

Sanna Puranen ja Suvi Ilmonen

# Litalginin aiheuttama agranulosytoosi johti hyytymishäiriöön ja neliraja-amputaatioon

Metamitsolin on todettu aiheuttavan harvinaisena haittana verenkuvamuutoksia, vaikeimmillaan agranulosytoosia. Agranulosytoosilla tarkoitetaan oireyhtymää, jossa lääke aiheuttaa vaikean neutropeenian ja siihen liittyvän infektion. Kuvaamme potilastapauksen, jossa Litalgin (metamitsolin ja pitofeenin yhdistelmä-lääkitys) todennäköisesti laukaisi nuorelle miehelle agranulosytoosin ja neutropeenisen sepsiksen. Näiden komplikaationa potilaalle kehittyi vaikea hyytymishäiriö ja DIC-oireyhtymä (disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio eli yleistynyt suonensisäinen hyytyminen), jotka johtivat lopulta potilaan kaikkien raajojen kärkekrooseihin ja lopulta neliraja-amputaatioon.

Litalginin vaikuttavista aineista metamitsoli on spasmolyttisesti vaikuttava tulehduskipulääke ja pitofeenoni sileää lihasta relaxoiva antikolinergi. Valmisteyhteenvedon mukaiset käyttöaiheet ovat sappi- ja virtsateiden koliikkikiput sekä rakkokouristukset.

Harvinaisena haittana metamitsoli voi aiheuttaa agranulosytoosia sekä muita verenkuvamuutoksia. Agranulosytoosissa veren neutrofiilimäärä on hyvin pieni (alle  $0,5 \times 10^9/l$ ), mikä altistaa elimistön vakaville, jopa hengenvaarallisille infektioille. Agranulosytoosin ilmaantuvuus ei riipu lääkkeen annoksesta, ja se voi ilmaantua milloin tahansa hoidon aikana, jopa vuorokauden tai vuosien altistuksen jälkeen, mikä hankaloittaa sen tunnistamista (1–3).

Suomessa Litalginin käyttöä rajoitettiin vuonna 2017 riskienminimointitoimenpitein sen aiheuttamien vakavien valkosoluhaittojen vuoksi. Lääkkeen mukaan liitettiin potilaskortti, jossa kerrotaan lääkkeen käyttöön liittyvistä varoimista, agranulosytoosiriskistä ja seurattavista tutkimuksista. Litalginin käyttö suositettiin rajoittamaan lyhyimpään tarvittavaan aikaan ja yli viikon käytössä järjestämään laboratorioseuranta viikoittain. Litalginista, sen haittavaikutuksista ja sen käyttöön liittyvistä varoimista on vuonna 2018 julkaistu kattavampi erillisjulkaisu Aikakauskirjassa (2,4). Lisäksi Fimea on 14.6.2024 julkaissut verkkosivuillaan tuoreet

tiedot Litalginin aiheuttamista valkosoluhaittoista (5).

## Oma potilas

Noin 30-vuotias mies hakeutui terveyskeskuksen päivystykseen vatsakipujen ja ripuloinnin vuoksi. Potilaalla oli perussairautena Ehlers–Danlosin oireyhtymä, jonka pohjalta hänellä oli kroonisia kipuja ja liikuntarajoitteisuutta. Häneltä oli poistettu umpilisäke ja sappirakko.

Oirekuva herätti epäilyn sappikoliikista sekä vatsataudista, kivunhoidoksi aloitettiin tarvittaessa otettava Litalgin-tablettilääkitys ja potilas ohjattiin seuraavana päivänä laboratoriotutkimuksiin. Plasman CRP-pitoisuus (P-CRP) oli suurentunut, 178 mg/l, bilirubiinipitoisuus oli 22  $\mu\text{mol/l}$ , muut maksa-arvot olivat viitevälin sisällä. Lisäksi todettiin lievä leukopenia, veren leukosyyttimäärä (B-Leuk) oli  $3,2 \times 10^9/l$  (TAULUKKO). Tulehdusarvon suurentumisen ja epäselvän infektion vuoksi potilas lähetettiin jatkoselvittelyihin keskussairaalaan.

