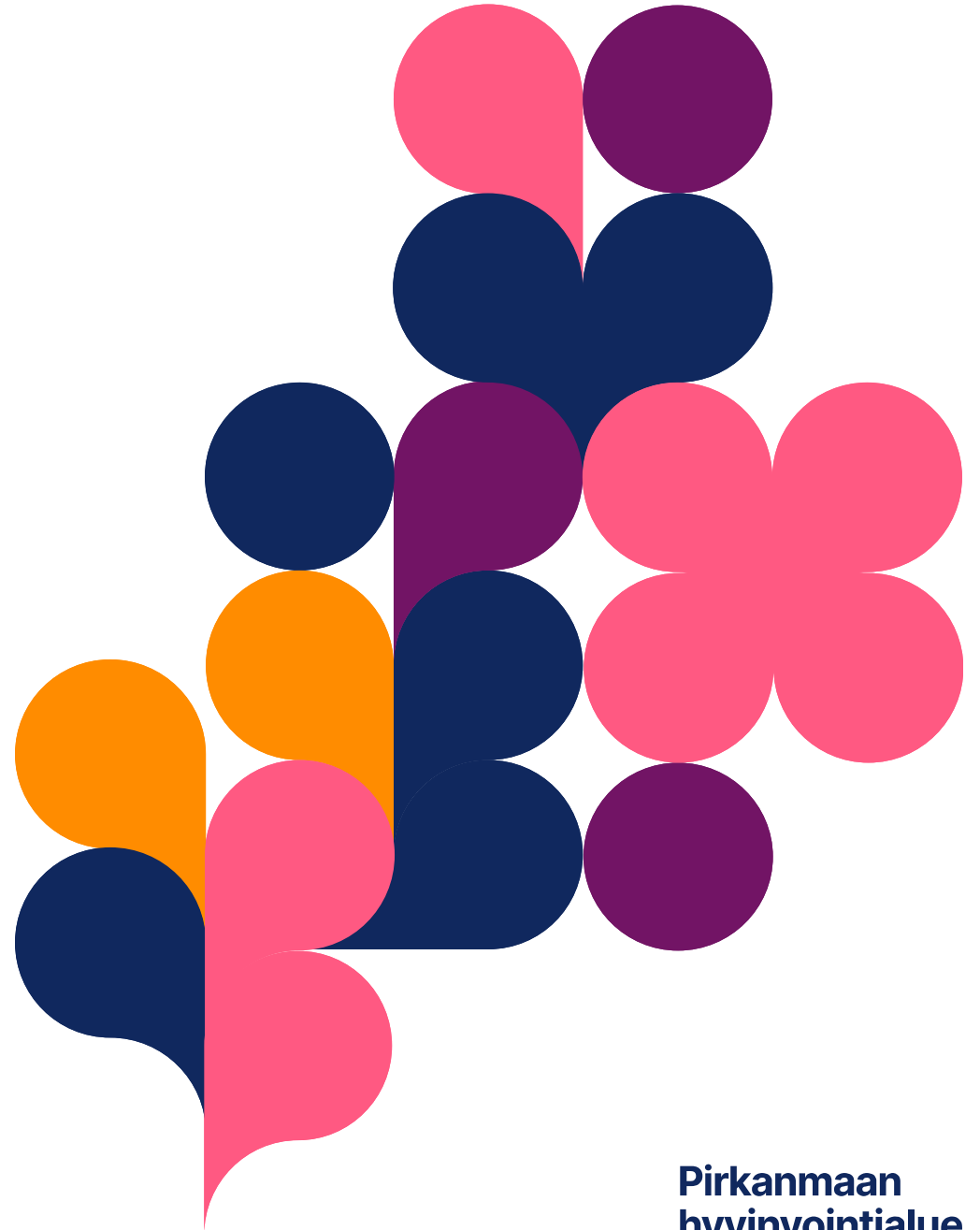


Korkeat maksa-arvot, miten etenen?

Pia Oksanen

LT, gastroenterologian ja sisätautien
erikoislääkäri, kliininen opettaja

TAYS, Tampereen yliopisto



Sidonnaisuudet

- LT, sisätautien ja gastroenterologian erikoislääkäri, lääkärikouluttajan erityispätevyys
- Tampereen yliopistollinen sairaala, erikoislääkäri
- Tampereen yliopisto, kliininen opettaja
- Tutkimustyö: Suolistosairauksien tutkimusryhmä (TAYS), EPI-IBD (ECCO)
- Suomen gastroenterologiayhdistys ry:n hallituksen jäsen 2017-2021
- Kongressimatkoja sekä luentoja eri lääkealan yrityksen koulutuksissa (Abbvie, Ferring, Janssen-Cilag, Pfizer, Takeda, Tillotts, Gilead Nordic Steering Committee), potilasjärjestöjen koulutuksia, mm. Munuais- ja maksaliiton koulutukset



OPEN ACCESS

Gut 2018

Guidelines on the management of abnormal liver blood tests

Philip N Newsome,^{1,2} Rob Cramb,¹ Suzanne M Davison,³ John F Dillon,⁴ Mark Foulerton,⁵ Edmund M Godfrey,⁶ Richard Hall,⁷ Ulrike Harrower,⁸ Mark Hudson,^{9,10} Andrew Langford,¹¹ Anne Mackie,⁸ Robert Mitchell-Thain,¹² Karen Sennett,^{13,14} Nicholas C Sheron,¹⁵ Julia Verne,⁸ Martine Walmsley,¹⁶ Andrew Yeoman¹⁷

