

Hyperbar iltbehandling af forgiftninger

Peter Jacobsen, Rasmus Carlsen & Niels Erik Ebbelhøj



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

Arbejds- og
Miljømedicinsk Afdeling
og Giftlinjen,
Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V05130279

Den dominerende toksikologiske anvendelse af hyperbar iltbehandling (HBO) er ved kulilte (CO)-forgiftning, hvor hovedformålet er at nedsætte risikoen for blivende skader i centralnervesystemet (CNS) [1, 2]. Dokumentationen af en gunstig effekt stammer især fra eksperimentelle studier, hvorimod en klinisk effekt af behandlingen er usikker [3].

De gældende retningslinjer for HBO er udgivet af Sundhedsstyrelsen i 1995 [4] (Tabel 1). Retningslinjerne mangler en tidsdimension og er inkonsistente, især fordi punktet om neurologiske symptomer i praksis altid vil udkonkurrere andre indikationer. Da der er tilkommet ny viden om forgiftningens patologi og om effekten af HBO, er der, som tidligere påpeget i Ugeskriftet [5], behov for en opdatering af retningslinjerne.

Nedenfor gennemgås eksperimentel og klinisk dokumentation af HBO til behandling af CO-forgiftning, og på grundlag af den samlede evidens fremsættes forslag til nye anbefalinger for behandlingen. Da HBO lejlighedsvis anvendes ved forgiftning med svovlbrinte og hydrogencyanid (HCN), er der også taget stilling til disse behandlinger, om end på et væsentligt spinklere grundlag end for CO-forgiftning.

PATOFYSIOLOGI

CO, hydrogensulfid (H₂S) og HCN dannes endogent. De to første, men ikke HCN, har kendte fysiologiske funktioner som signalmolekyler ved neurotransmission, kardonus og inflammation [6].

CO har flere toksikologiske mekanismer: Det bindes til hæmoglobin med mere end 200 gange iltens affinitet, og samtidig bindes ilt stærkere til frie bindingssteder. Herved nedsættes både transport og frigivelse af ilt til vævet med hypoksi som konsekvens. Øget blodtilførsel sikrer iltforsyningen, indtil kardiotoxicitet og kardilatation eventuelt forårsager hypotension og iskæmi, og hypoksi er næppe i sig selv afgørende [7].

Ca. 15% af CO findes ekstravasalt. Her er det især bundet til myoglobin, men også med vekslende affinitet til andre hæmproteiner – cytokromoxidase, nitrogenoxid (NO)-syntase m.fl. Ved lav iltension, høj CO- og formentlig høj NO-koncentration hæmmes cytokromoxidase og dermed cellernes iltstofs-kifte [8].

I eksperimentelle studier har man belyst flere dele af mekanismerne bag neurologiske sequelae af

CO-forgiftning. Reaktionen omfatter trombocyt-neutrofilaggregering, aktivering af neutrofile granulocytter, granulocyt-endoteladhæsion og dannelse af reaktive kvælstofforbindelser fulgt af perivaskulært oxidativt stress og lipidperoxidation [2, 9, 10]. Øget aktivitet af den eksitoriske neurotransmitter, glutamat, og immunologiske reaktioner mod *myelin basic protein* indgår i skademekanismen [2, 11].

Svovlbrinte og HCN har hæmning af cytokromoxidase som primær toksisk effekt. I modsætning til CO er hæmningen nonkompetitiv og rettet mod det oxiderede enzym. H₂S er samtidig substrat for enzymet og metaboliseres herved til sulfat [6].

KLINIK

Forgiftning med asfykianter medfører påvirkning af de mest iltkrævende organer, især CNS og hjertet. Ved forgiftning med CO er hovedpine, kvalme, svimmelhed, synsændring, gastrointestinale symptomer og koncentrationsbesvær lette forgiftningssymptomer. Med tiltagende forgiftning opstår der funktionsdyspnø, koordinations- og balanceproblemer, synkope, fokale neurologiske udfald, kramper, koma og hjertepåvirkning.