Sairaalan päivystyksessä infektiopesäke jäi avoimeksi: potilaasta tutkittiin virtsanäyte, veriviljelyt ja keuhkokuva sekä vatsan tietokonetomografia. Potilas siirtyi jatkoselvittelyihin sisätautiosastolle, jossa tutkittiin muun muassa täydellinen verenkova, lasko, kilpirauhaskokeet, sytomegaloviruksen ja Epstein–Barrin viruksen vasta-aineet sekä ulostenäytteistä bakteeriviljelyt ja noroviruksen ja *Clostridioides difficile*n nukleinihapon osoitustestit. Infektiopesäke jäi tutkimuksissa avoimeksi, pesäkkeenä pidettiin epäselvää gastroenteriittiä.

Verenkuvassa todettiin lievä leukopenia, lievä neutropenia ja lymfosytopenia (TAULUKKO), minkä vuoksi Litalgin-lääkitys tauotettiin osastolla kahden vuorokauden kuluttua sairaalaan tulosta. Leukopenian taus-

**TAULUKKO.** Potilaan valkosolujen absoluuttiset arvot ja viitevälit.

Aika (vrk)	Laboratoriotutkimus			Lisätieto
	Valkosolujen absoluuttiset arvot (viiteväli)			
	B-Leuk (3,4–8,2 x 10 <sup>9</sup> /l)	B-Neut (1,60–6,20 x 10 <sup>9</sup> /l)	B-Lymf (1,20–3,50 x 10 <sup>9</sup> /l)	
Kaksi vuotta aiemmin	4,1	2,41	1,25	Aiempi verenkuva
0	–	–	–	Terveysaseman päivystyskäynti
1	3,2	–	–	Sairaalan päivystykseen ja osastolle
3	2,2	1,19	0,90	–
4	2,5	1,50	0,98	Kotiutumisen osastolta
11	1,8	0,02	1,78	Seurantatutkimukset (1 vk)
14	0,7	0,06	–	Sairaalaan, tutkimukset piilosoittoajalla, valkosolukasvutekijän aloitus
14	0,4	–	–	–
15	2,0	0,04	1,90	Luuydinnäyte
15	2,1	0,02	2,04	–
16	–	–	–	Valkosolukasvutekijä lopetettu
18	32,7	30,67	1,35	–
23	67,8	63,46	1,98	–
38	13,1	11,61	0,86	–
50	6,1	–	–	Teho-osastojakso päättyy
77	5,8	4,34	0,89	–
81	5,9	4,13	1,21	–

Leukosytopenia: B-Leuk < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l  
 Neutropenia: B-Neut < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l  
 Neutropenian vaikeusaste: lievä/keskivaikea/vaikea 1–1,5/0,5–1,9/< 0,5 x 10<sup>9</sup>/l

talla pohdittiin Litalginin haittavaikutuksen lisäksi virusperäisen gastroenteriitin mahdollisuutta. Potilas sai suonensisäistä mikrobilääkehoitoa, ja oirekuva helpotti seurannassa. Potilas kotiutui kolme vuorokautta sairaalaan tulon jälkeen, työdiagnoosina oli epäselvä gastroenteriitti. Kotiutumisen yhteydessä jatkettiin mikrobilääkekuureina kefaleksiinia ja metronidatsolia. Litalgin poistettiin lääkelistalta, seurantalaboratoriotutkimukset ohjelmoitiin viikon päähän ja potilasta ohjattiin jatkossa välttämään Litalgin-lääkettä mieluiten kokonaan.

Laboratoriotutkimusten tulokset tarkastettiin sisätautipoliklinikan soittoajalla kolme vuorokautta näytteenoton jälkeen eli kymmenen vuorokauden kuluttua Litalginin aloituksesta. Leukopenia ja neutropenia olivat syventyneet (**TAULUKKO**). Samana päivänä potilas haikautui uudestaan keskussairaalan päivystykseen kuumeen ja vatsakivun vuoksi, ja siellä hänellä todettiin neutropeeninen sepsis. P-CRP oli suurentunut arvoon 490 mg/l ja leukopenia oli syventynyt (B-Leuk 0,7 x 10<sup>9</sup>/l ja B-Neut 0,06 x 10<sup>9</sup>/l).

