

Myrkytysten kehonulkoiset verensuodatusmenetelmät

Suomessa sattuu vuosittain noin 10 000 sairaalahoitoa vaativaa myrkytystä. Useimmat niistä ovat aikuisen henkilön alkoholi-, lääke- tai sekamyrkytyksiä. Jos lääke- tai myrkkymäärä on suuri tai sen oletetaan aiheuttavan elinvaurioita, potilaat voivat tarvita kehonulkoista verensuodatushoitoa aineen tai sen aineenvaihduntatuotteiden poistamiseksi verenkierrosta. Jos myrkytyksen aiheuttanut aine on vesiliukoinen, vain vähäisesti proteiiniin sitoutuva ja molekyyllipainoltaan ja jakaantumistilavuudeltaan pieni, käytetään hoitomuotona hemodialyysiä tai hemodiafiltraatiota. Rasvaliukoisia aineita poistetaan hemoperfuusiolla ja proteiiniin sitoutuneita albumiinidialyysillä, joka auttaa lisäksi maksan vajaatoiminnassa. Hemodialyysi- tai hemodiafiltraatiohoitoja käytetään poistamaan elimistöstä muun muassa myrkyäalkoholeja, litiumia tai valproaattia. Albumiinidialyysiä tehdään lisäksi myrkytyksissä, jotka ovat valkokärpässien, fenytoiinin, barbituraattien tai bentodiatsepiinien aiheuttamia. Hoito soveltuu myös karbamatsepiinimyrkytyksen hoitoon, kuten hemoperfuusiokin.

Myrkytyksiin kuolee Suomessa yli 1 000 ihmistä vuosittain. Noin kaksi kolmannesta kuolemaan johtaneista myrkytyksistä on tapaturmaisia ja reilu neljännes tahallisia. Useimmiten sairaalahoitoa vaativissa myrkytyksissä on kyse aikuisen henkilön alkoholi-, lääke- tai sekamyrkytyksestä.

Yliannoksen lääkettä tai myrkyllistä ainetta ottaneet voivat tarvita kehonulkoista verensuodatushoitoa kyseisen aineen tai sen myrkyllisten aineenvaihduntatuotteiden poistamiseksi verenkierrosta. Näin on erityisesti silloin,

kun elimistöön joutunut lääke- tai myrkkymäärä on suuri ja kun myrkytys on oireiltaan tai löydöksiltään vaikea-asteinen tai sen oletetaan kehittyvän vaikeaksi. Hoito tulee kysymykseen myös silloin, kun normaalisti munuaisten kautta poistuva aine aiheuttaa myrkytyksen munuaisten akuuttia vajaatoimintaa sairastavalle. Dialyysihoitoja tarvitaan ja käytetään menestyksekkäästi myös myrkytysten aiheuttaman munuaisten tai maksan akuutin vajaatoiminnan sekä vaikean nestetasapainohäiriön hoitoon.

Tekniikat myrkytysten hoidossa

Myrkytyksen hoidossa käytettävä keinomunuaishoitotekniikka pyritään valitsemaan poistettavan myrkytteen tai lääkkeen ominaisuuksien perusteella. Hemodialyysi ja hemodiafiltraatio sopivat hyvin, jos myrkytyksen aiheuttanut aine on vesiliukoinen ja vain vähäisesti proteiiniin sitoutuva sekä molekyyllipainoltaan ja jakaantumistilavuudeltaan pieni. Hemoperfuusio sen sijaan sopii paremmin, jos myrkytys on rasvaliukoinen ja sitoutuu proteiiniin (Peltonen ja Honkanen 2011). Proteiiniin sitoutuville myrkyille hyvä vaihtoehto on niin sanottu albumiinidialyysi, joka poistaa tehokkaasti myös vesiliukoisia aineita (Nakae 2010). Kaikkiin ulkoisiin verensuodatushoitoihin liittyy lisääntynyt verenvuotoriski niissä tarvittavan antikoagulaatiohoidon vuoksi ja osassa hoidoista myös trombosyyttimäärän pienenemisen takia.

Hemodialyysissä veri johdetaan niin sanottuun hemofilteriin ja sen sisältämiin hiusmaisien ohuisiin, seinämiltään reitetyihin kapillaareihin. Puoliläpäiseissä kapillaareissa kulkiessaan veri on osittain kosketuksissa suodattimeen johdetun ja veren kulkusuuntaan

nähdän vastakkaiseen suuntaan virtaavan niin kutsutun ulkonesteen kanssa. Myrkkyyne siirtyy diffuusiolla verestä ulkonesteeseen, ja näin se voidaan poistaa elimistöstä. Hemodiafiltraatiossa tekniikkaan on yhdistetty potilaan verenkiertoon infusoitava filtraationeste, joka imetään alipaineella hemofilterissä ulkonesteen puolelle ja siten pois verestä. Menetelmä poistaa pieniä ja keskisuuria molekyylejä jonkin verran hemodialyysiä tehokkaammin. Hemoperfuusiosta veri ohjataan kulkemaan aktiivihiltä tai muuta sopivaa adsorboivaa ainetta sisältävän patruunan läpi, joka poistaa myrkyä verestä (KUVA 1).

Yleisimmin keuhonmunuaishoitoja annetaan muutaman tunnin mittaisina jaksoina. Ne ovat erittäin tehokkaita ja nopeita hoitoja myrkytykseen. Hemodynaamisesti epävakaille tai teho-osastohoitoa vaativalle potilaalle hemodialyysiä ja hemodiafiltraatiota voidaan antaa myös jatkuvana hoitona. Niillä on kuitenkin aikayksikköä kohden hemodialyysiä heikompi puhdistusteho. Vertailevia tutkimuksia erilaisen keuhonmunuaishoitosten tehosta tai riskeistä myrkytysten hoidossa on julkaistu erittäin niukasti ja useimmiten vain potilastapauksina.

