

Tutkimus 2010: Tehohoito

Tehohoidon alalla on uskomattoman hienosti onnistuttu tekemään koko maan kattavaa yhteistyötä. Tiedon keruussa on osattu kehittää ja hyödyntää tehohoidon laatu-tietokantaa. Suomalaiset monikeskustutkimukset ovat nousseet pääkirjoitusten aiheiksi, ja lisää on tulossa (FINNSEPSIS, FINNALI, FINNRESUSCI, FINNAKI).

Hengitysvajaus: FINNALI-projekti

FINNALI-tutkimukseen seulottiin 25 Suomen teho-osaston hengitysvajauspotilaat 8 viikon ajalta v. 2007. Ventilaatiotuen tarve jatkui yli 6 tuntia 39 %:lla (958/2473) teho-osastoille tulevista, ja 65 % heistä selvisi hengissä yli vuoden¹⁻². Hengitysvajauksen hoito oli kustannusvaikuttavaa: kun sairaalahoidon kustannuksiksi laskettiin n. 21 000 € selviytynyttä potilasta kohden, laatu-painotetun elinvuoden (QALY) hinnaksi tuli n. 1400 €¹⁻². Koettu elämänlaatuindeksi (EQ-5D) vuoden kohdalla oli heikompi kuin ikä- ja sukupuolivakioidulla vertailuväestöllä, kuten odotettiin¹⁻².

Hengitysvajauspotilaista 96 %:lla havaittiin alhainen seerumin sinkkipitoisuus, mutta sinkkitaso ei ennustanut ventilaatiotuen tai tehohoidon kestoa eikä kuolleisuutta³. Plasman vapaan DNA:n pitoisuuteen yli 16 000 GE/ml ja B-tyypin natriureettisen peptidin N-terminaalisen propeptidin (NT-pro-BNP) pitoisuuteen yli 1765 pg/ml liittyi suurentunut kuolemanriski, mutta niitä ei arvioitu hyödyllisiksi yksilölliseen ennustearvioon⁴⁻⁵.

FINNSEPSIS-projekti

FINNSEPSIS-tutkimukseen seulottiin 24 Suomen teho-osaston vaikeaa sepsistä sairastavat potilaat 4 kk ajalta v. 2004–05⁶. Kaikista tehohoitajaksoista 11 % (472/4500) liittyi vaikeaan sepsikseen, ja 59 % potilaista selvisi hengissä yli vuoden⁶. FINNSEPSIKSEN tuloksia on esitetty 10 julkaisus-

sa vuodesta 2007 alkaen, ja mainitsen niistä tässä tuoreimmat.

Seerumin prokalsitoniini (PCT) ei ollut CRP:tä parempi merkkiaine vaikean sepsiksen ennustearviossa⁷. Reilu, yli 50 % PCT-lasku 72 h tunnissa ennakoiki parempaa ennustetta (sairaalakuolleisuus 12 % vs 30 %)⁷. Uudella, herkällä määritysmenettelmällä havaittiin sydänperäinen troponiinipäästö (hs-cTnT) kaikilla vaikeaa sepsistä sairastavilla potilailla⁸. Pitoisuus korreloiki verenkiertohäiriön vaikeuteen, muttei ylittänyt SAPS II -pisteytystä sairaalakuolleisuuden ennustamisessa⁸. FINNSEPSIS-aineiston jälkitarkastelussa havaittiin, että etenkin postoperatiivisten vaikeaa sepsistä sairastavien potilaiden sairaalakuolleisuus oli suurempi pienen paikkaluvun teho-osastoilla kuin suurissa yksiköissä⁹. Tulos herättää kysymyksen josko tämä potilasryhmä hyötyisi hoidon keskityksestä⁹.

Sepsiksen patofysiologiaa

Fii Gädtnäs ym. havaitsivat sepsispotilailla terveitä verrokkeja matalampia kollageeni I:n ja III:n propeptidien pitoisuuksia merkinä ihon kollageenisynteesin heikentymisestä¹⁰. Toipumisvaiheessa tuotanto näytti kiihtyneen 3.:een ja normalisoituneen 6. kuukauteen mennessä. Toisessa työssä havaittiin vaikeaa sepsistä sairastavien seerumissa ja ihon imurakkulanesteessä suurempia säikeisiä kollageeneja hajottavien matriksin metalloproteiinaasien 2 ja 8 pitoisuuksia kuin terveillä verrokeilla (N=44+15)¹¹.

Verenkiertovajaus

Eurooppalaisille teho-osastojen ylilääkäreille ($N=481$, 16 maata) v. 2009 lähetetyssä kyselyssä kartoitettiin septisen sokin hoitokäytäntöjä¹². Kyselyyn vastasi 49 %, mutta vain 30 %:lta tuli tilastotietoon soveltuva vastaus. Nesteiden, lääkkeiden ja monitoroinnin valinnoissa vaihtoehtoja löytyi, toisaalta näiden peruspalikoiden osalta ei ”gold standardia” ole vielä sementoitu. Hemodynaamiset tavoitteet olivat osin linjassa Surviving Sepsis -ohjeiston kanssa.

