

MARS-hoito Suomessa

A Critical Evaluation of the MARS Treatment in Finland

Taru Kantola

Helsingin Yliopisto 5.2.2010

Vastaväittäjänä professori Leena Lindgren, Tampereen yliopisto

Maailmalla on käytössä monenlaisia maksan vajaatoiminnan tukihoidotaitteita, joista osa on vasta kokeellisessa käytössä. 1990-luvulla kehitettiin MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System) -albumiinidialyysi, jota käytetään maksan vaajatoimintapotilaiden hoidossa^{1,2}. MARS-hoito otettiin Suomessa käyttöön vuonna 2001 Helsingin Kirurgisessa sairaalassa. Ensimmäinen suomalainen väitöskirja MARS-hoidosta on nyt tarkastettu ja sen tarkoituksena oli vastata kliinisesti olennaisiin kysymyksiin. Keille tätä uutta ja kallista hoitoa tulisi antaa? Onko MARS-hoidolla vaikutusta maksan toiminnan pettäessä potilaiden eloonjäämiseen tai maksansiirtojen tarpeeseen, kun se yhdistetään parhaaseen mahdolliseen tehohoitoon? Lisäksi tutkittiin minkälainen vaikutus MARS-hoidolla on potilaiden elämänlaatuun, ja onko tämä uusi kallis hoito kustannusvaikuttavaa.

Maksan tukihoidot – miksi niitä tarvitaan?

Kun potilaan oma maksa lakkaa toimimasta, potilaan eloonjäämisennuste ja maksansiirron tarve riippuu pitkälti siitä, mikä tekijä vajaatoiminnan on aiheuttanut³. Mikäli potilaan omalla maksalla ei ole kapasiteettia regeneroitua, maksansiirto on potilaan ainoa mahdollisuus selvitä. Kaikki potilaat eivät kuitenkaan kuulu maksansiirron piiriin ja lisäksi elinsiirrännäisiä ei ole tarjolla kaikille siirtoa odottaville. Kun maksan toiminta pettää äkillisesti ja tarvitaan kiireellinen maksansiirto, sopivan siirrännäisen odotusaika Pohjoismaissa vaihtelee 3–6 vuorokauden välillä⁴. Pitkästä odotusajasta johtuen akuutisti sairastuneita potilaita kuolee edelleen maksansiirtojonossa. Mitä siis tehdä kun potilaan kliininen tila huononee ja konservatiivisen tehohoidon kaikki keinot on käytetty,

maksansiirto ei tule kysymykseen, tai sopivaa siirrännäistä ei ole vielä tarjolla?

Maksan kehonulkoisten tukihoidojen tarkoitus on ylläpitää potilaan elintoimintoja ja osittain korvata oman maksan toimintoja, kunnes joko sopiva siirrännäinen on saatavilla (siltahoito) tai potilaan oma maksa alkaa elpyä ja maksansiirroilta voidaan kokonaan välttyä.

Maksan vajaatoimintapotilaiden hoitoon tarkoitettuja tukihoidotaitteita on kehitetty jo 1950-luvulta lähtien. Ensimmäisissä kokeiluissa potilaan verta perfusoiitiin eläimen tai terveen vapaaehtoisten maksan kautta⁵⁻⁷. Sittenmin maksapotilaiden verta on yritetty ”puhdistaa” suodattamalla sitä erilaisten filttareiden ja adsorbenttien läpi; valitettavasti hemoperfuusiosta, hemodialyysistä tai plasmanvaihdesta ei ole kyetty osoittamaan hyötyä selviytymisen kannalta vaikka hetkellistä paranemista kliinisessä tilassa on havaittu^{8,9}.