Vartalon tietokonetomografiassa infektiopesäke ei varmuudella selvinnyt, suoliston koliittia tai vähäoireista pneumoniaa pidettiin mahdollisina. Veriviljelynäyt-

teiden oton jälkeen aloitettiin laajakirjoinen suonensisäimen mikrobilääke, ja potilas siirtyi jatkohoitoon teho-osastolle. Infektiolääkäreitä ja hematologia konsultoitiiin, seuraavalle päivälle suunniteltiin luuydinnäytetutkimus.

Luuydinnäytteen löydöksenä oli agranulosytoosi, jonka aiheuttajaksi sopi metamietsoli. Potilaalla oli alkuun erittäin vaikea verenkiertovajaus ja monielinvaurio. Häntä hoidettiin teho-osastolla 46 vuorokauden ajan. Luuydinnäytteen jälkeen potilaalle aloitettiin valkosolukasvutekijä filgrastiimi neutropenian korjaamiseksi. Verenkiertosokkiin ja sydämen pumppausvajeesseen potilas sai noradrenaliini- ja dobutamiini-infusioita. Mikrobilääkeyhdistelmänä annettiin vankomysiiniä, flukonatsolia, moksifloksasiinia sekä piperasilliiniin ja tatsobaktaamin yhdistelmää. Munuaisten akuuttia vajaatoimintaa hoidettiin jatkuvilla hemodiafiltraatiohoidoilla ja kertadialyysilla. Hengitysvajauksen ja vaikean happeutumishäiriön vuoksi potilasta hoidettiin hengityskoneessa. Hoidoista huolimatta potilaalle kehittyi koagulopatia ja DIC-oireyhtymä.

Sokkitilanne korjaantui hiljalleen, luuytimen toiminta palautui normaaliksi ja koagulopatia helpotti. DIC-oireyhtymän komplikaationa potilaalle kuitenkin kehiti-

tyi laajat kaikkien raajojen kärkeosien nekroosit (KUVA). Plastiikkakirurgian ja käsikirurgian moniammatillisesta hoitoarvioinnista huolimatta ainoaksi hoitovaihtoehdoksi jäi raajojen distaalinen amputointi. Amputaatiot tehtiin ensin rannetasolta ja nilkkojen proksimaalipuolelta. Verenkierron riittämättömyyden vuoksi edettiin uusinta-amputaatioihin, jolloin lopulliseksi amputaatiotasoksi jäivät molemminpuoliset kyynärvarsi- ja sääriamputaatiot.

Potilasta hoidettiin teho- ja tehostetun valvonnan osastoilla yhteensä reilun kahden kuukauden ajan sekä tämän jälkeen kirurgian ja terveyskeskuksen vuodeosastoilla. Kuntoutumista komplisoivat hoitojakson aikana alaraajojen korkeat syvät laskimotukokset ja keuhkoembolisatio sekä laaja kipuongelma, jota kipupoliinikka hoiti.

## Pohdinta

Litalgin-lääke määrättiin potilaalle terveysasemalta epäiltyyn sappikoliikin, joka on lääkkeen hyväksytty käyttöaihe. Potilaalta oli poistettu sappirakko, mutta hänelle oli jäänyt koliikkimaisia ruokailuun liittyviä kipuja ja sappihapporipulia, johon hänelle oli aiemminkin määrätty Litalginia.

Lievä leukopenia todettiin jo lääkkeen aloitusta seuraavana päivänä. Edelliset laboratoriotutkimukset olivat parin vuoden takaa, ja niissä potilaan verenkuvaa oli normaali. Lääkehoito tauotettiin kahden vuorokauden kuluttua lääkkeen aloituksesta sairaalassa, jossa leukopenian taustasyiksi pohdittiin Litalginin haittavaikutuksen lisäksi virusperäisen gastroenteriitin mahdollisuutta. Kotiutumisvaiheessa potilasta ohjattiin jättämään lääke tauolle, ja kertomansa mukaan hän ei ollut käyttänyt lääkettä sairaalasta kotiutumisen jälkeen. Viikon kuluessa neutropenia oli syventynyt vaikeaksi (B-Neut alle  $0,5 \times 10^9/l$ ). Agranulosytoosi todettiin lähes kahden viikon kuluttua lääkkeen aloituksesta. Agranulosytoosilla tarkoitetaan oireyhtymää, jossa potilaalla todetaan odottamaton lääkkeen aiheuttama vaikea neutropenia ja siihen liittyvä infektio (6).