Australian ja Uuden-Seelannin tehohoitotutkijat analysoivat neljän yliopistosairaalan tehohoitorekisteristä 7155 potilaan laktaattimääritysten ($N=172\ 723$) yhteyttä ennusteeseen¹³. Kynnsarvoa 0,75 mmol/l suurempiin laktaattipitoisuuksiin liittyi suurentunut kuolemanriski, vaikkei normaalisti katsottu viitealue ylittynyt. Kirjoittajat ehdottavatkin viitearvojen uudelleenarviointia. Pohjoismaisessa monikeskustutkimuksessa peräsuolen laktaattipitoisuudella septisen sokin alkuvaiheessa ei ollut yhteyttä kuolleisuuteen ($N=130$)¹⁴.

Stephan Jakob ym. analysoivat vatsaontelon paineen (IAP) mittaustekniikkaa ($N=12$ possua) ja havaitsivat mm. että PEEP:n muutoksilla 0–10 mmHg ei ollut merkitystä¹⁵. Tero Martikaisen ym. aivokuoleman hypotensiivisen vaiheen koe-eläinmallissa ($N=15$ possua) havaittiin, että vaikka hypotensio korjaantui vasopressiinillä, hapentarjonta ja SMA:n virtaus samalla heikkeni¹⁶. Dopamiinilla painetavoitetta ei saavutettu, mutta näitä haittoja ei ilmennyt¹⁶.

Veri ja hyytymishäiriö

Jyrki Tenhunen on yhteistyössä roomalaisen tutkijaryhmän kanssa mallintanut Hb-tason yhteyttä hiilidioksidin kuljetukseen ja happo-emästasapainoon sepsiksessä ($N=240$)¹⁷. Tutkimus tuo kiinnostavasti esille hemoglobiinin kuljetuskapasiteetin roolia hyperkapniassa ja asidoosissa. Australian ja Uuden-Seelannin tehohoitoyhdistyksen (ANZIC) tutkijat kartoittivat 47 teho-osaston verensiirrot 5 viikon ajalta v. 2008¹⁸. Kansallisista verituohteen annon kynnysohjeista poikettiin vain 2 %:ssa punasolusiirroista (siirtoa edeltävä Hb keskimäärin 78 g/l), mutta verihitaleiden osalta 53 %:ssa ja jääplasmaan osalta 29 %:sta siirroista¹⁸.

Neljä suomalaista yliopistosairaala oli mukana lääketutkimuksessa, jossa analysoitiin aktivoitu proteiini C -infuusion vaikutusta proteiini C:n plasmapitoisuuteen vaikeassa sepsiksessä

($N=496$)¹⁹. Randomisoidussa tutkimusasetelmassa osoitettiin, että annoksella ja infuusion kestolla oli vaikutusta plasman proteiini C:n pitoisuuteen. Ville Pettilän ym. pilottitutkimuksessa ($N=16+16$) vaikean akuutin haimatulehduksen pohjalta elinvaurioihin ajautuneet potilaat eivät hyötäneet aktivoitu proteiini C -profylaksiasta²⁰.

Keskushermoston tila

Tadeusz Musialowiczin ym. työssä BIS-monitorointi osoittautui hyödylliseksi EEG:n purskevai-mentumaan tähtävään propofolianestesian seurannassa status epilepticus -potilailla ($N=10$; 192 EEG-tuntia)²¹. BIS-kynnysarvoon 30 liittyi purskevai-mentuma 99 %:n herkkyydellä ja 98 %:n spesifisyydellä.

Sikainfluenssa

Australian ja Uuden-Seelannin tehohoitoyhdistyksen tutkijat olivat syksyllä 2009 ensimmäisiä raportoimassa havaintoja sikainfluenssapandemias- ta. Myös lasten H1N1-influenssaan liittyvä teho- hoito Australian ja Uuden-Seelannin teho-osastoilla ($N=83$) eteläisen pallonpuoliskon talvena 2009 analysoitiin²². Puolella lapsista oli jokin perussairaus. Useimmilla (58 %) diagnosoitiin pneu- monia, ja 80 %:a kaikista tarvitsi ventilaattorihoi- toa. Aikuisiin verrattuna kuolleisuus oli pienempi, 7 % vs. 17 %.