Kokeellisissa maksan biologisissa tukihoito-
muodoissa potilaan verta kierrätetään eläviä hepa-
tosyyttejä sisältävien bioreaktoreiden läpi^{10,11}. Bio-
logisten tukihoitojen käytännön ongelmina ovat
kuitenkin tähtitieteellinen hinta, hyvälaatuise-
ten hepatosyyttien vaikea saatavuus sekä eläinpe-
räisten sairauksien ja kasvainsolujen leviämispel-
ko. Myös hepatosyyttitransplantaatiota on kokeil-
tu maailmalla lupaavin tuloksin¹².

Mihin MARS:n vaikutus perustuu?

Maksan vajaatoiminnassa maksa ei kykene nor-
maaliin aineenvaihdunta- tai detoksifikaatiofunk-
tionsa ja elimistöön kertyy monenlaisia myrkyjä
ja toksisia väliaineenvaihduntatuotteita¹³. Monet
näistä kumuloituvista aineista (esim. neurotoksiset
aminohapot, ammoniakki ja bilirubiini) ovat tok-
sisia aivoille sekä muille elimille aiheuttaen mak-
sapotilaan tyypilliset oireet kuten hepaattisen en-
kefalopatian, munuaisten vajaatoiminnan, hyper-
dynaamisen verenkierron, heikentyneen vastus-
tuskyvyn infektioille, ja hypoglykemian. Lisäksi
toksiinit aiheuttavat lisävauriota jäljelle jääneisiin
maksasoluihin pahentaen vajaatoiminnan noidan-
kehää. Suuri osa kumuloituvista myrkyistä on al-
bumiiniin sitoutuneena veressä, joten niitä ei voi-
da poistaa konventionaalisen dialyysin keinoin.
MARS-hoito perustuukin sekä vesiliukoisten et-
tä albumiiniin sitoutuneiden, alle 50kD painavien
molekyylien, selektiiviseen poistoon puoliläpäise-
vän albumiinilla kyllästetyn MARS-kalvon läpi^{1,2}.

Miten ja milloin hoitoa käytännössä annetaan?

MARS-hoito on aina äärimmäinen hoitokeino
maksan toiminnan pettäessä kun muut hoidot ei-
vät riitä. MARS-hoidon kesto riippuu maksan va-
jaatoiminnan etiologiasta. Oman kokemuksemme

mukaan kroonisten potilaiden hoidossa jo 8 tun-
nin päivittäiset hoidot ovat riittäviä, kun taas akuu-
tissa maksan vajaatoiminnassa MARS-hoito jat-
kuu yleensä keskeytyksettä, kunnes potilaan oma
maksa elpyy, sopiva maksansiirännäinen löytyy
tai potilaan tehohoidosta luovutaan. Taulukossa 1.
on esitelty tämänhetkiset MARS-indikaatiot Suo-
messä. Hoidon aloituksesta päättää tapauskohtai-
sesti aina maksatehon anestesioologi ja maksansiir-
tokirurgi yhdessä.

Tulokset maailmalla

MARS-hoidon tehoa ei ole pystytty kiistatta osoit-
tamaan potilaiden eloonjäämisen osalta. Riittävän
suurien kliinisten tutkimusten tekeminen on te-
hohoitoisilla maksapotilailla hyvin haastavaa, kos-
ka varsinkin akuutti maksan vajaatoiminta on hy-
vin harvinainen sairaus (insidenssi USA:ssa n. 0,7
potilasta / 100 000 asukasta / vuosi)¹⁴ ja potilaiden
satunnaistaminen ryhmiin ilman mahdollisuutta
rescue-maksasiirtoon ei ole mahdollista eettisis-
tä syistä. Niinpä MARS-hoitoa on tutkittu lähin-
nä maksakirroosipotilailla muutamassa pienes-
sä randomoidussa ja kontrolloidussa tutkimukses-
sa, joiden rajoitteena on ollut lyhyt seuranta-aika
ja valikoitunut potilasaine¹⁵⁻²⁰. Näissä tutkimuk-
sissa 30-päivän selviytyminen on vaihdellut 25 %¹⁷
ja 92 %¹⁶ välillä ja vain neljässä tutkimuksessa
kuudesta on MARS-hoidolla osoitettu selviyty-
mishyöty kontrolliryhmään verrattuna. Isommis-
sa kontrolloimattomissa potilassarjoissa MARS:n
suotuisat vaikutukset surrogaattimarkkereihin ku-
ten enkefalopatiaan, hemodynamiikkaan ja veren
toksiinipitoisuuksiin on toistetuksi osoitettu useis-
sa erilaisissa potilasryhmissä²¹⁻²³.