Agranulosytoosi sopi Litalgin-lääkkeen sisältämän metamitsolin aiheuttamaksi. Metamitsolin aiheuttama agranulosytoosi on riippumaton käytetystä annoksesta. Riski kuitenkin näyttäisi lisääntyvän käytön keston pidentyessä, vaikka agranulosytoosi voi ilmaantua missä tahansa



**KUVA.** Raajojen kärkijäsenten nekroosit noin viikon tehohoitojakson jälkeen. Nekroosialueiden rajautuminen on vielä kesken.

metamitsoliin hoidon vaiheessa (7–9). Potilas ehti käyttää lääkettä vain kaksi vuorokautta ennen sen tauottamista. Tutkimuksissa on esitetty, että aiempi altistuminen lääkkeelle saattaisi altistaa nopeammalle metamitsolin aiheuttamalle agranulosytoosille (8,10). Potilas oli käyttänyt lääkettä ensimmäisen kerran jo yli kymmenen vuotta aiemmin, jolloin se oli määrätty hänelle sappikoliikin hoidoksi. Potilas kertoi käyttäneensä lääkettä harvakseltaan 2–3 kertaa vuodessa, noin viisi tablettia vuositasona.

Eri tutkimuksissa on esitetty mahdollisia riskitekijöitä metamitsolin aiheuttaman agranulosytoosin kehittymiselle, esimerkiksi yli 65 vuoden ikä, naissukupuoli, allergiat tai lääkeyliherkkyys, aikaisemmat leukopeniajaksot, samanaikainen metotreksaatin tai solunsalpaajan käyttö tai vaikea kliininen infektio (3,7–12). Edellä mainittuja riskitekijöitä potilaallamme ei ollut. Hänellä oli taustalla Ehlers–Danlosin oireyhtymäksi diagnosoitu oireyhtymä. Potilaan perussairaus ei todennäköisesti lisännyt riskiä agranulosytoosin kehittymiselle, mutta se todennäköisesti vaikutti hitaaseen fyysiseen kuntoutumiseen.

Litalgin on ollut pitkään ainoa metamitsolia sisältävä lääke Suomessa (2,4). Sen käyttäjämäärästä ei ole tarkkaa tietoa, mutta Kanta-palvelujen reseptikeskuksesta saadun tiedon perusteella sitä on toimitettu noin 40 000–60 000 käyttäjälle vuosittain (5). Monessa muussa maassa, kuten Ruotsissa, Yhdysvalloissa, Kanadassa, Australiassa, Isossa-Britanniassa, Ranskassa ja Norjassa, metamitsoli ei ole joko koskaan saanut myyntilupaa tai se on poistettu markkinoilta agranulosytoosiriskin takia (2,7,9).

Suomessa lääkkeiden haittavaikutustietokantaa ylläpitää Fimea. Euroopassa EudraVigilance-haittavaikutustietokantaa ylläpitää Euroopan lääkevirasto EMA (12). Vuosina 1973–2024 Fimeaan ilmoitettiin 93 Litalginin käyttöön liittyvää valkosoluhaittaa. Näistä ilmoituksista kahdeksassa potilas joko kuoli haittaan tai sen myötävaikutuksesta. Ilmoituksista 61:ssä mainittiin haittaterminä agranulosytoosi. Muita valkosoluhaittoja kuvattiin 32 ilmoituksessa (tiedoksianto saatu 14.6.2024).