Albumiinidialyysi. Viimeaikainen kehitys keuhonulkoisissa verenpuhdistusmenetelmissä on mahdollistanut vesiliukoisten toksien poiston lisäksi proteiineihin, albumiiniin ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin sitoutuneiden molekylien poiston. Näiden tekniikoiden pääasiallinen tarkoitus on ollut tukea maksaa vajaatoimintatilanteessa poistamalla verestä endo- ja eksogeenisiä molekyylejä. Ajatuksena on taata maksalle paremmat mahdollisuudet regeneraatioon tai saada aikaa maksasiirteen löytymiseen. Toksiininen poistaminen vakauttaa myös hemodynaamiikkaa ja helpottaa aivo-oireita (hepaattista enkefalopatiaa) (Isoniemi ym. 2007).

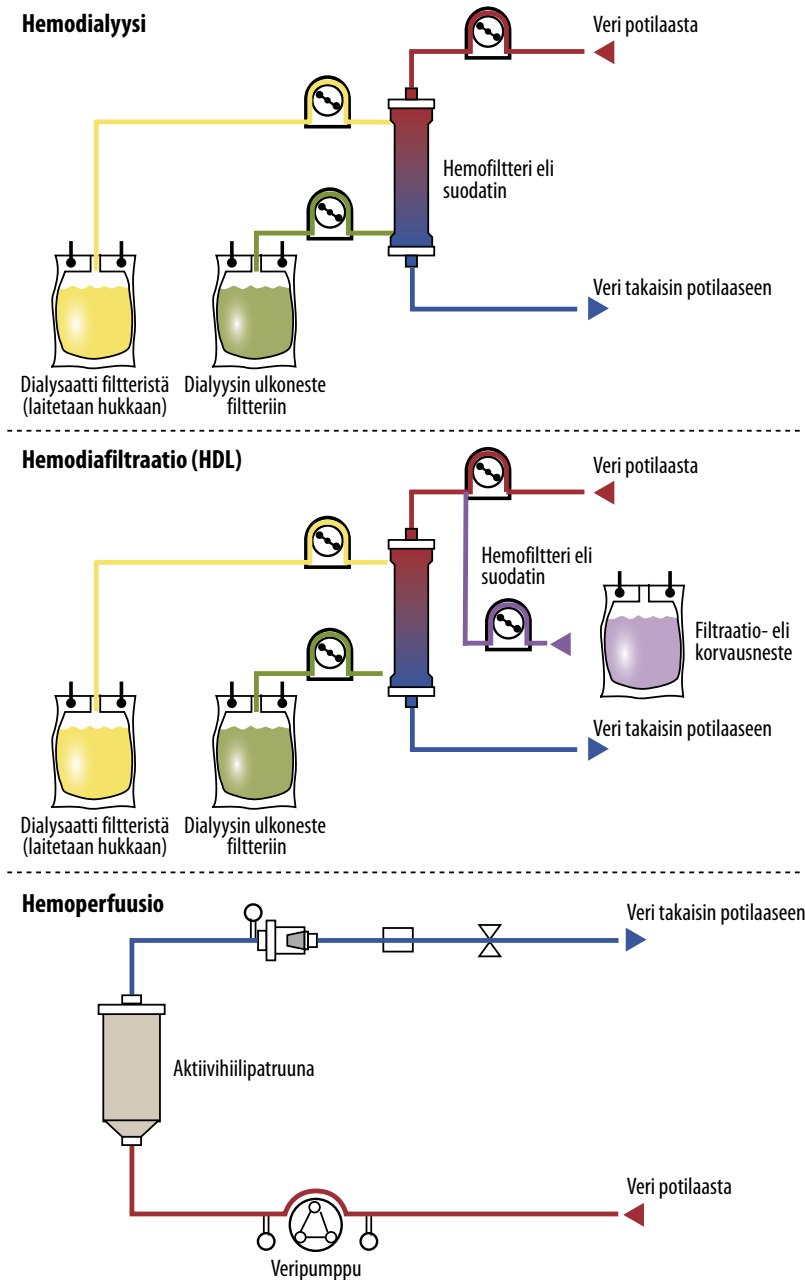
Albumiinidialyysistä eniten julkaisuja on MARSista (molecular adsorbent recirculating system), joka kehitettiin 1990-luvun alussa itäisessä Saksassa. Tässä menetelmässä veri dialysoidaan albumiini-kiertoa vastaan siten, että erityinen läpäisykyvyllään tehokas kalvo (MARS-mebraani) erottaa veri- ja albumiini-kierrat toisistaan (KUVA 2). Proteiineihin si-

toutuneet, molekyylivälillä alle 50 kDa:n toksiinit siirtyvät laitteistossa verestä albumiiniin kautta hypertoniseen, suljettuun kiertoan, jossa toksiineja sitoneet albumiini ja muut proteiinit puhdistetaan hiilipatruunan ja anioninvaihtajahartsisuodattimen avulla. Tämän lisäksi albumiini-kiertolle tehdään dialyysiä tavanomaisella hemodialyysifilterillä ja suurella määrällä ulkonestettä (500–800 ml/min) vesiliukoisten, muun muassa ureemisten toksien poistamiseksi. Toinen albumiini-dialyysimenetelmä (Prometheus) perustuu veriplasman erotteluun ja sen puhdistukseen erityissuodattimilla. Prometheusin kalvo läpäisee MARS-hoitoon verrattuna merkittävästi suurempia molekyylejä, koska filterin huokoskoko on noin 250 kDa. Tässä hoitomuodossa dialyysi tehdään normaalilla tavalla verikerroille ja vasta plasmakierron jälkeen.

