

Made Möldre

LL, erikoislääkäri
Anestesiologia ja tehohoito, Helsingin yliopisto
HUS, Leikkaus ja tehohoitokeskus
made.moldre@hus.fi

**Fredrik Åberg**

Dos, erikoislääkäri, gastroenterologia
Elinsiirto- ja maksakirurgia
HUS, Vatsakeskus
fredrik.aberg@hus.fi

**Arno Nordin**

Dos, erikoislääkäri, kirurgia ja gastroenterologinen kirurgia
Elinsiirto- ja maksakirurgia
HUS, Vatsakeskus
arno.nordin@hus.fi



Maksan vajaatoimintaa

sairastava potilas teho-osastolla

Maksavauriota tai maksan vajaatoimintaa havaitaan jopa 20 %:lla tehohoitopotilaista (1). Merkittävässä maksavauriossa ja maksan toimintahäiriöissä tarkka anamneesi ja status ovat tarpeen, jotta voidaan erottaa kolme pääasiallista tilaa: akuutti maksan vajaatoiminta (ALF), kirroosin akuutti dekompensoitio elinhäiriöineen (ACLF) sekä muut syyt, kuten kriittisen sairauden tai hoidon aiheuttamat maksan toimintahäiriöt. Tässä artikkelissa keskitytään kahteen ensimmäiseen. Hoidon painopiste vaihtelee merkittävästi ryhmien välillä. Oikea-aikainen tukihoidon aloitus ja maksaspesialistin tai elinsiirtokeskuksen konsultaatio ovat ennusteen kannalta ratkaisevia.

ALF on maksan toimintahäiriö, joka johtaa nopeasti koagulopatiaan (INR > 1,5), ikterukseen ja hepaattiseen enkefalopatiaan (HE) aikaisemmin maksan suhteen terveellä henkilöllä. ALF voidaan jakaa kolmeen ryhmään riippuen viiveestä todetun ikteruksen ja enkefalopatian välillä: hyperakuutti: 0–7 pv, akuutti: 8–28 pv, subakuutti: 4–12 vk. Luokituksella on kliininen merkitys, koska hyperakuutissa vajaatoiminnassa (esim. parasetamolimyrkytys) maksan regeneroitumispotentiaali on rajusta taudinkuvasta huomimattavasti yleisesti ottaen parempi kuin akuutissa tai subakuutissa muodossa. Subakuutti vajaatoiminta (tyypillisesti autoimmuunipohjainen) johtaa lähes aina maksansiirtoon enkefalopatian ilmaannuttua.

ACLF on maksakirroosin akuutin dekompensoitio vaikea muoto, johon liittyy muiden elinten toimintahäiriöitä, elimistön yleinen tulehdustila ja kohonnut lyhyen ajan kuolleisuus.

ALF = *Acute Liver Failure*, akuutti maksan vajaatoiminta
ACLF = *Acute-on-Chronic Liver Failure*, maksakirroosin akuutti dekompensoitio elinhäiriöineen

ACLF on kuitenkin dynaaminen ja potentiaalisesti palautuva tila. Koska parantumista tai elinhäiriöiden korjaantumista nähdään noin 50 % potilaista, joskus jopa muutamien tuntien kuluessa, luotettava ennustearvio voidaan tehdä vasta muutaman päivän aktiivisen hoidon jälkeen.

Erotusdiagnostiikka

Taulukossa 1 on esitetty ALF:n ja ACLF:n keskeisimmät erot erotusdiagnostiikan tueksi. ALF:n ja ACLF:n erottaminen ei ole aina helppoa, mutta se on ratkaisevan tärkeää, jotta voidaan aloittaa oikea hoito ja määrittää asianmukainen hoitopaikka. Lähtökohtaisesti ALF-potilaat kuuluvat HUS Meilahden sairaalan teho-osastolle, koska heidän vointinsa saattaa heikentyä nopeasti, jolloin maksansiirrolle on kiire. ACLF-potilaiden

>>

Erotusdiagnostiikka	ALF	ACLF
Esiintyvyys	Harvinainen	Yleisempi
- Krooninen maksasairaus - Maksa - Perna - Portapaine - Varikset/kollateraalit - Askites - Spiderit - Lihasatrofia	- Puuttuu - Normaali, pienenee tilan edetessä - Normaali - Normaali (Ei) - Ei (alussa) - Ei - Ei	- Kyllä - Kyhmyinen, vasen lohko korostunut - Suurentunut - Koholla - Usein - Usein - Usein - Usein
Aiheuttava tekijä	DILI, virus, AIH	Infektio, alkoholi, GI-vuoto, HCC
Klininen kuva	ALI, HE	Sokki, MOF
Tajunta	Korkea ICP; CRRT, jos HE	Laktuloosi; rifaksimiini, jos HE; CRRT?
Verikokeet	ALAT 100-10 000, INR > 1,5	ALAT 10-500, korkea Bil, koagulopatia
Munuaiset	AKI	HRS-AKI
Histologia	Nekroosi	Kirroosi
Maksansiirto	Hätähakumahdollisuus	Harvoin kiireellinen siirto

DILI, *drug-induced liver injury*, lääkkeiden aiheuttama maksavaurio; AIH, autoimmuuni hepatiitti; GI-vuoto, ruoansulatuskanavan verenvuoto; HCC, hepatosellulaarinen karsinoma; ALI, akuutti maksan vaurio (*injury*); HE, hepaattinen enkefalopatia; MOF, monielinvaurio; ICP, kallonsisäinen paine; CRRT, jatkuva munuaishoito; AKI, akuutti munuaisten vajaatoiminta; HRS-AKI, hepatorenaalinen syndrooma, akuutti

Taulukko 1. ALF:n ja ACLF:n erotusdiagnostiikka. Suomennettu Shingina ym. (2005) taulukosta (2).

alkuhoito voidaan yleensä toteuttaa oman paikkakunnan teho-osastolla tai -valvonnassa, mutta tarvittaessa elinsiirtokirurgin konsultaation perusteella arvioidaan sairaalasiirron tarve.