Efter en CO-forgiftning kan ses neurologiske sequelae fra lette kognitive problemer til svære neurologiske defekter, som kan opstå i forlængelse af den akutte forgiftning eller efter et symptomfattigt interval på flere uger. Ved billediagnostik ses der skader i den centrale hvide substans, basalganglier og globus pallidus. Tilstanden er delvis reversibel og er fundet hos 0-45% i populationer med forskellig forgiftnings-

TABEL 1

Sundhedsstyrelsens anbefalinger for brug af hyperbar iltbehandling ved kulilteforgiftning [4].

Patienter med carboxyhæmoglobinkoncentration > 25% efter 2 timers normobar iltbehandling
Patienter, der er bevidstløse
Patienter med neurologiske symptomer af enhver art bortset fra let hovedpine
Patienter med symptomer på kardial påvirkning (iskæmi, arytm, påvirket pumpefunktion)
Gravide



TABEL 2

Oversigt over randomiserede kliniske studier af hyperbar iltbehandling af kulilteforgiftning.

Reference	Metode	n	Inklusion			Intervention	Relativ risiko (95% KI)
			forgiftning	suicidium	tidsvindue		
[23]	RCT	343	CO	Nej	< 12 h	NBO/HBO	0,9 (0,6-1,5)
[23]	RCT	286	CO	Nej	< 12 h	HBO × 1/HBO × 2	1,1 (0,6-1,8)
[24]	RCT	65	CO + andet	Uvist	< 6 h	NBO/HBO	0,0 (0,0-0,7)
[25]	RCT	575	CO	Uvist	< 12 h	NBO/HBO	0,9 (0,6-1,3)
[26]	RCT + blindet	191	CO + andet	Ja	< 24 h	NBO/HBO	1,7 (0,8-4,0)
[27]	RCT + blindet	152	CO + andet	Ja	< 24 h	NBO/HBO	0,5 (0,2-0,9)
[28]	RCT	179	CO	Nej	< 12 h	NBO/HBO	1,1 (0,6-2,2)
[28]	RCT	206	CO	Nej	< 12 h	HBO × 1/HBO × 2	2,4 (1,2-4,7)
[3]	Metaanalyse	1.361	CO + andet	Ja	< 24 h	NBO/HBO	0,8 (0,5-1,1)

CO = kulilte; HBO = hyperbar iltbehandling; KI = konfidensinterval; NBO = normobar iltbehandling; RCT = randomiseret klinisk studie.

grad, risikofaktorer, tidspunkt for undersøgelse og mål for udfald. Bevidsthedstab, alder over 35 år og langtidsudsættelse anses for at være de væsentligste risikofaktorer, hvorimod carboxyhæmoglobin (COHb)-niveauet ikke har sikker prædiktiv værdi [2, 12, 13].

Arytmi, angina pectoris og nedsat pumpefunktion ses under den akutte forgiftning. Ekg og tropo-ninniveauet kan være påvirkede [14]. Blandt forgiftede med hjertepåvirkning er der efterfølgende observeret øget dødelighed af hjertesygdom [15].

Svovlbrinte og HCN er potente gifte med stejle dosis-effekt-kurver, og forgiftningen viser sig dramatisk i tilslutning til udsættelsen. For H₂S taler man om en *knock-down*-effekt med bevidsthedstab efter få inhalationer af koncentrationer på ca. 1.000 ppm. Ved afbrydelse af eksponeringen kan opvågning til normaltilstand ligeledes være brat. Karakteristiske effekter med stigende eksponering er lugtgener, øjen- og luftvejsirritation, lammelse af lugtesansen, lungeødem, CNS-depression og koma [16].

Ved cyanidforgiftning er synkope sjældent, mens langtrukket bevidsthedstab, kramper, hypotension og kredsløbssvigt er almindeligt. Takykardi og hypertension ses initialt. P-laktatniveauet korrelerer godt til cyanidkoncentrationen [17].

BEHANDLING AF CO-FORGIFTNING

Ud over opretholdelse af vitale funktioner er standardbehandlingen af CO-forgiftning ilt på maske uden genånding indtil symptomophør og COHb-koncentration < 5%. Samtidig tages der hånd om andre behandlingskrævende tilstande, f.eks. lungeskader efter røgudsættelse.