Kehonulkoisiin puhdistusmenetelmiin soveltuvat myrkytykset

Etyleeniglykolia käytetään yleisesti muun muassa pakkas- ja jäähditysneesteissä. Elimistöön jouduttuaan se metaboloituu alkoholidehydrogenaasin vaikutuksesta glykoaldehydiksi ja edelleen metabolista asidoosia aiheuttavaksi glykolihapoksi (Lapatto-Reiniluoto ja Ikäheimo tässä numerossa). Kudonvauriot, kuten akuutti munuaisvaurio ja munuaisten vajaatoiminta sekä keskushermostovauriot, aiheutuvat glykolihapon metaboliittista oksaalihaposta ja kalsiumoksalaattikiteistä. Etyleeniglykolimyrkytyksen oireet kehittyvät nopeasti. Lievää myrkytystä seuraa humala, pahoinvointi tai oksentelu. Vakavampi myrkytys aiheuttaa hyperventilaatiota, niskajäykkyyttä, sekavuutta ja jopa tajuttomuuden ja kouristelua. Tavallisina löydöksinä todetaan metabolinen asidoosi, hyperglykemia ja munuaisten vajaatoiminta (Jacobsen ja McMartin 1986). Vaarallinen seerumin etyleeniglykolipitoisuus on yli 3 mmol/l.

Etyleeniglykolimyrkytyksen lääkehoitoa on käsitelty Lapatto-Reiniluodon ja Ikäheimon kirjoituksessa tässä numerossa. Hemodialyysi tai hemodiafiltraatio on aiheellinen silloin, kun etyleeniglykolia on nieltä yli 100 ml tai kun seerumin etyleeniglykolipitoisuus ylittää

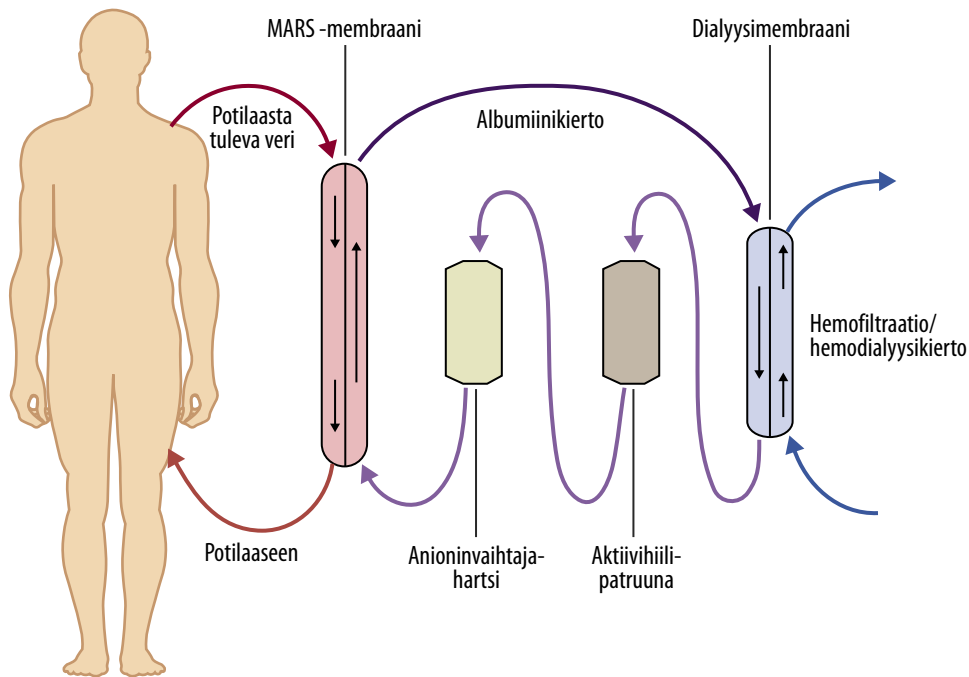


KUVA 1. Myrkytyksissä käytettävät kehonulkoiset verenpuhdistusmenetelmät.

arvon 5–10 mmol/l. Näitä toimenpiteitä tarvitaan myös silloin, jos todetaan merkittävä metabolinen asidoosi taikka keskushermostovaurioon viittaavia oireita tai EEG-muutoksia (Peltonen ja Luurila 2011). Hemodialyysi ja hemodiafiltraatio korjaavat tehokkaasti asidoosia ja vähentävät nopeasti etyleeniglykolin

pitoisuutta; yleensä yksi tai kaksi (joskus 3) peräkkäistä noin neljän tunnin hoitoa riittää. Hoitoa jatketaan, kunnes etyleeniglykolin pitoisuus seerumissa lähestyy mittausrajaa (1 mmol/l).

