



MAKSA SANOI JO POKS – ALKOHOLIRIIPPUVUUDEN LÄÄKEHOITOVAIHTOEHDOT

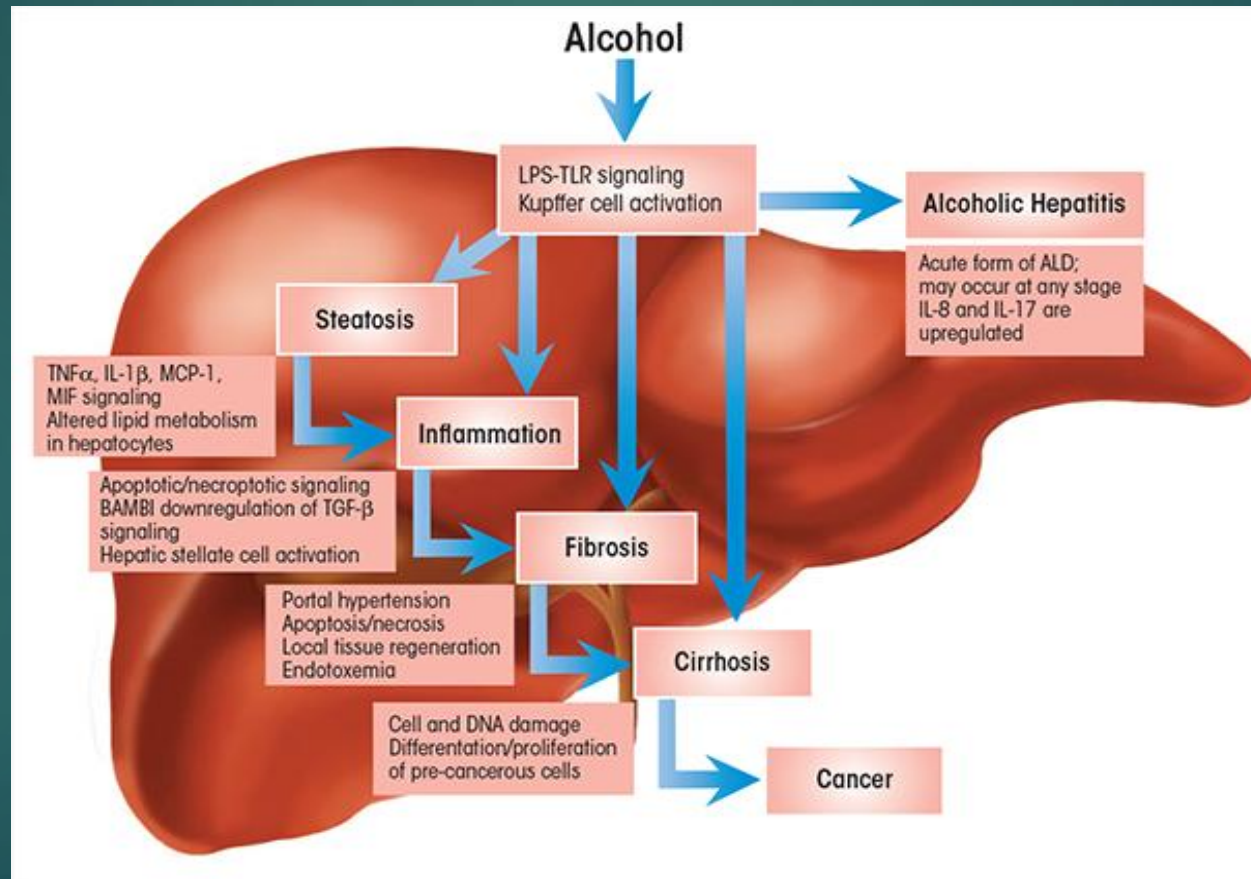
PÄIHDELÄÄKETIETEEN PÄIVÄT
HELSINKI 08.03.2019

KALLE JOKELAINEN
HYKS, VATSAKESKUS,
GASTROENTEROLOGIAN KLINIKKA

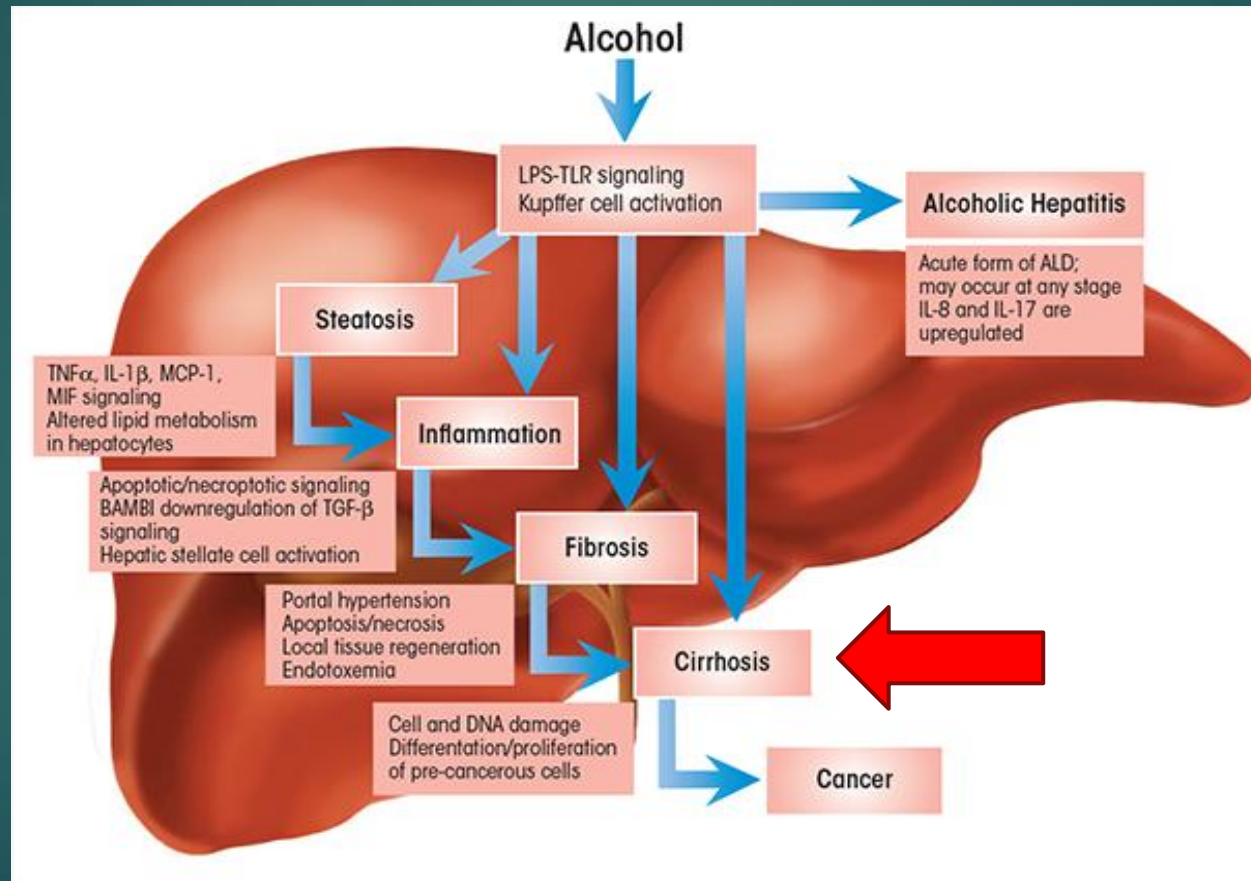
Sidonnaisuudet 2016-19

- ▶ dos, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri, päihdelääketieteen erityispätevyys
- ▶ **Päätoimi**
 - ▶ erikoislääkäri, Vatsakeskus, Meilahden sairaalan gastroenterologian klinikka
- ▶ **Sivutoimet**
 - ▶ konsultoiva erikoislääkäri, Pohjois-Kymen sairaala
- ▶ **Luottamustoimet terveydenhuollon alalla**
 - ▶ Päihdelääketieteen erityispätevyystyöryhmän jäsen
 - ▶ FINE:n lääkevahinkolautakunnan jäsen
- ▶ **Muut sidonnaisuudet**
 - ▶ Luentoja eri lääkealan yritysten koulutuksissa (Ratiopharm, Gilead, Olympus)
 - ▶ Osallistunut lääkealan yrityksen kustannuksella ulkomaisiin koulutuksiin (Roche, Schering-Plough, Gilead)