ALF

Yleisimmät ALF:n aiheuttajat on esitetty taulukossa 2. Noin 20–40 %:ssa tapauksista syy jää kuitenkin tuntemattomaksi (3, 4, 5). Etiologian nopea selvittäminen on tärkeää, jotta mahdollinen kohdennettu hoito voidaan aloittaa mahdollisimman pian (taulukko 2). Etiologian arvioimiseksi ensiarvoisen tärkeää on perusteellinen anamneesi, joka sisältää muun muassa edeltävän kuuden kuukauden aikana käytetyt resepti- ja käsikauppalääkkeet, päihteiden käytön, matkustushistorian ja mahdolliset epäilyt sienten syömisestä. Laajat laboratoriokokeet auttavat tunnistamaan oikean etiologian, ja kuvantamistutkimukset (ultraääni, tietokonetomografia tai magneettikuvaus) auttavat poissulkemaan kroonisen maksasairauden sekä esimerkiksi verisuonitukokset ja mahdolliset syöpäpesäkkeet.

Ennuste

ALF-potilaiden yleisin kuolinsyy on monielinvaurio ja sepsis. Hoitotulosten parantuessa aivo-herniaatioiden osuus kuolinsyynä on vähentynyt (3, 5). Tuoreessa tutkimuksessa hätämaksansiirtolistalla olleista ALF-potilaista 28 %:lla kuolema johtui aivoödeemasta ja lopuilla monielinvauriosta (4). Konservatiivisen hoidon kehityksen myötä myös eloonjäämisennusteet ovat parantuneet viimeisten vuosikymmenten aikana. Maksalla on hyvä regeneraatiokyky, mutta joissakin tapauksissa maksansiirto on välttämätön.

Hoito

ALF-potilaat kuuluvat tehohoitoon ja heille tulee aloittaa mahdollisimman nopeasti sekä etiologian mukaiset kohdennetut hoidot (taulukko 2) että kokonaisvaltainen yleinen tehohoito. Tauti voi edetä nopeasti, joten elinsiirtoyksikköä ja Meilahden teho-osastoa tulee konsultoida viivyttämättä (taulukko 3).

Kohdennetuista hoidoista N-asetyylikysteiini (NAC) tulee parasetamolimyrkytystä epäiltäessä aloittaa heti. On huomioitava NAC:n uusi annos-

Etiologia	Tutkimus	Kohdennettu hoito
Parasetamoli	S-Paras	NAC; lääkeliili, jos < 12 tuntia
DILI	Eosinofilia?	Lopeta epäilty lääkitys, NAC, joskus steroidi
Virukset (hepatiitti A/B/E, HSV, VZV, CMV, EBV)	Virusnäytteet	Viruslääkkeet HSV: asikloviiri 10 mg/kg x3, HBV: tenofoviiri tai entekaviiri
Amatoksiinimyrkytys	Anamneesi	Silibiniini (vaihtoehto G-penisilliini), NAC, lääkehiili (enterohepaattinen kierto)
Autoimmuunihepatiitti (AIH)	P-IgG, S-LKMAb, S-SiliAb, S-ANAAb	Steroidihoidon harkinta
Raskauteen liittyvä (HELLP, AFLP)	Trombosyyttitaso, ultraääni, histologia	Synnytys
Wilsonin tauti	S-Kerulo, dU-Cu, S-Cu, S-CuREC	Plasmafereesi/MARS, maksansiirto
Budd-Chiari	Ultraääni, tietokonetomografia	Antikoagulaatio; trombolyysi, TIPS
Maligniteetit, esim. lymfooma/leukemia, rintasyövän tai paksusuolisyövän metastaasit	Lymfadenopatia Tietokonetomografia	Onkologinen hoito, jos tila sallii

S-paras, parasetamolipitoisuus seerumista; NAC, N-asetyylikysteiini; DILI, *drug induced liver injury*, lääkkeiden aiheuttama maksavaurio; HSV, herpes simplex -virus; VZV, varicella zoster -virus; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barrin virus; P-IgG, immunoglobuliini G plasmasta; S-LKMAb, maksa- ja munuaismikrosomivasta-aineet; S-SiliAb, sileälihasvasta-aineet; S-ANAAb, tumavasta-aineet; HELPP, *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*, hemolyyysi, suurentuneet maksa-arvot ja trombosytopenia; AFLP, *acute fatty liver of pregnancy*, akuutti raskauden rasvamaksa; S-kerulo, keruloplasmiini seerumista; dU-Cu, kupari vuorokausivirtsasta; S-Cu, kupari seerumista; S-CuREC, kuparinsitoutuminen, REC-tutkimus; MARS, *Molecular Absorbent Recirculating System*, albumiinidialyysi; TIPS, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*, transjugulaarinen intrahepaattinen portosysteeminen suntti

Taulukko 2. ALF:n etiologia, etiologian mukaiset tutkimukset ja kohdennettu hoito.

suositus massiivisissa parasetamoliyliannoksissa (kerta-annos on vähintään 30 g tai vähintään 400 mg/kg), jolloin alkuboluksen jälkeen jatkoinfusion annos tuplataan ainakin vuorokaudeksi. NAC:n on havaittu olevan hyödyllinen myös muissa kuin parasetamolimyrkytyksissä. Satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa NAC paransi eloonjäämistä ilman maksansiirtoa muuhun kuin parasetamoliin liittyvillä varhaisen vaiheen ALF-potilailla, mutta ei tuonut merkittävää hyötyä gradus 3–4 HE-potilaille (6). Suositus on aloittaa NAC heti, jos potilas tulee sairaalaan akuutin maksavaurion takia ja syy on epäselvä tai epäillään lääkevauriota (5).

