

Maksan akuutin vajaatoiminnan parantuneet hoitomahdollisuudet

Helena Isoniemi

Maksan akuutti vajaatoiminta on harvinainen tila, joka voi johtaa elimistön elintärkeiden toimintojen pettämiseen. Tällöin potilaan mahdollisuudet selviytyä konservatiivisessa hoidossa ovat olleet vähäiset. Maksansiirto on vakiinnuttanut asemansa näiden potilaiden hoidossa, ja sen avulla eloonjäämisennuste on noussut yli 80 %:n. Myös konservatiivisen hoidon mahdollisuudet tukea tärkeitä elintoimintoja maksan pettäessä ovat parantuneet. Keinomaksaa ei ole, mutta kehitteillä on laitteita, joilla voidaan tukea maksan toimintaa ja saada aikaa oman maksan elpymiselle tai uuden maksan löytämiselle. Käytössä olevat laitteet ovat mekaanisia, ja niiden toiminta perustuu haitallisten aineiden poistoon. Kehitteillä on myös biologisia menetelmiä, joissa laitteistoon on liitetty eläviä maksasoluja pyrkimyksenä korvata myös maksan synteesityky.

Maksan akuutti vajaatoiminta on tila, jossa maksasoluvaurio voi johtaa nopeasti maksakoomaan, monielinvaurioon ja potilaan menehtymiseen. Alkuperäisen määritelmän mukaan maksan suhteen aiemmin terveellä henkilöllä tila johtaa enkefalopatiaan kahdeksan viikon kuluessa ensioireista. Sittenmin on esitetty useita muitakin määritelmiä ja niiden tarkennuksia. Uudemmassa luokituksessa arvioidaan ensioireiden sijasta keltaisuuden ilmaantumista suhteessa enkefalopatiaan. Akuutista vauriosta puhuttaessa kyse on joistakin viikoista ja subakuutissa oireet tai ikterus ovat kestäneet kolmesta kuukaudesta puoleen vuoteen asti. Luokitusten ulkopuolelle jää tila, jossa tapahtuu maksan toiminnan äkillinen huononeminen kroonisessa sairaudessa («acute-on-chronic»). Tällainen tilanne on pelkkää akuuttia sairautta paljon tavallisempi. Se provosoituu useimmiten vuodon tai infektion aiheuttamana. Tässä katsauksessa keskitytään varsinaiseen akuuttiin maksasairauteen.

Kliiniset oireet

Kliiniset oireet ovat samankaltaiset tilan etiologiasta riippumatta. Alkuvaiheessa oireet ovat vähäisiä; lähinnä esiintyy lievää väsymystä, pahoinvointia ja oksentelua. Akuutin maksasoluvaurion edetessä elimistöön kertyy haitallisia aineita, joita maksa ei enää pysty poistamaan eikä erittämään normaalisti. Lisäksi elintärkeiden aineiden tuotantokyky maksassa häiriintyy. Enkefalopatian lisäksi kliinisiä oireita ovat ikterus, munuaisten vajaatoiminta, happo-emästasapainon häiriöt, hengitysvajaus, hypoglykemia, verenvuototaipumus ja infektiokerkyys. Potilaat menehtyvät useimmiten aivopaineen nousuun ja aivojen herniaatioon, monielinvaurioon tai infekioon.

Etiologia

Maksan akuutin vajaatoiminnan voivat aiheuttaa useat eri tekijät, tavallisimmin virukset, lää-

Taulukko 1. Maksan akuuttia vajaatoimintaa poteneiden jakauma maksansiirtolistalla etiologian mukaan pohjoismaisessa NLTR-rekisterissä vuosina 1990–2001.

Aiheuttaja	Siirtolistalle asetetut	Maksansiirron läpikäyneet		Ilman siirtoa toipuneet		Siirtoa odottaessa kuolleet	
	n	n	%	n	%	n	%
Tuntematon	135	109	81	9	7	17	13
Parasetamoli	52	20	39	16	31	16	31
Muu lääkeaine	31	26	84	0	0	5	16
Hepatiitti B -virus	25	22	88	2	8	1	4
Budd–Chiarin syndrooma	16	14	88	0	0	2	12
Hepatiitti A -virus	7	4	57	3	43	0	0
Autoimmuunihepatiitti	7	6	86	1	14	0	0
Sienimyrkytys	6	2	33	3	50	1	17
Wilsonin tauti	5	5	100	0	0	0	0
Muu virus	5	4	80	0	0	1	20
Muu ¹	26	17	65	2	8	7	27
Yhteensä	315	228	72	36	11	50	16

Raskauden aiheuttama tai maksaleikkauksen jälkeinen vajaatoiminta, hypoksia, alkoholi, neonataalihepatiitti, metabolinen sairaus tai syöpä.

keaineet toksisen vaikutuksen tai idiosynkrasian kautta (Pasanen ja Pelkonen, tässä numerossa), erilaiset toksiinit, alkoholi, raskauteen liittyvät ongelmat, iskemia tai maksalaskimotukos. Syy voi jäädä myös tuntemattomaksi. Maantieteelliset erot etiologiassa ovat suuria. Pohjoismaissa (taulukko 1) ja useimmissa muissa Euroopan maissa suurin ryhmä ovat potilaat, joilla etiologia jää epäselväksi. Yhdysvalloissa (Schiodt ym. 1999, Ostapowicz ym. 2002) ja joissakin Euroopan valtioissa, kuten Englannissa ja Tanskassa muista Pohjoismaista poiketen (Brandsaeter ym. 2002), yleisin aiheuttaja on ollut parasetamolimyrkytys: se on ollut syynä jopa yli puoleen tapauksista.