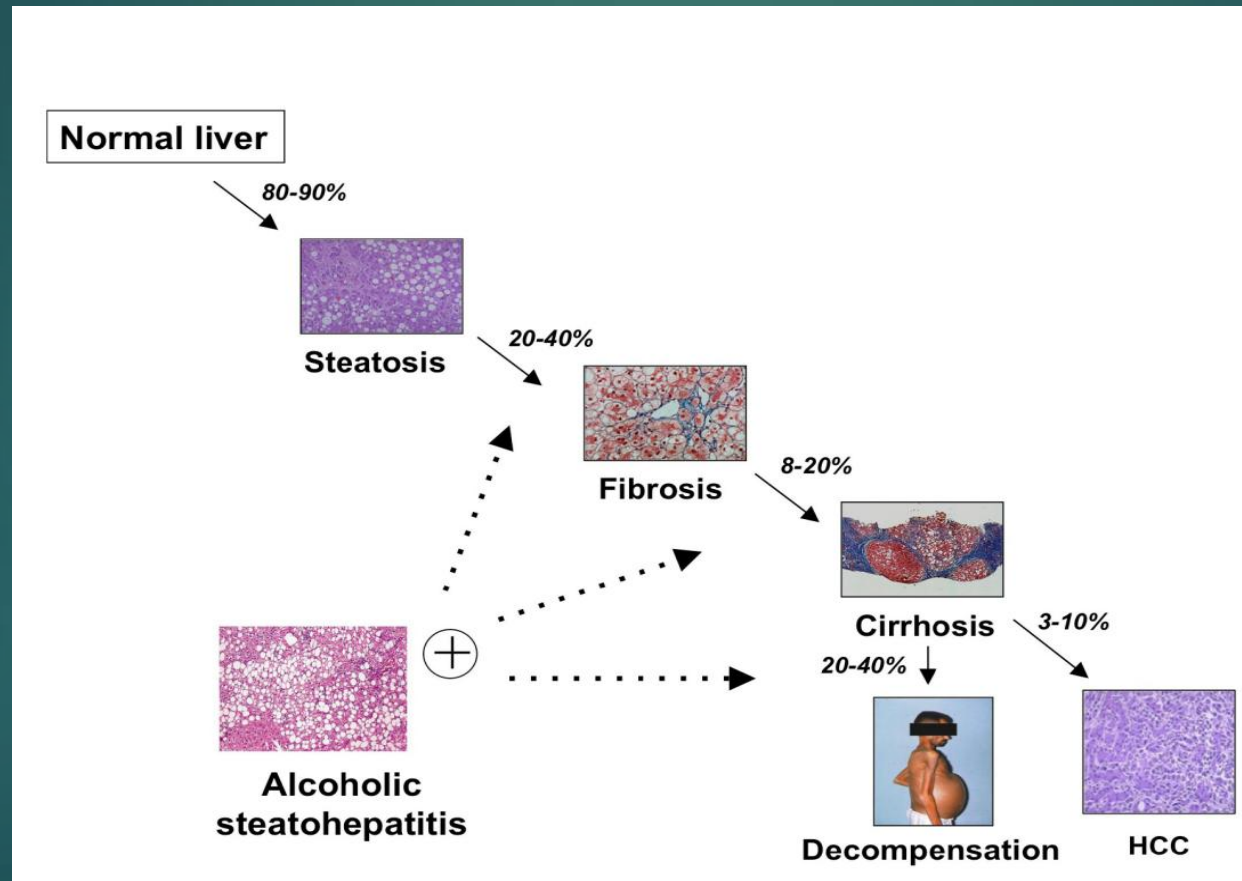
Alkoholimaksasairauden patogeneesi



Alkoholimaksasairauden patogeneesi



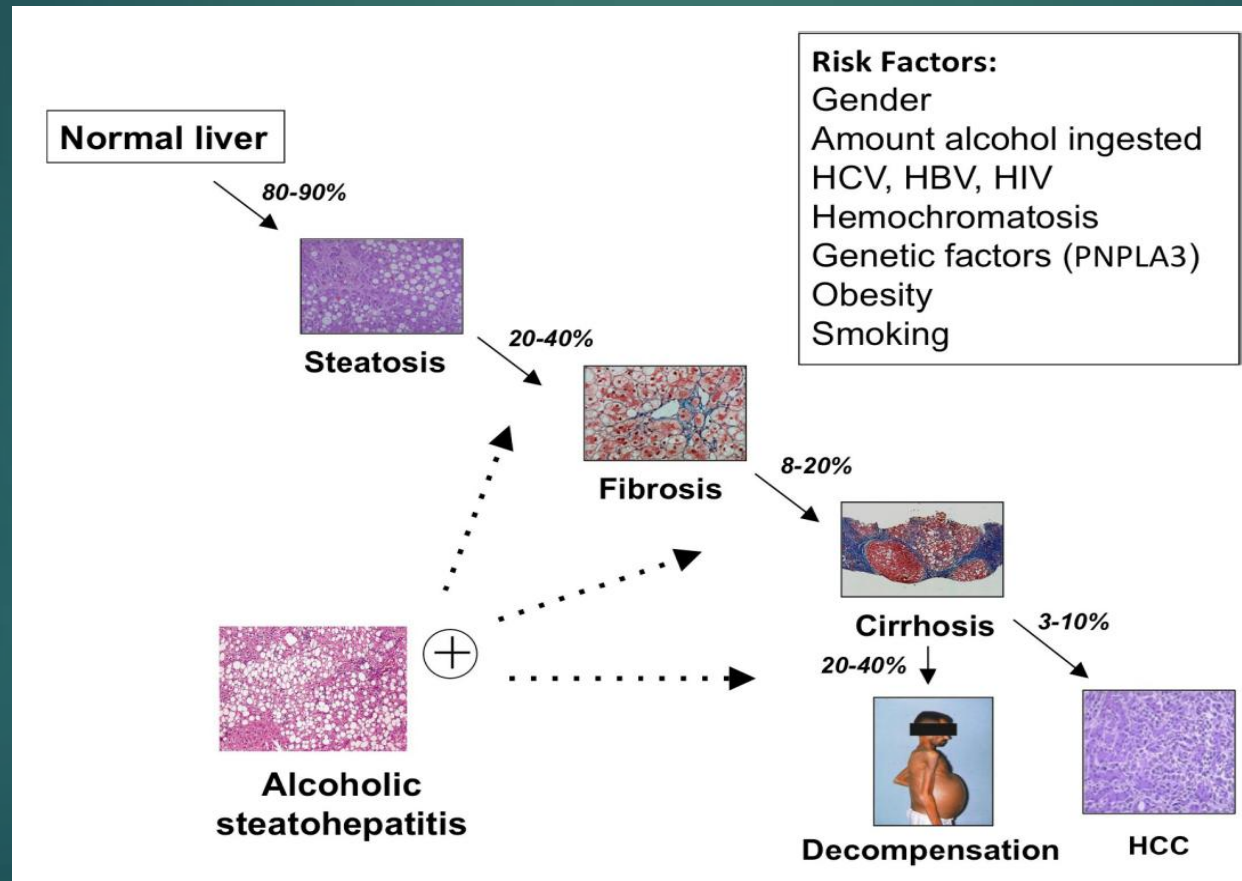
Alkoholimaksasairauden kehittyminen



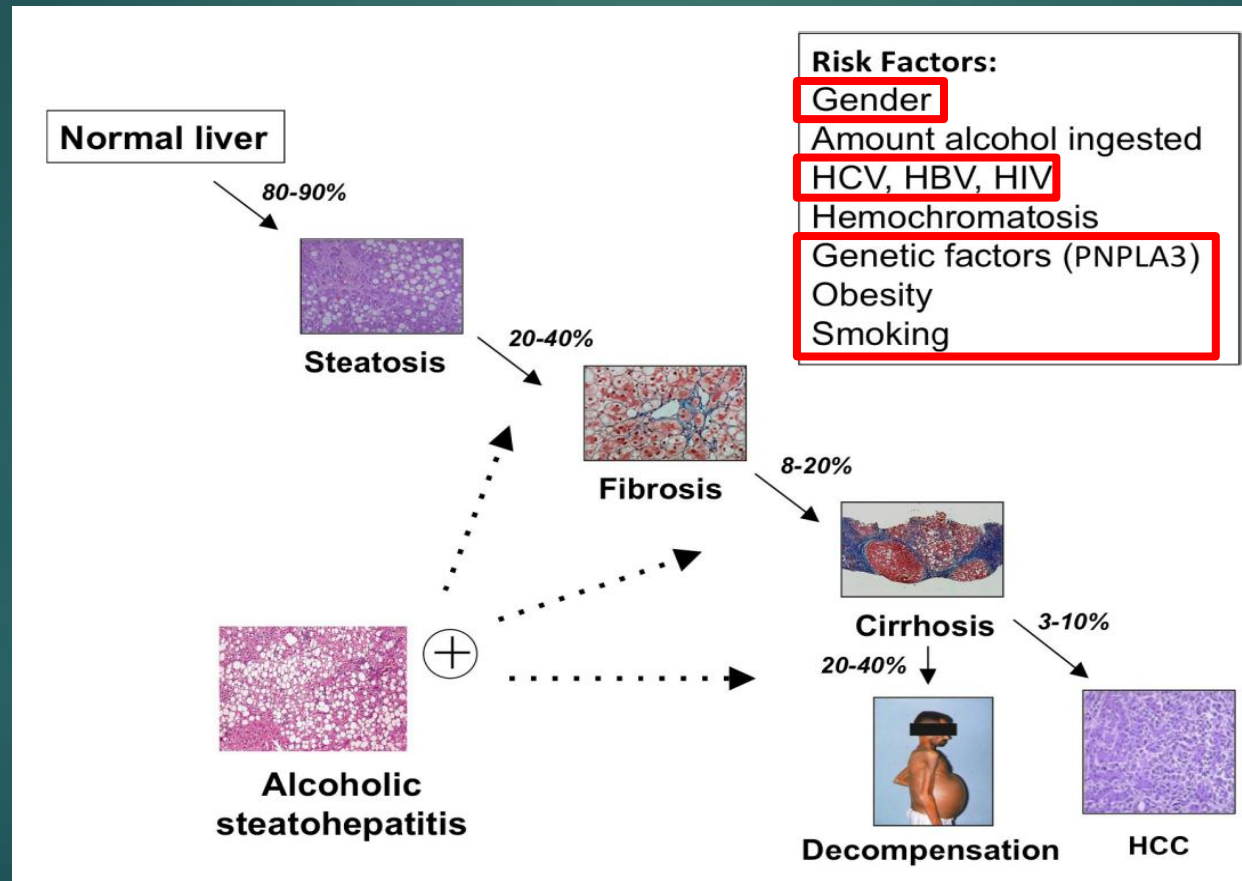
Alkoholimaksakirroosi

- ▶ Maksan morfologia kuvantaen poikkeava
- ▶ Verikokeissa TT% ja prealbumiini matalat, trombositopenia
- ▶ **Kohonnut porttilaskimopaine**
 - ▶ kookas perna, kollateraalit
 - ▶ ruokatorven laskimolaajentumat
 - ▶ askites
- ▶ Hepaattinen enkefalopatia, hepatorenaalinen oireyhtymä