ALF-potilailla tulee muistaa, että enkefalopatian vaikeusaste korreloi aivoödeeman ilmaantumiseen: HE gradus 1–2:ssa aivoödeema on harvinaista, mutta HE gradus 3–4:ssa aivoödeema yleistyy. NH_4^+ -pitoisuudella > 150–200 $\mu\text{mol/l}$ on vahva yhteys aivoödeemaan ja koholla olevaan aivopaineeseen (7). Samanlaista yhteyttä ei ole ACLF-potilaiden NH_4^+ -pitoisuudella ja aivoödeemalla. Ennen potilaan sairaalasiirtoa HUS:iin on harkittava intubaatiota tai varauduttava siihen

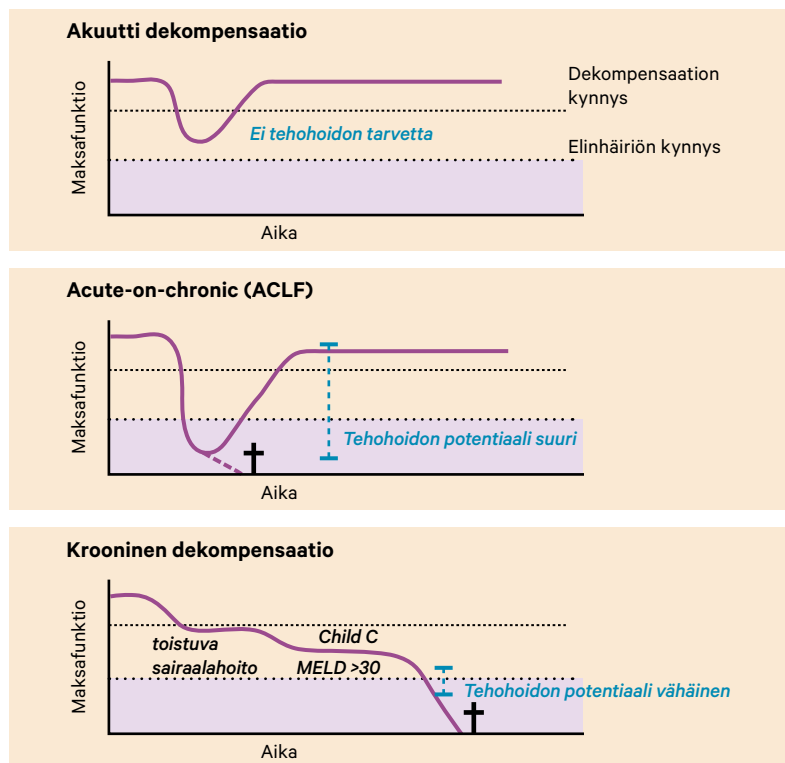
matkan aikana, koska tajunnantason heikentyminen voi tapahtua nopeasti. On myös varmistettava kunnan suoni yhteydet ennen siirtoa, sillä potilaan hemodynamiikka ja hyytymisstatus voivat romahtaa maksan vajaatoiminnan edetessä. Mahdollisuuksien mukaan tulee laittaa dialyysikatetri oikealle kaulalle, jotta HUS:ssa voidaan tarvittaessa nopeasti aloittaa dialyysi/MARS-hoito (Molecular Absorbent Recirculating System).

Elinsiirtoyksikköä tai Meilahden teho-osastoa tulee konsultoida, kun potilaalla on akuutti maksavaurio tai akuutti maksan vajaatoiminta ja yksi seuraavista:

- Hyytymistekijöiden lasku, P-TT < 30 % (INR > 1,8)
- Kolestaasin lisääntyminen, P-Bil > 250 $\mu\text{mol/l}$
- Akuutti munuaisvaurio, P-Krea > 150 $\mu\text{mol/l}$ ja nousee
- Enkefalopatia (myös lievä)
- Hypoglykemia-ataipumus
- P-Laktaat koholla eikä reagoi nesteytykselle
- Maksan koko pienenee (TT-kuvissa < 1 000 ml)
- Portavirtaus < 700 ml/min

Taulukko 3. ALF-potilaan päivystyksellisen konsultaation aiheet.

>>



Kuva 1. Akuutin ja kroonisen dekompenzaation sekä acute-on-chronic maksan vajaatoiminnan käsitteelliset erot, tavallisimmat laukaisevat tekijät sekä elinhäiriöiden määritelmät CLIF-SOFA-kriteeristön mukaan.

Tavallisimmat laukaisevat tekijät:

- Bakteeri-infektio
- Runsas alkoholinkäyttö
- Suolistovuoto
- Lääkkeen laukaisema enkefalopatia
- Albumiinkorvauksen laiminlyönti askitestyhjennyksessä
- TIPS
- Lääkemaksavaurio
- Virushepatiitti

Elinhäiriön määritelmä (CLIF-SOFA):

Maksa	Bilirubiini > 200 umol/l
Munuaiset	Kreatiniini > 180 umol/l
CNS	Gr 3-4 HE
Hyytyminen	INR ≥ 2,5
Verenkierto	Vasopressorin tarve
Hengitys	PaO ₂ /FiO ₂ < 200 mmHg

HUS:ssa MARS on ollut käytössä yli 20 vuotta. Vaikka MARS-hoito ei välttämättä tuo tutkimuksien mukaan eloonjäämishyötyä, on sillä kokemuksemme mukaan huomattava potilaan tilaa stabiloiva vaikutus, ja maksansiirtoa odottaessa tämä voi olla ratkaisevaa selviytymisen kannalta (8,9,10). Viime vuosina HUS:ssa MARS-hoitoa on saanut vuosittain noin 5–12 potilasta joko ALF:n tai ACLF:n takia.

ACLF osana maksakirroosispektriä

Kompensoitu kirroosi on usein vähäoireinen tai oireeton tila. Maksabiopsia on aiemmin ollut vakiintunut menetelmä kirroosin diagnosoinnissa, mutta nykyään diagnoosiin päästään usein kliinisten, biokemiallisten ja radiologisten löydösten yhdistelmänä. Lisäksi voidaan tarvita elastografi-aa. Elossaoloennusteen mediaani kompensoidussa kirroosissa on 10–15 vuotta, mutta ennuste vaihtelee maksan biokemiallisen toiminnan (Bil, P-TT/INR, Alb) ja portahypertension asteen mukaan.

Dekompensoitu kirroosi ilmenee kliinisesti askiteksen, ikteruksen, hepaattisen enkefalopatian ja/tai portahypertensioon liittyvän suoliston verenvuodon kehittymisenä merkiten käännekohtaa ennusteessa. Dekompenzaation alkami-

nen voi tapahtua hitaasti (krooninen) tai nopeasti muutamien tuntien tai viikkojen kuluessa (akuutti). Krooninen stabiili dekompenzaatio tarkoittaa tavallisimmin jatkuvaa askitesongelmaa tai jatkuvaa tai ajoittaista läikehoitoon reagoimatonta hepaattista enkefalopatiaa tai kroonista keltaisuutta.