Tulokset keinomunuaishoidosta ovat etyleeniglykolimyrkytyksissä yleensä hyviä, ja 2159



KUVA 2. Albumiinodialyysihoidon (MARS) periaatteet.

munuaisten vajaatoiminta korjautuu (Ikäheimo ja Honkanen 2006). Jos hoito on aloitettu riittävän aikaisin, potilaat toipuvat yleensä lähes täysin. Tšekkiläisessä tutkimuksessa 33:sta etyleeniglykolimyrkytyspotilaasta kolme kuoli ja 11:lle kehittyi akuutti munuaisvaurio. Seerumin kreatiinipitoisuus jäi 20 kuukauden seurannassa suureneeksi vain yhdellä potilaalla (Krenová ym. 2006). Tukholmalaisessa takautuvassa selvityksessä 53:sta etyleeniglykolimyrkytykseen sairastuneesta 12 kuoli, 51:lle kehittyi akuutti munuaisvaurio ja kolmelle jäi dialyysihoidoa vaativa munuaisten vajaatoiminta (Hylander ja Kjellstrand 1996).

Metanolin hengenvaarallisenä annoksena pidetään 30–60 ml:aa, mutta paljon tätä pienemmätkin määrät voivat aiheuttaa verkkokalvovaurion ja sokeutumisen. Vaarallinen metanolipitoisuus seerumissa on yli 6 mmol/l. Metanolista syntyy aineenvaihdunnan kautta formaldehydiä ja toksista metaboliittia muuraishaishappoa, jotka aiheuttavat metabolisen asidoosin ja kudosaivaurioita (Lapatto-Reiniluoto ja Ikäheimo tässä numerossa). Kun nieltynyt metanoliannos on suuri, pysyvien vaurioiden

kehittyminen on todennäköistä. Tyvitumakkeiden iskeemiset ja hemorragiset muutokset ovat myös mahdollisia, mikä on syytä ottaa huomioon harkittaessa keuhkomunuaishoidon aikaista antikoagulaatiota (Jacobsen ja McMartin 1986).

Metanolimyrkytys hoidetaan kuten etyleeniglykolimyrkytyskin: ensihoidon (etanoliinfuusio tai fomepitsoli, Lapatto-Reiniluoto ja Ikäheimo tässä numerossa) jälkeen ja varsinkin isoannoksisissa myrkytyksissä aloitetaan yleensä ripeästi keuhkomunuaishoito. Etyleeniglykolin lailla metanoli on vesiliukoinen ja molekyylikooltaan pieni (32 kDa), ja siten se on sekä hemodialyysillä että hemodiafiltraatiolla hyvin poistettavissa. Metanolimyrkytyksissä pysyvät vauriot ovat kuitenkin todennäköisiä, koska oireettoman vaiheen takia sairaalahoitoon hakeudutaan usein viiveellä (Pamies ym. 1993). Intialaisessa 91 potilaan sarjassa kolme kuoli myrkytykseen, ja riski oli erityisen suuri potilailla, joilla oli vaikea asidoosi (pH alle 6,90), jotka tarvitsivat hengityskonehoitoa tai jotka olivat tajuttomia sairaalaan saapuessaan (Kute ym. 2012).

Etanolimyrrkytys, jossa etanolin pitoisuus seerumissa (S-EtOH) on vähintään 66 mmol/l (3 promillea), voi aiheuttaa vaikeita oireita etenkin lapsille. Etanoli poistuu erittäin hyvin hemodialyysillä, mikä kannattaa muistaa vaikeassa myrkytyksessä (etanolipitoisuus seerumissa yli 5,5 promillea, hypotermia, huonosti hoitoon reagoiva verenkiertovaje ja yhteismyrkytys dialysoituvien lääkeaineiden kanssa) ja lapsia hoidettaessa. Muista alkoholimyrkytyksistä isopropanololin kohdalla voi myös harkita hemodialyysiä.

Lääkemyrkytykset. Muun muassa kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa käytetyn litiumin terapeuttinen alue (pitoisuus seerumissa) on kapea: 0,4–1,2 mmol/l. Huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluu puolesta tunnista kolmeen tuntiin, mutta suurempien annosten ollessa kyseessä imeytyminen voi olla hitaampaa. Lääke poistuu elimistöstä muuttumattomana erittymällä munuaisten kautta virtsaan. Myrkytys voi olla akuutti yliannoksen seurauksena tai krooninen lääkettä pitkään käyttäneellä aineen eliminoitumisen hidastumisen takia. Hemodialyysi- tai hemodiafiltraatiohoito on aiheellinen, jos seerumin litiumpitoisuus on yli 4 mmol/l. Se saattaa kuitenkin olla tarpeen jo pitoisuuden ylittäessä arvon 1,5 mmol/l, jos kroonisessa myrkytyksessä ilmaantuu neurologisia oireita. Dialyysiä jatketaan, kunnes lääkkeen pitoisuus seerumissa on alle 1 mmol/l. Sen saavuttamiseksi tarvitaan usein kaksi peräkkäistä noin neljän tunnin dialyysiä. Niiden jälkeen pitoisuus voi suurentua uudelleen solunsisäisen litiumin vapautuessa verenkiertoon (rebound-ilmio) tai ruoansulatuskanavassa olevan, hitaasti lääkeainetta vapauttavan lääkevalmisteen liuetessa. Tällöin tarvitaan uusi dialyysihoito muutaman tunnin kuluttua edellisestä (Timmer ja Sans 1999).

Kipu- ja kuumelääkkeiden ja antikoagulanttien sisältämä salisylaatti (salisylihappo) aiheuttaa satunnaisesti myrkytyksiä. Kun seerumin salisylaattipitoisuus on enemmän kuin 5 mmol/l, myrkytys on vakava. Jos potilaalla on lisäksi vaikea asidoosi, tulee harkita hemodialyysi- tai hemoperfuusioiden aloittamista (Chapman ja Proudfoot 1989). Molemmat

TAULUKKO 1. Erilaisissa myrkytyksissä käytettävä kehonulkoisen verenpuhdistusmenetelmä.