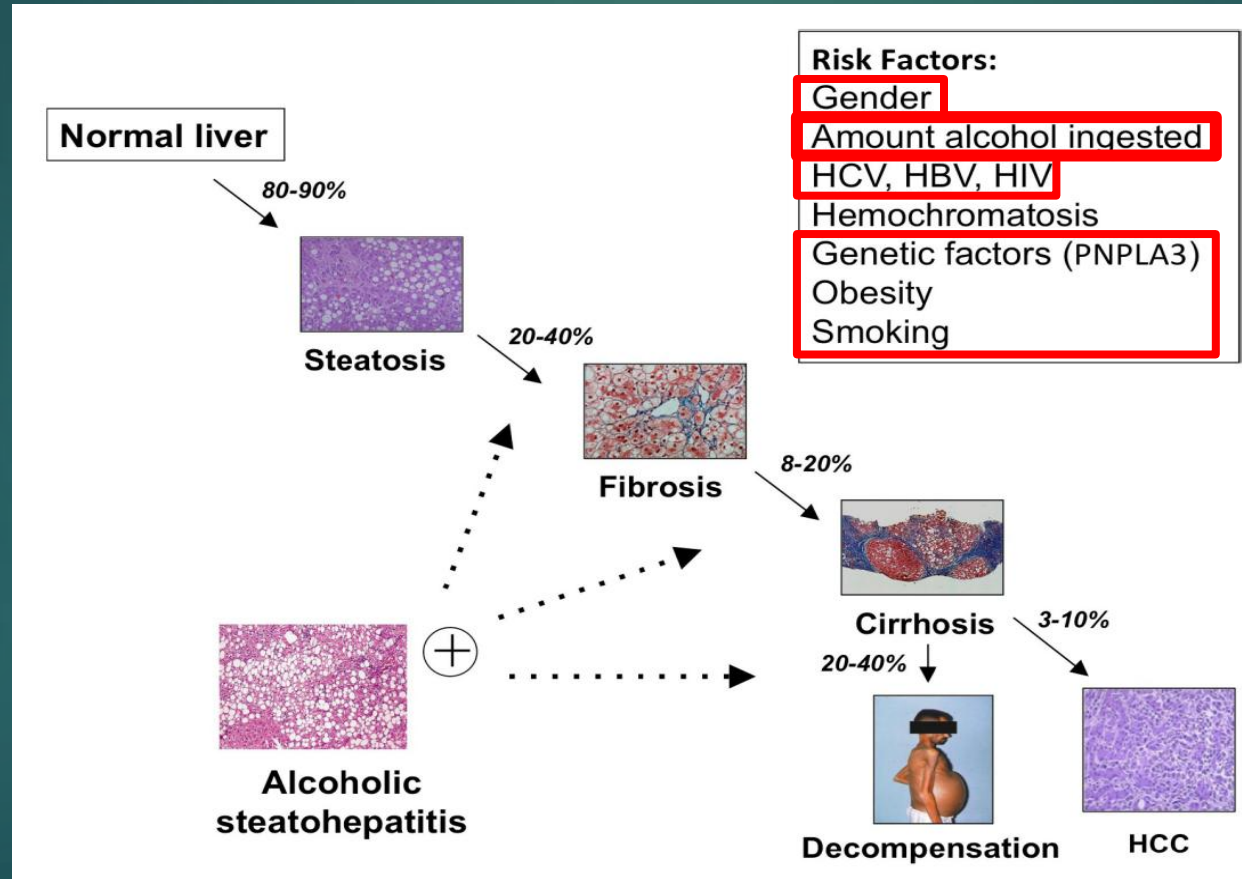
Alkoholimaksasairauden kehittyminen - ennustetekijät



Alkoholimaksasairauden kehittyminen - ennustetekijät

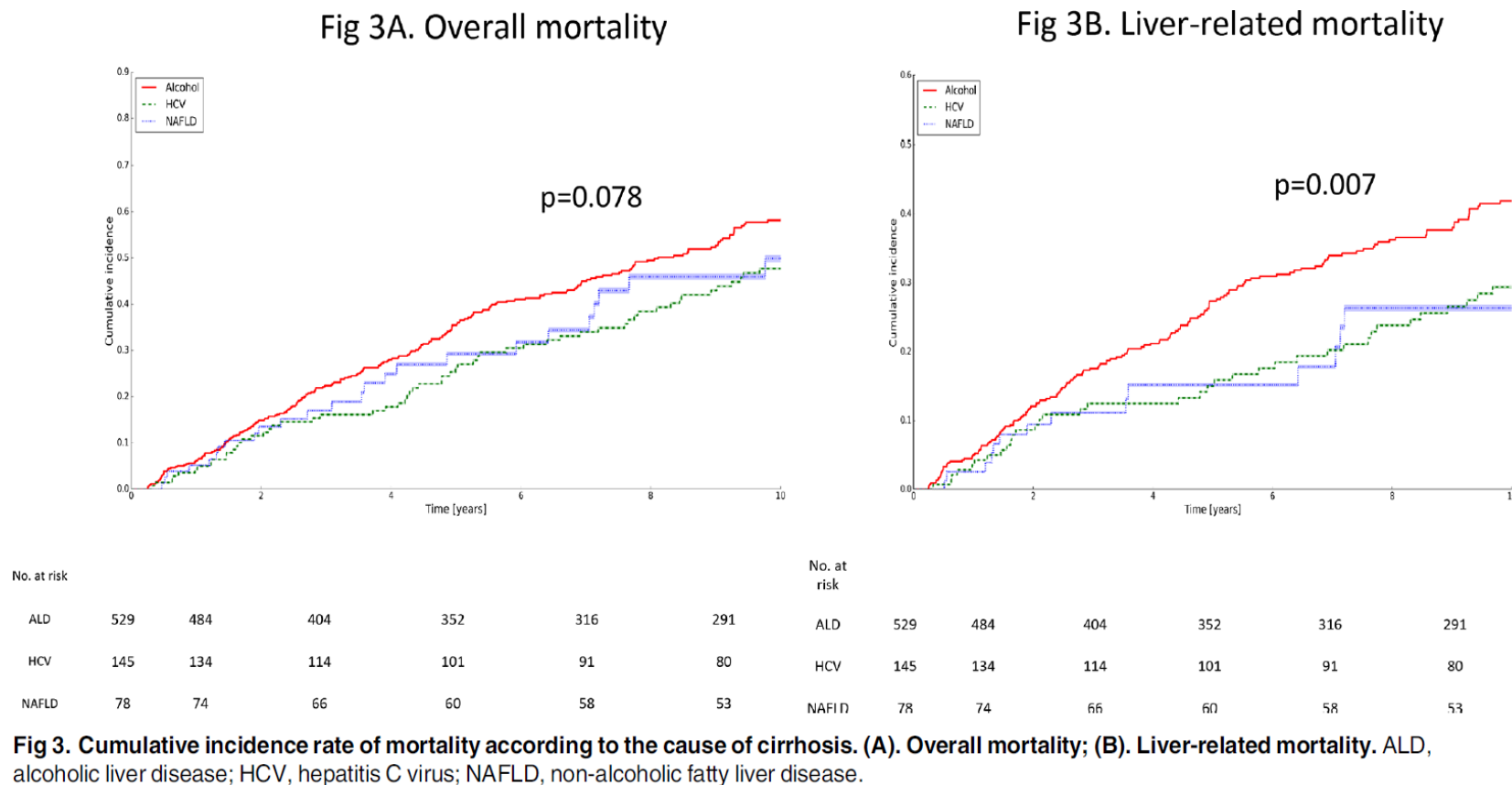


Alkoholimaksasairauden kehittyminen - ennustetekijät



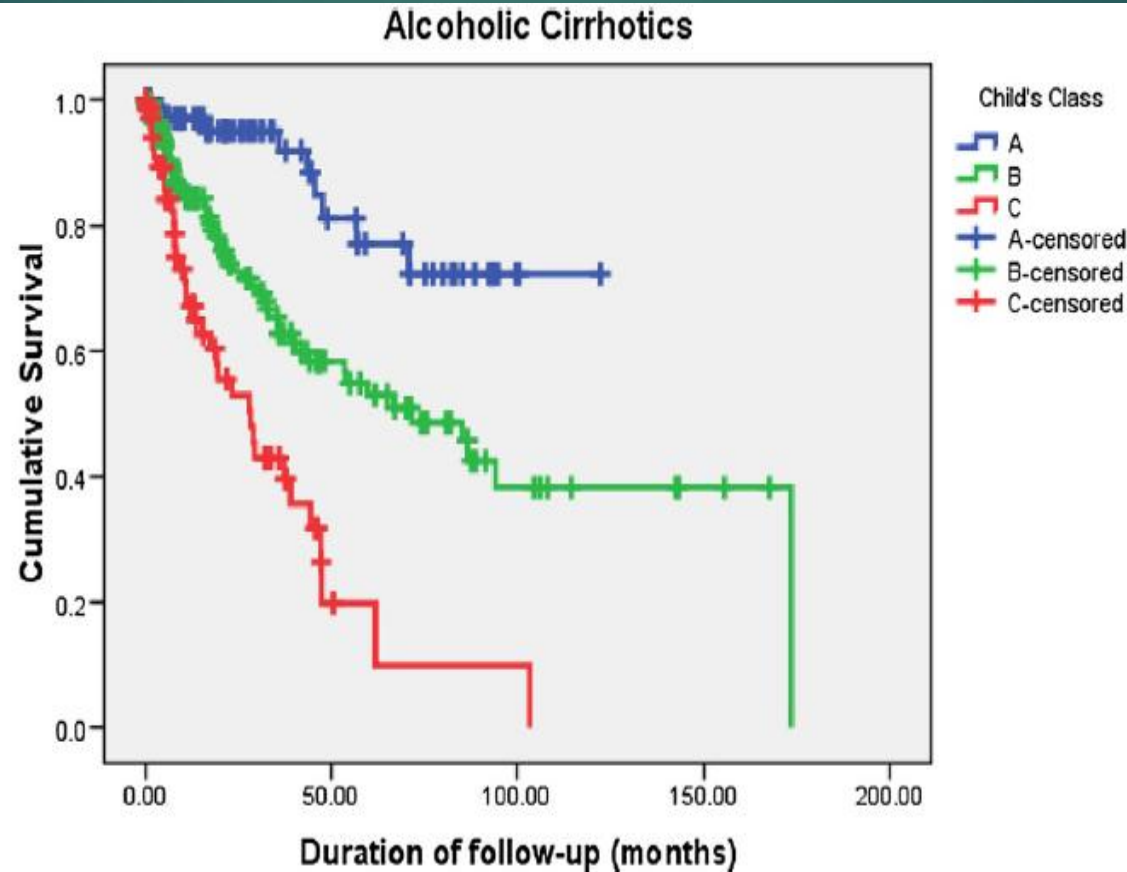
Maksakirroosin etiologia ja kirroosipotilaan ennuste