Ennuste

Maksan akuutti vajaatoiminta on henkeä uhkaava tila. Kuolleisuus konservatiivisessa hoidossa vaihtelee potilasryhmittäin etiologian ja kliinisen tilan kehittymisen mukaan aina 50–90 %:iin. Ennuste on parantunut vuosien myötä (Schiodt ym. 1999, Ostapowicz ym. 2002), mutta tarkkoja lukuja kehityksestä on vaikea saada, koska vertailevaa tutkimusta konservatiivisen hoidon ja maksansiirron välillä ei voida enää perustella. Yleisesti konservatiivisen hoidon ennusteen on arvioitu parantuneen noin 20 % nykyisen tehohoidon ansiosta edellyttäen,

että potilaat on ajoissa ohjattu maksan vajaatoiminnan hoitoon perehtyneeseen tehohoitoyksikköön. Toisaalta edelleen esimerkiksi akuutissa kuparin kertymisestä johtuvassa Wilsonin taudissa kuolleisuus on lähes 100 % ilman maksansiirtoa.

Konservatiivinen hoito

Konservatiivinen hoito on ensisijaisesti elinkomplikaatioiden estoa ja niiden tehohoitoa. Useimmiten spesifistä hoitoa tilan aiheuttajaan ei ole. Hoidot tähtäävät kudonsvaurion vähentämiseen, kertyvien toksiinien poistoon ja hepatosyyttien regeneraation edistämiseen.

Maksan akuutin vajaatoiminnan erilaiset lääkehoidot ovat tyypillisesti olleet aluksi lupaavia mutta osoittautuneet tehottomiksi myöhemmissä kontrolloidussa tutkimuksissa. Tämä koskee myös kortikosteroideja, ja kontrolloidut tutkimukset ovat osoittaneet ne muutamia poikkeuksia lukuunottamatta jopa vasta-aiheisiksi. Insuliini- ja glukagoni- infuusioita on käytetty edistämään maksasolujen regeneraatiota, mutta hyötyä ei ole osoitettu. Lupaavien alkuvaiheen tutkimustulosten jälkeen ei myöskään interferonihoidon hyödyllisyyttä ole voitu vahvistaa, ja prostaglandiini E₁:n edut kumoutuivat kontrolloidussa tutkimuksissa (Sterling ym. 1998). Koska maksan akuutti vajaatoiminta on harvi-

Taulukko 2. Enkefalopatian eli maksakooman asteet.

I aste

Persoonallisuuden muutokset
hidastuminen ja unihäiriöt

II aste

Oireet vahvistuvat, uneliaisuus lisääntyy, ajoittainen sekavuus
ja »flapping»-vapina ilmaantuvat.

III aste

Uneliaisuus on voimakasta, mutta potilas on herätettävissä,
sekavuus ja vapina lisääntyvät

IV aste

Vapinaa ei enää todeta
Potilas ei ole enää herätettävissä eikä reagoi välttämättä enää
kipuun

nainen ja usein henkeä uhkaava tila, on kontrolloituja hoitotutkimuksia tehty vähän ja tunnistettuja tutkimuksia tuskin lainkaan.

Neurologiset komplikaatiot. Maksan akuutti vajaatoiminta voi johtaa enkefalopatiaan (taulukko 2). Enkefalopatian edetessä lisääntyy aivopaineen nousun ja aivoödeeman riski. Hoitamattomana aivoödeema johtaa aivojen herniaatioon ja potilaan menehtymiseen. Lyhytaikaisesta hyperventilaatiosta ja pään lievästä kohoasennosta katsotaan yleisesti olevan hyötyä aivopaineen laskemisessa (Richardson ja Bellamy 2002). Mannitolin teho aivopaineen hoidossa osoitettiin varhain kontrolloidussa tutkimuksessa (Canalese ym. 1982), eikä sitä ole kiistetty. Mannitolin katsotaan vaikuttavan lähinnä osmoottisen diureesin kautta (Larsen ja Wendon 2002).

Uudempia muita mahdollisia keinoja paineen alentamiseksi ovat hypotermia (Jalan ym. 1999) ja indometasiini (Chung ym. 2001), jonka käytöstä on kokemuksia lähinnä traumapotilaiden ja vähäisemmässä määrin maksapotilaiden osalta (Clemmesen ym. 1997a). Mahdollisena vaikutusmekanismina on lääkkeen aiheuttama muutos aivojen verenvirtauksessa ja hydrostaattisessa painegradientissa (Larsen ja Wendon 2002). Hypotermian tehosta aivopaineen alentajana on niin kliinistä kokemusta kuin kokeellista tietoakin (Blei 2001, Chatauret ym. 2001). Hypotermian samoin kuin hyperventilaationkin on esitetty voivan rajoittaa aivojen verenvirtausta ja näin estää ödeemaa ja aivopaineen kohoamista transkapillaarista painegradienttia pie-

nentämällä. Äskettäin on raportoitu hyperglykemiaan liittyvän aivopaineen nousua, mistä syystä potilas tulisi pitää normoglykeemisenä (Kodak 2001).