Tulokset Suomessa

Väitöskirjan tutkimusaineisto koostui Kirurgisessa

Taulukko 1. MARS-hoidon indikaatiot Suomessa

Etiologia	MARS-hoidon aloituskriteerit	Hoito Protokolla	Kontraindikaatiot MARS-hoidolle
Akuutti maksan vajaatoiminta	Kliininen tila ja maksan synteesikyky huononee nopeasti hoidosta huolimatta ja potilas täyttää maksansiirtokriteerit TAI Letaaliannos maksatoksisista aineista, jolle ei ole antidootia (esim. Amanita-sienet)	22h hoito päivittäin kunnes: 1) oma maksa elpyy 2) maksansiirto 3) tehohoidosta luovutaan	- Akuutti verenvuoto
Kroonisen maksasairauden pahenemisvaihe	Kliininen tila ja maksan synteesikyky huononee nopeasti hoidosta huolimatta JA (2 seuraavaa) 1) bilirubiini >400µmol/l 2) hepatorenaalinen syndrooma 3) paheneva enkefalopatia	6-8h hoitoja kunnes: 1) kliininen tila paranee 2) maksansiirto 3) tehohoidosta luovutaan	- Akuutti verenvuoto - Jos kontraindikaatio maksansiirrolle JA * Loppuvaiheen kirroosi (ei regeneraatiokapasiteettia) * Alkoholismi, toistuvia hoitoja/ei edellytyksiä abstinenssiin

sairaalassa hoidetusta 195:stä aikuispotilaasta, jotka saivat MARS-hoitoja vuosina 2001–2007 maksan toiminnan pettämisen vuoksi sekä 46 potilaan historiallisesta verrokkiryhmästä, jota hoidettiin samalla teho-osastolla vuosina 1995–2001 akuutin maksan vajaatoiminnan vuoksi.

MARS-hoitoa saaneiden akuuttia maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden 6 kuukauden eloonjääminen oli korkeampi (75 % vs. 61 %, $P=0,07$) ja maksansiirtojen määrä huomattavasti vähäisempi (29 % vs. 57 %, $P=0,001$) kuin historiallisilla verrokeilla. On kuitenkin huomattava, että viimeisen vuosikymmenen aikana akuuttiin maksan vajaatoimintaan johtavat syyt ovat muuttuneet siten, että potilaiden toipumisennuste on nyt lähtökohtaisestikin parempi kuin aiemmin (osatyö II). Myös kiireellisen maksansiirron saaneiden potilaiden vuoden eloonjääminen oli MARS-hoidetuilla potilaillamme huomattavasti korkeampi kuin muissa eurooppalaisissa maksansiirtokeskuksissa (92 % vs. 67–81%)^{24–26}. Osatyössä V todettiin, että tärkeimmät potilaan ennusteeseen vaikuttavat tekijät olivat maksan vajaatoimintaan johtanut syy sekä akuutissa maksan vajaatoiminnassa potilaiden tajunnan taso ja veren hyytymistekijöiden ja maksaentsyymien tasot ennen MARS-hoitoa. Mikäli potilaan ei katsota soveltuvan maksansiirtoon, loppuvaiheen maksakirroosia sairastavien potilaiden MARS-hoito ei tulostemme perusteella ole mielekästä erittäin huonon eloonjäämisennusteen vuoksi (n. 6 %).