CME

ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries

Paul Y. Kwo, MD, FACP, FAASLD¹, Stanley M. Cohen, MD, FACP, FAASLD² and Joseph K. Lim, MD, FACP, FAASLD³

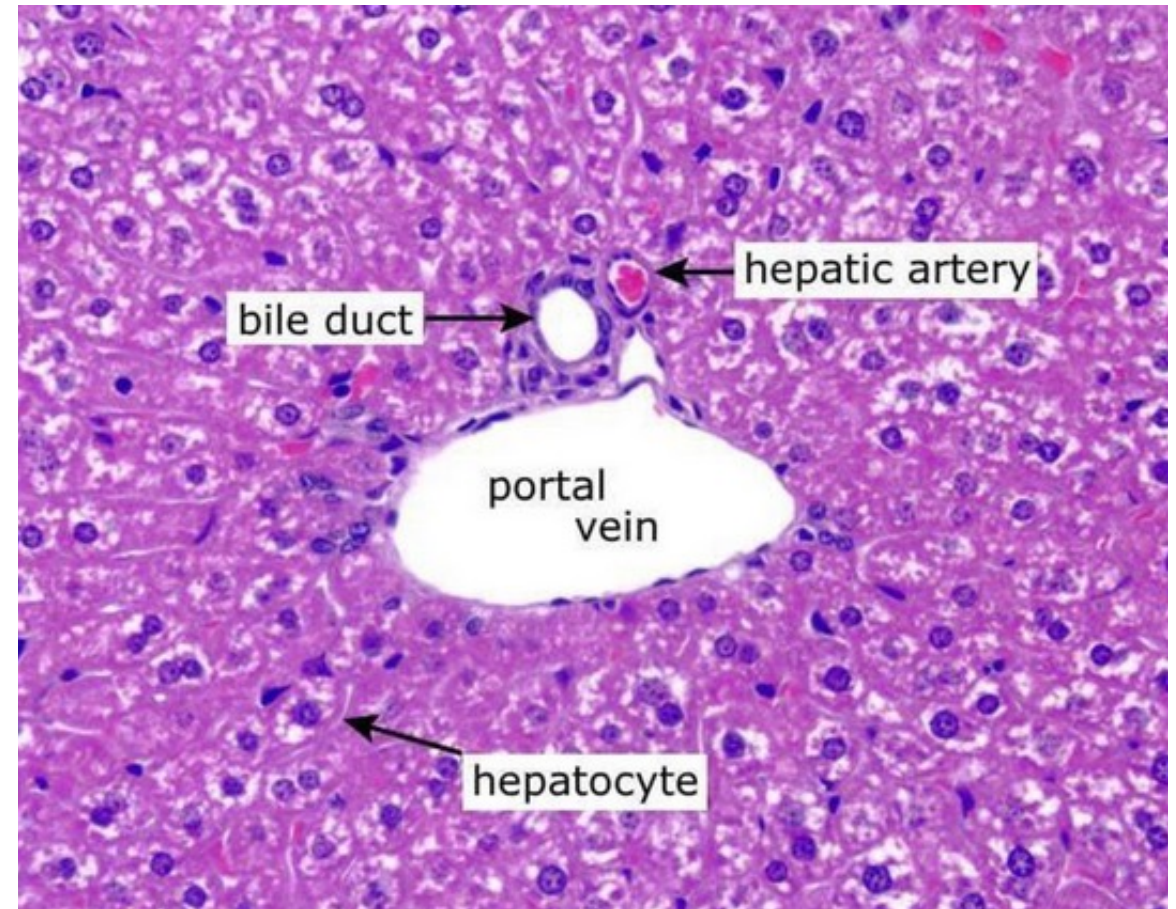
Am J Gastro 2017

Kalle Jokelainen

Duodecim 2016

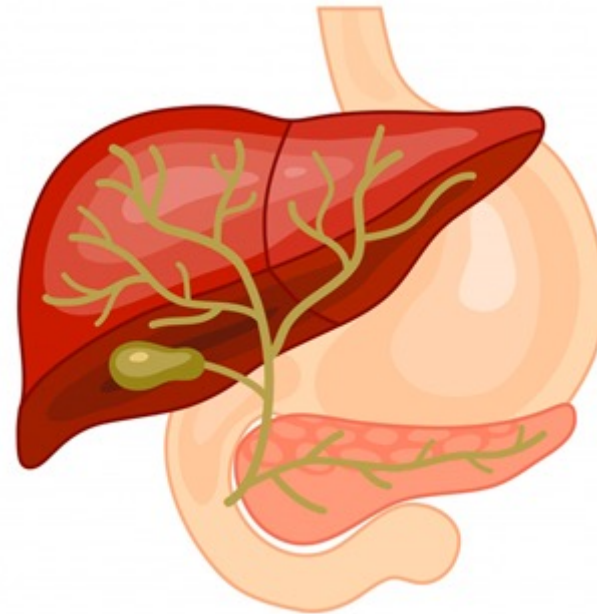
Mistä maksa-arvot kertovat?