Sedatiivien käytöstä ei ole yksimielisyyttä. Käyttöä vastustavat katsovat näiden lääkkeiden haittaavan kliinisen tilan arviointia. Sedatiivit ovat kuitenkin tarpeen levottomalle ja mekaanista ventilaatiota tarvitsevalle potilaalle. Fenytoliinia on suositeltu kouristusten estoon, ja sen profylaktisesta tehosta aivoödeemaan on äskettäin julkaistu kontrolloitu tutkimus (Ellis ym. 2000).

Parasetamolin antidootin N-asetyylikysteiinin (NAC) käytöstä akuutissa maksan vajaatoiminnassa on aiemmin julkaistu katsaus tässä lehdessä (Isoniemi ja Pöyhiä 1999). Kokeellisen tutkimuksen perusteella NAC:n on esitetty vaikuttavan normaalistavasti veri-aivoesteeseen endoteelisolujen antioksidanttivaikutuksen ja astrosyyttien kautta. Vaikka NAC:n käyttöä on myös kritisoitu, sitä suositellaan varsin vaaratomana ja halpana lääkkeenä maksan vajaatoimintaan (Ostapowicz ja Lee 2000).

Aivopaineen mittauksen käytöstä ei ole yksimielisyyttä. Sen perusteella on mahdollisuus tehostaa hoitoa esimerkiksi välttämällä painetta nostavia ulkoisia ärsykejä. Mittaukseen liittyy kuitenkin komplikaatoriskejä, ja sen käyttö rajoittuu yleensä syvässä tajuttomuustilassa oleviin potilaisiin. Transkraniaalinen dopplerkaikututkimus on kajoamaton tutkimusmenetelmä, jolla saadaan valtimovirtauskuvaaja aivojen verenkierrasta. Se ei suoranaisesti mittaa aivopaineita, mutta voi antaa viitteellistä tietoa kriittisessä tilassa olevasta potilaasta.

Munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoiminta kehittyi noin 30 %:lle neljännen asteen enkefalopatiaan ajautuneista potilaista. Poikkeuksena on parasetamolimyrkkytys, jossa tila ilmenee varhaisemmassa vaiheessa ja jopa 70 %:lla potilaista. Urean seuranta munuaisten toiminnan mittarina voi olla harhaanjohtavaa maksan huonon toiminnan vuoksi.

Potilaan ajaututtua dialyysihoitoon sen toteuttaminen jatkuvana filtraationa tai dialyysinä näyttää johtavan vähemmän hemodynaamiin ongelmiin ja ehkäisevän tehokkaammin ai-

voodeeman riskejä kuin jaksoittainen dialyysi (Davenport 1999). Antikoagulaatioon suositellaan hepariinin sijasta prostasykliiniä vuotokomplikaatioiden vähentämiseksi ja suodattimien toiminta-ajan pidentämiseksi (Davenport ym. 1994). Munuaisten vajaatoiminta kehitty useilla mekanismeilla, mutta munuaisten toiminta elpyy yleensä maksan toipuessa.

Hemodynamiikka. Potilaiden verenkierto on aluksi hyperdynaamista ja sydämen minuuttitulavuus on lisääntynyt ja systeeminen verenkierron vastus pienentynyt. Verisuonten laajenemisesta seuraa herkästi suhteellinen hypovolemia. Tilan edetessä sydämen minuuttitulavuus pienenee ja keskipaine laskee. Hemodynamiikan invasiivinen seuranta on tarpeen, jos potilaalle kehittyy kolmannen asteen enkefalopatia. Prostasykliinillä yhdessä vasopressoreiden kanssa on osoitettu olevan edullisia vaikutuksia elimistön hapensaantiin samoin kuin NAC:llä, jonka on raportoitu aiheuttavan vähemmän vasodilataatiota kuin prostasykliini (Ellis ja Wendon 1996).

Infektiot. Maksan vajaatoiminnassa infektioriski on lisääntynyt huomattavasti ja sepsis on yleisimpiä kuolinsyitä. Potilaat, joille kehittyy kolmannen tai neljännen asteen enkefalopatia, ovat ilman profylaksia suuressa vaarassa saada infektiota. Ilman profylaksia bakteeri-infektioita on raportoitu esiintyvän jopa 82 %:ssa ja sieninfektioita 34 %:ssa tapauksista (Rolando ym. 1990). Antibioottien profylaktinen anto potilaille, joille oli kehittynyt vähintään toisen asteen enkefalopatia, vähensi Rolandon ym. (1996) aineistossa viljelypositiivisia bakteeri-infektioita 61 %:sta 32 %:iin.