Retrospektiivinen tutkimus, Belgia, vv. 1995-2014
529 ALD
145 HCV
78 NAFLD



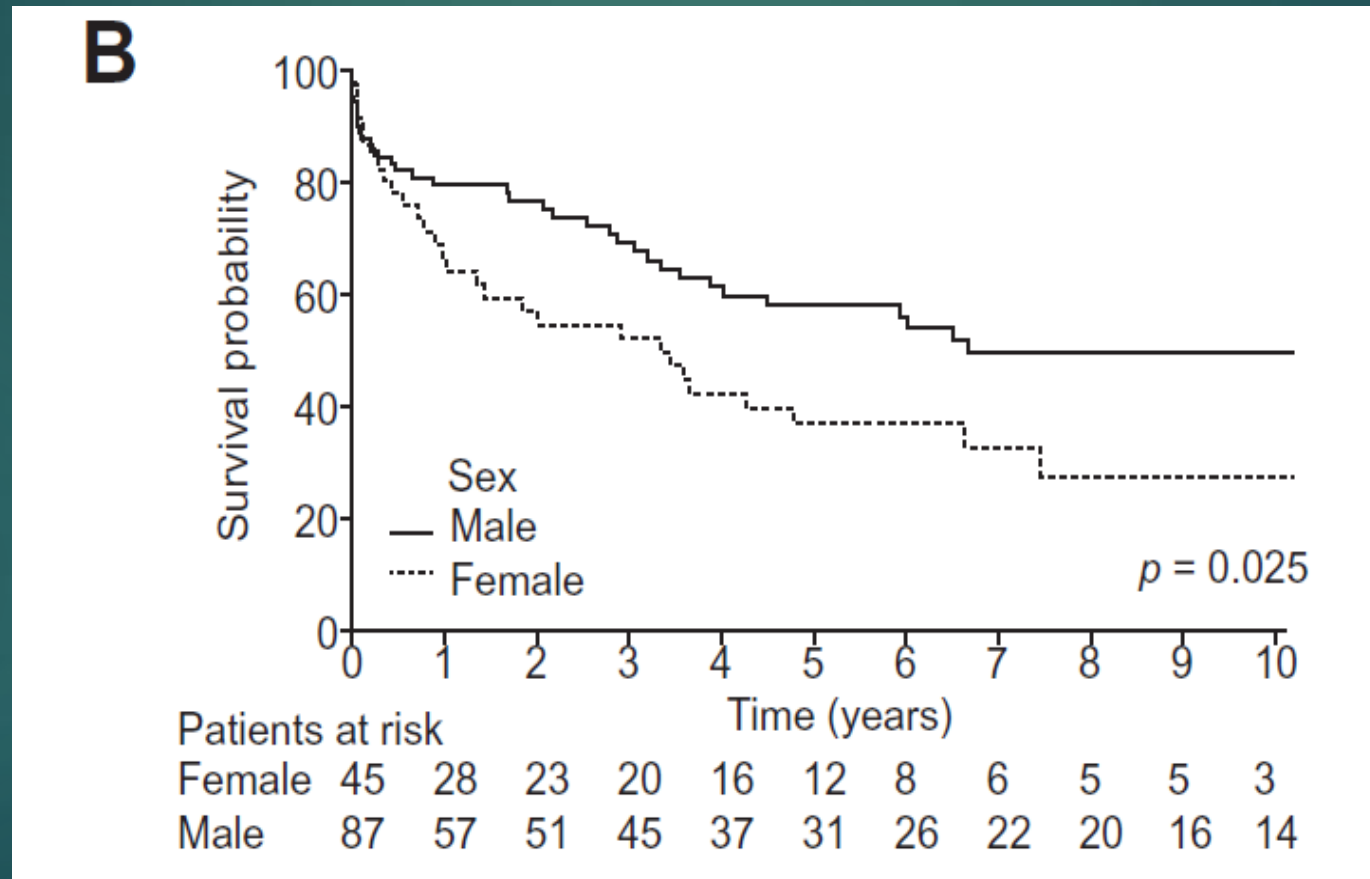
Kirroosin vaikeusasteen vaikutus maksakirroosipotilaan ennusteeseen

Retrospektiivinen
tutkimus, Sri Lanka,
vv. 1995-2010,
651 potilasta,
AC 381



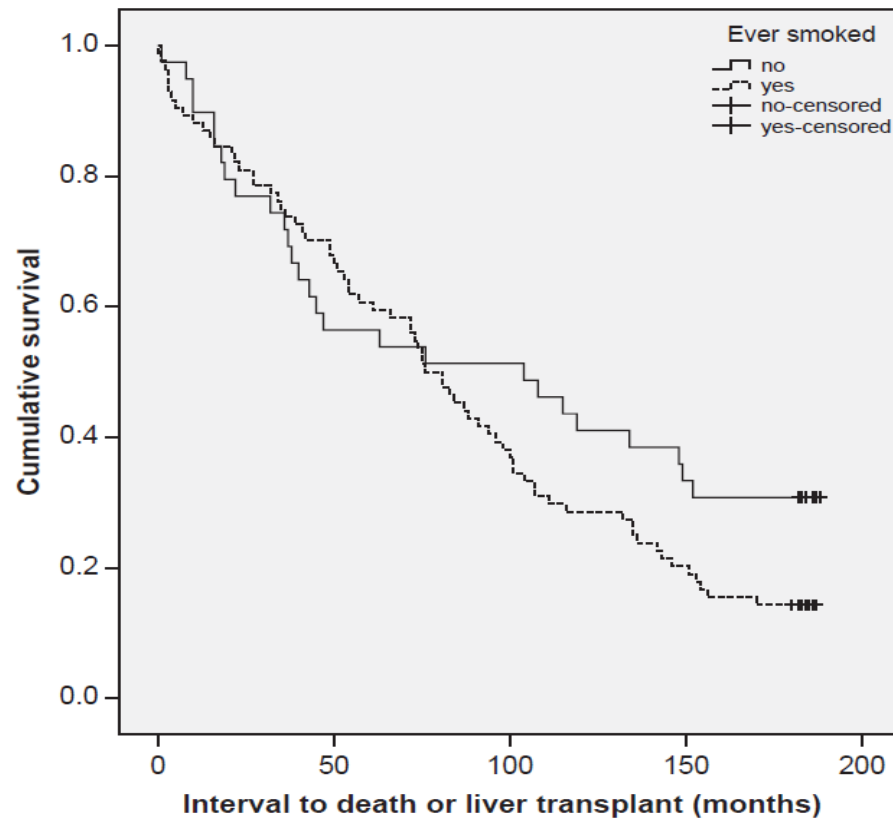
Sukupuolen vaikutus maksakirroosipotilaan ennusteeseen

Retrospektiivinen
tutkimus, Itävalta,
vv.1995-2009
132 biopsialla
varmennettu ALD



Tupakoinnin vaikutus maksakirroosipotilaan ennusteeseen

Prospektiivinen
tutkimus, UK,
tammikuu-kesäkuu
1996,
134 biopsialla
varmennettu ALD



Alkoholimaksakirroosin ennuste, jos potilaalla on diabetes

Retrospektiivinen tutkimus, Sri Lanka, vv. 1995-2010, 651 potilasta, AC 381

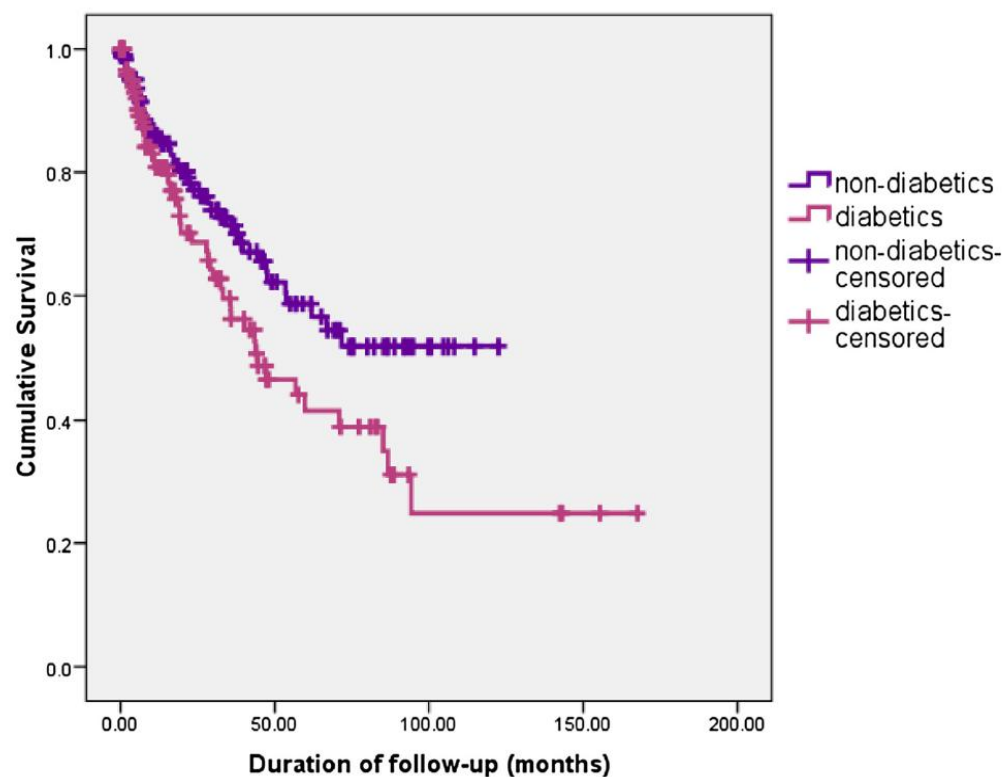
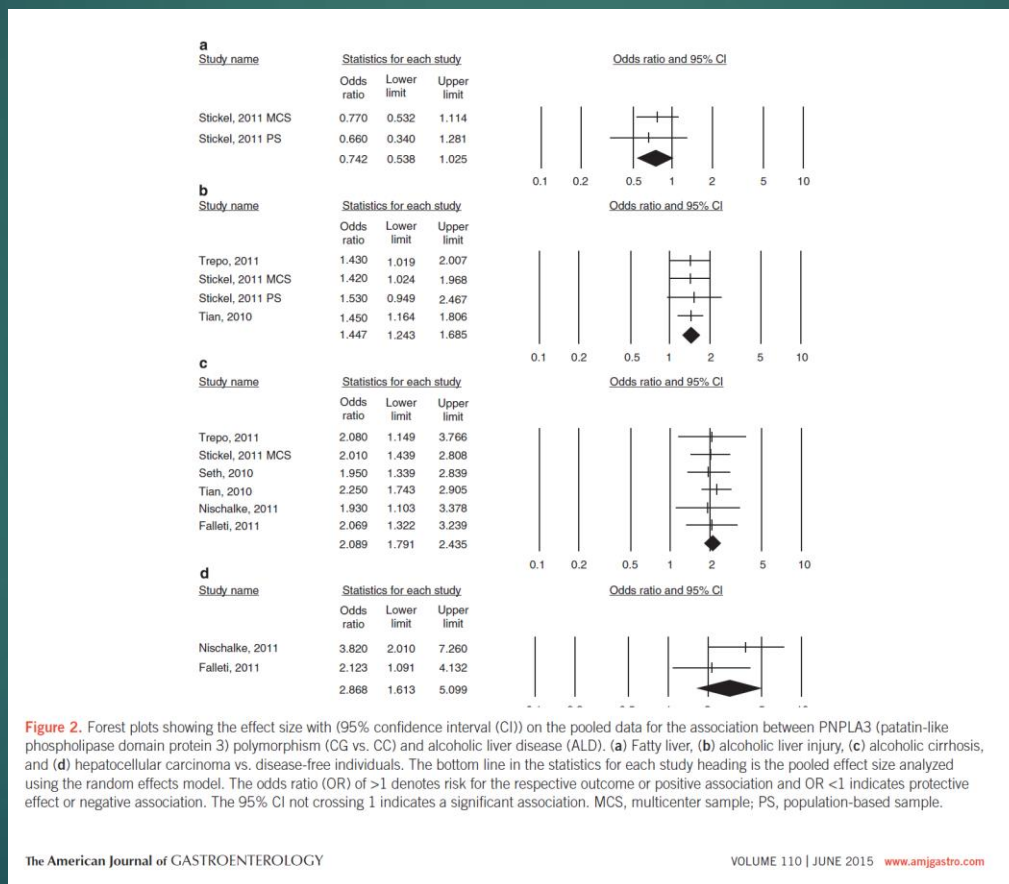