- ALAT Alaniiniaminotransferaasi
 - Maksasolun sytoplasmasta
 - Soveltuu ensisijaiseksi maksasairauden tutkimukseksi
 - Kroonisissa maksasairauksissa usein vain lievästi koholla
- ASAT Aspartaattiaminotransferaasi
 - Ei yhtä maksaspesifinen
 - Alkoholimaksavauriossa ASAT/ALAT >2
 - Metabolisessa rasvamaksassa ASAT/ALAT <1



Kolestaasia mittaavat entsyymit

- AFOS Alkalinen fosfataasi
 - Sappiteiden epiteelistä, kolestaasissa stimuloituva entsyymi
 - Lapsilla luustoperäinen dominoi
 - AFOS-isoentsyymit
- Bilirubiini
 - Bilirubiinin nousu akuutissa maksavauriossa tarkoittaa erityskapasiteetin heikkenemistä
 - Suuret pitoisuudet: maksasoluvaurio tai tukos sappiteissä
- GT gammaglutamyyli transferaasi
 - Epäspesifisin, jos muut maksa-arvot viitetasossa ja GT lievästi koholla, ei jatkotutkimuksia



Maksan toimintakokeet

- Hyytymistekijät
 - INR/TT luotettavia maksan toimintakyvyn mittari, jos potilaalla ei ole K-vitamiinin puutetta
- Albumiini/Prealbumiini
 - Korreloi hyvin maksan synteesikykyyn maksakirroosipotilailla
 - Vähenee myös huonossa ravitsemustilassa
- Bilirubiini
- Maksakirroosissa usein ALAT ja ASAT lähes tai täysin viitetasossa



Tilanteita, jolloin maksa-arvot suositellaan tarkistettavaksi

Oire, löydös tai elämäntapa	Selite
Epäselvä oire, kuten väsymys, pahoinvointi tai ruokahaluttomuus	Maksasairaus on usein oireeton tai hyvin vähäoireinen, kuten autoimmunihepatiitti tai krooninen virushepatiitti
Maksakirroosiin tai maksan vajaatoimintaan sopivat löydökset	Askites, perifeeriset turvotukset, hämähäkkiluomet tai maksa/pernan suureneminen Eryteisesti huomioitava maksan toimintakokeet, kuten INR, Alb, Prealb
Tilat, joissa merkittävä riski maksasairauden kehittymiselle	Jos potilaalla on olemassa oleva autoimmuunisairaus, autoimmuunimaksasairaudet ovat yleisempiä, kuten primaarinen biliaarinen kolangiitti (PBC) Tulehduksellisissa suolistosairauksissa noin 10 %:lla primaarinen sklerosoiva kolangiitti (PSC)
Maksatoksisten aineiden käyttö	Lukuisat lääkkeet, luontaistuotteet tai käsikauppatuotteet kts. Terveysportti tai livertox.nih.gov
Suvussa maksasairauksia	Hemokromatoosi, Wilsonin tauti, alfa1-antrypsiinin puutos, AIH, PBC, PSC
Riskiryhmässä kroonisten virushepatiittien suhteen	Suonensisäisten huumeiden käyttäjät, vangit, korkean vallitsevuuden alueelta muuttavat
Elämäntavat, joihin liittyy ei-alkoholirasvamaksan riski	Ei vielä tarkempaa suositusta, vaatii lisätutkimuksia

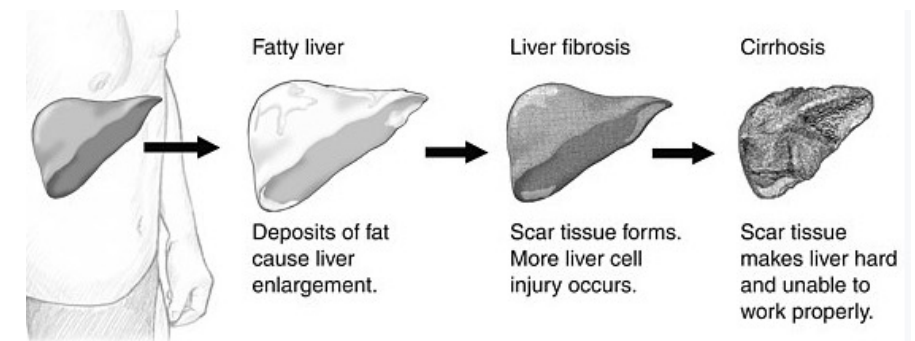
Kohonneiden maksa-arvojen selvittely

9-20 % oireettomista henkilöistä suurentuneita maksa-arvoja, vain 5 %:lla merkittävä maksasairaus

- Tutkimukset
- Kustannukset
- Komplikaatiot
- Lisäkustannukset



Maksasairauden diagnoosin ja hoidon viivästyminen



Milloin maksa-arvot (ALAT, ASAT) ovat koholla?

Borderline elevation <2x ULN
Mild elevation 2-5x ULN
Moderate elevation 5-15x ULN
Severe elevation >15x ULN

ULN=upper limit of normal, viitearvon yläraja
Kwo et al. Am J Gastroenterol 2017; 112:18–35

