



Jarno Jokelainen

LL, erikoislääkäri
EKSOTE, ALTEK
jarno.jokelainen@eksote.fi

Sedaatio endoskooppisessa retrogradisessa kolangiopankreatikografiassa

Jarno Jokelainen

Helsingin yliopisto 6.3.2020

Vastaväittäjä

Professor Ann Møller, Københavns Universitet, Danmark

Esitarkastajat

Dosentti Annika Takala, Valvira
Dosentti Juha Saarnio, Oulun yliopisto

Kustos

Professori Klaus Olkkola, Helsingin yliopisto

Tausta

► Endoskooppinen retrogradinen kolangiopankreatikografia (ERCP) on vaativa tähyystoimenpide, jolla voidaan saada tietoa haima- ja sappiteiden rakenteesta ja sairaustiloista. ERCP kuvattiin kirjallisuudessa

ensimmäisen kerran vuonna 1968 diagnostisena työkaluna papilla Vaterin ja haimatiehyen visualisointiin (1). Sittemmin ERCP:n indikaatiot ovat laajentuneet huomattavasti, ja nykyisin ERCP:tä käytetään muun muassa haima- ja sappitiekivien

poistoon, ahtautuneiden tiehyiden laajentamiseen ja stenttauksen, haiman pseudokystien hoitoon ja primaarin sklerosoivan kolangiitin diagnosointiin ja seurantaan. ERCP:n tarpeen arvioidaan nykyisin olevan noin 50–100/100 000 ihmistä/vuosi, ja tarve lisääntynee tekniikoiden kehittyessä (2,3).

ERCP aiheuttaa yleensä kohtalaisia tai voimakasta kipua ja epämu-kavuutta, minkä vuoksi sedaatiota tarvitaan helpottamaan potilaan oloa ja ylipäätään tekemään toimenpiteestä mahdollinen. Optimaalisesta sedaatiotavasta ei ole konsensusta, ja vaihtelu on laajaa lievästä opioidi-midatsolaami-sedaatiosta yleisanestesiaan (4-6).

ERCP:hen liittyy myös komplikaatioita. Komplikaatioita ilmenee noin 10 %:ssa tapauksista, mutta vaihtelee paljon tutkimuspopulaation ja ERCP:n tyyppin mukaan (7). Mortaliteetti on noin 0,2–0,5 %. Yleisimmät komplikaatiot ovat pankreatiitti, verenvuoto, suoliperforaatio, kolangiitti ja kardiorespiratoriset komplikaatiot. Harvinaisempia komplikaatioita ovat esimerkiksi maksa-absessit ja suolen kaasutäytön aiheuttamat

Väitöskirja

Sedation for Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography

Osatyöt

- I Jokelainen J, Udd M, Kylänpää L, Mustonen H, Halttunen J, Lindström O, Pöyhiä R. How patient-controlled sedation is adopted in clinical practice of sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography? A prospective study of 1196 cases. *Scand J Gastroenterol.* 2017 Feb;52(2):166-172.
- II Jokelainen J, Mustonen H, Kylänpää L, Udd M, Lindström O, Pöyhiä R. Assessment of sedation level for endoscopic retrograde cholangiopancreatography - a prospective validation study. *Scand J Gastroenterol.* 2018 Mar;53(3):370-375.
- III Jokelainen J, Ismail S, Kylänpää L, Udd M, Mustonen H, Lindström O, Pöyhiä R. Effect And Predictive Value Of Routine Preoperative Laboratory Testing For Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography. *Scand J Surg.* 2020 Jun;109(2):115-120.
- IV Jokelainen J, Belozerskikh A, Mustonen H, Udd M, Kylänpää L, Lindström O, Mazanikov M, Pöyhiä R. Doxapram as an additive to propofol sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a placebo-controlled, randomized, double-blinded study. *Surg Endosc.* 2020 Dec;34(12):5477-5483.

kaasuemboliat. Lisäksi sedaatioon liittyy hengityslamaa ja hypotensiota. Komplikaatioiden välttämiseksi on käytetty preoperatiivista testausta, mutta rutiininomaista testausta on viime vuosina kyseenalaistettu (8).