Muu hoito. Mekaaninen ventilaatio on useimmiten aiheellista, kun potilaalle kehittyy kolmannen asteen enkefalopatia. Mahahaavaprofylaksi on tärkeä. Jääplasmaa suositellaan käytettäväksi ehkäisevästi vain invasiivisten toimenpiteiden yhteydessä. Verenvuototaipumuksen ja hyytymistekijöiden määrän välillä on ollut huono korrelaatio maksan akuutissa vajaatoiminnassa, ja verihiutaleiden vähyys on katsottu olevan tärkein riskitekijä verenvuodon kannalta. Muita seurannassa ja hoidossa huomioitavia seikkoja ovat hypoglykemiaaipumus ja muut aineenvaihdunnan häiriöt.

Tautispesifinen hoito. Akuutin maksasairauden syytä voidaan hoitaa vain harvoin. Ajoissa aloitettu antidootin anto voi estää maksan vajaatoiminnan kehittymisen toksisissa tiloissa. Tästä tärkeimpänä esimerkkinä on NAC:n anto parasetamolimyrkytyksessä (Hopppu 2002). Hoito on aloitettava heti myrkytystä epäiltäessä odottamatta veren lääkepitoisuuksien määrittystä, ja sitä kannattaa jatkaa vielä pitoisuuksien pienentyttyä. Maksavaurion riski kasvaa huomattavasti, jos potilas on alkoholin suurkuluttaja, hänen ravitsemustilansa on huono tai hän käyttää entsyymejä indusoivaa lääkitystä, esimerkiksi epileptisiä lääkkeitä. Muista antidoteista penisilliiniä tai silibiniiniä kannattaa antaa valkoisen karpässien aiheuttamassa myrkytyksessä ja deferoksamiinia rautamyrkytyksissä. Autoimmuunihepatiitin akutisoituessa kortikosteroidihoito on aloitettava varhaisessa vaiheessa.

Maksansiirto

Milloin yhteys maksansiirtoyksikköön? Hoidon kannalta on tärkeää oivaltaa ajoissa, että kyseessä on maksan akuutti vajaatoiminta, joka voi johtaa nopeasti menehtymiseen. Jokainen potilas tarvitsee yleishoitostrategian, joka alkaa etiologian selvittelystä ja ennusteen arvioinnista. Potilaat tarvitsevat tiivistä seurantaan elinkomplikaatioiden kehittymisen varalta, ja heidän tulee ohjata ajoissa seurantaan yksikköön, jossa on kokemusta maksan akuutin vajaatoiminnan tehohoidosta. Varhainen yhteydenotto maksansiirtoyksikköön on ensiarvoisen tärkeätä (taulukko 3).

Parantuneet tulokset. Maksansiirto on vakiinnuttanut paikkansa akuutin maksasairauden

Taulukko 3. Seikat, joiden vuoksi maksan akuuteissa vajaatoimintatapauksissa on otettava yhteys maksansiirtoyksikköön. Mikä tahansa seikka yksinään aiheellistaa yhteydenoton.

Tajunnan heikkeneminen
Hyytymistekijäarvo alle 30 % normaalista tai INR yli 2
Munuaisten vajaatoiminta
Kolestaasi, seerumin bilirubiinipitoisuus yli 250 µmol/l
Hypoglykemiaaipumus
Maksan tilavuuden pieneneminen

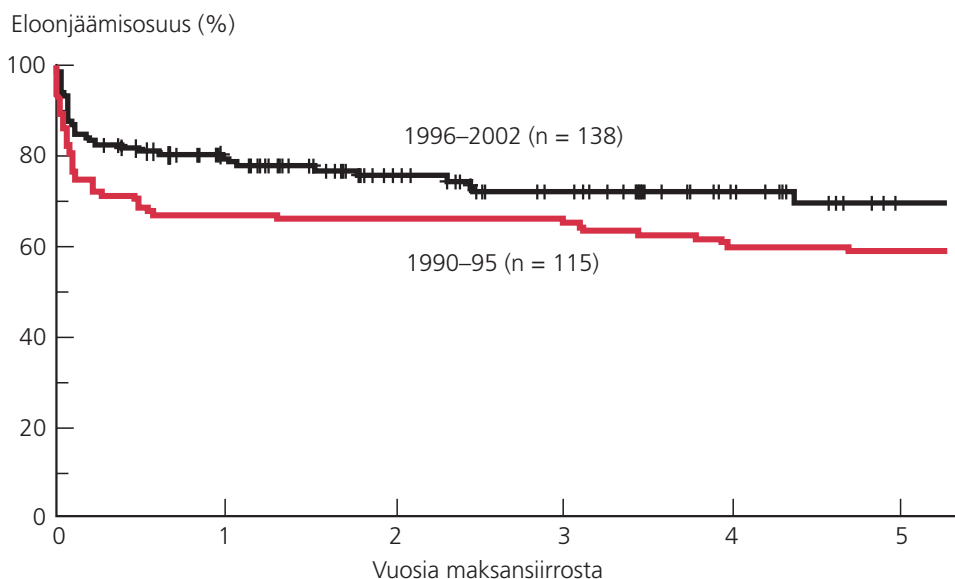
hoidossa, mutta sen tulokset ovat olleet yleisesti huonompia kuin kroonisessa taudissa. Euroopan maksansiirtorekisterin (ELTR) mukaan vuosina 1988–97 yhden ja viiden vuoden eloonjäämisosuudet olivat akuuttipotilailla 61 % ja 55 % ja kroonisilla 78 % ja 67 % (Adam ym. 2000). Suomessa samana ajanjaksona maksansiirron saaneiden vastaavat luvut ovat olleet akuuttipotilailla 80 % ja 72 % ja kroonikoilla 85 % ja 77 %. Akuuttipotilaiden tulokset ovat parantuneet vuosien myötä sekä ELTR:n että pohjoismaisen maksarekisterin (NLTR) mukaan (kuva 1). Suomessa maksansiirtoja on tehty vuoden 2002 loppuun mennessä yhteensä 76 akuuttipotilaalle.