Kun akuutti dekompenzaatio johtaa muihin elinhäiriöihin, puhutaan ACLF:stä. Akuutin dekompenzaation ja ACLF:n tavallisimmat laukaisevat tekijät on esitetty kuvassa 1.

ACLF:n patofysiologiassa keskeisessä asemassa on maksasolunekroosin tai -apoptoosin, suoliston dysbioosin ja bakteeritranslokaation sekä tulehdusprosessien aiheuttama systeeminen inflammatio, joka johtaa immunopareesiin ja infektiotilanteeseen (11). Immunoaktivaation yhdessä mitokondriodysfunktion ja hypoperfuusion kanssa ajatellaan laukaisevan ACLF:n elinhäiriöt (11).

ACLF:n kliiniseksi määritelmäksi on ehdotettu yli 13 erilaista kriteeristöä, mutta ns. EASL-CLIF-konsortion kriteeristö näyttää toimivan parhaiten (kuva 1) (12). Tavanomaisilla maksan vajaatoiminnan mittareilla, kuten MELD- tai Child Pugh-pisteillä, ei ole roolia ACLF:n nykyisessä määritelmässä eikä sen alkuvaiheen ennustearviossa (12,13).

Milloin tehohoitoon?

Kirroosipotilaan tehohoidon tarpeen arviointi tulee tehdä huolellisesti ja oikeudenmukaisesti. Hoitoon pääsy ei edellytä maksansiirtopäätöstä tai lupausta maksansiirrosta. Tehohoidon indikaatiot ja kontraindikaatiot ACLF:ssä ovat vastaavat kuin muissa sairauksissa (taulukko 4).

ACLF-potilaan tehohoito	
Indikaatiot:	
- Elinhäiriöiden tukihoidon tarve (vasopressorit, mekaaninen ventilaatio, munuaisten korvaushoito) - Massiivinen verenvuoto - Gradus 3–4 hepaattinen enkefalopatia - Septinen sokki	
Kontraindikaatiot:	
- Erittäin huonoennusteinen pitkäaikaissairaus - Fysiologisesti tai biologisesti iäkäs potilas - Vaikea keuhko- tai sydänsairaus tai neurologinen sairaus ja ACLF-3 - Huonoennusteinen maligniteetti - Vaikea hauraus ja huono toimintakyky pitkään ennen ACLF:n alkua	

Taulukko 4. ACLF-potilaan tehohoidon indikaatiot ja kontraindikaatiot.

Kattava anamneesi potilaan aiemmasta toimintakyvystä ja psykososiaalisesta tilanteesta on välttämätön jatkohoitopäätösten teossa, kuten maksansiirtokelpoisuuden arvioinnissa. Enkefalopatia tai sedaation tarve voi myöhemmin vaikeuttaa tietojen keräämistä.

Kroonisessa dekompenaatiossa, jossa maksafunktio on ollut huono jo useamman kuukauden tai vuoden ajan, ja toimintakyky sekä hauraus ovat kehittyneet hitaasti, kuntoutumiskapasiteetti kriittisestä sairaudesta toipumiseen ilman maksansiirtoa on vähäinen. Tässä tilanteessa tehohoitoa voidaan pitää perusteltuna lähinnä, jos potilas on jo hyväksytty maksansiirtolistalle tai hyvin lähellä sitä. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole olemassa selkeitä objektiivisia kriteerejä, joilla voitaisiin jo alkuvaiheessa todeta, että maksantaustasairaus ennen ajankohtaista pahenemista on ollut niin vaikea, ettei tehohoitokokeilusta olisi enää hyötyä. Siksi päätös tehohoitokokeilusta tai siitä pidättäytymisestä nojautuu kliiniseen tapauskohtaiseen arvioon. Viitteellinen ehdotuksemme on, että jos potilaalla on ollut jo useamman kuukauden ajan ennen tehohoitotarpeen ilmenemistä Child Pugh C-tason kirroosi, MELD-pisteet > 30, refraktääriaskites tai hepatorenaalinen oireyhtymä, on tehohoidon

potentiaali ilman maksansiirron mahdollisuutta useimmissa tapauksissa vähäinen.

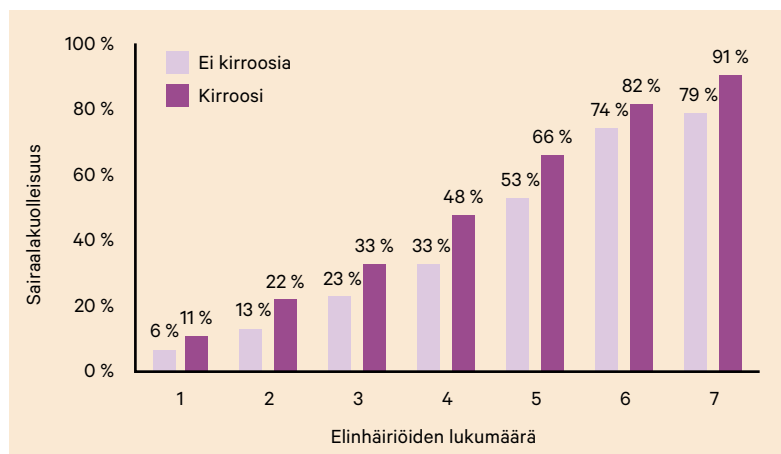
Suomalaisessa tehohoitotutkimuksessa alkoholin riskikäyttö ei assosioitunut kirroosia sairastavien tehohoitotuloksiin tai kahden vuoden eloonjäämiseen (14). Haitallisen alkoholin käytön jatkuminen huolimatta sekä tiedossa olevasta kirroosista että toistuvista sairaalahoitoon johtaneista alkoholin käyttöön liittyvistä ongelmista kuvastaa kuitenkin erittäin vaikeaa ja huonoennusteista päihdepsykiatrasta ongelmaa, joka ei tehohoidolla parane.