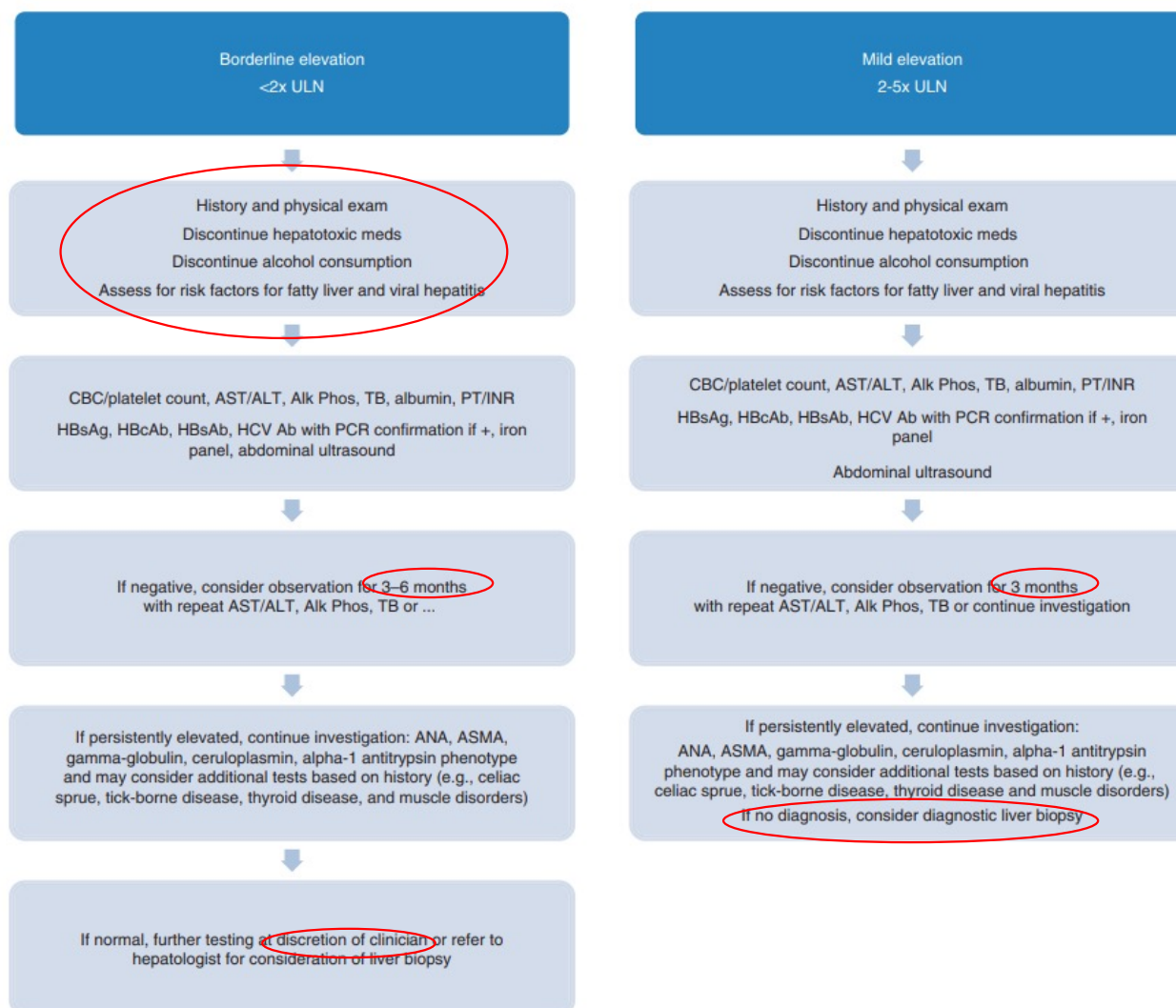
Maksa-arvo	Viitearvo	
P-ALAT	naiset, ≥17v	alle 35 U/l
	miehet, ≥ 17 v	alle 50 U/l
	lapset, 0 – 16 v	alle 40 U/l
P-ASAT	naiset	15-35 U/l
	miehet	15–45 U/l
P-AFOS	aikuiset	35-105 U/l
P-GT	naiset, ≥ 17 v	alle 40 U/l
	miehet, ≥ 17 v	alle 60 U/l
P-Bil	kokonaisbilirubiini	5–25 µmol/l
P-Bil-Kj	konjugoitunut	alle 5 µmol/l

Viitearvot Fimlab

Suositus seurannasta, lievästi kohonneet ALAT tai ASAT

Naisilla ALAT <70 U/l
Miehillä ALAT <100 U/l

- Seuranta 3-6 kk
- Kliinikon harkinta jatkotutkimusten suhteen, mikäli etiologia jää epäselväksi



Naisilla ALAT 70-175 U/l
Miehillä ALAT 100-250 U/l

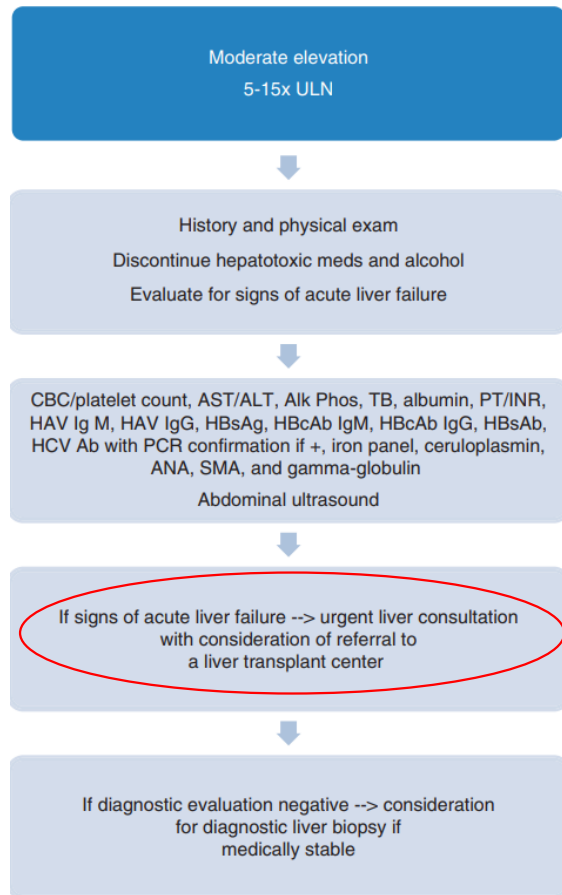
- Seuranta ad 3 kk
- Mikäli etiologia jää epäselväksi, maksa-biopsiaharkinta

Figure 1. Algorithm for evaluation of aspartate aminotransferase (AST) and/or alanine aminotransferase (ALT) level. HCV, hepatitis C virus.