Myrkytyksen aiheuttaja	Hemodialyysi	Hemodiafiltraatio	Hemoperfuusio	MARS
Alkoholit	++	+++	–	++
Lääkkeet				
– Litium	++	+++	–	++
– Salisylaattit	++	++	++	++
– Karbamatsepiini	–	–	++	+
– Valproaatti	+	+	+	+
– Teofylliini	+	+	++	+
– Metotreksaatti	+	++	–	+
– Tiosyanaatti		+		
– Metformiini	++	++		++
Sienet				+
– Valkokärpässiini				+
Fenytoliini				+
Barbituraatit				+
Bentsodiatsepiinit				+

– = ei poistu
 + = poistuu jonkin verran
 ++ = poistuu melko hyvin
 +++ = poistuu hyvin

hoitomuodot poistavat verestä salisylaattia, ja dialyysi korjaa lisäksi asidoosia (Fertel ym. 2009).

Muun muassa epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon käytetyt karbamatsepiini ja valproaatti aiheuttavat silloin tällöin myrkytyksiä. Karbamatsepiinin normaali huippupitoisuus seerumissa saavutetaan noin 6–24 tunnissa mutta yliannostuksissa jopa vasta 60 tunnin kuluttua. Tämä pitkittää myrkytyksen kestoa huomattavasti. Molempien lääkkeiden metaboliareitti kulkee maksan kautta. Vaikka myrkytyksistä ei juuri seuraa elinvaurioita edes väliaikaisesti, suurien pitoisuuksien (karbamatsepiinipitoisuus yli 120 µmol/l, valproaattipitoisuus yli 700–900 µmol/l) tai voimakkaiden oireiden (sekavuus, tajunnan heikentyminen, arytmiat) yhteydessä voidaan näitä lääkkeitä poistaa hemoperfuusiolla (Schuerer ym. 2000, Kielstein ym. 2002). Valproaatti poistuu myös hemodialyysillä, mutta MARS-hoitoakin on käytetty yliannostilanteissa. Proteiiniin yli 90-prosenttisesti sitou-

YDINASIAI

- ▶▶ Joitakin myrkytyksiä (etenkin myrkkyyalkoholit, tietty lääkkeet) on joskus tarpeen hoitaa kehon ulkoisella verenpuhdistuksella.
- ▶▶ Hoidoilla puhdistetaan verenkierrosta myrkyä tai sen aineenvaihduntatuotteita. Joskus hoidoilla myös pyritään estämään elinvaurioiden syntymistä.
- ▶▶ Tärkeimmät hoitomuodot ovat hemodialyysi, hemodiafiltraatio ja hemoperfuusio sekä niin sanotut albumiinidialyysit.
- ▶▶ Vaikka kehon ulkoista verenpuhdistusta vaativat myrkytykset ovatkin varsin harvinaisia, on tärkeää tietää näiden hoitojen indikaatiot ja pyrkiä hoidon riittävän aikaiseen aloitukseen.

tuvan fenytoiiniin aiheuttamissa myrkytyksissä MARS-hoidon hyöty näyttää selvemmältä.

Teofylliinin aiheuttamat myrkytykset ovat nykyään harvinaisia. Lääkkeen terapeutinen alue (25–100 µmol/l) on lähellä myrkytysrajaa (yli 100 µmol/l seerumissa). Jos suureen pitoisuuteen liittyy vaikeita oireita, kuten hemodynamiikan epävakausta, rytmihäiriöitä tai keskushermosto-oireita, saatetaan avuksi tarvita hemoperfuusiota (Woo ym. 1984).

Syöpähoidoissa ja muun muassa reumasairauksien hoidossa käytetty metotreksaatti voi aiheuttaa yliannoksena vaikeo-oireisen myrkytyksen (enkefalopatia, akuutti maksa- ja munuaisvaurio). Hemodiafiltraation on todettu poistavan metotreksaattia tavallista hemodialyysistä paremmin. Jos potilas ei siedä jaksoittaista hoitoa, on joskus menestyksellisesti käytetty jatkuvaa hoitoa (Vilay ym. 2010). Metotreksaatin yliannostuksen yhteydessä olemme käyttäneet myös MARS-hoitoa.

Isoannoksisen nitroprussidi-infuusion jälkeen kehittyneessä tiosyanaattimyrkytyksessä saattaa jatkuva hemodiafiltraatio tulla kyseen (Nessim ja Richardson 2006).

Ranskalaisessa 42 potilaan kaksikeskustutkimuksessa hemodialyysi vähensi tehokkaasti

metformiinipitoisuuksia ja korjasi laktaattiasidoosia (Seidowsky ym. 2009).

