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med 2012; 366(20): 1870–80.

Cacoub P, ym. The DRESS Syndrome: A Literature Review. Am J Med 2011; 124: 588–97.

Erälinna JP. Rokotukset ja neurologinen sairaus: Guillain-Barré oireyhtymä, MS-tauti ja ADEM. Duodecim 2010; 126: 803–9.

Hartman J, ym. Varjoaineen munuaispotilaalle aiheuttama vaikea fibroosi. Duodecim 2008; 124: 1657–61.

Lammintausta K, Alanko K. Lääkeaineiden aiheuttamat ihoreaktiot. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim 2011; 127(5): 448–56.

Roth C, Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: what's certain, what's new? Pract Neurol 2011; 11: 136–44.

Tertti R, ym. Varjoaineet ja munuaisongelmat. Suom Lääkäril 2009; 64(7): 591–5.

Vinhas de Souza M, ym. Drug-induced PML: A global agenda for a global challenge. Clin Pharmacol Ther 2012; 91(4): 747–50.

Yuki N, Hartung HP. Guillain-Barré syndrome. N Engl J Med 2012; 366: 2294–304.

Wei CY, ym. Pharmacogenomics of adverse drug reactions: implementing personalized medicine. Hum Mol Genet 2012; 21(R1): R58–R65.