Ved HBO gives der ren ilt under 2-3 atmosfæres tryk. Foruden dykkersyge og gasemboli har indikatio-

ner for HBO været mangeartede, ofte med det formål at øge ilttilbuddet i marginalt forsynede områder [1].

HBO reducerer halveringstiden for COHb-koncentrationen til gennemsnitligt 20 minutter i forhold til ca. fem timer og en time ved henholdsvis 21% og 100% ilt og én atmosfære. Det høje ilttryk øger mængden af fysisk bundet ilt i blodet, så dette i sig selv kan sikre iltning af vævet. Standardmæssigt gives der 1-3 behandlinger, men på nogle centre behandler man, til de alvorlige symptomer forsvinder [1].

Eksperimentelt har HBO givet inden for 0-90 minutter efter eksponering for CO fremmet genopretningen af cytokromoxidaseaktiviteten, nedsat neutrofiladhæsionen til karvæggen samt reduceret lipidperoxideringen og de immunologiske skader [18-20]. En gunstig effekt på indlæring efter eksperimentel forgiftning er beskrevet, men den er ikke påvist konsistent [21, 22].

Klinisk kontrollerede forsøg

Seks randomiserede kliniske studier, hvor man har sammenlignet HBO og behandling med 100% ilt på maske, har gennemgået Cochranereview. I to studier fandt man en gavnlige effekt af HBO på neurologiske sequelae, mens fire ikke tydede på en effekt. I metaanalysen var oddsratio 0,78 (95% konfidens-interval: 0,54-1,12). Datamaterialet blev bedømt som værende heterogent, metodemæssigt mangelfuldt og med ringe samlet evidens [3].

Studierne var forskellige mht. forgiftningsgrad, andel af suicidier, blandingsforgiftning, behandlingsmodalitet, effektmål og opfølgingsgrad [23-28]. Alle studier havde en grænse for inklusion på mindre end 24 timer fra CO-udsættelse, fire havde tidsgrænser på 6-12 timer (Tabel 2).

To studier var gennemført dobbeltblindet med



Trykkammer til behandling af flere personer.

fingeret behandling af kontrolgruppen. I det ene var andelen af svært forgiftede, selvmordsforsøg og blandingsforgiftning høj (45-75%); bortfaldet ved undersøgelse af udfald en måned efter forgiftningen var over 50%. I dette studie fandt man ingen gavnlig effekt af HBO og en højere forekomst af abnorme testresultater hos HBO-behandlede umiddelbart efter behandlingen [26].

Det andet dobbeltblindede studie viste en statistisk sikker forskel i kognitive sequelae til HBO's fordel. Dette studie var metodemæssigt velgennemført og havde en høj opfølgingsrate. Overvægt af patienter med cerebellar dysfunktion ved inklusionen i gruppen, der blev behandlet med 100% ilt på maske, kunne dog tyde på selektionsbias [27]. Ydermere er effektmålet muligvis ændret mellem en præliminær og den endelige publikation [3].

Behandlingsregimer og antal behandlinger har varieret mellem de forskellige kontrollerede studier. I et studie blev effekten af én og to behandlinger med HBO sammenlignet hos bevidstløse patienter, her var udfaldet klart ringere med to end med én behandling [28].

Komplikationer i forbindelse med HBO omfatter tryktraume i mellemøret hos 1-7%. *Grand mal*-anfald er beskrevet ved HBO af CO-forgiftning hos < 1-15% af de behandlede, med stigende forekomst ved højere tryk [1, 29]. Trykpnemothorax er set under HBO efter genoplivning og spontan pneumothorax hos patienter med lungebullae. Påvirkning af luftveje og øjenskader har underordnet betydning ved de korte behandlingsforløb af forgiftninger [1].