Ennustearvio

Kriittisesti sairaiden kirroosipotilaiden tehohoitotoennusteet ovat ajan myötä parantuneet merkittävästi (15,16). Kun vielä 1980-luvulla tehohoitokuolleisuus raportoitiin olevan jopa 100 % (17), nykyään tehohoitokuolleisuus tässä potilasryhmässä on laskenut tasolle 30–40 % (kuva 2) (15,16,18). Yhden vuoden elossaoloennuste ilman maksansiirtoa teho-osastolta ja sairaalasta kotiin selvinneillä kirroosipotilailla oli tuoreessa laajassa hollantilaisessa tutkimuksessa 61 % (18). Parantuneet tulokset johtuvat osittain hoidon kehittymisestä, mutta ennen kaikkea parantuneesta ymmärryksestä ACLF-entiteetistä, ja sen myötä kehittyneestä potilasvalinnasta (12).

Ensimmäisten päivien aikana ACLF:n vaikeusaste voi muuttua nopeasti aktiivisen hoidon seurauksena. Potilaista, joilla on alussa 3–6 elin-
häiriötä, viidenneksen paranee siihen pisteeseen, että heillä on vain 0–1 elin-
häiriötä viikon kuluessa (19).

Yli 80 % potilaista saavuttaa lopullisen ACLF-asteensa viikon sisällä ACLF-diagnoosista (19). Siksi luotettava ennustearvio pystytään >>



Kuva 2. Sairaalkuolleisuus laajassa ei-elektiivisessä tehohoitotutkimuksessa (n = 776 873; kirroosia sairastavia n = 17 044) maksakirroosin ja elin-
häiriöiden lukumäärän mukaan (16).

Komplikaatio	Hoito
Askites	spironolaktoni +/- furosemiidi, askitestyhjennys (max. 10 l/vrk) ja albumiini korvaus; muista askitesnäytteet!
Spontaani bakteeriperitoniitti	antibiootti
Variksvuoto	antibiootti, oktreotidi tai terlipressiini, ligatuurat, tarvittaessa TIPS
Hepaattinen enkefalopatia	laktuloosi, rifaksimiini, (L-ornitiini-L-aspartaatti)
Hepatorenaalinen oireyhtymä	terlipressiini-infuusio ja albumiini, vaihtoehtona noradrenaliini; harkinnan mukaan munuaisten korvaushoito

Taulukko 5. ACLF-potilaan kirroosin komplikaatioiden hoito.

tekemään vasta muutaman päivän aktiivisen hoidon jälkeen (12). ACLF-kokonaaisuutta var-
ten kehitetty CLIF-C-pisteytys antaa tarkem-
man ennustearvion kuin pelkästään elin-
häiriöiden lukumäärään perustuva karkeampi arvio.
Alkuvaiheen elin-
häiriöiden lukumäärä ei vai-
kuta sairaalahoidon jälkeiseen yhden vuoden
maksansiirtovapaaseen elossaoloennusteeseen,
ja alkuvaiheesta selvinneillä poti-
lailla, joilla tulovaiheessa oli
3–6 elin-
häiriötä, yhden vuoden
eloonjäämisennusteeksi on ra-
portoitu 53 % (18).

Euroopan maksajärjestön
(EASL) hoitosuosituksen mu-
kaan, jos 3–7 päivän täyden teho-
hoidon jälkeen potilaalla on nel-
jä tai useampia elin-
häiriötä tai
CLIF-C-pisteitä on yli 70 eikä
mahdollisuutta maksansiirtoon
ole, tulee harkita tehohoidon lopettamista ennus-
teettomana (12,20). Kun tehohoidon jatkaminen
todetaan hyödyttömäksi, on järjestettävä asian-
mukainen palliatiivinen hoito.

Tehohoidon sisältö

ACLF:n hoidosta on viime aikoina julkaistu
useita kansainvälisiä hoitosuosituksia (12, 21–23).
Hoidon kulmakivet ovat tilaa laukaisevien teki-
jien ja kirroosin komplikaatioiden hoito sekä
yleinen tehohoito tilanteen vakauttamiseksi.

Yleisimmät laukaisevat tekijät ovat listattu
kuvassa 1. Laukaisevien tekijöiden ja kirroosin
komplikaatioiden hoidossa on päällekkäisyyttä
(taulukko 5), ja niistä on kirjoitettu perusteel-
isesti esimerkiksi Tehohoito-oppaassa. Elin-
häiriöiden tukihoito toteutetaan yleisten teho-
hoitoperiaatteiden mukaisesti (12,24,25).

ACLF-potilaat ovat alttiita hengitysvajauk-
selle, jonka taustalla voivat olla nestekertymät,

hepatopulmonaarinen oireyhtymä (HPS), porto-
pulmonaarinen hypertensio (PPH) sekä mah-
dollinen kehittyvä ARDS. Mikäli intubaatio
on tarpeen, ventilaatiossa tulee välttää korkeita
PEEP-arvoja, koska ACLF-potilaat ovat herkkiä
hemodynaamisille muutoksille.

ACLF johtaa usein hyperdynaamiseen tilaan,
jossa perifeerinen vasodilataatio ja matala systee-
minen verisuonivastus (SVR)
aiheuttavat vaikeaa hypotensio-
ta. Nesteytyksessä ensisijaisena
valmisteena käytetään kristal-
loideja, mutta myös albumiini
on muistettava kirroosipotilailla.
Vasopressoreista noradrenaliini on ensisijainen valinta
verenpainetason ylläpitämiseksi.
Toissijaisena, ja erityisesti jos
potilaalla on hepatorenaalinen
oireyhtymä (HRS-AKI), voi-
daan käyttää terlipressiini-infusiota.

Akuuttia munuaisvauriota (AKI) esiintyy
jopa 50 %:lla ACLF-potilaista, mutta HRS-
AKI noin 20 %:lla (26). HRS-AKI on vahva
huonon ennusteen indikaattori sekä lyhyellä
että pidemmällä aikavälillä, mutta sen erotta-
minen ns. tavallisesta AKI:sta akuuttivaiheessa
on vaikeaa. Munuaiskorvaushoidon aloituksen
päättökseen tekoprosessissa tulisi ottaa huomioon
maksansiirron mahdollisuus: jos maksansiirtoa
ei voida toteuttaa, on tärkeää käydä keskustelu
potilaan kanssa hoidon tavoitteista ja pitkän aika-
välin ennusteesta.