Tutkimusmenetelmät

Väitöskirja koostui neljästä osatyöstä. Ensimmäisessä verrattiin potilassäätöistä sedaatiota (PCS) anestesiaalääkärin annostelevaan sedaatioon (AAS) kaikilla aikuisilla ERCP-potilailla, joita hoidettiin yhden vuoden aikana Helsingin yliopistollisen sairaalan endoskopiayksikössä. PCS toteutettiin pumpulla, josta potilas nappia painamalla sai yhden annoksen sedaatioliuosta (propofoli 8 mg/ml, alfentanili 0,06 mg/ml, 1 ml). Prospektiivisessa observaatiotutkimuksessa kirjattiin käytetty sedaatiomenetelmä ja sedaatioon liittyvät komplikaatiot. Lisäksi selvitetiin PCS:n epäonnistumiseen liittyviä tekijöitä. ERCP-toimenpiteitä kertyi vuoden aikana 1196.

Kolmannessa osatyössä käytettiin samaa potilaskohorttia kuin ensimmäisessä osatyössä. Tässä tutkimuksessa pyrittiin selvittämään rutiininomaisen preoperatiivisen laboratoriotestauksen tehoa ERCP:n komplikaatioiden ennustamisessa.

Toisessa osatyössä selvitetiin, miten ERCP:n aikaisen sedaation syvyyttä voitaisiin arvioida. Tutkimuksessa verrattiin keskenään neljää sedaation arviointimenetelmää: bispectral index (BiS), modified Richmond Agitation/Sedation Scale (mRASS), modified Ramsay Sedation Scale (mRSS) ja modified Observer Assessment of Alertness and Sedation (mOAS). Tutkimukseen otettiin yhteensä 200 potilasta. Jokaiselta potilaalta kerättiin tiedot jokaisesta tutkittavasta sedaatioasteikosta. BiS valittiin referenssiasteikoksi sen objektiivisen luonteen vuoksi.

Neljännessä osatyössä tutkittiin doksapraamin tehoa estää syvän propofolisedaation aikaista hengityslamaa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Hengityslamaa arvioitiin hypoksemian ($SpO_2 < 90\%$) ja apnean (30 s) perusteella.

Tilastollisina menetelminä ensimmäisessä ja kolmannessa osatyössä käytettiin logistista regressioanalyysiä. Prediction probability Pk ja Spearmanin järjestyskorrelaatiokerroin määritettiin toisessa osatyössä näyttämään sedaation arviointimenetelmien suhteita. Monitasoisia ROC-käyriä käytettiin spesifisyyden ja sensitiivisyyden esittämiseen asteikkojen ja BiS:n välillä. Neljännessä osatyössä ryhmien eroja määritettiin Mann-Whitney U -testiä, Fisherin tarkkaa testiä ja mixed effects modellingia käyttäen.

Tulokset

PCS oli käytössä kolmessa ensimmäisessä osatyössä. PCS:n käyttö ilman anestesiologin interventiota onnistui 77 %:lla potilaista ensimmäisessä ja kolmannessa osatyössä, ja toisessa osatyössä se onnistui 81 %:lla potilaista. Onnistuneesti PCS:ää käyttäneet potilaat kuluttivat myös vähemmän propofolia kuin muilla menetelmillä sedatoidut potilaat ($p < 0,001$). Sedaatiosyvyys oli PCS-potilailla kevyempi ($p < 0,001$). PCS:n käytöllä ei ollut vaikutusta toimenpiteen keston. Potilaat ja endoskopicit olivat tyytyväisiä annettuun sedaatioon sedaatiotavasta riippumatta. Riskitekijöitä PCS:n epäonnistumiselle olivat toimenpiteen aikainen hypotensio (systolinen verenpaine < 90 mmHg), runsas sedaation tarve (PCS-liuoksen kulutus > 17 ml), pitkä toimenpide (> 23 min), syvä sedaatio (RASS ≤ -2). PCS-potilailla oli vähemmän kardiovaskulaarisia ongelmia ja hengityslamaa, kun PCS:n käyttö onnistui ilman anestesiologin interventiota. Kun kaikki PCS-yritykset huomioitiin, ei komplikaatioiden ilmaantuvuudessa ollut eroja. Hengityslaman ilmaantuvuus PCS:n yhteydessä oli 9,7 % ja hypotension ilmaantuvuus 5,7 %.