Figure 4 Comparison of long term survival – AC with diabetes vs AC without diabetes.

PNPLA3-polymorfismin vaikutus alkoholimaksavaurion kehittymiseen

Patatin-like phospholipase domain containing 3 (**PNPLA3**) tai adiponutriini, C → G johtaan isoleusiinin korvautumiseen metioniinilla paikalla 148
Mutaatio vähentää entsyymin lipaasiaktiivisuutta
BBA 2014;4:574-580



Alkoholirasvamaksa

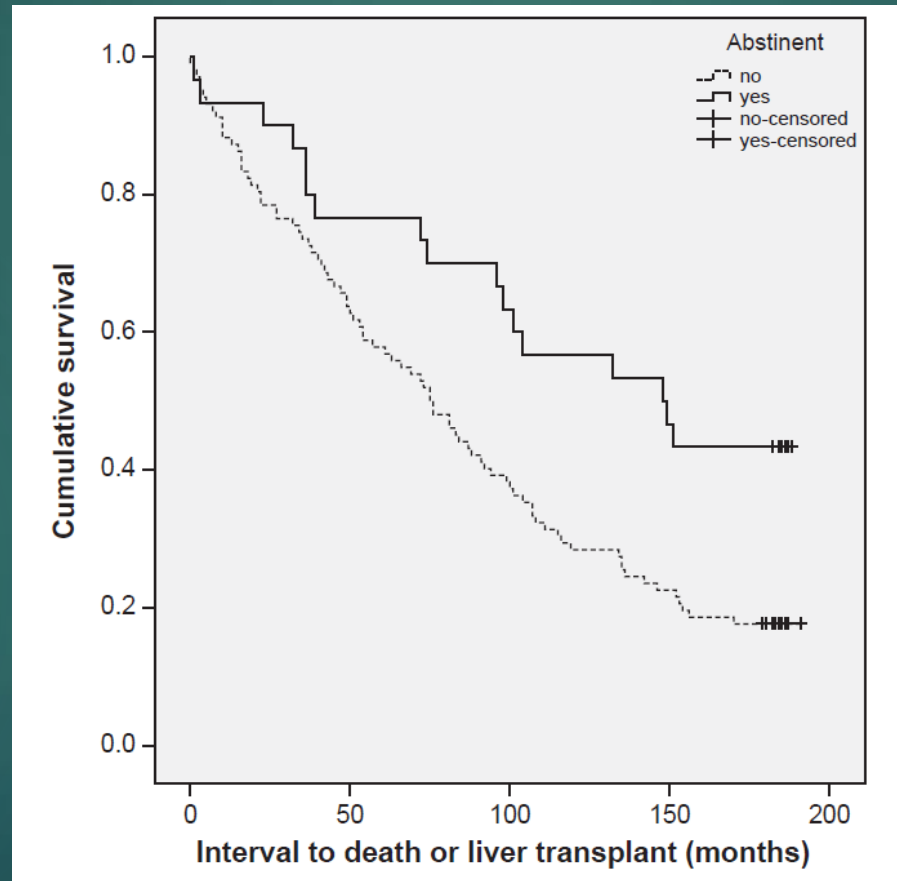
Alkoholimaksavaurio

Alkoholimaksakirroosi

HCC

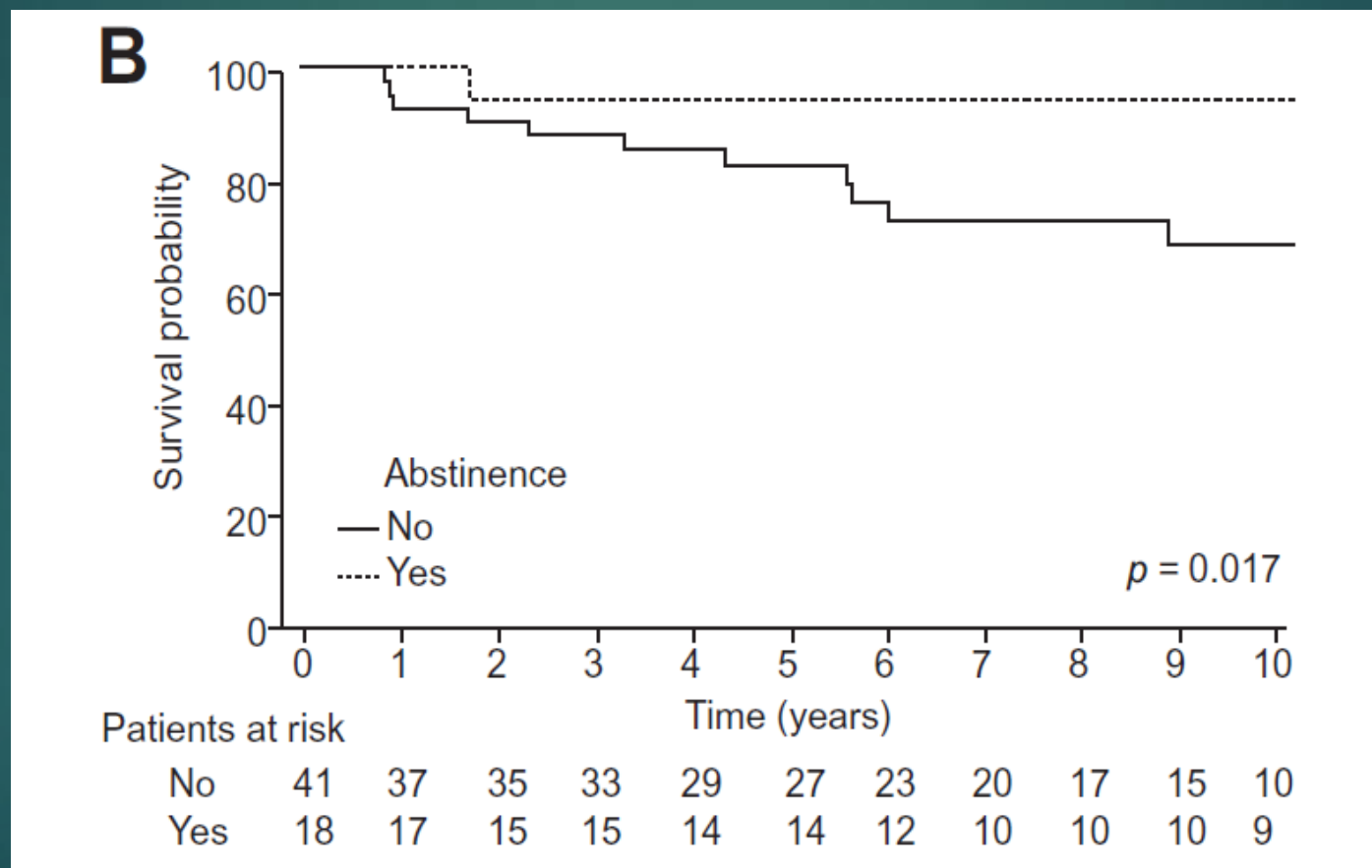
Täysraittiuden vaikutus maksakirroosipotilaan ennusteeseen

Prospektiivinen
tutkimus, UK,
tammikuu-kesäkuu
1996,
134 biopsialla
varmennettu ALD