Erityistä huomiota tulee kiinnittää infektioiden
ehkäisyyn ja varhaiseen toteamiseen. Sepsis
on keskeinen ACLF:n laukaisija, ja sitä on aktiivi-
sesti etsittävä ja suljettava pois heti potilaan tilan
heikkenemisen alkuvaiheessa. Yleisimmät infek-
tiot ovat spontaani bakteeriperitoniitti (SBP),
virtsatietulehdus, iho- ja pehmytkudosinfektiot

**Kriittisesti sairaiden
kirroosipotilaiden
tehohoitoennusteet
ovat ajan myötä
parantuneet
merkittävästi.**

sekä hengitystieinfektiot. Infektioiden taudin-kuva voi olla tavallisesta poikkeava, ja ne voivat ilmetä maksan akuuttina dekompenaationa tai munuaistoiminnan huononemisena.

Ravitsemuksessa huomioidaan kirroosiin liittyvä kiihtynyt katabolia, ja pyritään varhaiseen enteraaliseen ravitsemukseen. Vajaaravitsemuksesta kärsivälle tavoite on 35–40 kcal/kg/vrk ja proteiinin osalta 1,5 g/kg/vrk. Pyritään hyvään verensokeritasapainoon (verensokeri 6–10 mmol/l). Protonipumpun estäjien rutiinikäyttöä ei suositella.

Kirroosiin liittyvässä hemos- taasin uudenlaisessa tasapainos- sa viskoelastiset hyttymistestit (ROTEM) saattavat toimia paremmin kuin yksittäiset hyttymistekijätasot koagulaatio- hoidon ohjaamisessa. Veren- vuoto kriittisesti sairailta kirroosipotilailla johtuu pääasiassa portahypertensiosta, ja spontaanit veren- vuodot ovat harvinaisia. Profylaktista hyttymis- tekijäkorvausta ei suositella.

Lääkkeistä pyritään välttämään pitkävai- kutteisia bentsodiatsepiineja (niiden ja opioidien vaikutus pitenee maksan vajaatoiminnassa) sekä maksa- ja munuaistoksia lääkkeitä. Aliravitui- le ja alkoholin suurkuluttajille on muistettava tiamiinikorvaus ja K-vitamiinipuutoksen korjaus. Terlipressiiniä suositellaan nykyään hepatorenaa- lisen oireyhtymän hoidossa jatkuvana infuusiona bolusten sijasta, koska näin saadaan tasaisempi vaikutus ja vähemmän sivuvaikutuksia.

Tehohoitoa vaativassa maksakirroosissa moni- keskustutkimus ei osoittanut MARS-hoidosta selvää eloonjäämishyötyä (27). Tämä tutkimus tehtiin kuitenkin ennen nykyistä ymmärrys- tä ACLF-entiteetistä. Tutkimustulosten uu- delleenarviointi, jossa on huomioitu nykyinen

ACLF-määritelmä ja -luokitus, viittaa siihen, että MARS-hoito saattaa sittenkin parantaa 10 ja 30 päivän eloonjäämistä ACLF-luokissa 2–3, kun sitä annetaan intensiivisenä hoitona (> 4 hoito- kertaa) (28, 29). Suomessa MARS-hoitoa käy- tetään ACLF:ssä lähinnä potilaan stabiloimiseen siltahoitona maksansiirtoon.

Maksansiirto

Maksansiirto ALF:n hoitona on vakiintunut maailmanlaajuisesti ja Suomessa. Meillä kymmen- vuotiseloönjäämisennuste mak- sansiirron jälkeen ALF:ssa on 73 %. Maksansiirtotulosten kannalta ratkaisevaa on, että ALF-potilas lähetetään elin- siirtoyksikköön riittävän ajoissa.

Jos arvioidaan, että ALF-potilas tulee menehtymään muutaman päivän kuluessa ilman maksansiirtoa, voidaan potilas asettaa yhteispohjoismaiseen hätähakuun. Tämä paran- taa merkittävästi mahdollisuuksia löytää sopiva maksasiirre ajoissa.

Toisin kuin ALF:ssä, maksansiirtokriteerit ACLF:ssä ovat vasta muotoutumassa kansainväli- sesti, ja niihin liittyy merkittäviä haasteita. Kroo- nista maksasairautta sairastavat potilaat käyvät tavallisesti läpi laajat esiselvitykset ennen maksan- siirtopäätöstä, mutta kriittisesti sairaan ACLF- potilaan kohdalla tällaisen arvioinnin toteuttami- nen on vaikeaa. Kuntoutumiskapasiteetti siirron jälkeen on epävarma, ja taustalla olevaan krooni- seen maksasairauteen liittyvä hauraus ja lihaskato sekä usein korkea ikä ja liitännäissairaudet vaikeut- tavat tämän kapasiteetin arviointia. Eurooppalai- sissa keskuksissa, joissa ACLF-potilaille on tehty maksansiirtoja, potilaat ovat useimmiten olleet jo siirtolistalla ennen ACLF:n puhkeamista (30).

>>

ALF voi edetä nopeasti – varhainen elinsiirtoyksikön konsultaatio on tärkeää.

ACLF liittyy usein alkoholiperäiseen maksa-sairauteen. Luotettava päihdearvio on kriittisessä tilassa haastava, sillä potilaalta puuttuu tavallisesti aiempi näyttö päihdeettömyydestä. Tehohoitotilanteessa retkahdusriskin sekä päihdeettömyyden ylläpitämiskyvyn arviointi joudutaan siten tyypillisesti perustamaan puutteellisiin päihdepsykiatriin ja psykososiaalisiin tietoihin.

ACLF etenee usein nopeasti, ja onnistuneen maksansiirron aikaikkuna on lyhyt. Siirtoon ei tule ryhtyä, mikäli tila on edennyt liian pitkälle, mutta selkeitä kriteereitä hoidosta pidättäytymiseen ei ole vielä määritelty. Jotta siirto olisi mahdollinen ajallaan, ACLF-potilaita joudutaan käytännössä priorisoimaan stabiilien potilaiden edelle, vaikka siirron jälkeiset komplikaatorit ovat ACLF:ssä suuremmat. Priorisoinnin tulee perustua kunkin maan siirteiden saatavuuteen ja odotuslistan tilanteeseen. Pohjoismainen hätä-haku ei koske ACLF-potilaita.