Sienimyrkytykset. Suomessa on noin 50 ihmiselle myrkyllistä sienilajia. Ne sisältävät eri määriä vaikutustensa ja aiheuttamiensa oireiden suhteen erilaisia myrkyjä. Valkoja kavalakärpässiä (Amanita phalloides, Amanita virosa) ja niiden syklopeptidit ovat vahvoja maksamyrkkyjä jo pieninä annoksina (0,1 mg/kg). Kuolleisuus ilman spesifisiä hoitoja on 80 %. Amatoksiinit sitoutuvat korjautumattomasti lähetti-RNA:han. Siten ne estävät proteiinisynteesiä ja aiheuttavat maksasolujen apoptoosia. Dialyysi- ja nykyisin ennen kaikkea albumiinidialyysihoitoon turvaututaan vasta siinä vaiheessa, kun maksan vajaatoiminta on johtanut myös munuaisien vaikeaan vajaatoimintaan. On esitetty, että hemoperfuusiolla voitaisiin hyvin varhaisessa vaiheessa myrkytystä estää elinvaurioiden syntymistä. Käytännössä hoitoon päästään erittäin harvoin tarpeeksi pian myrkytyksen tapahtuttua (Mydlík ym. 1997). Albumiinidialyysi ei poista amatoksiinia, mutta hoito tukee maksaa sen toiminnan heikentyessä nopeasti. Maailmalta kuvatuista yli 50 amanitaintoksiikaatiopotilaasta suurimmalla osalla maksa on regeneroitunut hoidolla, ja maksansiirrolta on heidän tapauksessaan vältytty. Olemme hoitaneet 12 potilasta, joista kaksi on ajautunut maksansiirtoon. Osaa potilaista olemme hoitaneet jo ennen elinvaurioiden syntyä. Yhteensä maksansiirtoja valkokärpässiemyrkytyksen takia on tehty Suomessa neljä.

Korvasienien (*Gyromitra esculenta*) sisältämä gyromitriini aiheuttaa sekä maksa- että munuaisvaurion, joka voi olla pysyvä. Yleis-, gastrointestinaali- ja keskushermosto-oireet ovat ensioireita. Dialyysiin turvaututaan, jos potilas ajautuu oliguriaan ja ureemiseksi, mutta vaurioiden syntymistä se ei estä (Karlson-Stiber ja Persson 2003).

Suippumyrkkyseitikki (*Cortinarius rubellus*) sisältää orellaniinia, joka sitoutuu munuaiskudokseen ja tuhoaa sitä. Varhaisoireet ovat lieviä, ja oireeton aika vaikeisiin myrkytysoireisiin kestää jopa pari viikkoa. Orellaniini voidaan dialysoida, mutta koska viive sienten syömisestä vaikeisiin oireisiin on pitkä, dia-

lyysihoitoa ei juuri koskaan ehditä aloittaa ajoissa. Munuaisoireisiin kuuluvat akuutti tubulaarinen nekroosi, interstitiaalinen nefriitti ja lopulta pysyvä munuaisvaurio ja anuria, jolloin ajaututaan väistämättä dialyysihoitoihin (Frank ym. 2009).

OMAT KOKEMUKSET. HYKS:n Meilahden akuuttidialyysiyksikkö antoi vuonna 2011 myrkytysten vuoksi yhteensä 18 keinomunuaishoitoa kaikkiaan 15 potilaalle: yhden hemodialyysin, 14 hemodiafiltraatiota ja kolme hemoperfuusiota. Myrkytyksistä kaksi oli myrkyalkoholin ja 11 lääkkeen aiheuttamia. Kaksi oli sekaintoksikaatioita. Potilaista kaksi kuoli sairaalahoidon aikana, molemmat lääkemyrkytykseen. Vuonna 2010 hoitoja annettiin kaikkiaan 27 (16 hemodiafiltraatiota ja 11 hemoperfuusiota), kaikki lääkemyrkytysten vuoksi. Potilaita oli 17, ja yksi heistä kuoli sairaalassa.

Albumiinidialyysiin ensisijaisesti soveltuvat myrkytykset

Vaikka albumiinidialyysija on tehty maailmalla tuhansille maksan vajaatoimintaan ajautuneille potilaille, satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia on vain pienissä potilasaineistoissa. Tuoreeseen meta-analyysiin löytyi satunnaistettuja tutkimuksia MARS-hoidosta vain yhdeksän ja potilaita 560 (Vaid ym. 2012). Tutkimuksen perusteella tavanomaiseen konservatiiviseen hoitoon verrattuna MARS-hoidolla saatiin merkitsevä hyöty plasman bilirubiinipitoisuuden ja enkefalopatian osalta, mutta kokonaiskuolleisuutta hoito ei vähentänyt.

Albumiinidialyysitekniikka luo hyvän teoreettisen mahdollisuuden sellaisten myrkytysten hoitoon, joissa toksiini on vahvasti proteiiniin sitoutunut (bentsodiatsepiinit ja barbituraatit). Koe-eläintutkimuksessa Sen ym. (2004) selvittivät midatsolaamin ja fentanyylin poistumista MARS-hoidon aikana. Vahvasti albumiiniin sitoutuva midatsolaami poistui odotusten mukaan, ja happamaan alfa-1-glykoproteiiniin sitoutuvan fentanyylin poistumisesta pääteltiin MARS-hoidon poistavan myös muihin proteiineihin kuin albumiiniin sitoutuvia toksiineja.

Parasetamolimyrkytyksissä MARS-hoidolla on potilassarjoissa todettu olevan suotuisa vaikutus enkefalopatiaan, hemodynaamiin parametreihin, maksan regeneraatioon,

kallonsisäiseen paineeseen, biokemiallisiin merkkiaineisiin ja toipumiseen. Vaikka potilassarjoja on kuvattu lukuisia (yli 17, potilaita vajaa sata), eteneviä satunnaistettuja tutkimuksia ei ole. de Geus ym. (2010) osoittivat parasetamolin puoliintumisajan lyhenevän MARS-hoidon aikana merkitsevästi (3,4 vs 1,2 tuntia). Myös omien kokemustemme ja pitoisuusmääritysten mukaan parasetamolipitoisuudet pienentyvät hoidon aikana nopeammin kuin Rumack–Matthew’n kaava antaisi olettaa. Suurimmassa maksan akuutin vajaatoiminnan hoitoa selvittäneessä takautuvassa tutkimuksessa 32 parasetamolia ottanutta potilasta sai MARS-hoitoa (Kantola ym. 2008). Näitä verrattiin kuuteen historialliseen verrokkiin, jotka saivat hemodiafiltraatio- tai plasmanvaihtohoitoa. Maksa regeneroitui 26 potilaalla MARS-ryhmässä ja kahdella potilaalla kuudesta vertailuryhmässä. Maksansiirron tarvitsi MARS-ryhmässä yksi ja vertailuryhmässä kaksi potilasta. Aineisto oli liian pieni vahvojen päätelmien tekemiseen, mutta viitteitä maksan paremmasta regeneraatiosta MARS-hoidon avulla saatiin.