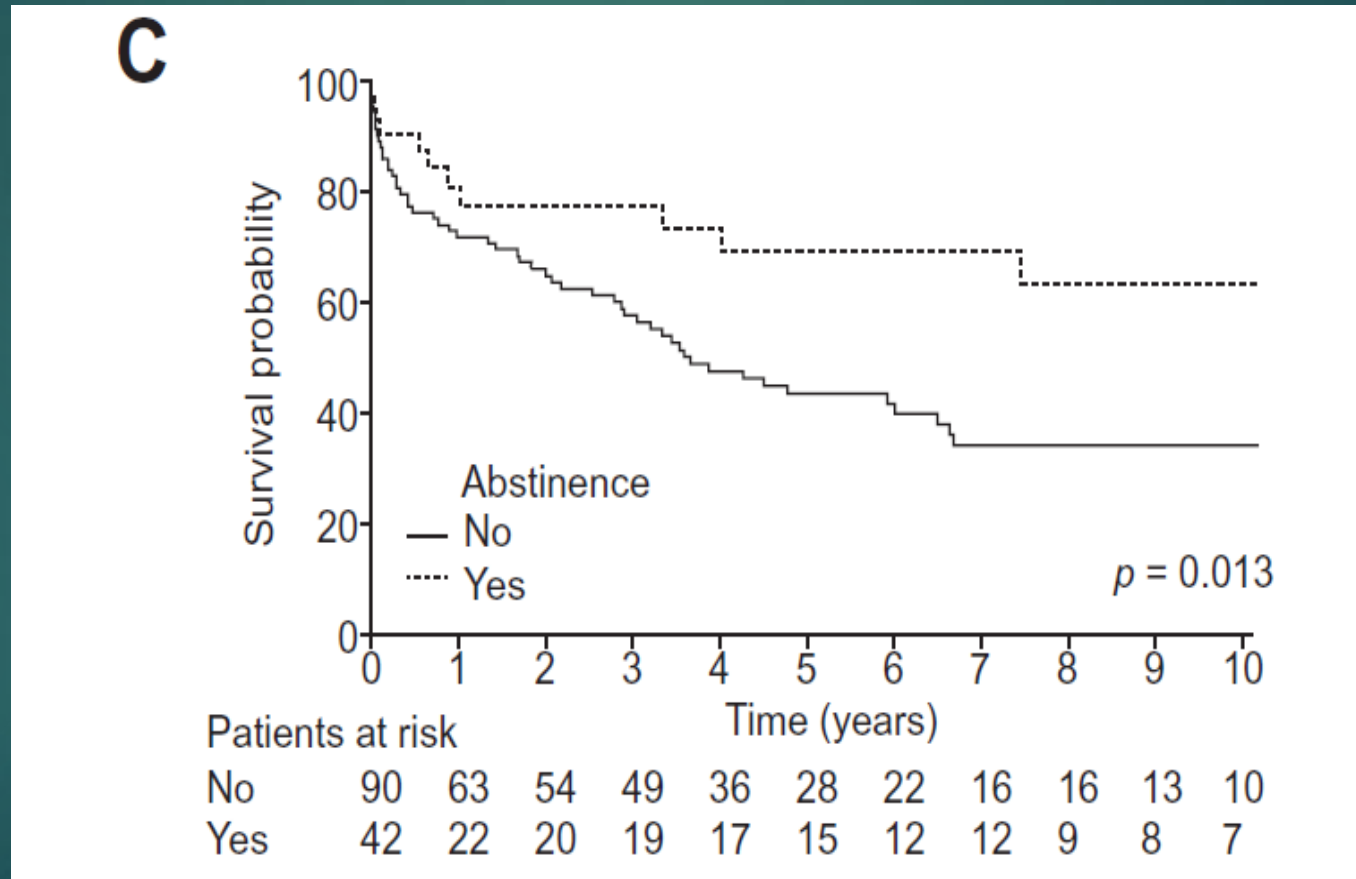
Täysraittiuden vaikutus maksakirroosipotilaan ennusteeseen

Retrospektiivinen
tutkimus, Itävalta,
vv.1995-2009
59 biopsialla
varmennettu ALD,
KOMPENSAATIOSSA



Täysraittiuden vaikutus maksakirroosipotilaan ennusteeseen

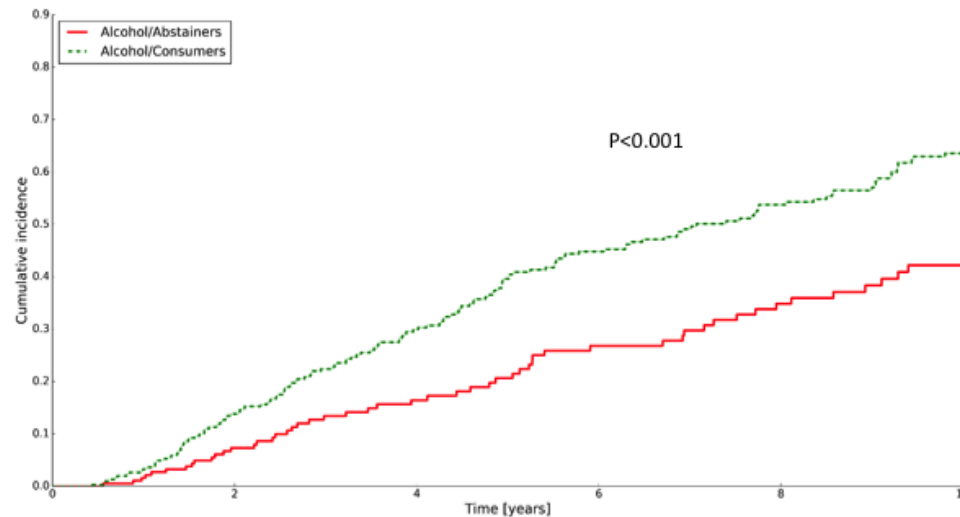
Retrospektiivinen
tutkimus, Itävalta,
vv.1995-2009
132 biopsialla
varmennettu ALD,
DEKOMPENSAATIOSSA



Täysraittiuden vaikutus maksakirroosipotilaan ennusteeseen

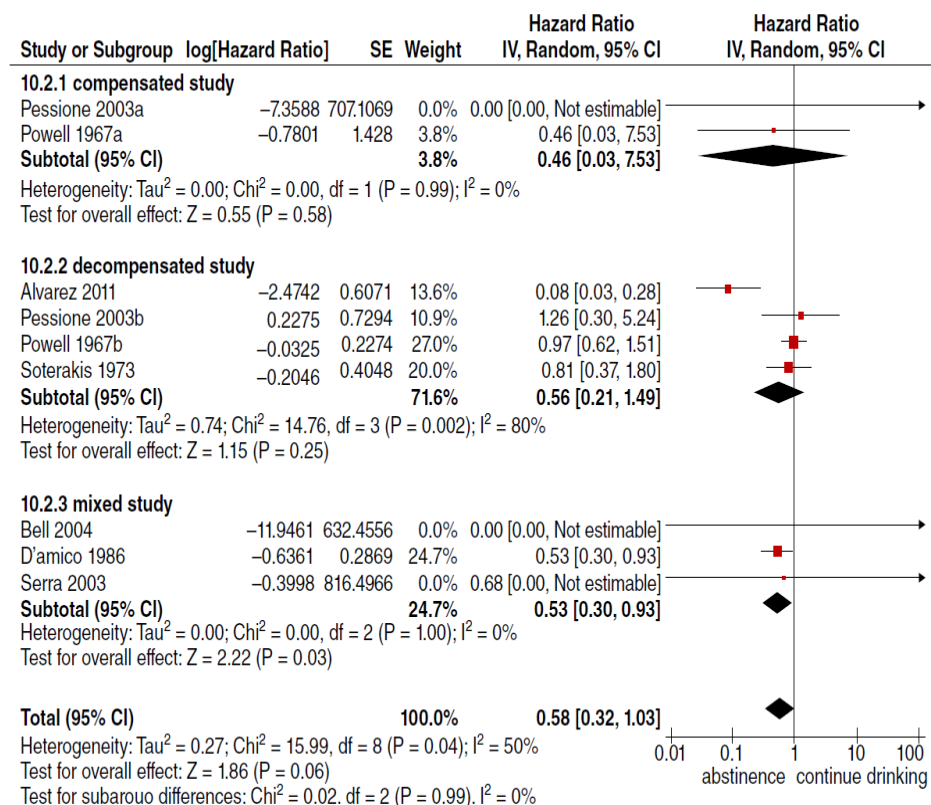
Retrospektiivinen
tutkimus, Belgia,
vv. 1995-2014
529 ALD

S3 Fig. Cumulative incidence rate of death among ALD patients according to abstinence

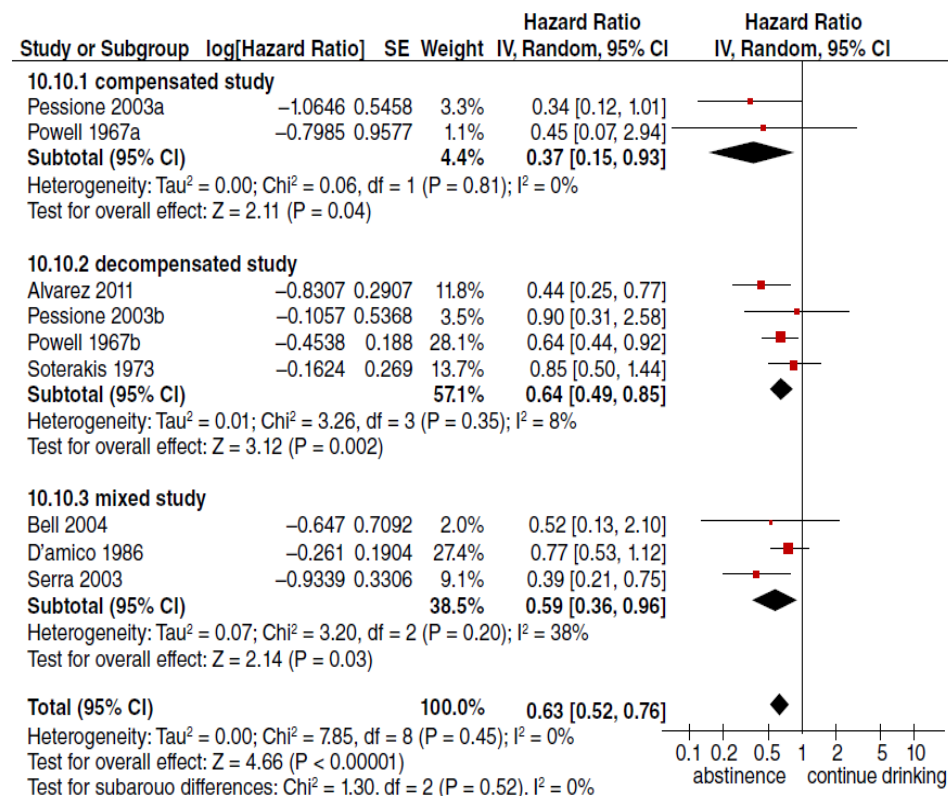


Täysraittiuden vaikutus maksakirroosipotilaan ennusteeseen

(b): 1-year



(j): 5-year



Alkoholimaksakirroosin ennuste vs. kryptogeenisen kirroosin ennuste

Retrospektiivinen
tutkimus, Sri Lanka,
vv. 1995-2010,
651 potilasta,
AC 381
CC 270