ULN=upper limit of normal, viitearvon yläraja
Kwo et al. Am J Gastroenterol 2017; 112:18–35

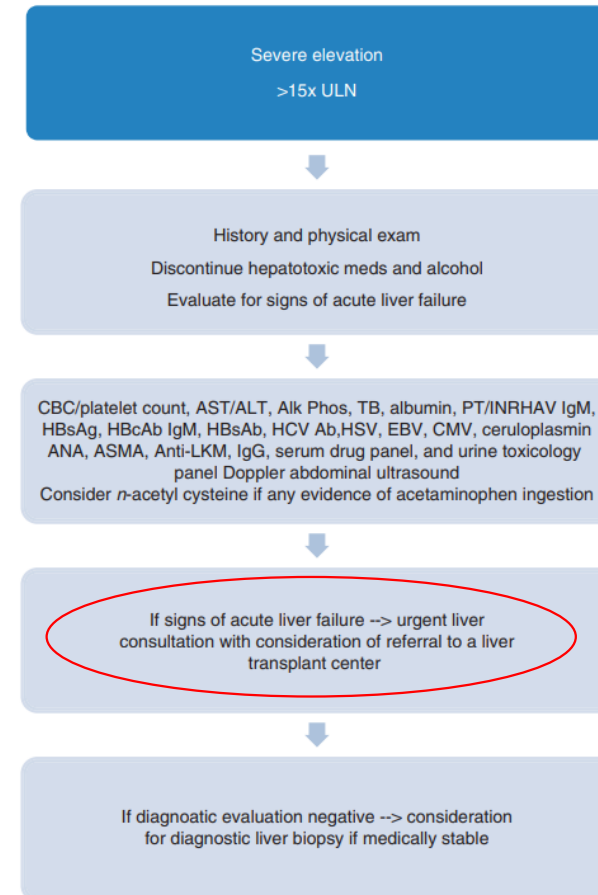
Suositus seurannasta, selvästi kohonneet ALAT tai ASAT

Naiset ALAT
175-525 U/l
Miehet ALAT
250-750 U/l



Mikäli merkkejä
maksan vajaa-
toiminnasta
Konsultaatio
/Kiireellinen
lähete

Naiset >525 U/l
Miehet > 750 U/l



Mikäli merkkejä
maksan vajaa-
toiminnasta,
Konsultaatio/
Päivystyslähete

Maksakirroosin etiologia ja keskeiset tutkimukset

Etiologia	Tutkimukset
Alkoholin haitallinen käyttö	Anamneesi, fosfatidyylietanololi (B-PEth), IgA, punasolujen keskitilavuus (MCV), glutamyyli transferaasi (GT), desialotransferriini (CDT)
Metabolinen oireyhtymä	Painoindeksi, vyötärön ympärys, verensokeri, hemoglobiini-A1c, lipidit, verenpaine, FIB-4, maksan kaikututkimus
Krooninen virushepatiitti	B-hepatiitin s-antigeeni (HBsAg), C-hepatiittivasta-aineet (HCVAb), APRI
Autoimmuunihepatiitti	Tumavasta-aineet (ANAAb), sileälihasvasta-aineet (SiliAb), IgG
Primaarinen biliaarinen kolangiitti	Mitokondriovasta-aineet (MitoAb), IgM
Primaarinen sklerosoiva kolangiitti	Anamneesi (koliitti), alkalinen fosfataasi (AFOS), magneettikolangiografia (MRC), tarvittaessa endoskooppinen retrogradinen kolangiografia (ERC)
Hemokromatoosi	Transferriinin rautakylläisyys (Trfesar), ferritiini, (HFE-genotyyppitys)
Antitrypsiinin puutos	Antitrypsiini, (alfa-1-antitrypsiinin genotyyppitys)
Wilsonin tauti	Keruloplasmiini, vuorokausivirtsan kupari

Lääkkeiden aiheuttama maksavaurio

Table 3. Number of DILI Cases of All Outpatients Treated and All Prescriptions During the 2-Year Study Period, and the Proportion of 1 Case of All Patients Treated With the Specific Drug