AAS suoritettiin joko anestesiologin annostelevana PCS-liuoksena PCS-pumpulla tai perinteisellä propofolisedaatiolla. Tilastollisesti merkitseviä eroja komplikaatioissa ei ollut. Hengityslaman ilmaantuvuus molemmilla menetelmillä oli 10,5 %. Hypotensiota tuli PCS-liuoksella 9,1 %:lle ja propofoli-infuusiolla 7,7 %:lle potilaista.

Kaikkia tutkittuja sedaatioasteikkoja voitiin käyttää luotettavasti sedaation syvyyden arviointiin. Kaikki kolme subjektiivista asteikkoa korreloivat tilastollisesti merkitsevästi BiS:n kanssa. Cronbachin alfa asteikoille oli 0,943 (95 % lower confidence limit 0,938). Subjektiiviset asteikot korreloivat toistensa kanssa voimakkaammin kuin BiS:n kanssa.

Laboratoriovastauksilla oli korrelaatiota joidenkin komplikaatioiden suhteen. Anemian todettiin suojaavan hengityslamalta (OR 0,26, $p < 0,001$), jos potilaalla ei ollut kardiovaskulaarisairautta. Hyponatremia miehillä (OR 3,66, $p < 0,001$) ja

Optimaalisesta sedaation muodosta ei ole yksimielisyyttä.

trombosytopenia (OR 1,87, $p = 0,025$) olivat riskitekijöitä hypotensiolle.

Doksapraami ei vähentänyt hengityslamaa neljännessä osatyössä. Doksapraami- ja plaseboryhmän välillä ei ollut tilastollisesti merkitseviä eroja. Apneaa esiintyi 20 kertaa 17 potilaalla plaseboryhmässä ja 15 kertaa 11 potilaalla doksapraamiryhmässä ($p = 0,18$). Hypoksemiaa esiintyi seitsemän kertaa viidellä potilaalla plaseboryhmässä ja 11 kertaa kahdeksalla potilaalla doksapraamiryhmässä ($p = 0,53$). Doksapraamilla ei ollut vaikutusta sedaatiosta toipumiseen tai potilaan tai endoskopicistin tyytyväisyyteen.

Johtopäätökset

PCS:n on todettu olevan ERCP:n yhteydessä toimiva sedaatiomenetelmä jo aiemmissa tutkimuksissa (9,10). Tämän väitöskirjan tutkimuk-

>>



Kuvassa vasemmalta oikealle ohjaaja Reino Pöyhiä, vastaväittäjä Ann Møller, väittelijä itse ja kustos Klaus Olkkola. Kuva Mervi Jokelainen, 2020.

set lisäävät näyttöä asiasta, mutta optimaalista sedaatiomenetelmää ERCP:n yhteydessä ei voitu todeta. PCS voi kuitenkin johtaa vähäisempään propofolin kulutukseen, ja siten säästöihin terveydenhuollossa.

Kansainvälisten suositusten mukaan sedaation syvyyttä toimenpiteiden aikana tulisi arvioida (11,12), mutta arviointimenetelmää ei ole määritelty. Kaikki tutkitut menetelmät antoivat luotettavaa tietoa sedaation syvyydestä, mutta BIS oli käyttökelpoisiin, sillä muut arviointimenetelmät vaativat kommunikaatiota potilaan kanssa. Potilaat kertoivat, että he olivat sopivassa sedaatiosyvyydessä, mutta havahtuivat, kun heiltä kysyttiin hereillä oloa.