Tehohoidon organisaatio

Pohjoismaisena yhteistyönä on rakennettu tutki- musrekisteri ”kansallisiin tehohoitorekistereihin” Norjassa, Ruotsissa ja Suomessa kirjatusta hoito- jaksosta v. 2006 ($N=53\ 305$)²³. Tehohoitajan me- diaani oli 1,6 pv ja teho-osastokuolleisuus 9 %. Potilaan kuolemaan päätyvien tehohoitajakso- jen kesto ei ollut pitkä: mediaani 1,3 pv Suomes- sa ja Ruotsissa ja 1,9 pv Norjassa. Tehohoitajan lyhytteen ennen kuolemaa liittyviä itsenäisiä teki- jöitä olivat ikä, tulo päivystyksenä, naissukupuoli ja maa.

Potilaiden kokemusta teho-osastosta ympäris- tönä on analysoitu 24 h DVD-tallennuksen ($N=4$) avulla kvalitatiivisessa tutkimusasetelmassa OYS:n teho-osastolla²⁴. Löydöksiä arvioitiin fyysisen, so- siaalisen ja symbolisen ympäristön näkökulmista.

Kustannusvaikuttavuusanalyysien laatu- painotettujen elinvuosien laskennassa on käytetty erilai- sia elämänlaatumittareita, joista 15D vaikutti EQ-

Taulukko 1. Tehohoitoon liittyviä väitöskirjoja 2010

Taru Kantola. **A critical evaluation of the MARS treatment in Finland.** 5.2.2010 Helsingin yliopisto. <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/22724/acritica.pdf?sequence=2> kts. Finnanest 2010; 43(4): 338–41

Lauri Ahvenjärvi. **Computed tomography in diagnostics and treatment decisions concerning multiple trauma and critically ill patients.** 16.4.2010 Oulun yliopisto. Acta Universitatis Ouluensis D 1048. <http://herkules oulu.fi/isbn9789514261497/isbn9789514261497.pdf>

Stepani Bendel. **Pituitary and adrenal response to critical illness.** 7.5.2010 Itä-Suomen Yliopisto. Publications of the University of Eastern Finland Health Sciences 32. http://epublications.uef.fi/pub/urn_isbn_978-952-61-0101-9/urn_isbn_978-952-61-0101-9.pdf

Katri Saukkonen. **Determinants of outcome in critically ill patients.** 21.5.2010 Helsingin yliopisto. <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/22524/determin.pdf?sequence=1>

Johanna Wennervirta. **Measurements of adequacy of anesthesia and level of consciousness during surgery and intensive care.** 29.5.2010 Helsingin yliopisto <https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/22753/measurem.pdf?sequence=1> kts. Finnanest 2010; 43(4): 342–4

Fiiia Gäddnäs. **Insights into healing response in severe sepsis from a connective tissue perspective.** 3.9.2010 Oulun yliopisto. Acta Universitatis Ouluensis Medica D1063. <http://herkules oulu.fi/isbn9789514262548/isbn9789514262548.pdf> kts. Finnanest 2010; 44(1): 38–40

5D:tä herkemältä HYKS Meilahden tehohoitoaineistossa ($N=929$) v. 2003–04²⁵. Taru Kantola ym. ovat laskeneet akuuttiin maksan vajaatoimintaan annetun MARS-hoidon jälkeisen laatupainotetun elinvuoden (QALY) hinnaksi n. 65 000 €²⁶. Tämä arvioitiin puolet halvemmaksi kuin perinteinen hoito historiallisilla verrokeilla²⁶. Elämänlaatua arvioitiin 15D-mittarilla²⁶.

Genetiikkaa

Hemioksygenaasi-1 (HO-1) suojaa soluja ja indusoituu elimistön stressitilanteissa. Katri Saukkonen ym. analysoi HO-1:n plasmapitoisuuden ja geneettisten polymorfismien yhteyttä monielinvaurion ilmaantuvuuteen ja tehohoitokuolleisuuteen ($N=244$)²⁷. HO-1 pitoisuuksilla ja tutkituilla polymorfioilla ei ollut yhteyttä kuolleisuuteen. Eräaseen HO-1 haplotyyppiin näytti liittyvän matalampi plasmapitoisuus ja alhaisempi monielinhäiriön määrä. □

Lähteet

1. Varpula T, Linko R, Pettilä V; FINNALI-tutkijaryhmä. Äkillisen hengitysvajauksen esiintyvyys, hoito ja ennuste Suomessa – FINNALI-tutkimus. *Duodecim* 2010; 126: 2239–46.
2. Linko R, Suojaranta-Ylinen R, Karlsson S, ym.; FINNALI study investigators. One-year mortality, quality of life and predicted life-time cost-utility in critically ill patients with acute respiratory failure. *Crit Care* 2010; 14: R60
3. Linko R, Karlsson S, Pettilä V ym.; FINNALI Study Group. Serum zinc in critically ill adult patients with acute respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 615–21.
4. Okkonen M, Lakkisto P, Korhonen AM, ym; FINNALI Study Group. Plasma cell-free DNA in patients needing mechanical ventilation. *Crit Care* 2011; 15: R196.
5. Okkonen M, Varpula M, Linko R, ym; FINNALI Study Group. N-terminal-pro-BNP in critically ill patients with acute respiratory

failure: a prospective cohort study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 749–57.