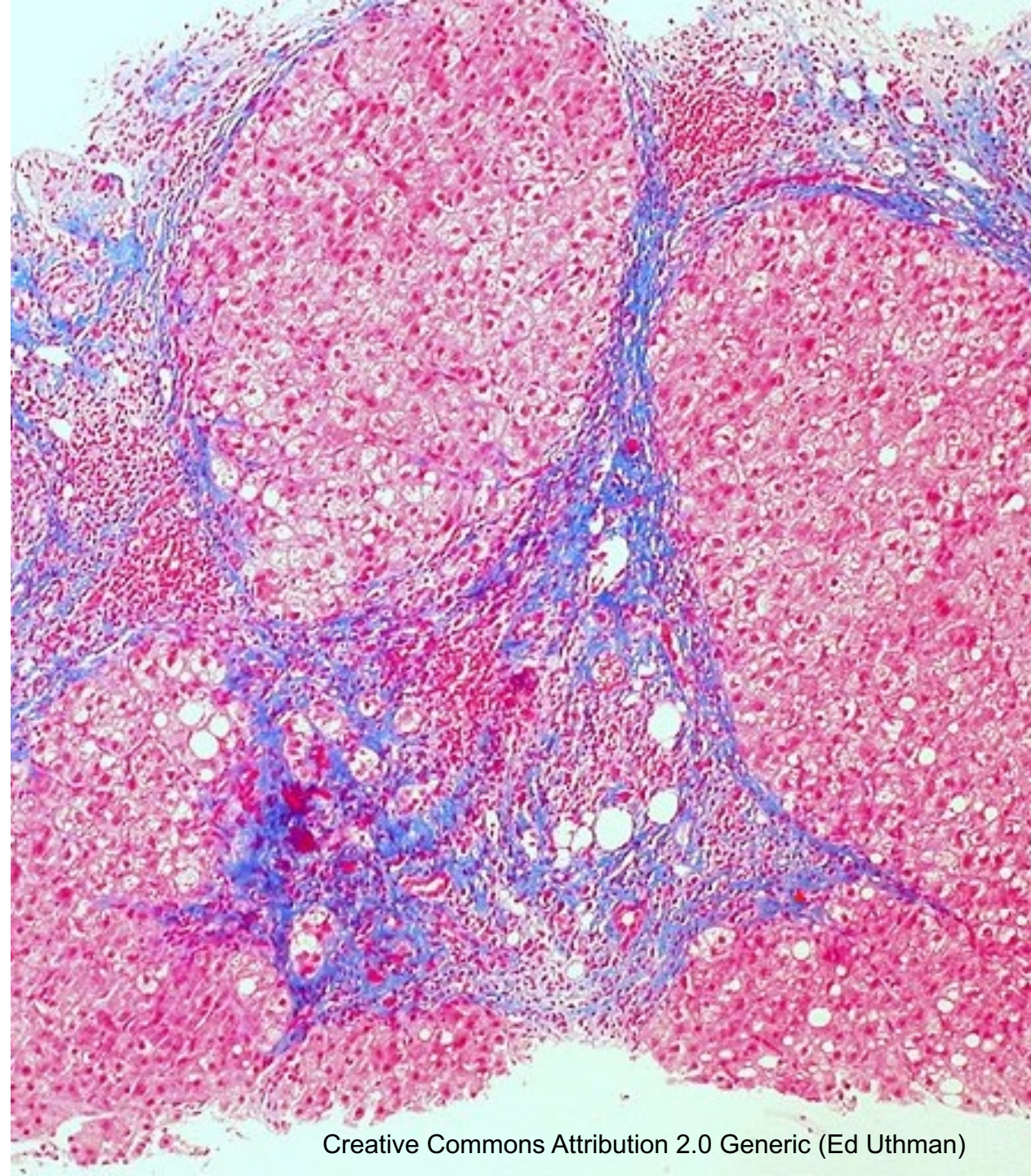
Drug	Patients treated, n	Prescriptions, n	Cases, n	Proportion	Per 100,000	95% CI	95% CI	Jaundice	Symptomatic
Amoxicillin/clavulanate	35,252	83,379	15	2350	43	24	70	6/15 (40%)	13/15 (87%)
Diclofenac	54,889	112,801	6	9148	11	4	24	2/6 (33%)	5/6 (83%)
Azathioprine	532	3054	4	133	752	205	1914	0%	4/4 (100%)
Infliximab	593	^a	4	148	675	184	1718	1/4 (25%)	2/4 (50%)
Nitrofurantoin	5476	12,034	4	1369	73	20	187	2/4 (50%)	4/4 (100%)
Isotretinoin	2169	7978	3	732	138	29	404	0%	1/3 (33%)
Atorvastatin	7385	34,171	2	3693	27	4	98	1/2 (50%)	1/2 (50%)
Doxycycline	32,677	54,232	2	16,339	6	1	22	0%	1/2 (50%)

Björnsson et al. Gastroenterology 2013

- Voi olla hepatosellulaarinen tai kolestaattinen
- Ajallinen yhteys ei aina selvä (idiosynkraattinen)
- Latenssi vaihtelee: yleensä 5 pv – 3 kk (sulfa), pitkä latenssi 3-12 kk (isoniatsidi), vuosien latenssi (nitrofurantoiini)

Maksabiopsian indikaatiot

- Tuntemattomasta syystä suurentuneet maksa-arvot
- Akuutti maksavaurio tai hepatiitti, kun dg epäselvä
- Kroonisten maksasairauksien seuranta, esim. lääkityksen lopettamisen harkinta
- Maksan pesäkemuutosten selvittely, jos kuvantaminen ei riitä
- Diagnoosin varmentaminen ja vaurioasteen arviointi, tulehdusaktiiviteetti ja fibroosin aste

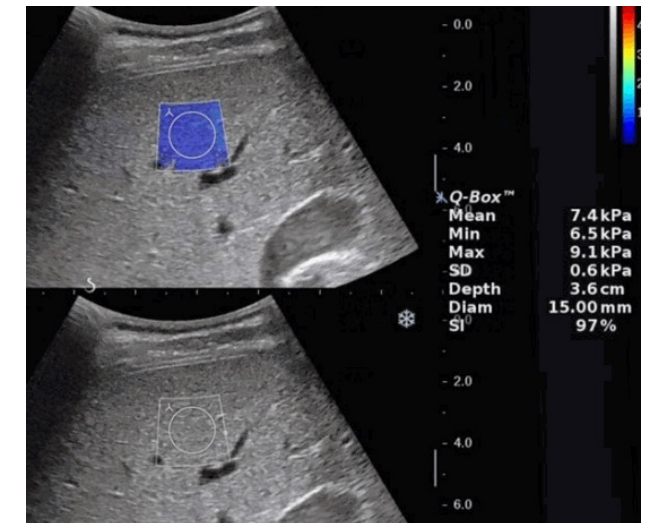


Fibroosiriskin arviointi (=kirroosiriskin arvionti)