Etiologian suhteen siirron aiheet ovat Suomessa hyvin samanlaiset kuin muualla Pohjoismaissa (taulukko 1). Akuuttipotilaiden suhteellinen osuus kaikista maksansiirroista on Suomessa kuitenkin suurempi (22 %) kuin Euroopassa ja muissa Pohjoismaissa (noin 9–11 %).

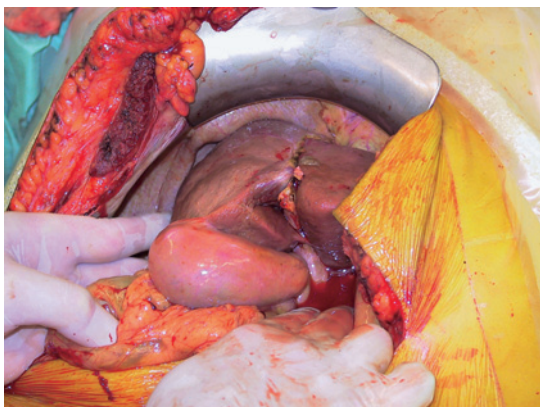
Ennustetekijät. Ketkä maksan akuuttiin vajaatoimintaan sairastuneista eivät selviä konservatiivisessa hoidossa vaan tarvitsevat maksansiirron? Tärkeimpiä tekijöitä on taudin etiologia. Yhdysvaltalaisessa 295 potilaan aineistossa

spontaani paraneminen oli todennäköisempää parasetamolimyrkytyksessä (57 %) ja A-hepatitissa (40 %) kuin taustaltaan epäselvissä sairauksissa (alle 20 %). Akuutista Wilsonin taudista kukaan ei selvinnyt ilman siirtoa (Schiodt ym. 1999). Koko aineistossa 25 % parani itsensä, 41 % sai maksansiirron ja 34 % kuoli ilman siirtoa. Vuoden eloonjäämisosuus oli siirron saaneilla 76 %.

Maksansiirron yksiselitteisiä kriteereitä ei ole olemassa (Pauwels ym. 1993, Anand ym. 1997). Hyytymistekijöiden pitoisuuksia ja potilaan tajunnan tasoa pidetään tärkeinä. Clichyn ryhmä esitti jo varhain hyytymistekijä V:n sekä potilaan iän ja enkefalopatian asteen merkityksen (Bernuau ym. 1986). Kingsin ryhmä taas on korostanut trombiiniajan tärkeyttä riippumatta enkefalopatian asteesta, jos esiintyy muita riskitekijöitä. Näitä ovat heidän tutkimuksensa mukaan munuaisten vajaatoiminta, suuri bilirubiiniarvo, enkefalopatiaa edeltänyt yli viikon ikterusjakso, potilaan ikä alle 10 tai yli 40 vuotta sekä taudin etiologiaan liittyvät tekijät (O’Grady ym. 1989). Koska minkään yksittäisen tutkimuksen ennustearvo ei ole riittävän hyvä, tarvitaan uusia korjaantumattoman tilan



Kuva 1. Maksansiirron tulokset maksan akuutissa vajaatoiminnassa vuosina 1990–95 ja 1996–2002 pohjoismaisen maksansiirtorekisterin (NLTR) mukaan.



Kuva 2. Akuutissa maksan vajaatoiminnassa maksan väri on erehdyttävän normaali mutta koko huomattavasti kutistunut. Sappirakkoa voi erehtyä pitämään tulehtuneena.

ennusmerkkejä (Schiodt ym. 1999). Näitä voivat olla hypoglykemiaipumus, maksan koon pieneneminen alle 700 ml:aan (kuva 2) tai elävien hepatosyyttien määrän vähentyminen alle 50 %:iin. Suomessa ovat periaatteessa käytössä Clichyn ja Kingsin kriteerit sovellettuina. Lisäksi otetaan aktiivisesti maksabiopsianäytteitä huolimatta huomattavasti pienentyneistä hyytymistekijäarvoista ja mitataan maksan tilavuutta tietokonetomografialla (Numminen ym., tässä numerossa).