FORGIFTNING MED ANDRE ASFYKSIANTER

HBO er i nogle kasuistikker tilskrevet en gunstig effekt på svovlbrinte- og cyanidforgiftning, oftest brugt

sammen med antidotet natriumnitrit [1]. Systematiske kliniske undersøgelser findes ikke. Eksperimentelt har HBO reduceret dødeligheden og fremmet det oxidative stofskifte ved dosering både før og umiddelbart efter forgiftning med svovlbrinte og cyanid. Det er foreslået, at HBO overvejes ved forgiftninger, hvor patienterne ikke responderer på anden behandling [1]. I Danmark anvendes hydroxocobalamin som et effektivt antidot mod cyanidforgiftning, mens der ikke findes egnede antidoter mod svovlbrinte, som i ikkeletale tilfælde oftest overstås hurtigt med eller uden sequelae, formentlig afhængigt af om der har været hypoksi/iskæmi.

SAMMENFATNING

Hensigten med HBO af forgiftninger er at hindre udvikling af neurologiske sequelae. For CO er flere af mekanismerne bag neurologiske sequelae belyst eksperimentelt, og en effekt af HBO over for nogle af processerne er dokumenteret. Resultaterne af kliniske kontrollerede studier har imidlertid været modstridende, og en effekt af HBO i klinisk praksis er endnu ikke overbevisende dokumenteret.

Forskellen mellem eksperimentelle og kliniske studier kan enten forklares ved, at de eksperimentelle effekter af HBO ikke er afgørende for sygdomsudviklingen eller ved metodemæssige svagheder i de kliniske studier, jf. Cochranereview [3]. Timing af behandlingen i forhold til de patologiske processer kan være en del af forklaringen; i eksperimentelle studier er HBO iværksat umiddelbart, mens man i de kliniske studier har opereret med tidsgrænser på op til 24 timer.

Cyanid- og svovlbrinteforgiftning er langt sjældnere end CO-forgiftning og adskiller sig toksikologisk fra CO-forgiftning. Der er kun beskeden eksperimentel støtte til en gunstig effekt af HBO tidligt i forløbet ved disse forgiftninger, og den kliniske dokumentation er alene nogle kasuistiske beskrivelser af forbedret tilstand efter HBO.

Evidensbaserede anbefalinger er ikke mulige at



FAKTABOKS

Resultaterne af eksperimentelle studier har indikeret, at hyperbar iltbehandling (HBO) modvirker neurologiske sequelae efter kulilteforgiftning.

I randomiserede kliniske studier har man ikke overbevisende påvist en effekt af HBO, men forsinkelse af behandlingen i klinisk praksis er en mulig forklaring.

Indtil der findes bedre evidens, anbefales det, at HBO forbeholdes moderat-svær kulilteforgiftning inden for en tidsgrænse på 12 timer.

Der er ikke dokumentation for en effekt af HBO på forgiftning med andre asfyksianter end kulilte.

give på det foreliggende grundlag, og anbefalingen kunne være, at HBO fremover kun sker som led kontrollerede studier med tilstrækkelig statistisk styrke til at påvise en behandlingseffekt inden for forskellige tidsrammer i de første 24 timer efter forgiftningen. Et grundlag for at fastlægge behandlingens timing, tryk, varighed og antallet af behandlinger kan eftersøges eksperimentelt. Da behandlingen er en etableret praksis, og Sundhedsstyrelsen har givet anbefalinger, er dette måske urealistisk. I stedet foreslås pragmatiske retningslinjer, som modificeres i takt med ny viden på området.

ANBEFALINGER

Ved CO-forgiftning med dokumenteret eksponering og et karakteristisk klinisk billede eller COHb-koncentration $\geq 5\%$ hos ikkerygere eller $\geq 10\%$ hos rygere anbefales behandling med 100% ilt indtil COHb-koncentrationen er under 5%, og symptomerne er svundet.

HBO gives inden for 12 timer efter eksponering, når der under forløbet har været klar neurologisk påvirkning med synkope, svækket bevidsthed, kramper, orienterings- eller koordinationsproblemer.

Ved forgiftning med andre kemiske asfyksianter som cyanid og svovlbrinte er data for begrænsede til anbefalinger. Behandling kan overvejes ved svær CNS-påvirkning eller kardial påvirkning, som ikke responderer på anden behandling.