- Ei-alkoholiperäisessä rasvamaksataudissa FIB-4, jos >2.67 , tarv NFS
- C-hepatiitissa APRI, jos >1
- Jos epäily merkittävästä fibroosista, lähete elastografiaan (gastroenterologi/radiologi)

FIB4-laskuri		HUSLAB HUS	
Tutkimus	Potilaan ikä ja tulokset	Tyhjennä	
Ikä		vuotta	
P -ASAT		U/l	
P -ALAT		U/l	
B -Trom		$\times 10^9/l$	
FIB4- indeksi		Tulosalue	Tulkinta 35-65 vuotiailla
		$< 1,30$	Merkittävä fibroosi epätodennäköinen
		$1,30 - 2,67$	"Harmaa alue"
		$> 2,67$	Merkittävä fibroosi todennäköinen

APRI-laskuri		HUSLAB HUS	
Tutkimus	Potilaan tulokset	Tyhjennä	
P -ASAT		U/l	Potilaan P -ASAT -viiteyläraja
B -Trom		$\times 10^9/l$	☐ lapset < 50 U/l ☒ miehet < 45 U/l ☐ naiset < 35 U/l
APR- indeksi		Tulosalue	Tulkinta aikuisilla
		$< 0,5$	Merkittävä fibroosi epätodennäköinen
		$0,5 - 1,5$	"Harmaa alue"
		$> 1,5$	Merkittävä fibroosi todennäköinen

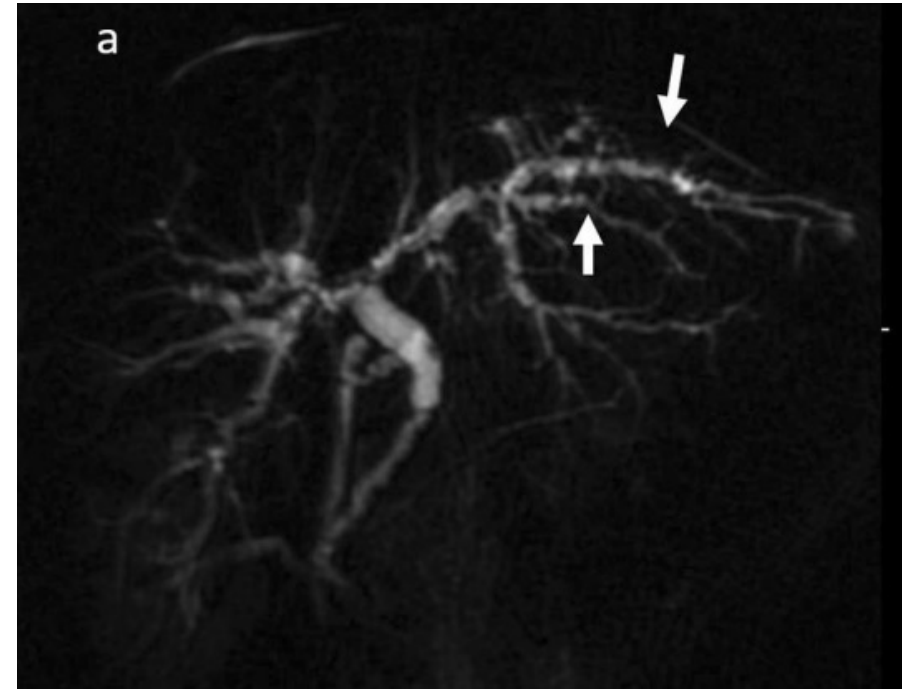


AFOS-voittoinen maksa-arvojen nousu

- Tavallisin syy sappitiehyeiden sairaus tai häiriö sapen virtauksessa
- Usein samanaikaisesti GT koholla, myös konjugoitu Bil koholla, jos sapen erittymisen häiriö
- Perustutkimus maksan ja sappiteiden kuvantaminen ultraäänellä, tarvittaessa TT tai MRI
- Jos kuvantamisessa sappitiet normaalit, taustalla voi olla lääkeaineen aiheuttama kolestaattinen maksavaurio tai primaari biliaarinen kolangiitti I. PBC
- Jos ainoastaan Bil (konjugoimaton) koholla, AFOS ja muut maksa-arvot normaalit – Gilbertin tauti

AFOS-voittoinen maksa-arvojen nousu

- Jos sappitiet laajentuneet, kyseessä on mekaaninen sapen virtauksen este, tavallisimmin sappikivitauti
- Sappiteiden laajentumiseen voi johtaa myös niitä ahtauttavat prosessit
 - Primaari sklerosoiva kolangiitti PSC, sappiteiden pahanlaatuiset kasvaimet, haiman muutokset tai papillan tukkiva muutos
- Jatkotutkimuksena usein sappiteiden magneettitutkimus