Vaikka totunnaisten siirtokriteerien positiivinen ennustearvo on hyvä, vastaava negatiivinen arvo on huono. Toisin sanoen potilas voi menehtyä, vaikka kriteerit eivät täytyisi. Tästä syystä on esitetty, että potilas olisi asetettava siirtolistalle heti, kun hänellä todetaan enkefalopatia ja pieni hyytymistekijäarvo, ja lopullinen päätös siirrosta tehdään sopivan maksan löytyessä. Näin voidaan minimoida potilaan menehtyminen maksansiirtoa odottaessa ja toisaalta poistaa hänet heti siirtolistalta, jos paranemisen merkkejä ilmaantuu. Yhdysvaltojen ja ELTR:n rekisterien mukaan siirtolistoilta asetetuista potilaista 6–18 % toipuu ennen sopivan maksan löytymistä. Tuoreen pohjoismaisen selvityksen mukaan (taulukko 1) listoilta poistetaan 11 % maksan elvyttyä ja 16 % listoilla olevista ehtii kuolla ennen maksansiirtoa (Brandsaeter ym. 2002).

Maksansiirron vasta-aiheet ovat korjaantumaton aivovaurio, kontrolloimaton sepsis, HIV-infektio ja muu kuin maksasolusyöpä. Aivojen tilan arvioiminen on ongelmista hankalin, koska potilas voi toisaalta toipua neurologisesti täysin syvästä koomasta ja toisaalta pysyvä vaurio on saattanut syntyä juuri ennen maksansiirtoa. Lisääntynyt inotropian tarve ja vaikea hengitysvajaus tai muu vaikea elinvaurio ovat siirron suhteellisia vasta-aiheita.

Muut maksansiirron muodot. Tavanomaisen maksansiirron vaihtoehtoja ovat maksan osan siirto elävältä luovuttajalta ja niin sanottu split-maksansiirto, jossa kuolleen luovuttajan maksa jaetaan kahdelle eri vastaanottajalle. Vaikka nämä menetelmät ovat saavuttaneet suosiota kroonisissa tiloissa, niiden käyttö on akuuteissa maksasairauksissa vähäistä eettisten ja teknisten ongelmien vuoksi.

Auksiliaarisessa maksansiirrosta vain osa maksasta poistetaan ja tilalle siirretään pala luovuttajan maksaa. Siirteen tarkoituksena on pitää elintoimintoja yllä oman maksan toipumiseen asti, minkä jälkeen immunosuppressiolääkityksestä päästään teoriassa eroon. Hyviä eloonjäämislukuja on raportoitu (Jaekc ym. 2002), mutta myös komplikaatoriskit ovat suuremmat kuin tavanomaisessa maksansiirrosta (Azoulay ym. 2001).

Maksansiirto voidaan tehdä myös kahdessa vaiheessa, jos sopivaa maksaa ei ole saatavilla ja potilas on menehtymäisillään. Tuhoutuneesta maksasta oletetaan vapautuvan verenkiertoon laktaattia ja toksiineja, mikä johtaa hemodynamiikan pettämiseen ja aivopaineiden nousuun. Maksa poistetaan, alaonttolaskimo säilytetään ja tehdään suntti portti- ja alaonttolaskimon välille. Aluksi hemodynamiikka ja aivopaine paranevat, mutta uusi maksa on löydettävä 12–36 tunnin kuluessa.

Kehonulkoiset maksan tukihoidot

Maksa on osoittautunut toistaiseksi liian monimutkaiseksi korvattavaksi kokonaan keinomaksalla, jonka tulisi hoitaa maksan aineenvaihdunta, synteesi ja detoksifikaatio, kunnes oma maksa regeneroituu. Maksan toiminnan pettäessä

kokonaan korvaavat hoidot voivat toimia ns. siltahoitona tukien elintoimintoja maksasiirteen löytymiseen asti. Nykyiset laitteet, joilla tuetaan maksan toimintaa voidaan jakaa mekaanisiin ja biologisiin.

Mekaaniset tukihoidot (artificial liver support) poistavat parhaimmillaan maksan vajaatoiminnassa syntyviä haitallisia aineita verenkierrasta. Varhaisempia yrityksiä ovat olleet verenvaihto, jatkuva hemofiltraatio, hemodialyysi erityiskeloin, hiilihemoperfuusio ja plasmafereesi tai plasman vaihto. Näistä hoitomuodoista ainoa, jolla voisi olla vaikutusta potilaan ennusteeseen, on niin sanottu isovolyyminen plasmanvaihto, jossa korvataan 10–12 litraa plasmaa jääplasmalla. Hoidolla on esitetty olevan edullinen vaikutus verenkierto-olosuhteisiin (Clemmesen ym. 1997b) ja ammoniakkiaineenvaihduntaan (Clemmesen ym. 2001). Aiheesta on meilläkin kontrolloitu tutkimus, mutta tulokset puuttuvat vielä.

Albumiinidialyysi edustaa uudempaa tekniikkaa (Vakkuri ym. 2002). MARS-laitteella (molecular adsorbent recirculating system) voidaan poistaa verenkierrasta sekä vesiliukoisia että valkuaiseen sitoutuneita haitallisia aineita ja suorittaa samalla tavanomainen dialyysi. Bilirubiinipitoisuus pienenee tehokkaasti, ja mahdollisesti haitalliset vasoaktiiviset aineet poistuvat elimistöstä. Albumiinidialyysillä on myös akuutissa Wilsonin taudissa saatu merkitsevästi pienennetyksi seerumin kuparipitoisuutta ja pide-tyksi potilasta hengissä jopa viikkoja maksansiirtoon asti (Kreymann ym. 1999).