Disulfiraami – lääke vai myrky? Disulfiraami estää maksassa sytokromi P450 -järjestelmän entsyymiä CYP2E1. Kyseessä on niin sanottu aihiolääke, joka imeytyy nopeasti ja miltei täydellisesti (n. 80 %) ruoansulatuskanavasta, missä se myös metaboloituu maksan lisäksi. Disulfiraamin ainoa tehtävä on aiheuttaa potilaalle toksisia oireita alkoholin käytön yhteydessä, joten lääke-nimitys sopii siihen huonosti. Kokemustemme mukaan MARS-hoitoa on käytetty disulfiraamimyrkytyksissä ajan voittamiseksi etsittäessä sopivaa maksansiirrettä. Kaikki kuusi HUS:n elinsiirtoyksikköön ohjautunutta potilasta ovat ajautuneet maksansiirtoon. Tyyppipotilas on käyttänyt disulfiraamia alkoholista pidättäytymisensä tukena parin kuukauden ajan. Aina-kin kahdessa tapauksessa potilas oli käyttänyt disulfiraamin lisäksi alkoholia.

Raudan maksatoksisuus voi perustua siihen, että tehokkaana hapettimena se saattaa laukaista ennalta arvaamattomia oksidaatioreaktioita maksassa. Omassa aineistossamme kahdella nuorella tytöllä antidootin annon

aloitus oli viivästynyt; he päätyivät maksansiirtoon.

Verenpainelääkkeenä käytettävien kalsiumkanavan salpaajien proteiineihin sitoutuminen on erittäin suurta, amlodipiinilla jopa 97,5 %, joten voisi olettaa, että myrkytyksessä MARS-albumiiniidialyysi nopeuttaisi lääkkeen poistumista elimistöstä. Hoitamillamme kahdella amlodipiinimyrkytyspotilaalla hemodynaamiikka vakiintui, mutta lääkkeen pitoisuusmääritykset eivät täysin tukeneet kliinistä havaintoa. Aiheesta löytyy lähinnä tapausselostuksia (Pichon ym. 2006).

Omana hoitokäytännämme on aloittaa MARS-hoito myrkytyspotilaalle välittömästi, jopa ennen aivo-oireiden ilmaantumista, mikäli potilas on ottanut tappavan määrän maksatoksista ainetta, jolle ei ole antidoottia. Parasetamolimyrkytyksessä MARS-hoito aloitetaan, jos viive asetyylikysteiinin annon aloittamisesta on yli 12 tuntia ja potilaan kliininen tila heikkenee parhaasta mahdollisesta konservatiivisesta hoidosta huolimatta. Jos myrkytyksen aiheuttanut lääkeaine on sitoutunut proteiiniin mutta kyseessä ei ole maksatoksinen aine, albumiiniidialyysi on lähinnä kokeellista hoitoa.

Lopuksi

Kehonulkoisten verenpuhdistusmenetelmien tarve on arvioitava myrkytyksissä nopeasti. Hoitojen suunnittelu ja aloittaminen eivät saa

kuitenkaan viivästyttää myrkytyksen muuta asianmukaista hoitoa. Esimerkiksi parasetamolimyrkytystä epäiltäessä asetyylikysteiiniinfuusio on aloitettava välittömästi ennen lääkkeitöisuusmäärityksen tuloksen saapumista. Mahdollista albumiiniidialyysin tarvetta voidaan pohtia tämän jälkeen. Mikäli keuhonhoitoon päädytään, on varmistettava, että mahdollinen antidootti ei poistu hoidon seurauksena.

Vuonna 2010 perustettiin lääketieteiden tuella EXTIRP-hanke (The Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup), jonka yhteydessä kerättyjä tuloksia eri dialyysihoidojen tehosta myrkytyksissä odotellaan (<http://extrip-workgroup.org/>). ■

HAAPIO MIKKO, LL, erikoislääkäri
Meilahden sairaala, nefrologian klinikka

KOIVUSALO ANU, dosentti, osastonylilääkäri
Meilahden sairaala, anestesia- ja tehohoitoklinikka

MÄKISALO HEIKKI, dosentti, erikoislääkäri
Meilahden sairaala, elinsiirto- ja maksakirurgian klinikka

SIDONNAISUUDET

Mikko Haapio: Luentopalkkio (Abbott, Amgen, Fresenius Medical Care Suomi, Novartis, Roche), Lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus Oy Duodecim), Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (B. Braun Avitum, Fresenius Medical Care Suomi, MSD, Roche)

Anna-Maria Koivusalo: Luentopalkkio (Nefrologiyhdistys, Suomen Gastroenterologiyhdistys), Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Gambro, Novartis, Sanquin)

Heikki Mäkisalo: Luentopalkkio (Roche, Schering-Plough), Lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus Oy Duodecim), Koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Novartis)

Summary

Extracorporeal blood purification for poisonings

Most poisonings that have resulted in hospitalization in Finland are alcohol, drug or mixed poisonings of adults. If the quantity of the drug or the poison is high or organ injury is anticipated, the patients may require extracorporeal blood purification in order to eliminate the substance or its metabolic products from the circulation. Hemodialysis or hemodiafiltration are used as the treatment, if the substance having caused the poisoning is water-soluble, binds to proteins only to a small extent, and has a low molecular weight and small distribution of volume. Fat-soluble substances are eliminated by using hemoperfusion, those having bound to proteins by using albumin dialysis.