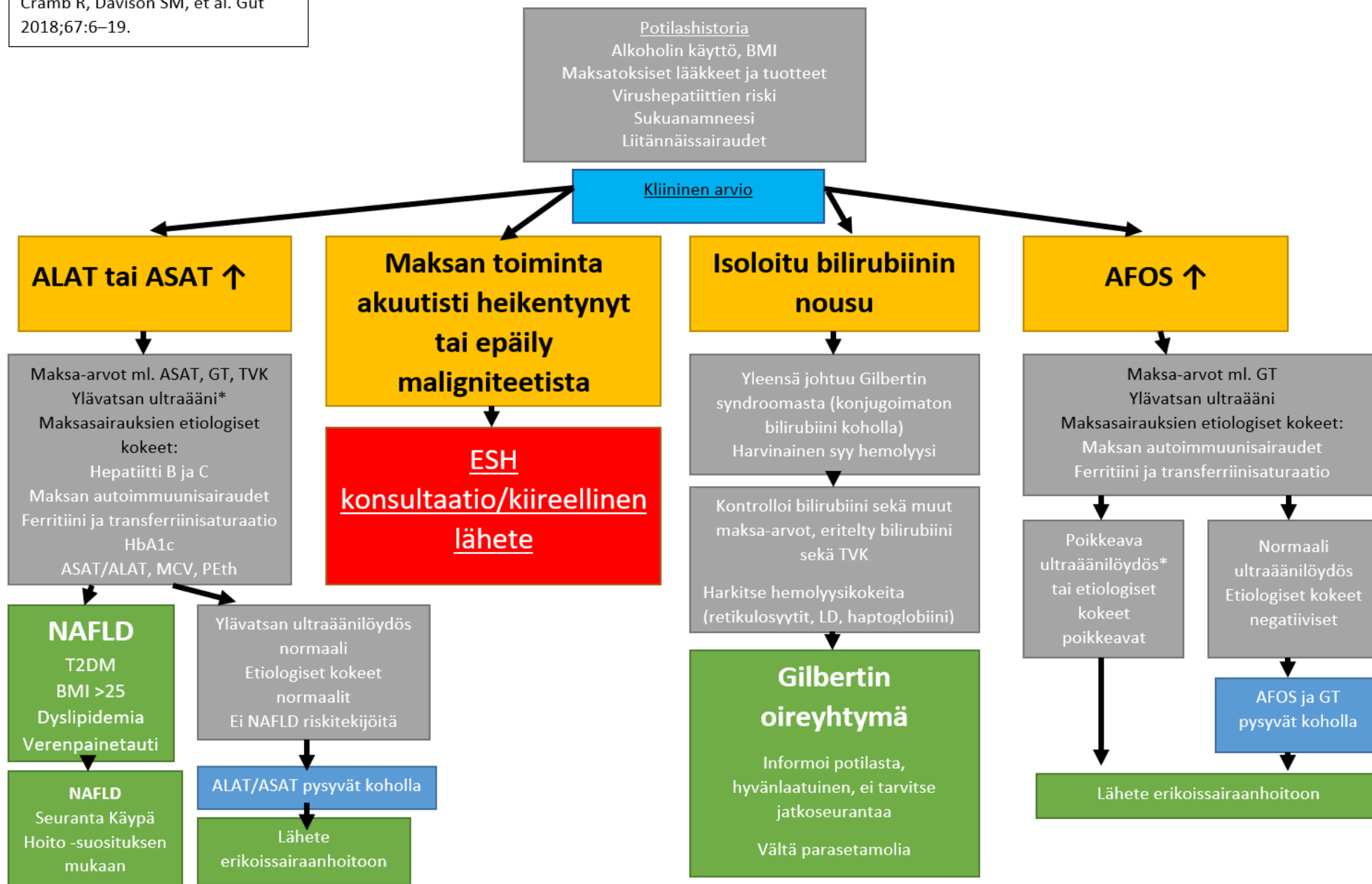
Isayama et al. J Gastroenterol (2018) 53:1006–1034

ESH konsultaatio, kohonneet maksa-arvot

- Koholla olevat maksa-arvot, etiologiset tutkimukset tehty, etiologia edelleen epäselvä, seuranta maksa-arvojen nousun mukaan
- Poikkeava kuvantamislöydös
- Ei alkoholiperäinen rasvamaksa (NAFLD), epäily merkittävästä fibroosista, FIB4 >2.67
- B-hepatiitti, C-hepatiitti, jos APRI >1, munuaisten vajaatoiminta tai samanaikainen B-hepatiitti tai HIV
- Maksan autoimmuunisairaudet tai metaboliset sairaudet: AIH, PBC, PSC, hemokromatoosi, alfa1-antitrypsiinin puutos
- Vaikea alkoholimaksakirroosi ja maksan vajaatoiminta, jos lopettanut alkoholinkäytön ja maksansiirron piirissä

Kaavio 1. Muokattu Newsome PN,
Cramb R, Davison SM, et al. Gut
2018;67:6–19.

Kohonneiden maksa-arvojen tulkinta



Maksa-arvot pielessä, mitä teen?

- Tavallinen löydös oireettomilla tai epämääräisin oirein tutkimukseen hakeutuvilla henkilöillä
- Valtaosa on seurasta liiallisesta alkoholin käytöstä, lääkaineista tai ylipainoon liittyvästä rasvamaksasta
- Huolellinen anamneesi ja status sekä systemaattinen tutkimusten kohdentaminen johtaa nopeimmin oikeaan diagnoosiin ja hoidon tarpeen arvioon
- Tärkeää löytää ne potilaat, jotka tarvitsevat spesifistä hoitoa