Vastikään julkaistussa prospektiivisessä brittitutkimuksessa otettiin vuosina 2021–2023 käyttöön kansallinen maksansiirron priorisointiohjelma ACLF-potilaille, joilla arvioitiin olevan yli 50 %:n kuolleisuus yhden kuukauden sisällä (31). Ohjelmaan rekisteröitiin 52 potilasta, joista 62 % oli siirtolistalla jo ennen ACLF:n kehittymistä. Rekisteröintihetkellä respiraattorihoitoa tarvitsi 62 %, vasopressoreita 85 % ja dialyysihoitoa 89 %. Maksansiirtoon pääsi lopulta 42 potilasta (81 %), ja siirron mediaani oli kaksi päivää rekisteröin-

nistä (vaihteluväli 2–5 päivää). Kaikki kymmenen ilman siirtoa jäänyttä potilasta menehtyivät monielinvaurioon: mediaaniaika kuolemaan oli seitsemän päivää (4–13 päivää) rekisteröinnistä. Yhden vuoden eloonjäämisosuus maksansiirron jälkeen oli 77 %. Potilaista, jotka kuolivat maksansiirron jälkeen, vain 25 % oli siirtolistalla ennen ACLF:n alkamista, kun taas eloonjääneistä 68 % oli listattu jo ennen ACLF:n puhkeamista. Tutkimuksessa käytetyt sisäänotto- ja poissulkukriteerit on esitetty taulukossa 6.

Ruotsissa on otettu käyttöön molemmat maksansiirtokeskukset yhdistävä ohjelma, jolla pyritään optimoimaan maksasiirteiden jako potilaille, joilla on vaikea ACLF (ACLF-3). Suomessa vastaavaa ohjelmaa tai protokollaa ei toistaiseksi ole käytössä.

HUS Meilahden sairaalan kokemukset vuonna 2023

Vuonna 2023 hoidettiin Meilahden teho-osastolla yhteensä 31 maksan vajaatoimintaa sairastavaa potilasta. Näistä 17 oli ALF-potilaita, joista suurin osa (7/17) oli parasetamoli-intoksikaatioita. Seuraavaksi suurin ryhmä oli muiden lääkkeiden aiheuttama maksavaurio (drug induced liver injury, DILI), joita oli viisi. Muina syinä olivat: HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets, hemolyyysi, suurentuneet maksa-arvot ja trombosytopenia) (1 potilas), Wilsonin tauti (1), herpes simplex -virus (HSV) (1), ja kahdella syy jäi epäselväksi. Neljä ALF-potilasta kuoli hoidosta huolimatta (DILI 2, HSV 1, Wilson 1), ja neljälle siirrettiin uusi maksa. Loput yhdeksän selvisivät ilman maksansiirtoa. ACLF-potilaita oli yhteensä 14, joista kuusi kuoli ja neljä eteni maksansiirtoon.

Lopuksi

ALF on hyväksytty ja vakiintunut maksansiirron indikaatio. ACLF:n suhteen tilanne on muuttunut merkittävästi 10–15 vuoden aikana, koska parantuneen diagnostiikan ja ACLF-luokituksen myötä on opittu tulkitsemaan taudin eri vaiheita ja ennustetta. Samalla on löydetty melko hyvin ne harvat potilaat, jotka hyötyisivät maksansiirrosta.

Suurimmat haasteet ovat löytää oikea hetki maksansiirrolle ja toisaalta alkoholiperäisen ACLF:n indikaatioiden sekä kontraindikaatioiden määrittely. Aiemmin käytetty kuuden kuukauden raittiusjakso ei ennusta juomisen loppu-

ACLF-potilaiden maksansiirron priorisointiohjelma

Sisäänottokriteerit

- Kirroosi ja maksan vajaatoiminta, johon liittyy ikterus ja koagulopatia
- Vakava, tehohoitoa vaativa elinhäiriö
- Arvioitu 28 päivän eloonjäämistodennäköisyys < 50 %, yleensä ACLF-3

Poissulkukriteerit

- Ikä > 60 vuotta
- Samanaikainen perussairaus tai alkoholin käyttö, joka estäisi maksansiirron ei-kiireellisessä tilanteessa
- Aiempi maksansiirto
- Aktiivinen bakteeri- tai sienisepsis
- CMV-viremia
- Vaikea peruuttamaton aivovaurio
- Huoneneva vaikea monielinvaurio
- ECMOn käyttö
- Hauraus ja todennäköinen kyvyttömyys kuntoutua
- Aktiivinen maligniteetti
- Vaikea akuutti haimataulehdus tai suolistoischemia

Taulukko 6. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit Yhdistyneiden Kuningaskuntien ACLF-potilaiden maksansiirron priorisointiohjelmassa (31).

mista tai jatkumista siirron jälkeen, mutta antaa klinikoille aikaa arvioida, paraneeko potilaan maksa alkoholin poisjättämisen myötä. Jatkossa ACLF:ssä on etsittävä uusia muuttujia, jotka ennustavat paremmin alkoholin käytön loppumista siirron jälkeen ja hoitoon sitoutumista. Tällaisia ovat esimerkiksi riittävä psykososiaalinen tuki, alkoholin käytön myöntäminen, käyttöön liittyvien oheisilmiöiden (väkivalta, viranomaiset) puuttuminen, päihdelääkärin ja psykiatrin arviot siirtokelpoisuudesta ja hoitomyöntyvyydestä sekä raittiina pysymisestä siirron jälkeen. Myös perheen ja lähiomaisten tuki on välttämätöntä siirron onnistumiselle.

Maksapotilaan tehohoidon kehittyminen on ollut nopeaa viimeiset vuodet juuri ACLF-konsortion alkuperäisen tutkimuksen (19) seurauksena. Myös tieto maksasairauksien patofysiologiasta on lisääntynyt. Kaiken tämän myötä uudet hoitomuodot ovat lisääntyneet niin, että potilaat saadaan pidettyä elossa riittävän kauan, jotta mahdollista maksansiirtoa ehditään harkita. Lisäksi merkittävä osa potilaista voi parantua konservatiivisella hoidolla, jolloin mahdollista siirtoa voidaan harkita rauhassa.