KIRJALLISUUTTA

- Chapman BJ, Proudfoot AT. Adult salicylate poisoning: deaths and outcome in patients with high plasma salicylate concentrations. *Q J Med* 1989;72:699–707.
- Fertel BS, Nelson LS, Goldfarb DS. The underutilization of hemodialysis in patients with salicylate poisoning. *Kidney Int* 2009;75:1349–53.
- Frank H, Zilker T, Kirchmair M, ym. Acute renal failure by ingestion of Cortinarius species confounded with psychoactive mushrooms: a case series and literature survey. *Clin Nephrol* 2009; 71:557–62.
- de Geus H, Mathôt R, van der Hoven B, Tjoa M, Bakker J. Enhanced paracetamol clearance with molecular adsorbents recirculating system (MARS) in severe auto-intoxication. *Blood Purif* 2010;30:118–9.
- Hylander B, Kjellstrand CM. Prognostic factors and treatment of severe ethylene glycol intoxication. *Intensive Care Med* 1996;22:546–52.
- Ikäheimo R, Honkanen M. Mitä uutta myrkkyaikoholeista? *Duodecim* 2006; 122:223–30.
- Isoniemi H, Koivusalo A-M, Roine RP, Kärkkäinen M, Mäkelä M. Maksan vajaatoiminnan kehonulkoinen tukihoido – MARS. *Suom Lääkäril* 2007;62:4404–8.
- Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986;1:309–34.
- Kantola T, Koivusalo A-M, Höckerstedt K, Isoniemi H. The effect of molecular adsorbent recirculating system treatment on survival, native liver recovery, and need for liver transplantation in acute liver failure patients. *Transpl Int* 2008;21:857–66.
- Karlson-Stiber C, Persson H. Cytotoxic fungi-an overview. *Toxicon* 2003;15:339–49.
- Kielstein JT, Schwarz A, Arnavaz A, Sehlberg O, Emrich HM, Fliser D. High-flux hemodialysis-an effective alternative to hemoperfusion in the treatment of carbamazepine intoxication. *Clin Nephrol* 2002;57:484–6.
- Krenová M, Pelclová D, Navrátil T, Merta M, Tesar V. Ethylene glycol poisoning in the Czech Republic (2000–2002). *Blood Purif* 2006;24:180–4.
- Kute VB, Godara SM, Shah PR, ym. Hemodialysis for methyl alcohol poisoning: a single-center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23:37–43.
- Mydlik M, Derzsiová K, Klán J, Zíma T. Hemoperfusion with alpha-amanitin: an in vitro study. *Int J Artif Organs* 1997;20:105–7.
- Nakae H. Blood purification for intoxication. *Contrib Nephrol* 2010;166: 93–9.
- Nessim SJ, Richardson RM. Dialysis for thiocyanate intoxication: a case report and review of the literature. *ASAIO J* 2006;52:479–81.
- Parnies RJ, Sugar D, Rives LA, Herold AH. Methanol intoxication. How to help patients who have been exposed to toxic solvents. *Postgrad Med* 1993;93:183–4, 189–91, 194.
- Peltonen S, Honkanen E. Tehostettu alkalinen diureesi, hemodialysi ja hemoperfuusio. *Mäkijärvi ym. Kirjassa: Akuuttihoito-opas, Duodecim, Helsinki* 2011, s. 547–50.
- Peltonen S, Luurila H. Etyleeniglykoli-myrkytys. *Mäkijärvi ym. Kirjassa: Akuuttihoito-opas, Duodecim, Helsinki* 2011, s. 557–9.
- Pichon N, Francois B, Chevreuil C, Gaulier JM. Albumin dialysis: a new therapeutic alternative for severe diltiazem intoxication. *Clin Toxicol* 2006; 44:195–6.
- Schuerer DJ, Brophy PD, Maxvold NJ, Kudelka T, Bunchman TE. High-efficiency dialysis for carbamazepine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:321–3.
- Seidowsky A, Nseir S, Houdret N, Fourrier F. Metformin-associated lactic acidosis: a prognostic and therapeutic study. *Crit Care Med* 2009;37:2191–6.
- Sen S, Ytrebo LM, Rose C, ym. Albumin dialysis: a new therapeutic strategy for intoxication from protein-bound drugs. *Intensive Care Med* 2004; 30:496–501.
- Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:666–74.
- Vaid A, Chweich H, Balk EM, Jaber BL. Molecular adsorbent recirculating system as artificial support therapy for liver failure: a meta-analysis. *ASAIO J* 2012;58:51–9.
- Vilay AM, Mueller BA, Haines H, Alten JA, Askenazi DJ. Treatment of methotrexate intoxication with various modalities of continuous extracorporeal therapy and glucarpidase. *Pharmacotherapy* 2010;30:111.
- Woo OF, Pond SM, Benowitz NL, Olson KR. Benefit of hemoperfusion in acute theophylline intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1984;22:411–24.