Omassa yksikössämme hoidettiin toukokuun 2001 ja kesäkuun 2002 välisenä aikana 30 akuuttipotilasta MARS-laitteella. Hoito aloitettiin, jos potilas täytti periaatteessa maksansiirron kriteerit tai oli nauttinut vaarallisen määrän maksatoksista ainetta. Sitä annettiin myös tiettyissä myrkytystiloissa. Maksan toiminnan pettämisen syynä olivat 14 potilaalla toksiset tekijät ja yhtä monella syy jäi tuntemattomaksi. Yhdellä potilaalla taustalla oli A-hepatiitti ja yhdellä raskauskomplikaatiot. Hoidon alkaessa potilaista 53 %:lla oli kolmannen tai neljännen asteen enkefalopatia, 43 % oli respiraattorissa ja lähes puolet kärsi munuaisten vajaatoimin-

nasta. Kolmetoista toipui ilman maksansiirtoa ja 11 sai maksasiirteen. Koko potilasjoukosta toipui 77 % ja maksansiirron saaneista 91 %. Molemmat luvut ovat selvästi suurempia kuin vastaavista potilasaineistoista aiemmin kuvatut. Toksisissa maksavaurioissa valtaosa potilaista toipui ilman maksansiirtoa. Näille potilaille hoito aloitettiin heti odottamatta maksan vajaatoiminnan pahenemista.

Biologisissa maksanulkoisissa tukihoidoissa (bioartificial liver support using extracorporeal circuits) käytetään laitteita, joiden kennostoihin on eri tekniikoilla kiinnitetty hepatosyyttejä. Käytetyt hepatosyytit on saatu joko erilaisista ihmisperäisistä maksasolulinjoista (Ellis ym. 1996, Millis ym. 2002) tai siasta (Detry ym. 1999). Laitteita on käytetty pienissä sarjoissa siltahoitona maksansiirtoon, tai niiden turvallisuutta on testattu potilailla, joilla maksansiirto on ollut vasta-aiheinen. Hoidon aikana on havaittu biokemiallisten parametrien kohenemista ja enkefalopatian lieventymistä (Morsiani ym. 2002, Samuel ym. 2002). Osalle potilaista on hoidon jälkeen tehty onnistunut maksansiirto. Näihin laitteisiin liittyy vielä monia ongelmia – eettisiä, immunogeenisiä ja infektiio-ongelmia. Solujen pitäminen elinkykyisinä vaatii vielä tekniikan kehittämistä.

Maksasolusiirrosta on toistaiseksi vähän kokemusta maksan akuutissa vajaatoiminnassa. Soluja on ruiskutettu porttilaskimon kautta maksaan, pernaan tai pernavaltimoon. Muutaman potilaan sarjoissa on saatu aikaan tilapäisesti paranemista ammoniakki- ja hyytymistekijäarvoissa sekä enkefalopatian asteessa (Bilir ym. 2000) tai menetelmää on käytetty siltana maksansiirtoon (Strom ym. 1997). Immunosuppressio on tarpeen myös solusiirrosta. Eläinkokeissa testataan kapseloitujen solujen siirtoa ja mahdollisuutta tehdä tällä tekniikalla solusiirto ilman immunosuppressiota (Malhi ja Gupta 2001).

Lopuksi

Maksan toiminnan pettäessä ja konservatiivisten hoitojen osoittautuessa tuloksettomiksi ainoaksi mahdollisuudeksi jää maksansiirto, jon-

ka tulokset akuuteissa maksasairauksissa ovat parantuneet huomattavasti viime vuosina. Osalle potilaista maksansiirto on kuitenkin vasta-aiheinen ja osa menehtyy odottaessaan siirtoa. Näiden potilaiden ennustetta voidaan parantaa

maksan koneellisten tukihoidtojen avulla. Parhaimmillaan kriittisessä tilassa olevat potilaat voidaan saada siirron ulottuville ja toisaalla välttyä siirroilta jopa kokonaan.