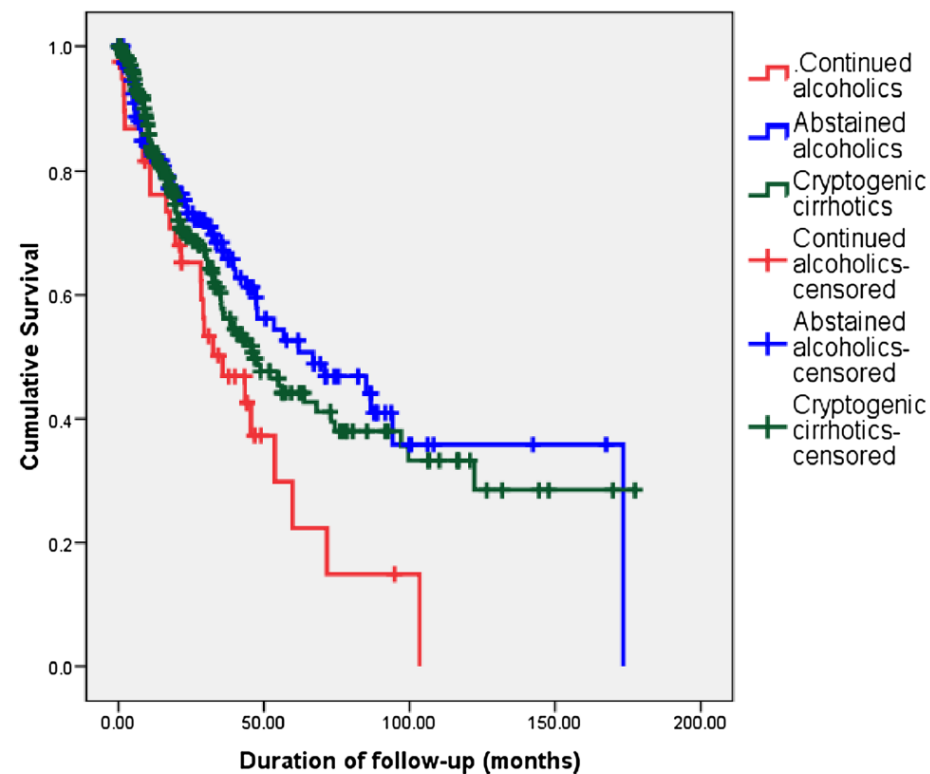
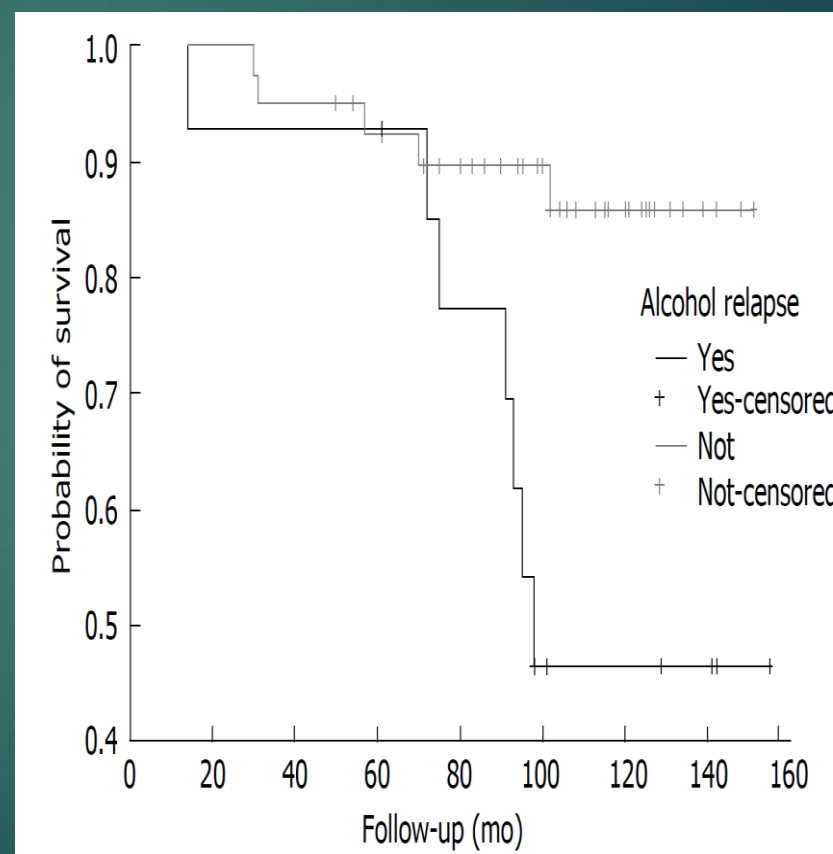


Figure 3 Comparison of long term survival – AC continuing alcohol at the time of diagnosis vs AC claiming abstinence at the time of diagnosis vs CC.

Alkoholiabstinenssi maksansiirron jälkeen – vaikutus ennusteeseen

Table 2 Alcohol relapse (any use) after liver transplantation for alcohol liver disease

Ref.	Study design	Patients (n)	Year	Follow-up median or mean (mo)	Relapse rate
Bird <i>et al</i> ^[34]	Retrospective	18	1990	84	17%
Kumar <i>et al</i> ^[48]	Retrospective	52	1990	25	12%
Gish <i>et al</i> ^[42]	Prospective	29	1993	24	24%
Knechtle <i>et al</i> ^[36]	Retrospective	32	1993	Not stated	13%
Berlakovich <i>et al</i> ^[22]	Retrospective	44	1994	78	32%
Howard <i>et al</i> ^[45]	Retrospective	20	1994	43	95%
Krom <i>et al</i> ^[48]	Retrospective	30	1994	Not stated	13%
Osorio <i>et al</i> ^[31]	Retrospective	43	1994	21	19%
Gerhardt <i>et al</i> ^[41]	Retrospective	41	1996	47	49%
Tringali <i>et al</i> ^[56]	Retrospective	58	1996	27	21%
Zibari <i>et al</i> ^[38]	Retrospective	29	1996	Not stated	7%
Coffman <i>et al</i> ^[84]	Prospective	91	1997	Not stated	20%
Anand <i>et al</i> ^[31]	Retrospective	39	1997	25	13%
Everson <i>et al</i> ^[38]	Retrospective	42	1997	Not stated	17%
Foster <i>et al</i> ^[40]	Retrospective	63	1997	49	21%
Lucey <i>et al</i> ^[50]	Retrospective	50	1997	63	34%
Stefanini <i>et al</i> ^[53]	Retrospective	18	1997	Not stated	27%
Fabrega <i>et al</i> ^[59]	Prospective	44	1998	40	18%
Tang <i>et al</i> ^[54]	Retrospective	56	1998	24	50%
Yates <i>et al</i> ^[57]	Retrospective	43	1998	21	19%
Gledhill <i>et al</i> ^[44]	Retrospective	24	1999	14	25%
Pageaux <i>et al</i> ^[75]	Retrospective	53	1999	32	42%
Pereira <i>et al</i> ^[13]	Retrospective	56	2000	30	50%
Burra <i>et al</i> ^[73]	Prospective	34	2000	40	33%
Jain <i>et al</i> ^[79]	Retrospective	185	2000	94	20%
Dimartini <i>et al</i> ^[37]	Prospective	36	2001	12	38%
Gish <i>et al</i> ^[43]	Prospective	61	2001	83	20%
Mackie <i>et al</i> ^[26]	Retrospective	46	2001	25	53%
Bellamy <i>et al</i> ^[32]	Retrospective	123	2001	84	13%
Karman <i>et al</i> ^[57]	Retrospective	49	2001	36	21%
Bravata <i>et al</i> ^[53]	Retrospective	313	2001	Not stated	32%
Pageaux <i>et al</i> ^[52]	Retrospective	128	2003	54	31%
Jauhar <i>et al</i> ^[86]	Retrospective	111	2004	44	15%
Cuadrado <i>et al</i> ^[36]	Retrospective	54	2005	99	26%
Bjornsson <i>et al</i> ^[35]	Retrospective	103	2005	31	33%
Kelly <i>et al</i> ^[85]	Retrospective	90	2006	67	31%
Pfützmann <i>et al</i> ^[83]	Retrospective	300	2007	89	19%
Karim <i>et al</i> ^[91]	Retrospective	80	2010	Not stated	10%
Schmeding <i>et al</i> ^[60]	Retrospective	300	2011	84	27%
Rice <i>et al</i> ^[74]	Retrospective	300	2013	78	16%