MARS-hoito vaikuttaa poistavan tehokkaasti sekä albumiiniin sitoutuneita että vesiliukoisia myrkkyyä, joita kertyy potilaan elimistöön maksan vajaatoiminnan yhteydessä (osatyöt I, II ja V). Lisäksi MARS-hoidolla on suotuisa vaikutus potilaan tajunnan tasoon (osatyöt I, II, IV ja V) ja neurotoksisten/neuroinhibitoristen aminohappojen veripitoisuuksiin (osatyö I). Kokonaisuutena MARS-hoito vaikuttaa suotuisasti potilaan yleisvointiin siten, että tämä kykenee odottamaan pidempään oman maksan elpymistä tai sopivan maksasiirränäisen löytymistä. MARS-hoito on tulostemme perusteella kustannushyödyllisempää kuin maksan vajaatoiminnan paras mahdollinen perustehohoito (osatyö VI). Lisäksi ilmeni, että selvinneiden MARS-hoidettujen akuuttia maksan vajaatoimintaa sairastaneiden potilaiden elämänlaatu hoidon jälkeen oli samalla tasolla kuin keskimääräisellä suomalaisväestöllä, mikäli maksansiirrosta vältyttiin (osatyö VI).

Tulosten kliininen merkitys – ketä kannattaa hoitaa?

Akuutissa maksan vajaatoiminnassa MARS-hoidolla näyttäisi olevan suotuisa vaikutus sekä potilaiden eloonjäämiseen että surrogaattimarkkeihin; suurempi osa potilaista selviää nyt ilman maksansiirtoa kuin aiemmin. Akuuttien maksan vajaatoimintapotilaiden varhainen MARS-hoidon aloitus siis kannattaa! Toisaalta taas kroonista vajaatoimintaa poteville potilaille MARS:sta on apua lähinnä siltahoitona maksansiirtoa odotellessa sekä sellaisille potilaille, joiden omalla maksalla on vielä toivoa elpyä ilman siirtoa. Loppuvaiheen kirroosissa, jossa potilaan omalla maksalla ei ole regeneraatiokapasiteettia jäljellä, MARS-hoidosta ei ole hyötyä mikäli potilas on maksansiirron ulkopuolella.

Yhteenveto

Kokonaisuutena MARS-hoito vaikuttaa tehokkaalta ja turvalliselta hoitomuodolta erityisesti akuuttia maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilaille sekä valikoidulla joukolla kroonikkopotilaita. □

Väitöskirja ja osatyöt

Kantola Taru. A critical evaluation of the MARS treatment in Finland. <http://urn.fi/URN:ISBN:978-952-10-6015-1>. I Koivusalo AM, Teikari T, Höckerstedt K, Isoniemi H. Albumin dialysis has a favorable effect on amino acid profile in hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2008; 23: 387–98.

- II Kantola T, Koivusalo AM, 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.
- III Kantola T, Kantola T, Koivusalo AM, Höckerstedt K, Isoniemi H. Early molecular adsorbent recirculating system treatment of Amanita mushroom poisoning. *Ther Apher Dial* 2009; 3: 399–40.
- IV Koivusalo AM, Kantola T, Arola J, Höckerstedt K, Kairaluoma P, Isoniemi H. Is it possible to gain extra waiting time to liver transplantation in acute liver failure patients using albumin dialysis? *Ther Apher Dial* 2009; 13: 413–8. Erratum in: *Ther Apher Dial* 2009; 13: 556.
- V Kantola T, Koivusalo AM, Parmanen S, Höckerstedt K, Isoniemi H. Survival predicting factors in patients treated with molecular adsorbent recirculating system. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3015–24.
- VI Kantola T, Mäklin S, Koivusalo AM, Räsänen P, Rissanen A, Roine R, Sintonen H, Höckerstedt K, Isoniemi H. Cost-utility of molecular adsorbent recirculating system treatment in acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2227–34.