Kirjallisuutta

- Adam R, Cailliez V, Majno P, ym. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet* 2000;356:621–7.
- Anand A C, Nightingale P, Neuberger J M. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997;26:62–8.
- Azoulay D, Samuel D, Ichai P, ym. Auxiliary partial orthotopic versus standard orthotopic whole liver transplantation for acute liver failure: a reappraisal from a single center by a case-control study. *Ann Surg* 2001;234:723–31.
- Bernuau J, Goudeau A, Poyard T, ym. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 1986;6:648–51.
- Bilir BM, Guinette D, Karrer F, ym. Hepatocyte transplantation in acute liver failure. *Liver Transpl* 2000;6:32–40.
- Blei AT. Pathophysiology of brain edema in fulminant hepatic failure, revisited. *Metab Brain Dis* 2001;16:85–94.
- Brandsaeter B, Höckerstedt K, Friman S, ym. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation-12 years experience in the Nordic countries. *Liver Transpl* 2002;8:1055–62.
- Canalese J, Gimson A E, Davis C, Mellon P J, Davis M, Williams R. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982;23:625–9.
- Chatauret N, Rose C, Therrien G, Butterworth RF. Mild hypothermia prevents cerebral edema and CSF lactate accumulation in acute liver failure. *Metab Brain Dis* 2001;16:95–102.
- Chung C, Gottstein J, Blei AT. Indomethacin prevents the development of experimental ammonia-induced brain edema in rats after portacaval anastomosis. *Hepatology* 2001;34:249–54.
- Clemmesen JO, Hansen BA, Larsen FS. Indomethacin normalizes intracranial pressure in acute liver failure: a twenty-three-year-old woman treated with indomethacin. *Hepatology* 1997(a);26:1423–5.
- Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, Larsen FS, Ott P. Effects of high-volume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1217–23.
- Clemmesen JO, Larsen FS, Ejlersen E, Schiødt FV, Ott P, Hansen BA. Haemodynamic changes after high-volume plasmapheresis in patients with chronic and acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997(b);9:55–60.
- Davenport A. Is there a role for continuous renal replacement therapies in patients with liver and renal failure? *Kidney Int* 1999;72 Suppl:S62–66.
- Davenport A, Will EJ, Davison AM. Comparison of the use of standard heparin and prostacyclin anticoagulation in spontaneous and pump-driven extracorporeal circuits in patients with combined acute renal and hepatic failure. *Nephron* 1994;66:431–7.
- Detry O, Arkadopoulos N, Ting P, ym. Clinical use of a bioartificial liver in the treatment of acetaminophen-induced fulminant hepatic failure. *Am Surg* 1999;65:934–8.
- Ellis A, Wendon J. Circulatory, respiratory, cerebral, and renal derangements in acute liver failure: pathophysiology and management. *Semin Liver Dis* 1996;16:379–88.
- Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA, ym. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 1996;24:1446–51.
- Ellis AJ, Wendon JA, Williams R. Subclinical seizure activity and prophylactic phenytoin infusion in acute liver failure: a controlled clinical trial. *Hepatology* 2000;32:536–41.
- Hoppu K. Parasetamolirykytyksen hoito – oikein annettu antidootti pelastaa maksavauriolta. *Duodecim* 2002;118:187–91.
- Isoniemi H, Pöyhä R. N-asetyylilysteiini – uusi mahdollisuus maksan toiminnan pettämisen hoidossa. *Duodecim* 1999;115:361–2.
- Jaack D, Boudjema K, Audet M, ym. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation (APOLT) in the treatment of acute liver failure. *J Gastroenterol* 2002;37 Suppl 13:88–91.
- Jalan R, Damink SW, Deutz NE, Lee A, Hayes PC. Moderate hypothermia for uncontrolled intracranial hypertension in acute liver failure. *Lancet* 1999;354:1164–8.
- Kodakat SK, Wendon JA. Hyperglycaemia is associated with intracranial hypertension in patients with acute liver failure. *Liver Transpl* 2001;7:C21.
- Kreymann B, Seige M, Schweigart U, Kopp KF, Classen M. Albumin dialysis: effective removal of copper in a patient with fulminant Wilson disease and successful bridging to liver transplantation: a new possibility for the elimination of protein-bound toxins. *J Hepatol* 1999;31:1080–5.
- Larsen FS, Wendon J. Brain edema in liver failure: basic physiologic principles and management. *Liver Transpl* 2002;8:983–9.
- Malhi H, Gupta S. Hepatocyte transplantation: new horizons and challenges. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2001;8:40–50.
- Millis JM, Cronin C, Johnson R, ym. Initial experience with the modified extracorporeal liver-assist device for patients with fulminant hepatic failure: system modifications and clinical impact. *Transplantation* 2002;74:1735–46.
- Morsiani E, Pazzi P, Puviani AC, ym. Early experiences with a porcine hepatocyte-based bioartificial liver in acute hepatic failure patients. *Int J Artif Organs* 2002;25:192–202.
- O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439–45.
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, ym. 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.
- Ostapowicz G, Lee WM. Acute hepatic failure: a Western perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:480–8.
- Pauwels A, Mostefa-Kara N, Florent C, Levy VG. Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria. *J Hepatol* 1993;17:124–7.
- Richardson D, Bellamy M. Intracranial hypertension in acute liver failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:23–7.
- Rolando N, Harvey F, Brahm J, ym. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990;11:49–53.
- Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:389–402.
- Samuel D, Ichai P, Feray C, ym. Neurological improvement during bioartificial liver sessions in patients with acute liver failure awaiting transplantation. *Transplantation* 2002;73:257–64.
- Schiødt FV, Atillasoy E, Shakil AO, ym. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg* 1999;5:29–34.
- Sterling RK, Luketic VA, Sanyal AJ, Shiffman ML. Treatment of fulminant hepatic failure with intravenous prostaglandin E1. *Liver Transpl Surg* 1998;4:424–31.
- Strom SC, Fisher RA, Thompson MT, ym. Hepatocyte transplantation as a bridge to orthotopic liver transplantation in terminal liver failure. *Transplantation* 1997;63:559–69.
- Vakkuri A, Koivusalo AM, Lindgren L, Isoniemi H. MARS matkaan. *Duodecim* 2002;118:437–9.

HELENA ISONIEMI, dosentti

helen.isoniemi@hus.fi

HYKS, Elinsiirto- ja maksakirurgian klinikka

PL 263, 00029 HYKS