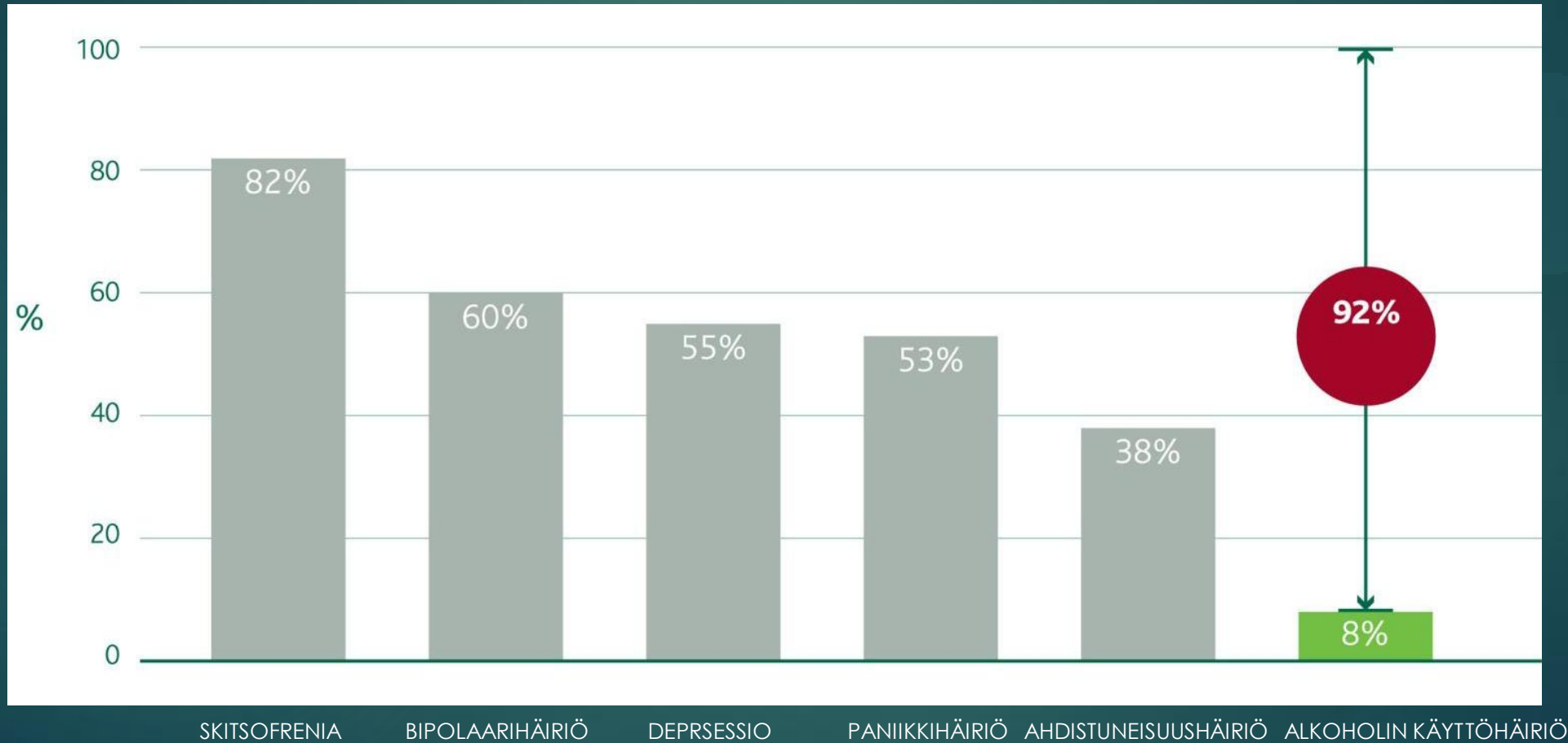


Alkoholimaksasairaahan potilaan ennusteeseen merkittävästi vaikuttavat:

- ▶ Täysraittius
- ▶ Potilaan rohkaiseminen painonhallintaan ja tupakoimattomuuteen
- ▶ Myös maksasairaahan vaatiman sisätautiopillisen seurannan järjestäminen
 - ▶ verikokeet, gastroskopia, ylävatsan UÄ

Suomessa vain n. 10-30% saa hoitoa alkoholinkäyttöhäiriönsä

Journal of Clinical Psychopharmacology 2001;3:287-92



Alkoholin käyttöhäiriön hoito

- ▶ **PSYKOSOSIAALISILLA HOIDOILLA JA TERAPIOILLA** SAADAAN ILMAN LÄÄKKEITÄ KOHTALAINEN VAIKUTUS LIEVÄSSÄ JA KESKIVAIKEASSA KÄYTTÖHÄIRIÖSSÄ. KESKEISIÄ SEIKKOJA OVAT HOIDON JATKUVUUS JA HYVÄ HOITOSUHDE
- ▶ **TERAPIOIHIN YHDISTETTYNÄ VALVOTTU** NALTREKSONI-, DISULFIRAAMI- JA AKAMPROSAATTILÄÄKITYS PARANTAVAT HOITOTULOKSIA
- ▶ **ALKOHOLIN KULUTKSEN VÄHENTÄMISTÄ TUKEVA NEUVONTA YHDISTETTYNÄ** NALMEFEENILÄÄKITYKSEEN VÄHENTÄÄ ALKOHOLIN KÄYTTÖÄ LIEVÄÄ JA KESKIVAIKEAA ALKOHOLINKÄYTTÖHÄIRIÖTÄ SAIRASTAVILLA

Alkoholinkäyttöhäiriön lääkehoito

Lääke	Vaikutusmekanismi	Tavallisin haittavaikutus	Maksatoksisuus
Disulfiraami	ADH-inhibitio	Hypotensio, "flush", pahoinvointi, oksentelu	Hepatiitti, maksan vajaatoiminta
Naltreksoni ja nalmefeeni	Opioidireseptoriantagonisti	Pahoinvointi	Hepatiitti, maksan vajaatoiminta
Akamprosaatti	GABA-agonisti	Ripuli, dyspepsia	Child-Pugh C:ssä kontraindisoitu
GHB	GABA _B -agonisti	Anterogradinen amnesia, väärinkäyttö	Ei raportoituja
Topiramaatti	GABA _A /glutamaattiagonisti	Sekavuus, väsymys, laihtuminen	Ei raportoituja
Baklofeeni	GABA _B -agonisti	Väsymys, heikotus	Ei raportoituja
Ondansetroni	Serotoniini 5-HT-antagonisti	Pidentynyt QT-aika	Ei raportoituja

NALTREKSONI (NALTREXON® 50 mg)

- ▶ SUOSITELTU NALTREKSONIN TAVALLINEN VUOROKAUSIANNOS ON 50 mg. BIOLOGISEN HYÖTYOSUUDEN VAIHTELUSTA JOHTUEN ANNOS VOI KUITENKIN OLLA 25–100 mg
- ▶ ALUKSI RIITTÄVÄN PITKÄ YHTÄJAKSOINEN LÄÄKEHOITO ON TARPEEN JUOMISESTA IRROTTAUTUMISEKSI
- ▶ LÄÄKEHOIDON HAITTAVAIKUTUKSINA VOI OLLA MAKSAN TOIMINTAHÄIRIÖITÄ, JOTEN ASAT- JA ALAT-ARVOT TULEE TARKISTAA HOIDON ALUSSA 2-3 VIIKON VÄLEIN JA 3 KK:N HOIDON JÄLKEEN PUOLIVUOSITTAIN

NALMEFEENI (SELINCRO® 18 mg)

- ▶ VUOROKAUSIANNOS ON 18 mg, TABLETTI ON OTETTAVA 1-2 TUNTIA ENNEN AIOTTUA JUOMISKERTAA TAI HETI JUOMISEN ALETTUA
- ▶ ALAT JA GT MÄÄRITETÄÄN ENNEN LÄÄKEHOIDON ALOITUSTA. VAROVAISUUTTA ON NOUDATETTAVA, JOS PITOISUUDET OVAT YLI 3 X NORMAALITASON YLÄRAJAN
- ▶ KONTRAINDIKAATIONA AINOASTAAN VAIKEA MAKSAN VAJAATOIMINTA, MUTTA MAKSA-ARVOJA SYYTÄ SEURATA KAIKILLA POTILAILLA HOIDON ALUSSA.

DISULFIRAAMI (ANTABUS® 400 mg)

- ▶ ALOITUSANNOS ON 800 mg 3 ENSIMMÄISENÄ PÄIVÄNÄ. TÄMÄN JÄLKEEN ANNOS ON YLEENSÄ 400 mg KAHTENA PÄIVÄNÄ VIIKOSSA
- ▶ MAKSA-ARVOT MÄÄRITETÄÄN ENNE N LÄÄKEHOIDON ALOTUSTA JA TÄMÄN JÄLKEEN KAHDEN VIIKON VÄLEIN AD 3 KK JA SITTEN 6 KK:N VÄLEIN
- ▶ VOI AIHEUTTAA **VAKAVAN MAKSAVAURION** 2-3 KK HOIDON ALOITTAMISESTA. MAKSAVAURIO EI KROONISTU, JOS LÄÄKE AJOISSA LOPETETAAN, MUTTA VOI JOSKUS JOHTAA JOPA MAKSANSIIRTOON
- ▶ DISULFIRAAMILLA ON YHTEISVAIKUTUKSIA MM. FENYTOIININ, TEOFYLLIININ, VARFARIININ, METRONIDATSOLIN, ISONIATSIDIN JA AMITRIPTYLIININ KANSSA

AKAMPROSAATTI (CAMPRAL® 333 mg)

- ▶ TEHOSTA EI OLE YKSISELITTEISTÄ NÄYTTÖÄ. SUOSITELTU ANNOSTUS ON 2 TABLETTIA × 3 SÄÄNNÖLLISESTI
- ▶ KYSEESSÄ ON ERITYISLUPAVALMISTE. LÄÄKITYS ALOITETAAN VÄLITTÖMÄSTI KATKAISUHOIDON JÄLKEEN JA HOIDON TULISI KESTÄÄ AINAKIN VUODEN AJAN
- ▶ HAITTAVAIKUTUKSEN MELKO VÄHÄISIÄ; YLEISIN ON RIPULI, MUTTA MYÖS DYSPEPSIAA JA PAHOINVONTIA SEKÄ KUTINAA ESIINTYY
- ▶ LÄÄKE ON VASTA-AIHEINEN VAIKEASSA MAKSAN TAI MUNUAISTEN VAJAATOIMINNASSA

JOS MAKSA SANOI JO POKS:

- ▶ Täysraittiuuden tukeminen, tarvittaessa lääkkein
- ▶ Potilaan rohkaiseminen painonhallintaan ja tupakoimattomuuteen
- ▶ Myös maksasairauden vaatiman sisätautiopillisen seurannan järjestäminen
 - ▶ verikokeet, gastroskopia, ylävatsan UÄ

KIITOS!