Maksapotilaita kannattaa hoitaa aluksi mahdollisimman tehokkaasti, riippumatta taudin luokituksesta (ALF, ACLF, maksan dekompen-saatio tai muu) ja etiologiasta. Ennuste näyttäyty nopeasti, muutamassa vuorokaudessa, jolloin on helppo tehdä päätös varsinaisesta hoidosta tai hoidosta luopumisesta lääketieteellisin perustein. ■

Viitteet

- Eldere A, Pirani T. Liver intensive care for the general intensivist. *Anaesthesia* 2023;78:884–901.
- Shingina A, Mukhtar N, Wakim-Fleming J, ym. Acute liver failure guidelines (Official Recommendations of the American College of Gastroenterology). *Am J Gastroenterol* 2023;118:1128–53.
- Aziz R, Price J, Agarwal B. Management of acute liver failure in intensive care. *BJA Education* 2021;21(3):110–116.
- Fernández J, Bassegoda O. Acute liver failure: A practical update. *JHEP Reports*, 2024. vol. 6 j 101131.
- EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66:1047–1081.
- Lee W, Hynan L. Intravenous N-Acetylcysteine Improves Transplant-Free Survival in Early-Stage Non-Acetaminophen Acute Liver Failure. *Gastroenterology* 2009;137:856–864.
- Bernal W, Hall C, Karvellas C. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure. *Hepatology* 2007;46(6):1844–52.
- Saliba F, Banares R, Larsen FS, ym. Artificial liver support in patients with liver failure: a modified DELPHI consensus of international experts. *Intensive Care Med* 2022;48:1352–1367.
- MacDonald A, Subramanian R, Olson J, ym. Use of the Molecular Adsorbent Recirculating System in Acute Liver Failure: Results of a Multicenter Propensity Score-Matched Study. *Crit Care Med* 2022;50(2):286–295.
- Kantola T, Koivusalo A. 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(9):857–66.
- Arroyo V, Moreau R, Jalan R. Acute-on-Chronic Liver Failure. *N Engl J Med* 2020;382(22):2137–45.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2023;79(2):461–91.
- Jalan R, Saliba F, Pavesi M, ym. CANONIC study investigators of the EASL-CLIF Consortium. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2014;61(5):1038–47.
- Hietanen S, Herajärvi J, Lehtonen A, ym. Treatment profile and long-term outcome of intensive care unit-admitted patients with liver cirrhosis or other liver disease in relation to alcohol consumption. *Scand J Gastroenterol* 2021;56(2):180–7.
- McPhail MJW, Parrott F, Wendon JA, ym. Incidence and Outcomes for Patients With Cirrhosis Admitted to the United Kingdom Critical Care Units. *Crit Care Med* 2018;46(5):705–12.
- Majumdar A, Bailey M, Kemp WM, ym. Declining mortality in critically ill patients with cirrhosis in Australia and New Zealand between 2000 and 2015. *J Hepatol* 2017;67(6):1185–93.
- Moreau R, Hadengue A, Soupison T, ym. Septic shock in patients with cirrhosis: hemodynamic and metabolic characteristics and intensive care unit outcome. *Crit Care Med* 1992;20(6):746–50.
- de Haan J, Termorshuizen F, de Keizer N, ym. One-year transplant-free survival following hospital discharge after ICU admission for ACLF in the Netherlands. *J Hepatol* 2024;S0168-8278(24)00155-7.
- Gustot T, Fernandez J, Garcia E, ym. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62(1):243–52.
- Engelmann C, Thomsen KL, Zakeri N, ym. Validation of CLIF-C ACLF score to define a threshold for futility of intensive care support for patients with acute-on-chronic liver failure. *Crit Care* 2018;22(1):254.
- Bajaj JS, O’Leary JG, Lai JC, ym. Acute-on-Chronic Liver Failure Clinical Guidelines. *Am J Gastroenterol* 2022;117(2):225–52.
- Nanchal R, Subramanian R, Karvellas C, ym. Guidelines for the Management of Adult Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure in the ICU: Cardiovascular, Endocrine, Hematologic, Pulmonary, and Renal Considerations. *Crit Care Med* 2020;48(3):e173–91.
- Nanchal R, Subramanian R, Alhazzani W, ym. Guidelines for the Management of Adult Acute and Acute-on-Chronic Liver Failure in the ICU: Neurology, Peri-Transplant Medicine, Infectious Disease, and Gastroenterology Considerations. *Crit Care Med* 2023;51(5):657–76.
- Perricone G, Artzner T, De Martin E, ym. Intensive care management of acute-on-chronic liver failure. *Intensive Care Med* 2023;49(8):903–21.
- Kosuta I, Premkumar M, Reddy KR. Review article: Evaluation and care of the critically ill patient with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2024;59(12):1489–509.
- Kanduri S, Velez J. Kidney dysfunction in the setting of liver failure: core curriculum 2024. *AJKD*. Vol 83, Iss 3, March 2024.
- Bañares R, Nevens F, Larsen FS, ym. RELIEF study group. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: the RELIEF trial. *Hepatology* 2013;57(3):1153–62.
- Bañares R, Ibáñez-Samaniego L, Torner JM, ym. Meta-analysis of individual patient data of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: focus on treatment intensity. *Therap Adv Gastroenterol* 2019;12:1756284819879565.
- Gerth HU, Pohlen M, Thölking G, ym. Molecular Adsorbent Recirculating System Can Reduce Short-Term Mortality Among Patients With Acute-on-Chronic Liver Failure-A Retrospective Analysis. *Crit Care Med* 2017;45(10):1616–24.
- Artru F, Trovato F, Morrison M, ym. Liver transplantation for acute-on-chronic liver failure. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024;9(6):564–76.
- Bernal W, Taylor R, Rowe I, ym. Liver transplantation for critically ill patients with acute on chronic liver failure: a prospective national programme of waitlist prioritisation. *Lancet* 2024;46:101067.