Kirjallisuusviitteet

1. Stange J, Mitzner S, Ramlow W, ym. A new procedure for the removal of protein bound drugs and toxins. *ASAIO J* 1993; 39: M621–5.
2. Stange J, Ramlow W, Mitzner S, Schmidt R, Klinkmann H. Dialysis against a recycled albumin solution enables the removal of albumin-bound toxins. *Artif Organs* 1993; 17: 809–13.

3. Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21: 240–52.
4. Brandsaeter B, Hockerstedt 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.
5. Abouna GM. Cross-circulation between man and baboon in hepatic coma. *Lancet* 1968; 2(7570): 729–30.
6. Burnell JM, Dawborn JK, Epstein RB, ym. Acute hepatic coma treated by cross-circulation or exchange transfusion. *N Engl J Med* 1967; 276: 935–43.
7. Ranek L, Hansen RI, Hilden M, ym. Pig liver perfusion in the treatment of acute hepatic failure. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1971; 9: 161–9.
8. Graw RG Jr, Buckner CD, Eisel R. Plasma exchange transfusion for hepatic coma. New technic. *Transfusion* 1970; 10: 26–32.
9. O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, ym. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1988; 94: 1186–92.
10. Demetriou AA, Brown RS Jr, Busuttill RW, ym. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004; 239:660–7; discussion 667–70.
11. McKenzie TJ, Lillegard JB, Nyberg SL. Artificial and bioartificial liver support. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 210–7.
12. Sgroi A, Serre-Beinier V, Morel P, Buhler L. What clinical alternatives to whole liver transplantation? Current status of artificial devices and hepatocyte transplantation. *Transplantation* 2009; 87: 457–66.
13. Sen S, Williams R, Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver* 2002; 22 Suppl 2: 5–13.
14. Kim WR, Brown RS, Jr, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the united states: Summary of a workshop. *Hepatology* 2002; 36: 227–42.
15. Hassanein TI, Tofteng F, Brown RS, Jr, ym. Randomized controlled study of extracorporeal albumin dialysis for hepatic encephalopathy in advanced cirrhosis. *Hepatology* 2007; 46: 1853–62.
16. Heemann U, Treichel U, Loock J, ym. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: A prospective, controlled study. *Hepatology* 2002; 36: 949–58.
17. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, ym. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000; 6: 277–86.
18. Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, ym. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: A randomized controlled study. *Liver Transpl* 2004; 10: 1109–19.
19. Stadlbauer V, Krisper P, Aigner R, ym. Effect of extracorporeal liver support by MARS and prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit Care* 2006; 10: R169.
20. Stadlbauer V, Krisper P, Beuers U, ym. Removal of bile acids by two different extracorporeal liver support systems in acute-on-chronic liver failure. *ASAIO J* 2007; 53: 187–93.
21. Camus C, Lavoue S, Gacouin A, ym. Molecular adsorbent recirculating system dialysis in patients with acute liver failure who are assessed for liver transplantation. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1817–25.
22. Schmidt LE, Tofteng F, Strauss GI, Larsen FS. Effect of treatment with the molecular adsorbents recirculating system on arterial amino acid levels and cerebral amino acid metabolism in patients with hepatic encephalopathy. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 974–80.
23. Steiner C, Mitzner S. Experiences with MARS liver support therapy in liver failure: Analysis of 176 patients of the international MARS registry. *Liver* 2002; 22 Suppl 2: 20–5.
24. Russo MW, Galanko JA, Shrestha R, Fried MW, Watkins P. Liver transplantation for acute liver failure from drug induced liver injury in the united states. *Liver Transpl* 2004; 10: 1018–23.
25. Scandiatransplant – a Nordic organ exchange organization [homepage on the Internet]. University Hospital Skejby in Aarhus, Denmark: Scandiatransplant. 2010 1.8.2010. Available from: www.scandiatransplant.org.
26. European liver transplant registry [homepage on the Internet]. The European Liver and Intestinal Transplant Association (ELITA). 2006 1.8.2010. Available from: www.ELTR.org.

Taru Kantola
taru.kantola[a]hus.fi