6. Karlsson S, Pettilä V, Ruokonen E; FINNSEPSIS-tutkimusryhmä. Vaikea sepsis tehohoitopotilailla Suomessa. *Suomen Lääkärilehti* 2006; 61: 3707–12
7. Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, ym; FINNSEPSIS Study Group. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2010; 14: R205
8. Røsjø H, Varpula M, Hagve TA, ym; FINNSEPSIS Study Group. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome. *Intensive Care Med* 2011; 37: 77–85
9. Reinikainen M, Karlsson S, Varpula T, ym. Are small hospitals with small intensive care units able to treat patients with severe sepsis? *Intensive Care Med* 2010; 36: 673–9
10. Gäddnäs FP, Koskela M, Koivukangas V, ym. Skin Collagen Synthesis Is Depressed in Patients with Severe Sepsis. *Anesth Analg* 2010; 111: 156–63
11. Gäddnäs FP, Sutinen MM, Koskela M, ym. Matrix-metalloproteinase-2, -8 and -9 in serum and skin blister fluid in patients with severe sepsis. *Crit Care* 2010; 14: R49
12. Torgersen C, Dünser MW, Schmittinger CA, ym. Current approach to the haemodynamic management of septic shock patients in European intensive care units: a cross-sectional, self-reported questionnaire-based survey. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28: 284–90 [Epub 17.10.2010]
13. Nichol AD, Egi M, Pettilä V, ym. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care* 2010; 14: R25
14. Ibsen M, Tenhunen J, Wiis J, ym. Lactate concentrations in the rectal lumen in patients in early septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 827–32
15. Jakob SM, Knuesel R, Tenhunen JJ, ym. Increasing abdominal pressure with and without PEEP: effects on intra-peritoneal, intra-organ and intra-vascular pressures. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 70
16. Martikainen TJ, Kurla J, Kärjä V, ym. Vasopressor agents after experimental brain death: effects of dopamine and vasopressin on vitality of the small gut. *Transplant Proc* 2010; 42: 2449–56
17. Chiarla C, Giovannini I, Giuliante F, ym. Significance of hemoglobin concentration in determining blood CO₂ binding capacity in critical illness. *Respir Physiol Neurobiol* 2010; 172: 32–6

18. Westbrook A, Pettilä V, Nichol A, ym.; Blood Observational Study Investigators of ANZICS-Clinical Trials Group. Transfusion practice and guidelines in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 2010; 36: 1138–46
19. Shorr AF, Janes JM, Artigas A, ym.; RESPOND investigators. Randomized trial evaluating serial protein C levels in severe sepsis patients treated with variable doses of drotrecogin alfa (activated). *Crit Care* 2010; 14: R229
20. Pettilä V, Kyhälä L, Kylänpää ML, ym. APCAP--activated protein C in acute pancreatitis: a double-blind randomized human pilot trial. *Crit Care* 2010; 14: R139
21. Musialowicz T, Mervaala E, Kälviäinen R, ym. Can BIS monitoring be used to assess the depth of propofol anesthesia in the treatment of refractory status epilepticus? *Epilepsia* 2010; 51: 1580–6
22. Yung M, Slater A, Festa M, ym; on behalf of the Australia New Zealand Intensive Care Influenza Investigators and the Paediatric Study Group the Clinical Trials Group of the Australia New Zealand Intensive Care Society. Pandemic H1N1 in Children Requiring Intensive Care in Australia and New Zealand During Winter 2009. *Pediatrics* 2010; 127: e156–63
23. Strand K, Walther SM, Reinikainen M, ym. Variations in the length of stay of intensive care unit nonsurvivors in three Scandinavian countries. *Crit Care* 2010; 14: R175
24. Meriläinen M, Kyngäs H, Ala-Kokko T. 24-hour intensive care: an observational study of an environment and events. *Intensive Crit Care Nurs* 2010; 26: 246–53
25. Vainiola T, Pettilä V, Roine RP, ym. Comparison of two utility instruments, the EQ-5D and the 15D, in the critical care setting. *Intensive Care Med* 2010; 36: 2090–3
26. Kantola T, Mäklin S, Koivusalo AM, ym. Cost-utility of molecular adsorbent recirculating system treatment in acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2227–34
27. Saukkonen K, Lakkisto P, Kaunisto MA, ym. Heme oxygenase 1 polymorphisms and plasma concentrations in critically ill patients. *Shock* 2010; 34: 558–64



Riina Jokela