Agranulosytoosin ilmaantuvuutta metamitsolin käytön yhteydessä ei vielä tiedetä tarkkaan, ja eri maiden esittämät arviot ilmaantuvuudesta ovat vaihdelleet huomattavasti. Eräs saksalainen tapaus-verrokkitutkimus arvioi ilmaantuvuudeksi noin yhden tapauksen miljoonaa käyttäjää kohden, kun taas Ruotsissa ilmaantuvuudeksi arvioitiin yksi tapaus 1 500 käyttäjää kohden (1,13). Fimeaan raportoitujen valkosoluhaittojen perusteella Suomessa

karkeaksi arvioksi on esitetty noin yksi tapaus 10 000–40 000 käyttäjää kohden vuosittain (5). Fimeaan tehdyt haittavaikutusilmoitukset eivät kuitenkaan vastaa todellisten tapausten määrää. Kaikista haitoista ei tehdä haittailmoituksia, minkä lisäksi ilmoitukset koskevat vain epäiltyjä yhteyksiä, eikä syy-yhteyttä ole välttämättä varmistettu.

## Lopuksi

Aiemmista riskienminimointitoimenpiteistä huolimatta Litalginin sisältämä metamitsoli on yhä aiheuttanut vakavia valkosoluhaittoja, eikä aiemmilla toimilla ole pystytty estämään erityisesti nopeasti kehittyviä valkosoluhaittoja ja näihin liittyviä komplikaatioita. Litalginin myyntiluvan haltija Takeda Oy ilmoitti 13.6.2024 yhdessä Fimean kanssa, että Litalgin on päätetty poistaa Suomen lääkemarkkinoilta vaarallisten haittavaikutustensa vuoksi. Lisäksi EMA on vastikään ilmoittanut aloittavansa oman arvionsa metamitsolin turvallisuudesta (12). ■

**SANNA PURANEN, LL, erikoistuva lääkäri**  
Päijät-Hämeen keskussairaala ja HUS

**SUVI ILMONEN, LT, plastiikkakirurgian erikoislääkäri**  
Päijät-Hämeen keskussairaala ja HUS

**SIDONNAISUUDET**  
Kirjoittajilla ei ole sidonnaisuuksia.

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Niina Matikainen

## KIRJALLISUUTTA

1. Huber M, Andersohn F, Sarganas G, ym. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin case-control surveillance study. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:219–27.
2. Kalliokoski A, Nurminen M-L. Litalginin jatkuva käyttö edellyttää viikoittaisia verikokeita. *Duodecim* 2018;134:1216–7.
3. Stammshulte T, Ludwig WD, Mühlbauer B, ym. Metamizole (dipyrone)-associated agranulocytosis. An analysis of German spontaneous reports 1990-2012. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:112938.
4. Fimea muistuttaa kaikkia terveydenhuollon ammattilaisia Litalgin-valmisteiden agranulosytoosin riskistä ja verikoeseurannan tärkeydestä. Helsinki: Fimea 2023. <https://fimea.fi/-/fimea-muistuttaa-kaikkia-terveydenhuollon-ammattilaisia-litalgin-valmisteiden-agranulosytoosin-riskista-ja-verikoeseurannan-tarkeydesta->
5. Litalgin-valmisteiden aiheuttamat valkosoluhaitat suomalaisilla potilailla – myyntiluvan haltija on päättänyt peruuttaa myyntiluvat vakavien valkosoluhaittojen vuoksi. Helsinki: Fimea 2024. <https://fimea.fi/-/litalgin-valmisteiden-aiheuttamat-valkosoluhaitat-suomalaisilla-potilailla-myyntiluvat-on-paatty-peruuttaa-vakavien-valkosoluhaittojen-vuoksi>.
6. Säily M. Neutropenia. Lääkärin käsikirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2021.
7. Tomidis Chatzimanouil MK, Goppelt I, ym. Metamizole-induced agranulocytosis (MIA): a mini review. *Mol Cell Pediatr* 2023;10:6.
8. Carvalho R, Henriques C, Fernandes M, ym. A case report on metamizole-induced agranulocytosis: is the benefit worth the risk? *Cureus*, julkaistu verkossa 31.1.2023. DOI:10.7759/cureus.34467.
9. Andrade S, Bartels DB, Lange R, ym. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. *J Clin Pharm Ther* 2016;41:459–77.
10. Hoffmann F, Bantel C, Jobski K. Agranulocytosis attributed to metamizole: an analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985-2017. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2020;126:116–25.
11. Blaser LS, Tramonti A, Egger P, ym. Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:209–17.
12. EudraVigilance. European database of suspected adverse drug reaction reports. [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu).
13. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:265–74.