Kolmas osatyö toi lisävahvistusta aiempiin suosituksiin (13,14), joiden mukaan rutiinomaisista preoperatiivisista laboratoriotesteistä tulisi luopua. Verikokeet eivät ennustaneet ERCP:stä johtuvia komplikaatioita. Hyponatremia ja trombositopenia olivat yhteydessä hypotensioon, mutta nämä löydökset liittyvät potilaan muuhun terveydentilaan, ja todennäköisesti kliininen arvio olisi verikokeita tehokkaampi keino

ennustaa hypotensiota. Siirtymällä potilaskohtaiseen harkintaan preoperatiivisessa testauksessa voisi olla mahdollista saavuttaa huomattavakin säästöjä pitkällä aikavälillä.

Doksapraami ei estänyt hengityslamaa neljännessä osatyössä. Käytetty doksapraamiannos oli melko pieni, joten jatkotutkimuksia suuremmalla annoksella voisi kokeilla. Toisaalta uudet tekniikat, kuten korkeavirtaus-happiviikset voivat ehkäistä jatkossa hypoksemiaa lääkkeitä tehokkaammin. ■

Viitteet

1. McCune WS, Shorb PE, Moscovitz H. Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report. *Ann Surg* 1968 May;167(5):752-756.
2. Coelho-Prabhu N, Shah ND, Van Houten H, Kamath PS, Baron TH. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography: utilisation and outcomes in a 10-year population-based cohort. *BMJ Open* 2013;3(5).
3. Gear MW, Dent NA, Colin-Jones DG, Lennard-Jones JH, Colley JR. Future needs for ERCP: incidence of conditions leading to bile duct obstruction and requirements for diagnostic and therapeutic biliary procedures. *Gut* 1990 Oct;31(10):1150-1155.
4. Garewal D, Powell S, Milan SJ, Nordmeyer J, Waikar P. Sedative techniques for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012 4;(6)-2012 Jun 13.

5. El-Sherif Y, Hunt J, Suddle A, Prater B, Reffitt D, Devlin J, et al. Day case 'treat and transfer' ERCP service under general anaesthesia. *Frontline gastroenterol* 2018 Oct;9(4):317-322.
6. Li S, Sheng G, Teng Y, Sun M. Systematic review of anaesthetic medication for ERCP based on a network meta-analysis. *Int J Surg* 2018 Mar;51:56-62.
7. ASGE Standards of Practice Committee, Anderson MA, Fisher L, Jain R, Evans JA, Appalaneni V, et al. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2012 Mar;75(3):467-473.
8. Pasha SF, Acosta R, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Eloubeidi MA, Fanelli R, et al. Routine laboratory testing before endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2014 7;80(1):28-33.
9. Mazanikov M, Udd M, Kylanpaa L, Mustonen H, Lindstrom O, Farkkila M, et al. A randomized comparison of target-controlled propofol infusion and patient-controlled sedation during ERCP. *Endoscopy* 2013 Nov;45(11):915-919.
10. Mazanikov M, Udd M, Kylanpaa L, Lindstrom O, Aho P, Halttunen J, et al. Patient-controlled sedation with propofol and remifentanyl for ERCP: a randomized, controlled study. *Gastrointest Endosc* 2011 Feb;73(2):260-266.
11. Hinkelbein J, Lamperti M, Akeson J, Santos J, Costa J, De Robertis E, et al. European Society of Anaesthesiology and European Board of Anaesthesiology guidelines for procedural sedation and analgesia in adults. *Eur J Anaesthesiol* 2018 01;35(1):6-24.
12. Dumonceau J, Riphaus A, Schreiber F, Vilmann P, Beilenhoff U, Aparicio JR, et al. Non-anesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates Guideline--Updated June 2015. *Endoscopy* 2015 Dec;47(12):1175-1189.
13. ASGE Standards of Practice Committee, Levy MJ, Anderson MA, Baron TH, Banerjee S, Dominitz JA, et al. Position statement on routine laboratory testing before endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2008 Nov;68(5):827-832.
14. Routine preoperative tests for elective surgery: © NICE (2016) Routine preoperative tests for elective surgery. *BJU Int* 2018 01;121(1):12-16.