KORRESPONDANCE: Peter Jacobsen, Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling og Gifflinjen, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV. E-mail: peter.jacobsen@regionh.dk

ANTAGET: 28. juni 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 12. august 2013

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Thom SR. Hyperbaric oxygen, antidotes in depth (A37). I: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA et al, red. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th edition. New York: McGraw-Hill, 2011.
2. Tomaszewski C. Carbon monoxide. I: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA et al, red. Goldfrank's toxicologic emergencies. 9th edition. New York: McGraw-Hill, 2011.
3. Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G et al. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;4:CD002041.
4. Sundhedsstyrelsen. Kulliteforgiftning – visitation og behandling, herunder hyperbar oxygen behandling. København: Sundhedsstyrelsen, 1995.
5. Sinding M, Friis-Møller N. Kulliteforgiftning. *Ugeskr Læger* 2009;171:1298-9.
6. Cooper CE, Brown GC. The inhibition of mitochondrial cytochrome oxidase by the gases carbon monoxide, nitric oxide, hydrogen cyanide and hydrogen sulfide: chemical mechanism and physiological significance. *J Bioenerg Biomembr* 2008;40:533-9.
7. Gorman D, Drewry A, Huang YL et al. The clinical toxicology of carbon monoxide. *Toxicology* 2003;187:25-38.
8. Koehler RC, Traystman R. Cerebrovascular effects of carbon monoxide. *Antioxid Redox Signal* 2002;4:279-90.
9. Thom SR, Bhopale VM, Han ST et al. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *Am J Crit Care Med* 2006;174:1239-48.
10. Thom RS, Fisher D, Zhang J et al. Neuronal nitric oxide synthase and N-methylaspartate neurons in experimental carbon monoxide poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;194:280-95.
11. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D et al. Delayed neuropathy after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *PNAS* 2004;101:13660-65.
12. Deschamps D, Géraud C, Julien H et al. Memory one month after acute carbon monoxide intoxication: a prospective study. *Occup Environ Med* 2003;60:212-6.
13. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:491-7.
14. Satran D, Henry CR, Adkinson C et al. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1513-6.
15. Henry CR, Satran D, Lindgren B et al. Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. *JAMA* 2006;295:398-402.
16. Guidotti TL. Hydrogen sulfide: advances in understanding human toxicity. *Int J Toxicol* 2010;29:569-81.
17. Baud FJ. Cyanide: critical issues in diagnosis and treatment. *Hum Exp Toxicol* 2007;26:191-201.
18. Brown SD, Piantadosi CA. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. *J Clin Invest* 1992;89:666-72.
19. Thom SR. Antagonism of carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation by hyperbaric oxygen. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990;105:340-4.
20. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D. Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;213:152-9.
21. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D. Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;213:152-9.
22. Gilmer B, Kilkenny J, tomaszewski C et al. Hyperbaric oxygen does not prevent neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning. *Acad Emerg Med* 2002;9:1-8.
23. Raphael JC, Elkharrat D, Jars-Guincestre MC et al. Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet* 1989;8660:414-9.
24. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II et al. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1995;25:474-80.
25. Mathieu D, Wattel F, Mathieu-Nolf M et al. Randomized prospective study comparing the effect of HBO versus 12 hours NBO in non-comatose CO-poisoned patients: results of the interim analysis. I: Marroni A, Oriani G, Wattel F et al. Proceedings of the international joint meeting on hyperbaric and underwater medicine. <http://hboevidence.unsw.wikispaces.net/Mathieu> (11. dec 2012).
26. Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS et al. Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomised controlled clinical trial. *MJA* 1999;170:203-10.
27. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *NEJM* 2002;347:1057-67.
28. Annane D, Hadda K, Gajdos P et al. Hyperbaric oxygen therapy for acute domestic carbon monoxide poisoning: two randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 2011;37:486-92.
29. Sanders RW, Katz KD, Suyama J et al. Seizure during hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide toxicity: a case series and five-year experience. *J Emerg Med* 2012;42:e69-e72.